

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina
PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA

Tesis Doctoral

**AORTOPATÍA SOBRE VÁLVULA
AÓRTICA BICÚSPIDE Y
TRICÚSPIDE: DIFERENCIAS E
IMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.**

Doctorando:
Francisco José Valera Martínez

Directores:
Jose Anastasio Montero Argudo
Luis Vicente Martínez-Dolz

Valencia, Junio de 2016

TESIS DOCTORAL

AORTOPATÍA SOBRE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE
Y TRICÚSPIDE: DIFERENCIAS E IMPLICACIONES
QUIRÚRGICAS.

Doctorando: Francisco José Valera Martínez

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: 00006 CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Valencia, Junio de 2016

D. Jose A. Montero Argudo, Doctor en Medicina, Director del Área de Enfermedades Cardiovasculares del Adulto y Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario y Politécnico de Valencia.

D. Luis Vicente Martínez Dolz, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario y Politécnico de Valencia.

CERTIFICAN

Que el Licenciado en Medicina D. Fco. José Valera Martínez ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia el trabajo titulado: **“Aortopatía sobre válvula aórtica bicúspide y tricúspide: diferencias e implicaciones quirúrgicas”**, que reúne los requisitos para su lectura y para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia, Junio de 2016.

Jose A. Montero Argudo

Luis Vicente Martínez Dolz

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero nombrar a mi jefe de Servicio durante mis años de formación, el **dr Jose María Caffarena Raggio**. El dr Caffarena me acogió con gran dedicación y amabilidad y me reafirmó en la idea de que mi decisión de elegir la especialidad de Cirugía Cardiovascular había sido finalmente un acierto. De él aprendí no sólo las bases de la disciplina, sino sobretodo el afán por el trabajo, siendo como era un trabajador infatigable, y también el especial carácter, templanza y rigor que un cirujano cardíaco debe poseer en su actividad profesional. Mi más sincero agradecimiento.

Tras la jubilación del dr Caffarena, el **dr Francisco García-Sánchez** ocupó la jefatura y bajo su dirección tuve la suerte de continuar mi formación y profundizar en las diferentes áreas de la especialidad, comenzando ya a sentir una especial atracción por la cirugía del aneurisma aórtico. Gracias también a él.

Mi agradecimiento a mis directores de Tesis: En el año 2006 comencé a trabajar bajo la dirección del **dr Jose A. Montero** y descubrí a un excelente profesional con una sana ambición que no conoce límites y cuyo único objetivo es trabajar para y por el paciente, mediante la construcción de un Servicio con un equipo de trabajo

unido, formado y superespecializado, incorporando todo el desarrollo tecnológico y las líneas de investigación que redunden en una asistencia de calidad a los pacientes con patología cardiovascular. Quiero agradecerle en especial que haya depositado en mí su confianza, además de su tutela, para poder desarrollar el programa de patología aórtica, siendo uno de sus frutos la presente Tesis. Por otro lado, mi profundo agradecimiento al **dr Luis Vicente Martínez-Dolz**, extraordinario cardiólogo y mejor amigo desde hace ya muchos años, por su rigor científico y analítico y por su incondicional disponibilidad. Ambos han sido de inestimable valor en la dirección y corrección del presente trabajo de Tesis.

Quiero dedicar unas palabras de agradecimiento a nuestros pacientes y a sus familias, por la confianza depositada en nuestro conocimiento y en nuestros recursos, a veces limitados, para aliviarlos de sus dolencias, y por la colaboración prestada en el estudio y seguimiento clínico y de imagen.

Finalmente, mi encarecida gratitud, afecto y fidelidad a mi esposa, María. Ella ha sufrido con coraje, soledad y elegancia las horas depositadas en este trabajo de investigación, que por otro lado han sido muchas. Sin tu apoyo y comprensión no habría tenido el

arrojo ni la actitud mental para llevar a cabo este proyecto. Gran parte del mérito por tanto es tuyo. Te quiero.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN GENERAL	17
1. LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	19
2. DISFUNCIÓN VALVULAR VAB, VALVULOPATÍA	24
3. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN VAB: ECOCARDIOGRAFÍA.....	27
4. AORTOPATÍA ASOCIADA A LA VAB, SÍNDROME DE AORTOPATÍA VAB	30
4.1. Diagnóstico: Dilatación patológica de aorta	33
4.2. VAB y aortopatía: Patrones de dilatación	38
4.3. Aortopatía en la VAB: Teorías genética y hemodinámica.....	43
5. INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: CAMBIOS EN LAS GUÍAS CLÍNICAS	51
6. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y BASES PARA EL TRABAJO DE TESIS	53
METODOLOGÍA	57
1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	59
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	59
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	60
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	61

5. DEFINICIÓN DE VARIABLES	62
5.1. Variables preoperatorias.....	62
5.2. Variables intraoperatorias	71
5.3. Variables postoperatorias	73
5.4. Variables de seguimiento.....	75
6. CRONOGRAMA: PROTOCOLO DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO IMAGENOLÓGICO	76
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	81
RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.....	87
1. RESULTADOS	89
1.1. Variables demográficas y antropométricas	89
1.2. Variables clínicas preoperatorias	90
1.3. Lesiones valvulares	91
1.4. Fenotipos VAB.....	94
1.5. Aortopatía	96
1.5.1. Diámetros e Índices aórticos.....	96
1.5.2. Patrones	97
1.5.3. Aortopatía: Edad, Sexo, HTA, OCFA y arcobovino	100

1.5.3.1. Edad	101
1.5.3.2. Sexo.....	104
1.5.3.3. HTA.....	105
1.5.3.4. OCFA.....	107
1.5.3.5. Arco Bovino	108
1.5.4. Influencia de la lesión valvular en la aortopatía	109
1.5.4.1. VAT	109
1.5.4.2. VAB.....	112
1.5.4.3. Diferencias en aortopatía entre VAT y VAB según la lesión valvular	115
1.5.5. Aortopatía y fenotipos VAB.....	116
1.5.5.1. Diámetros e Índices	116
1.5.5.2. Patrones	117
1.5.5.3. Diferencias en fenotipos VAB y aortopatía según la lesión valvular	120
1.5.6. Predictores de Aortopatía: Análisis multivariado	122
1.5.6.1. Grupo total	122
1.5.6.2. VAT	124
1.5.6.3. VAB.....	126
1.6. Resultados quirúrgicos	127
1.6.1. Procedimientos quirúrgicos.....	127

1.6.2. Cirugía sobre raíz aórtica.....	129
1.6.3. Cirugía sobre aorta ascendente.....	132
1.6.4. Cirugía sobre arco aórtico.....	136
1.6.5. Complicaciones postoperatorias	138
1.6.5.1. Reintervención por hemorragia.....	138
1.6.5.2. Mortalidad hospitalaria	141
1.6.6. Estudio anatomopatológico.....	146
1.7. Seguimiento.....	150
1.7.1. Mortalidad tardía.....	151
1.7.2. Situación clínica y eventos cardiovasculares	154
1.7.3. Reintervención en el seguimiento.....	155
1.7.4. Dilatación de aorta en el seguimiento.....	158
1.7.4.1. Dilatación de raíz	158
1.7.4.2. Dilatación de aorta ascendente post-aortoplastia	160
1.7.4.3. Dilatación de arco	162
2. DESARROLLO ARGUMENTAL. DISCUSIÓN.....	165
2.1. OBJETIVO 1: Diferencias clínicas y morfológicas en la aortopatía sobre VAT y VAB.....	166
2.1.1. Diferencias demográficas y clínicas.....	166
2.1.2. Valvulopatía y fenotipos VAB.....	167
2.1.3. Aortopatía	170

2.2. OBJETIVO 2: Estrategia y resultados quirúrgicos. Análisis
 histológico..... 182

2.2.1. Cirugía valvular, de raíz, aorta ascendente y arco 182

2.2.2. Mortalidad y complicaciones postoperatorias 189

2.2.3. Estudio histológico de pared aórtica: Pérdida de fibras
 elásticas..... 192

2.3. OBJETIVO 3: Seguimiento. Mortalidad tardía. Eventos
 cardiovasculares. Dilatación de aorta en el seguimiento 195

2.3.1. Mortalidad tardía y eventos cardiovasculares.
 Reintervención..... 195

2.3.2. Dilatación de aorta en el seguimiento 197

2.4. Limitaciones del estudio y perspectivas futuras.....203

CONCLUSIONES207

BIBLIOGRAFÍA.....215

TABLA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

VAT: Válvula aórtica tricúspide	HTA: Hipertensión arterial
VAB: Válvula aórtica bicúspide	OCFA: Obstrucción crónica al flujo aéreo
1 I-D: Tipo 1 con fusión izquierda y derecha	HTP: Hipertensión pulmonar
1 D-NC: Tipo 1 con fusión derecha y no coronariana	PAPs: Presión sistólica de arteria pulmonar
1 I-NC: Tipo 1 con fusión izquierda y no coronariana	FVI: Función de ventrículo izquierdo
VAB AP: VAB anteroposterior	FE: Fracción de eyección
VAB L: VAB lateral	ECG: Electrocardiograma
EAO: Estenosis aórtica	FA: Fibrilación auricular
IAo: Insuficiencia aórtica	ACV: Accidente cerebrovascular
DLAo: Doble lesión aórtica	iv.: intravenoso
Cols: Colaboradores	ppm: pulsaciones por minuto
ETT: Ecocardiograma transtorácico	UST: Unión sinotubular
ETE: Ecocardiograma transesofágico	CEC: Circulación extracorpórea
3D: Tridimensional	AV: Auriculoventricular
2D: Bidimensional	Gc: Gasto cardíaco
CardioRM: Resonancia magnética cardíaca	IMA: Infarto agudo de miocardio
TAC MD: Tomografía axial computarizada multidetector	BIA: Balón de contrapulsación aórtico
mmHg: milímetros de mercurio	ECMO: Oxigenación de membrana extracorpórea
cm ² : centímetros cuadrados	∅: Diámetro
mm: milímetros	DE: Desviación estándar

m ² : metro cuadrado	♂: Varón
TGFβR: Receptor beta del factor de crecimiento tumoral	♀: Mujer
ACTA-2: gen de la actina alfa 2 del músculo liso	SC: Superficie corporal
NOTCH1: gen del sistema NOTCH	IndAo: Índice aórtico
GATA5: gen de la proteína de unión GATA5	IndRaíz: Índice de raíz
MMP: Metaloproteasas	IndAsc: Índice de aorta ascendente
TIM: Inhibidores tisulares de metaloproteasas	IndArco: Índice de arco
4D: Tetradimensional	Cir: Cirugía
AVA: Área valvular aórtica	BPAC: Bypass coronario

INTRODUCCIÓN GENERAL

1. LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.

La válvula aórtica normal (tricúspide, VAT) está constituida por tres velos de similar tamaño separados por tres comisuras. La válvula aórtica bicúspide (VAB), por el contrario, está formada por dos velos más o menos asimétricos en cuanto a tamaño debido a la fusión de una de las comisuras y por tanto de los velos adyacentes, pudiendo existir un tendón fibroso o rafe en la zona de fusión. Dicha anomalía valvular es producto de una formación anómala de los velos durante la valvulogénesis. El resultado es una válvula constituida por dos velos de diferente tamaño, habitualmente con una raíz aórtica que tiene tres senos de Valsalva (Figura 1). Sólo en un 5% de casos se estima que los velos pueden ser simétricos, ocupando cada uno 180° de la circunferencia anular¹.

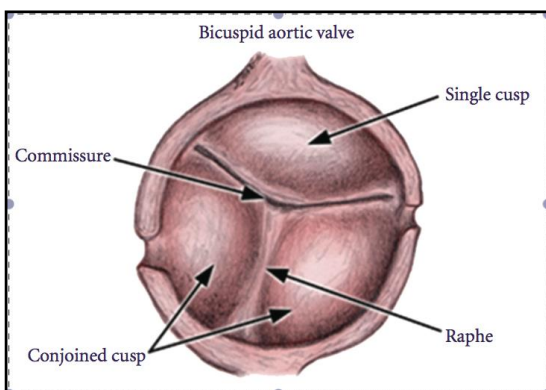


Fig.1. VAB.

La VAB es la cardiopatía congénita más frecuente, con una prevalencia en la población general estimada del 0,5-2% y con una distribución por sexos de 3:1 a favor de los varones². En general, se ha establecido una base genética para la VAB, con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, y se ha descrito hasta un 9% de prevalencia de VAB en familiares de primer orden de pacientes con VAB³, porcentaje que alcanza el 24% si hay más de un miembro de la familia afectado⁴.

Aunque conceptualmente la VAB pudiera parecer simple desde un punto de vista morfológico, lo cierto es que existe una gran variabilidad según sean los velos fusionados, la orientación de las comisuras verdaderas, el tipo de apertura y cierre valvular y la existencia o no de rafe, todo lo cual significa que teóricamente todas las combinaciones pueden darse en la práctica clínica y constituyen lo que se denomina fenotipos o patrones anatómicos de VAB. Dicha variabilidad precisa de una clasificación lo más simple y estandarizada posible a la hora de diseñar estudios que permitan extraer conclusiones válidas a partir de muestras homogéneas de pacientes, y esto precisamente ha venido siendo un problema en la inmensa cantidad de trabajos publicados sobre VAB en la última década. Los primeros intentos de clasificación resultaron excesivamente

20

complejos, con escasa aplicabilidad clínica y poca aceptación. En 2007, Sievers⁵ introdujo una clasificación con un criterio principal basado en el número de rafes de la válvula, un criterio secundario según la orientación espacial de los velos y de los rafes y todo ello en relación a la patología valvular o lesión observada en cada uno de los subtipos (Fig.2).

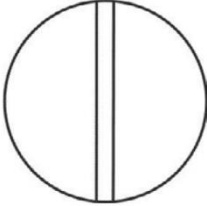

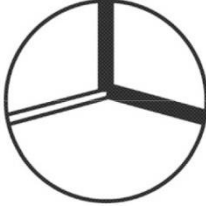






<u>main category:</u> number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2		
								
	21 (7)		269 (88)			14 (5)		
<u>1. subcategory:</u> spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4) 		ap 7 (2) 		L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 

Fig.2.VAB. Clasificación de Sievers/Schmidtke⁵.

Según la clasificación propuesta por Sievers, la VAB tipo 0 sería la denominada VAB “pura” con dos velos simétricos y sin rafe. Dicho tipo se dividiría a su vez en VAB tipo 0 de apertura lateral y VAB tipo 0 de apertura anteroposterior. La VAB tipo 1 estaría constituida por un rafe en la zona de fusión de los velos, y según fuesen los velos fusionados se subclasificaría en tipo 1 izquierdo-derecho (1 I-D) (por

fusión de los dos velos coronarios), tipo 1 derecho-no coronario (1 D-NC) y tipo 1 izquierdo-no coronario (1 I-NC). De los tres fenotipos de VAB tipo 1, el 1 I-D es con mucho el más frecuente (aproximadamente el 70%), tanto en la serie de Sievers como en prácticamente todas las series publicadas, un 20% correspondería al tipo 1 D-NC y cerca del 10% corresponde al tipo 0, siendo el tipo 1 I-NC un fenotipo extremadamente raro. Por último, la fusión de dos de las tres comisuras daría lugar a una VAB con 2 rafes, tipo 2, o también denominada válvula monocúspide. Esta clasificación y otras que han surgido posteriormente han intentado simplificar al máximo la terminología de forma que pudiera emplearse un lenguaje universal entre los diferentes especialistas y han permitido estratificar los pacientes y estudiar el comportamiento clínico y pronóstico de los diferentes fenotipos, que obviamente puede ser muy diferente entre ellos. Más recientemente algunos autores han tratado de simplificar aún más el problema caracterizando los fenotipos en base a la orientación de las comisuras y por tanto al modo de apertura valvular; según este nuevo sistema la VAB se clasificaría en VAB anteroposterior (VAB AP) que comprendería el tipo 1 I-D y el tipo 0 anteroposterior, y VAB lateral (VAB L) que comprendería los tipos 1 D-NC, 1 I-NC y 0 lateral⁶ (Figura 3).

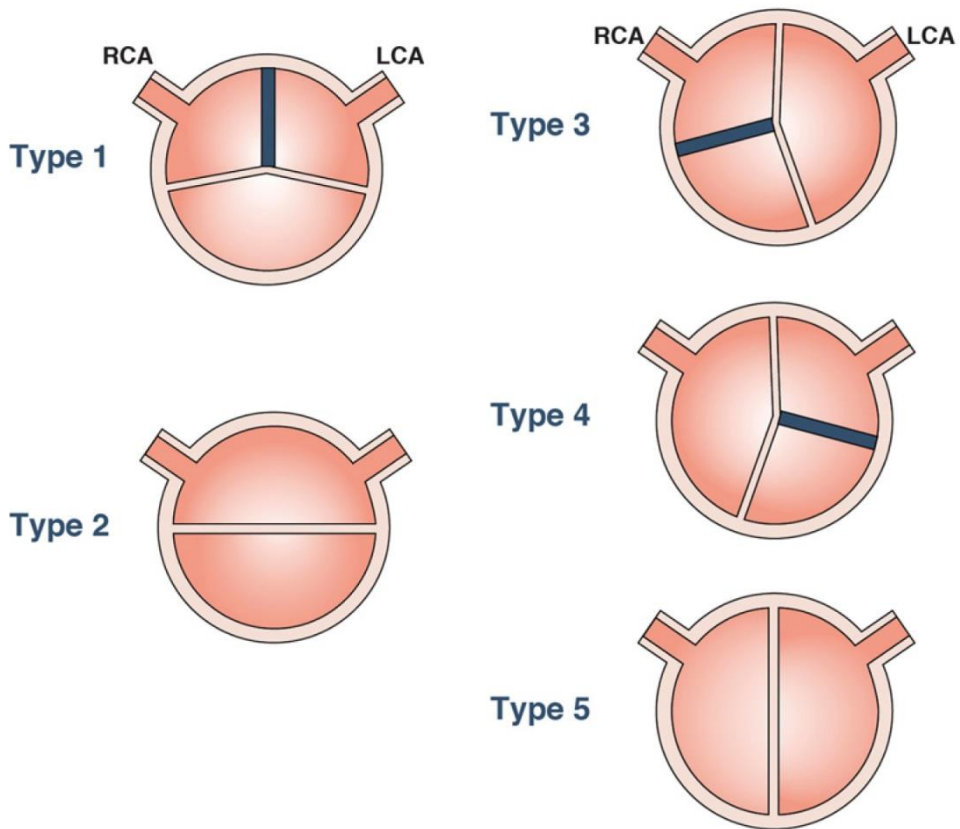


Fig. 3. VAB de apertura AP (tipos 1 y 2) y L (tipos 3, 4 y 5). De Kang JW et al⁶.

Esta clasificación, más simplificada, permite englobar prácticamente todos los fenotipos potenciales en sólo dos, ayuda en la identificación ecocardiográfica cuando la fusión de los velos no está clara, ya que la posición de los ostia coronarios es diferente en cada uno de los dos subtipos y además tiene sentido desde el punto de vista embriológico, dado que existe evidencia de que ambos tipos de

VAB tienen diferente origen embrionario y se forman en diferentes procesos de la valvulogénesis: la VAB AP sería el resultado de una anomalía de septación de la porción proximal del tracto de salida, probablemente por un comportamiento alterado de las células de la cresta neural; por el contrario, la VAB L se produciría en una etapa anterior de la embriogénesis, y vendría dada por una alteración de la transformación endotelio-mesenquimal mediada por óxido nítrico. Estas diferencias en la etiología de ambos fenotipos de VAB podrían traducir genotipos igualmente diferentes⁷.

2. DISFUNCIÓN VALVULAR VAB, VALVULOPATÍA.

La VAB puede ser diagnosticada en cualquier momento de la vida, desde el recién nacido hasta el anciano, y en circunstancias clínicas muy variables, desde pacientes asintomáticos con válvula normofuncionante hasta disfunción valvular severa con insuficiencia cardíaca. La endocarditis bacteriana es también una complicación posible que afecta aproximadamente al 2% de los pacientes con VAB⁸ y puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad.

Incluso aún con un funcionamiento normal (que puede ser determinado por ecocardiografía), los velos de la VAB presentan una excursión sistólica asimétrica con deformidad marcada en flexión,

estrés elevado en el área del afe, un patrón de flujo sistólico desigual y en definitiva un comportamiento estenótico⁹.

Existen diferencias muy importantes en la forma de presentación según la edad. Así, la VAB en la infancia suele asociar otras cardioangiopatías congénitas hasta en un 50% de los casos, como coartación de aorta, complejo de Shone, comunicación interventricular, y síndromes como el de Turner o el de Loeys-Dietz¹⁰; por el contrario, la mayoría de adultos se presentan con VAB aislada, en general disfuncionante, y como mucho asociada a aortopatía, como se verá después. También la edad influye en la forma de disfunción valvular: la VAB en la infancia suele ser asintomática pero puede presentarse con estenosis aórtica (EAo) o endocarditis, mientras que en adultos tiene un comportamiento bimodal: en jóvenes suele predominar la insuficiencia aórtica (IAo), siendo de nuevo la EAo la forma habitual de presentación en adultos más mayores, con un patrón de fibrosis y calcificación similar al de los pacientes con EAo sobre VAT.

La VAB disfuncionante es la causa más frecuente de recambio valvular aórtico por debajo de los 70 años¹¹. Muchos pacientes con VAB presentan disfunción endotelial e inflamación, con depósito de lipoproteínas, calcificación y osificación de los velos, contribuyendo la

deformidad valvular y el flujo turbulento a mayor fibrosis y calcificación, resultando en una EAo. Otros pacientes, en general más jóvenes, desarrollan una IAo secundaria a prolapso del velo común, y ocasionalmente también del velo no fusionado, pudiendo contribuir de igual modo la dilatación de la raíz aórtica o la unión sinotubular a la severidad de la regurgitación.

En un estudio sobre población asintomática con VAB normofuncionante en el momento del diagnóstico, el 24% de los pacientes requirió cirugía valvular aórtica a los 20 años de seguimiento¹². De hecho, estudios longitudinales han estimado que hasta el 20% de los pacientes con VAB requerirá cirugía valvular durante la vida¹¹. Esta cirugía, por otro lado, ocurre de media más de una década antes que en los pacientes con valvulopatía sobre VAT¹³.

Otro aspecto que ha sido ampliamente estudiado es la posible relación entre los diferentes fenotipos de VAB y la lesión valvular en el seguimiento, o dicho de otro modo, si la VAB tiene diferente forma de enfermar y disfuncionar según sea el tipo morfológico valvular. En niños y adolescentes la VAB L o 1 D-NC se asocia a mayor incidencia de valvulopatía en el sentido de estenosis o insuficiencia y necesidad de intervención temprana¹⁴, lo cual no se ha confirmado en adultos.

Beppu y cols. describieron mayor progresión de EAo en pacientes con

VAB tipo 1 I-D o AP¹⁵, mientras que otros estudios más recientes han encontrado mayor incidencia de EAo en la VAB L y de IAo en la VAB AP^{6,16} y en el trabajo de Calloway y cols. se describe mayor disfunción valvular en el fenotipo 1 D-NC en niños y 1 I-D en adultos¹⁷. Por último, otros autores no han encontrado ninguna asociación entre los diferentes fenotipos y la lesión valvular¹⁸. En definitiva, los resultados de todos estos estudios deben ser interpretados como hipótesis y no como evidencia, y sigue siendo un tema controvertido que precisa de mayor investigación.

3. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN VAB: ECOCARDIOGRAFÍA.

El diagnóstico de certeza sobre la morfología valvular (VAB frente a VAT), el fenotipo de VAB y la disfunción (válvula normofuncionante, EAo, IAo y doble lesión) es de vital importancia a la hora de diseñar estudios que permitan extraer conclusiones sobre estratificación de riesgo y valoración pronóstica. El patrón oro del diagnóstico es la ecocardiografía transtorácica (ETT), complementada con la ecocardiografía transesofágica (ETE) con imagen 3D en los casos dudosos. Se debe realizar la adquisición de imágenes 2D en eje corto paraesternal, tanto en sístole como en diástole; de este modo es fácil observar la típica apertura “en boca de

pez” de la VAB (Figura 4). En eje largo la válvula habitualmente tiene una línea de cierre excéntrica y se observa deformidad en cúpula de los velos. Para establecer el fenotipo en función de los velos fusionados la visualización de los ostia coronarios tiene utilidad, ya que se encontraran enfrentados en el velo común en la típica VAB tipo 1 I-D. Otro elemento útil es la orientación de las comisuras, según la cual se puede también identificar la VAB con fusión I-D y la VAB con fusión D-NC⁸ (Figura 5).

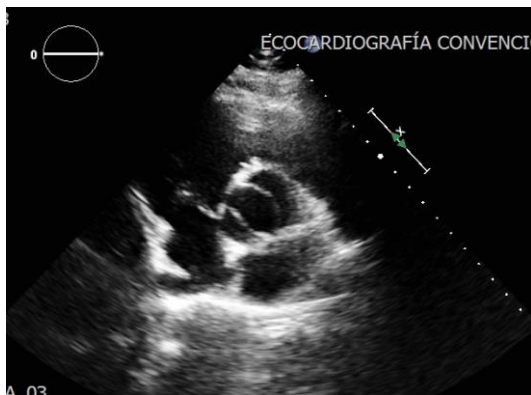


Fig. 4. VAB tipo 1 I-D con apertura “en boca de pez”.

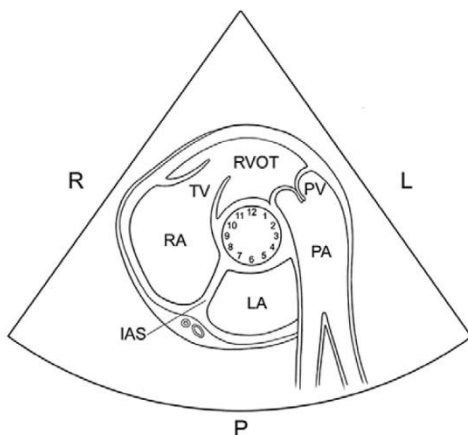


Fig. 5. Clasificación de VAB según posición de las comisuras (eje corto paraesternal): tipo 1 I-D con comisuras a 4-10, 5-11 ó 3-9 en el reloj, tipo 1 D-NC a 1-7 o 12-6, y tipo 1 I-NC a 2-8 (Ref.8).

La presencia o no de rafe puede ser en ocasiones difícil de establecer, sobretodo en los casos de válvulas calcificadas; en estos casos, generalmente con EAo severa, la ecocardiografía puede no ser concluyente y se debe recurrir a otras técnicas de imagen como la cardio resonancia (cardioRMN), la tomografía axial computarizada multidetector (TAC MD), o bien la confirmación “de visu” en el campo quirúrgico.

En lo que respecta a la función valvular, también la ETT y la ETE son el principal instrumento diagnóstico. El tipo y severidad de la valvulopatía, los diámetros y la función ventricular se establecen según las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹⁹⁻²¹: los gradientes se calculan usando la ecuación de Bernouilli y el área mediante la ecuación de continuidad. La estenosis se define como severa para gradiente pico > 50 mmHg o medio > 40 mmHg y/o área < 1 cm². La insuficiencia se clasifica en grados 0 a 4, siendo 0 ausente, 1 ligera, 2 moderada, 3 moderada-severa y 4 severa, y se calcula según el área de regurgitación por doppler color, la vena contracta, el tiempo de hemipresión, la densidad del jet y la reversión del flujo diastólico en aorta torácica descendente.

4. AORTOPATÍA ASOCIADA A LA VAB, SÍNDROME DE AORTOPATÍA VAB.

De todas las lesiones que se asocian a la VAB, sin duda la más frecuente y también la más importante es la dilatación de la aorta proximal, cuya incidencia varía entre el 30 y el 70% según la metodología empleada por las diferentes series consultadas. Abbott fue el primero en sugerir una asociación entre la VAB y los aneurismas de aorta ascendente en 1928²². La gran mayoría de los pacientes con VAB tienen dilatación de aorta a nivel de raíz o porción tubular y este hecho es independiente del grado de disfunción valvular e incluso podría progresar tras la corrección de la valvulopatía, como ha sido publicado previamente²³⁻²⁵. Esta aortopatía puede manifestarse desde muy temprano, como indica un estudio que demostró que el 74% de los pacientes pediátricos con VAB tienen una aorta ascendente con un z score > 2 veces el esperado por superficie corporal, y que además la dilatación progresa de forma más rápida cuanto mayor es el z score inicial²⁶. En este mismo trabajo se observó que dicha dilatación era mayor a mayor gradiente transvalvular, que no estaba asociada a la presencia de insuficiencia aórtica y no afectaba a la raíz, a diferencia de los pacientes con Marfan. Los niños con VAB tienen un incremento mayor en el tamaño aórtico que los

30

niños con VAT²³. Desde un punto de vista embriológico, se ha sugerido un origen común entre la bicuspidización de la válvula y la aortopatía; la morfogénesis valvular, de aorta e incluso de arteria pulmonar tienen un origen común desde células cardíacas de la cresta neural. Como ya se ha mencionado previamente, estudios en animales han demostrado una migración anómala de células de la cresta neural con la fusión de los velos izquierdo y derecho de la válvula aórtica⁷ y se postula un mecanismo similar en la alteración de la aorta ascendente e incluso de la arteria pulmonar. Aunque la incidencia de válvula pulmonar bicúspide es rara, y aún lo es más el aneurisma de arteria pulmonar, este origen embriológico común ha llevado a desaconsejar el uso del autoinjerto pulmonar (intervención de Ross) en pacientes con valvulopatía aórtica bicúspide. Se estima que un 20% de los pacientes con VAB acaban siendo intervenidos por aneurismas de aorta²⁷. Un 5% de pacientes con VAB normofuncionante en el momento del diagnóstico fue intervenido de aneurismas de aorta proximal a los 20 años de seguimiento, siendo un predictor independiente el diámetro de aorta ≥ 40 mm en el momento del diagnóstico¹². La importancia de la aortopatía asociada a VAB (actualmente denominada por algunos valvuloaortopatía) reside en el riesgo de rotura y disección aórtica que clásicamente se

ha descrito como complicaciones asociadas, riesgo que fue sobreestimado en los primeros estudios y que en la actualidad se reconoce mucho menor: En efecto, Larson y cols., en un estudio sobre una serie necrópsica, establecieron un riesgo 9-12 veces mayor de disección de aorta tipo A en pacientes con VAB²⁸; posteriormente se ha determinado que este riesgo es mucho más bajo, en torno a 0,03% por año, con un riesgo acumulado de 0,5% a 25 años de seguimiento²⁹; en el estudio comentado anteriormente sobre VAB normofuncionante en 212 pacientes, no se registró ninguna disección de aorta a los 20 años¹². El grupo de Toronto, sobre 642 pacientes con VAB y diferentes grados de disfunción, publicó una incidencia de disección del 2% a 10 años de seguimiento¹⁸, y un metaanálisis reciente concluye que el riesgo de complicaciones aórticas agudas es bajo en la práctica clínica actual³⁰. La disección de aorta por otra parte es un evento bastante raro en población pediátrica con VAB³¹. Algunas características a nivel histológico y molecular que se verán posteriormente en esta introducción han llevado a asumir similitudes entre la aortopatía de la VAB y la asociada al síndrome de Marfan. Sin embargo, características biomoleculares comunes no implican similar evolución clínica, como lo demuestra la escasa esperanza de vida debida a mortalidad por disección en los pacientes con Marfan que no

se someten a cirugía aórtica profiláctica, a diferencia de la VAB, cuya supervivencia es similar a la de la población general y los eventos aórticos, como ya se ha mencionado, son bastante raros. El registro internacional de disección aórtica, IRAD, mostró que el 50% de las disecciones en menores de 40 años ocurren en pacientes con Marfan, y sólo el 9% en pacientes con VAB³².

4.1. Diagnóstico: Dilatación patológica de aorta.

El diagnóstico preliminar de la dilatación de aorta proximal se puede establecer con ecocardiografía. En pacientes con buena ventana ultrasónica, la imagen en eje largo permite obtener medidas fiables del anillo aórtico basal, la raíz (senos de Valsalva), la unión sinotubular (UST) y la aorta ascendente. Sin embargo, la técnica de imagen de elección es la angiotomografía axial computarizada multicorte con sincronización electrocardiográfica y reconstrucción multiplanar (AngioTAC MD), que permite obtener planos sagital, coronal y axial de toda la aorta, desde el anillo valvular hasta el segmento abdominal. El plano sagital o parasagital y el coronal perpendiculares a la luz aórtica (doble oblicuidad) permiten establecer el plano axial (eje corto) real de la aorta, con la obtención del diámetro correcto en cada segmento³³ (Fig. 6 y 7).

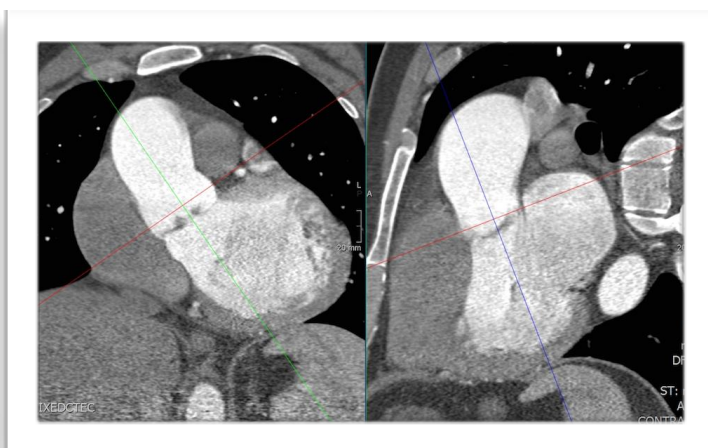
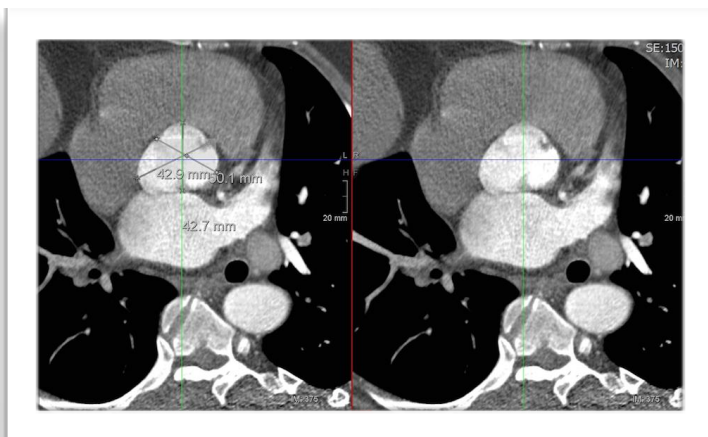


Fig. 6. TAC MD. Reconstrucción multiplanar. Medición de raíz aórtica.

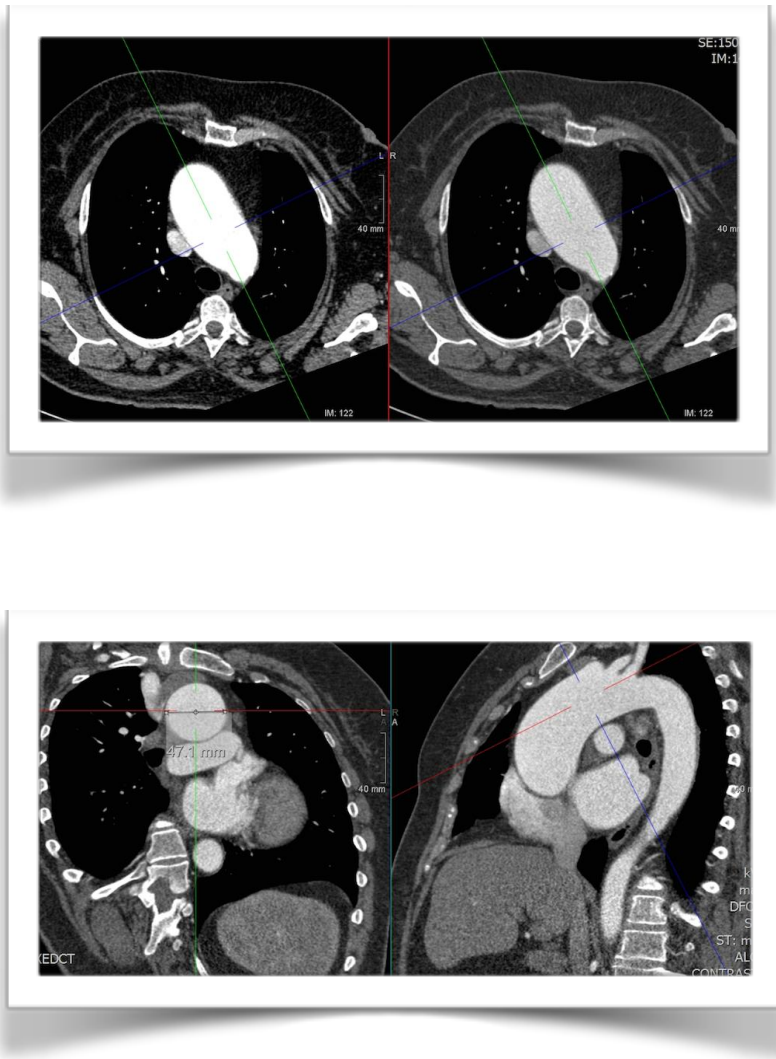


Fig. 7. TAC MD. Reconstrucción multiplanar. Medición del arco aórtico.

El criterio para establecer qué se considera aorta normal es difícil, ya que existen multitud de factores que influyen en mayor o menor medida en el diámetro de los diferentes segmentos, tales como la edad, el sexo, la superficie corporal y la presión arterial. En las últimas guías clínicas sobre enfermedades de la aorta de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2014³⁴ se define que los diámetros aórticos en adultos sanos no sobrepasan los 40 mm y disminuyen distalmente de forma gradual. Existe una progresión relacionada con la edad y el envejecimiento arterial (aumento de la relación colágeno/elastina junto a mayor rigidez y presión de pulso) que se estima en 0,9 mm en hombres y 0,7 mm en mujeres por cada década de la vida. En 1989, Roman y colaboradores³⁵ establecieron unas fórmulas basadas en ecocardiografía 2D para el cálculo de los diámetros máximos que se pueden considerar normales, y a partir de este trabajo han surgido muchos estudios sobre aortopatía en VAB. Así, Della Corte y cols³⁶ consideran dilatación patológica cuando el diámetro sobrepasa 2 desviaciones estándar la medida esperada, siendo el punto de corte los 38 mm y el mismo autor³⁷, utilizando el índice aórtico (diámetro en cm/superficie corporal en m²), considera patológico un índice superior a 2,1 cm/m². En un trabajo comparativo³⁸ entre aneurismas degenerativos, aneurismas asociados a VAB y a

Síndrome de Marfan, se consideró dilatación significativa para diámetros ≥ 37 mm. Mahadevia³⁹, en un estudio sobre flujos en cardioRM, coincide con las guías clínicas y establece dilatación patológica de aorta por encima de los 40 mm, y en el trabajo de Khoo y cols⁴⁰, basándose en medidas ecocardiográficas y en el estudio de Roman³⁵, se considera aorta dilatada para raíz ≥ 40 mm y aorta ascendente ≥ 38 mm. Más interesante quizá es el estudio de Wolak y cols⁴¹, sobre individuos en principio sanos y con bajo riesgo cardiovascular, en los que se realizan mediciones por angioTAC de aorta ascendente y descendente. Estos autores establecen un diámetro medio para aorta ascendente -a nivel de la arteria pulmonar- de 33 ± 4 mm, siendo el límite superior 41 mm, con ciertas variaciones asociadas a la edad, sexo y superficie corporal. El análisis sobre 3431 participantes del Framingham Heart Study⁴², también basado en angioTC, estableció un diámetro medio en aorta ascendente de 34,1 mm para ♂ y de 31,9 mm para ♀. Por último, recientemente se ha publicado un trabajo con “nomogramas aórticos” sobre individuos sin factores de riesgo cardiovascular basado en angio-resonancia (angioRM)⁴³, según el cual los diámetros a diferentes niveles serían: anillo aórtico $24,4 \pm 5,4$ mm en ♂ y $21 \pm 3,6$ mm en ♀; raíz $32,4 \pm 7,7$

en ♂ y $27,6 \pm 5,8$ en ♀; UST $25 \pm 7,4$ en ♂ y $21,8 \pm 5,4$ en ♀; aorta ascendente $26,7 \pm 7,7$ en ♂ y $25,5 \pm 7,4$ en ♀. Por tanto, a tenor de la bibliografía, podríamos concluir que el criterio de 40 mm o $2,1 \text{ cm/m}^2$ sería el límite más o menos de consenso para considerar como patológica la dilatación de aorta.

4.2. VAB y aortopatía: patrones de dilatación.

Como ya se ha mencionado, la aortopatía que caracteriza a la VAB se limita a la raíz y porción tubular de la aorta ascendente, con una afectación variable y bastante controvertida, como se discutirá después, del arco aórtico. La enfermedad no se extiende a la aorta torácica descendente; de hecho, la aorta torácica descendente de los pacientes con VAB tienen menor diámetro que la de los pacientes con VAT, aunque sin diferencias significativas⁴⁴. La afectación de raíz, aorta ascendente y arco en la VAB es muy variable, y se han establecido diferentes patrones o “clusters” cuya incidencia parece depender de múltiples factores, como tipo de lesión valvular, fenotipo VAB, edad, etc. En 2008, el grupo de Stanford⁴⁵ realizó un estudio mediante angioTAC o angioRMN en 64 pacientes con VAB y aortopatía. Según los resultados identificaron 4 patrones diferentes de dilatación: patrón I o afectación exclusiva de la raíz aórtica, patrón II o afectación limitada a la porción tubular, patrón III cuando la dilatación

afectaba a la porción tubular y al arco proximal y patrón IV o difuso, con dilatación desde la raíz hasta el arco. El 58% y el 73% de los pacientes en este estudio tenían afectación de raíz y arco aórtico, respectivamente, por lo que los autores recomiendan una estrategia agresiva en la corrección quirúrgica, con cirugía de arco en la mayoría de los pacientes. Estos resultados y las conclusiones que se derivan de ellos se deben valorar en relación a la muestra limitada (64 pacientes) y a la metodología empleada en el estudio, dado que los criterios para considerar dilatación en los diferentes sectores no se basaron en valores absolutos sino en un modelo de conglomerados jerarquizados estableciendo como referencia las diferencias con la aorta torácica descendente. El mismo grupo publicó posteriormente otro estudio con un tamaño muestral mayor y concluyó que el patrón I -dilatación de la raíz- podía subdividirse en 1a, con UST conservada, y 1b, con dilatación de la UST y por tanto en cierta medida también de la aorta ascendente⁴⁶. Kang y cols⁶ describen 3 patrones diferentes, que denominan tipos 1, 2 y 3, según haya afectación de raíz, aorta ascendente o difuso, respectivamente (Fig. 8). El tipo 1 (raíz) se observó en el 20,4% y el tipo 3 (con afectación de arco) en el 23,4% de los pacientes, siendo por tanto una afectación mucho menor que la encontrada por el grupo anterior. El trabajo de Mahadevia³⁹ sobre

flujos y aortopatía asociada a fenotipos de VAB distingue los mismos 3 patrones de aortopatía. En el estudio de Shin y cols¹⁶ se describen también 3 tipos, según esté afectada la raíz, la aorta ascendente, o ambas, siguiendo el criterio bastante extendido de 40 mm para considerar dilatación patológica. En este trabajo no se estudió la afectación de arco aórtico y el 44% de los pacientes tenían la raíz dilatada. Jackson y cols⁴⁷, en un estudio comparativo sobre pacientes con aneurismas sobre VAB y VAT intervenidos, observaron un diámetro significativamente menor de arco aórtico y aorta torácica descendente en los pacientes con VAB.



Fig. 8. Tipos de aortopatía (de Kang y cols)⁶.

En niños, los patrones de aortopatía más frecuentes suelen ser la afectación aislada de la porción tubular o la dilatación de raíz y aorta ascendente con pérdida de la UST⁴⁸. En un intento de caracterizar mejor los patrones de aortopatía y tratar de estratificar grupos de riesgo dentro de los pacientes con VAB, se ha estudiado la asociación entre lesión valvular y los fenotipos de VAB con la severidad de la dilatación y los segmentos afectados, con resultados también muy controvertidos. En general se sabe que la zona que con mayor frecuencia está afectada es la porción tubular^{36,38}, en un 60-70% de los aneurismas, con una alta tasa de progresión en adultos, entre 0,4 y 0,6 mm/año, independientemente de la morfología y la función valvular³⁸. Sin embargo, se ha descrito un patrón de afectación de raíz (25% de los casos) típicamente asociado a sexo masculino³⁸ y al fenotipo 1 I-D^{37,49,50}, mientras que el fenotipo 1 D-NC afectaría más a la porción tubular de aorta, siendo la EAo la lesión característica^{16,37,51}. Este patrón puede dilatar rápidamente, sobretodo si se asocia a insuficiencia valvular, y conllevar mayor riesgo de disección de aorta⁵². Por el contrario, el estudio de Miskowiec y cols.⁵³ establece que la VAB con fusión I-D se asocia a mayor diámetro de raíz y de aorta ascendente que la VAB con fusión D-NC, sin encontrar diferencias en la lesión valvular. Otros estudios no encuentran

asociación entre la lesión o morfología valvular y los diferentes patrones o clusters de aortopatía^{45,46}. Desde el punto de vista de la valvulopatía, se ha descrito mayor dilatación de raíz en los casos de IAo y de la porción tubular en la EAo, existiendo además asociación entre la dilatación de aorta y la edad^{24,54}. El fenotipo de VAB 1 D-NC, lateral o también llamado tipo 2 en otras clasificaciones ha mostrado mayor severidad de la aortopatía con afectación de raíz y extensión al arco aórtico^{6,39}, lo cual se ha relacionado con el patrón de flujo aórtico, como se discutirá en el siguiente apartado. Por lo tanto, también en este punto los resultados son muy variables y altamente dependientes del diseño de los diferentes estudios, con población más o menos seleccionada, en algunos casos con indicación quirúrgica y en otros no, con diferentes técnicas de imagen (ecocardiografía, angioTAC, angioRMN) y con valoración circunscrita sobretodo a la raíz y la aorta ascendente, con poca solidez en cuanto a la afectación de arco aórtico y basados en los dos tipos más frecuentes de VAB (1 I-D o AP y 1 D-NC o L).

4.3. Aortopatía en la VAB. Teorías genética y hemodinámica:

La VAB es una malformación congénita provocada por la fusión o falta de septación de dos velos aórticos durante la valvulogénesis. El modo de presentación tiene una gran heterogeneidad, desde casos esporádicos a patrones hereditarios complejos. En estudios familiares se ha demostrado un patrón de herencia autosómica dominante con escasa penetrancia, no explicado por un modelo mendeliano de gen único, por lo que se postula que hay múltiples genes implicados. La incidencia de VAB sobre familiares de primer orden de pacientes con VAB es unas 10 veces superior a la de la población normal⁵⁵. Este componente hereditario de la VAB, junto a la gran incidencia de aortopatía asociada ha establecido las bases para la **teoría genética** de la lesión aórtica. Por otro lado, la formación embrionaria de la válvula aórtica y de la aorta proximal y tronco pulmonar tienen un origen compartido en las células cardíacas de la cresta neural, constituyendo parte de las formaciones endocárdicas del tracto de salida y del tronco conal. Algunos autores han encontrado mayor diámetro en aorta proximal y en arteria pulmonar en pacientes con VAB con respecto a los pacientes con VAT⁵⁶, sugiriendo una clara limitación para el uso del autoinjerto pulmonar (operación de Ross) en

estos pacientes; además, estos mismos autores, estudiando familiares de primer orden de pacientes con VAB, demuestran un patrón genético sobre la aortopatía que se mantiene independientemente de la malformación valvular, sugiriendo que el componente hereditario que condiciona ambas lesiones podría ser diferente. Mediante estudio por ecocardiografía, se ha descrito una mayor incidencia de dilatación aórtica con menor distensibilidad y mayor rigidez en familiares de pacientes con VAB que en grupos control⁵⁷. Algunos casos de VAB constituyen parte de síndromes genéticos conocidos, así, más del 30% de pacientes con síndrome de Turner tiene VAB, y en estos casos hay mayor prevalencia de coartación de aorta, aneurismas y disecciones que en los casos de VAB esporádicos. Se ha asociado también la VAB a mutaciones en el gen $TGF\beta R$ como el síndrome de Loeys-Dietz (20% de los casos) y al aneurisma torácico familiar por mutación del gen ACTA-2. La VAB se asocia también a alteraciones congénitas del tracto de salida de ventrículo izquierdo, como corazón izquierdo hipoplásico, coartación de aorta y comunicación interventricular. Se ha descrito mayor incidencia de estas lesiones en familiares de primer orden de pacientes con VAB, sugiriendo mutaciones en los mismos genes⁵⁸. La asociación de la mutación en el gen NOTCH1 con VAB y calcificación

valvular ha sido consistentemente demostrada⁵⁹, así como el GATA5 (relacionado con VAB y aortopatía) en algunas familias. Mutaciones en el gen de la fibrilina 1 han sido descritas en casos esporádicos de VAB sin síndrome de Marfan⁶⁰, lo que ilustra aún más la heterogeneidad de la enfermedad. Pero quizá el argumento que con mayor solidez atribuye una causa genética a la aortopatía sobre VAB viene dado por los estudios que objetivan una evolución desfavorable en la historia natural de la enfermedad aórtica de los pacientes no tratados o con corrección exclusiva de la lesión valvular. Se ha descrito una progresión en la dilatación de aorta y mayor riesgo de complicaciones a pesar del remplazamiento valvular aórtico en pacientes con VAB²⁵; este riesgo es especialmente evidente en pacientes intervenidos por insuficiencia aórtica y raíz moderadamente dilatada en el momento de la cirugía⁶¹. Existen trabajos que describen progresión de la aortopatía incluso en ausencia de lesión valvular significativa⁶²⁻⁶⁴.

A nivel ultraestructural y molecular, la aortopatía de los pacientes con VAB presenta alteraciones en la capa media consistentes en fragmentación de fibras elásticas, incluso en estadios precoces de dilatación, así como pérdida de células musculares lisas y depósito de proteoglicanos (alteración descrita como degeneración

quística de la media y que en parte ha sido responsable de las similitudes que clásicamente han relacionado la VAB con el síndrome de Marfan). Una constante en la patología aneurismática es la falta de células inflamatorias en la pared aórtica, a diferencia de lo que ocurre en los aneurismas de otra etiología como la arteriosclerosis. La alteración histológica clásica de la aortopatía asociada a la VAB consistente en la pérdida de fibras elásticas se ha mostrado sobretodo en los casos de insuficiencia valvular, y en varios estudios dicha alteración fue mucho más severa que en los pacientes con aneurismas y estenosis sobre VAB^{65,66}. Resultados muy diferentes han sido los publicados por Heng y cols., los cuales, en un análisis histológico de muestras de pared aórtica de aneurismas sobre VAB y VAT, encontraron más pérdida de fibras elásticas y de células musculares lisas, mayor fibrosis y mayor arteriosclerosis en los pacientes con VAT, aunque los pacientes con VAT tenían más IAo y los pacientes con VAB más EAo, lo cual pudo influir en los resultados⁶⁷. La disregulación de la matriz de la capa media de la aorta en la VAB consiste en un desbalance entre la actividad proteolítica de algunas metaloproteasas (MMP) y sus inhibidores tisulares (TIMP's). Se han identificado diferentes MMP en tejido aórtico y en plasma de pacientes con aneurismas sobre VAB que son sustancialmente

diferentes a las de los pacientes con VAT. Se ha descrito un incremento de la MMP-2 (gelatinasa) en tejido aórtico de pacientes con VAB⁶⁸; esta proteasa degrada el colágeno tipo 4, la elastina y el colágeno fibrilar. Recientemente se ha asociado la actividad de la MMP-2 con una menor expresión del microRNA29a⁶⁹. Otros microRNA's han sido identificados en otros estudios. Ikonomidis y cols.⁷⁰ han detectado mayor actividad proteolítica global y de la MMP-9 y menor de la MMP-7, de la MMP-8 y de los inhibidores TIMP-1 y 4 que en aortas normales, y además han objetivado diferencias en los patrones de MMP y de TIMP's según el fenotipo valvular. Otras moléculas que podrían estar implicadas en las alteraciones de la pared serían la fibronectina, la tenascina y la laminina.

Paralelamente a la teoría genética de la aortopatía se estableció una línea de investigación que pretendía demostrar el efecto del flujo transvalvular sobre la pared aórtica, de forma que la distribución no axial del flujo turbulento impactaba sobre la raíz y la aorta ascendente, estableciendo fuerzas de estrés parietal y cizallamiento que serían en último término las responsables de las alteraciones biomoleculares y por tanto del remodelado patológico de la aorta. Dicha **teoría hemodinámica** tendría su fundamento en la especial configuración de los velos de la VAB, según la cual, la

movilidad de apertura del velo común está restringida, haciendo de la VAB una válvula morfológicamente estenótica que provoca un flujo transvalvular anómalo y que debido al estrés de los velos es más vulnerable a la calcificación y al fallo precoz⁹. Según este principio, la corrección valvular podría detener la progresión de la aortopatía al restablecer un “flujo transvalvular normal”, lo cual también ha sido descrito en multitud de trabajos^{54,71-73}. Desde un punto de vista de evolución del conocimiento, la teoría hemodinámica sobre la aortopatía de la VAB, inicialmente muy aceptada, fue parcialmente desestimada tras el desarrollo de los estudios sobre genética y patrones de herencia que han sido citados previamente, y esto tuvo su reflejo en las guías de manejo médico y tratamiento quirúrgico, como veremos en el siguiente punto. Sin embargo, recientes trabajos de dinámica de flujos, con el uso sobretodo de la cardiorresonancia 4-D (cardioRM 4-D), han impulsado de nuevo la idea de la importancia que tiene el patrón de flujo sanguíneo al ejercer distintas fuerzas sobre diferentes regiones de la pared aórtica. Independientemente de la lesión valvular, según sea la morfología y por tanto la apertura valvular, así será el patrón de flujo aórtico, el cual incidirá de forma más intensa en determinadas zonas de la pared aórtica, que serán las que soporten mayores fuerzas de cizallamiento, estímulo que se ha

demostrado puede influir en el remodelado de la matriz a través de cambios en la actividad de las metalomieloproteasas (MMP) y sus inhibidores (TIMP's). La cardioRM 4-D ha mostrado alteraciones en el estrés de cizallamiento parietal aórtico en la VAB⁷⁴. Un estudio reciente objetivó diferencias en el patrón de flujo aórtico entre VAT y los dos fenotipos más frecuentes de VAB (1 I-D y 1 D-NC), motivadas por diferentes ángulos de apertura valvular, y pudo establecer correlaciones con diferentes patrones de aortopatía; de este modo, se observó un mayor estrés de cizallamiento en los pacientes con VAB sobre VAT, distribuido sobre la pared anterior derecha en los casos de VAB tipo 1 I-D y sobre la pared posterior derecha en los casos de VAB tipo 1 D-NC, lo cual se asoció a mayor afectación de porción tubular en el primer fenotipo y a mayor dilatación de raíz y arco en el segundo³⁹. Stephens y cols.⁷⁵ también encuentran mayor estrés parietal sobre la curvatura mayor en los pacientes con VAB tipo 1 I-D sobre la VAB tipo 0 lateral tras cirugía de raíz con preservación valvular. Esta diferencia en la distribución de fuerzas tiene su correlato a nivel molecular. Se ha descrito una diferente actividad de determinadas MMP en la curvatura mayor o convexidad de la aorta ascendente con respecto a la curvatura menor o concavidad. La actividad de la MMP-2 se relaciona con menor concentración de

colágeno I y III y laminina en la convexidad de aorta ascendente, zona de máximo estrés en el fenotipo más frecuente de VAB (1 I-D)⁷⁶. Mohamed y cols.⁷⁷ describen diferentes patrones de MMP y TIMP's en diferentes regiones de aorta ascendente en pacientes con VAB y VAT.

En resumen, más allá de la predisposición genética a la dilatación de aorta, y teniendo en cuenta que más del 80% de pacientes no tienen un sustrato hereditario demostrable (se consideran casos esporádicos de VAB), parece evidente que la condición hemodinámica debe jugar un papel importante en la incidencia, progresión y extensión de la aortopatía, y hoy en día lo que parece más correcto es considerar que ambas teorías son complementarias más que excluyentes entre sí.

5. INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: CAMBIOS EN LAS GUÍAS CLÍNICAS.

En el año 2010, las guías de las sociedades americanas para diagnóstico y el manejo de las enfermedades de la aorta torácica⁷⁸, basándose en datos desfavorables de diferentes estudios (como el alto riesgo de disección aórtica) y cierto paralelismo con el síndrome de Marfan, probablemente por el auge de la teoría genética de la enfermedad, recomendaban cirugía electiva en pacientes con VAB y aorta proximal mayor de 5 cm, con un crecimiento de más de 5 mm/año (clase I, nivel de evidencia C) o con una relación entre el área aórtica en cm² y la altura en metros mayor de 10 (clase IIa, nivel de evidencia C). En los últimos años, la publicación de trabajos en los que se demuestra una diferencia clara entre la VAB y el síndrome de Marfan, con una evolución mucho más benigna de la aortopatía asociada a VAB, un riesgo de complicaciones aórticas bajo y bastante similar a la de pacientes no Marfan con VAT y una supervivencia tardía muy favorable ha llevado a una revisión probablemente mucho más razonable, restrictiva y realista de esta patología, que se ha plasmado en las nuevas guías que se publicaron en 2014, tanto por las sociedades científicas americanas como por las europeas^{34,79}, recomendando la cirugía para pacientes con dilatación mayor de 5,5

cm salvo que se cumplan determinados factores de riesgo (coartación de aorta, hipertensión, historia familiar de disección o crecimiento mayor de 3 mm/año), en cuyo caso se indica cirugía a partir de 5 cm (clase I, nivel C). En caso de que la valvulopatía aórtica u otra cardiopatía requiera de tratamiento quirúrgico, se recomienda cirugía sobre aorta si el diámetro es mayor de 4,5 cm. A pesar de la importancia y el reconocimiento que las guías tienen, la adhesión a ellas sigue siendo altamente variable, con algunos centros de excelencia recomendando una cirugía mucho más precoz y agresiva basada en sus buenos resultados⁸⁰. En lo que respecta a la extensión de la reparación, una vez más nos encontramos ante más interrogantes que respuestas. Algunos preconizan resección de la raíz aórtica de forma más o menos rutinaria dadas las alteraciones histológicas descritas en la aortopatía; sin embargo, datos derivados de estudios clínicos indican que la raíz aórtica raramente se dilata en el medio y largo plazo tras la cirugía⁸¹. Lo mismo ocurre con el arco aórtico: aunque el origen embrionario es en parte común al de la aorta ascendente (células de la cresta neural) y algunos autores como el grupo de Stanford establecen una afectación frecuente del arco en la aortopatía y por tanto preconizan extender la reparación a este segmento de aorta, estudios de seguimiento sobre amplio grupo de

pacientes sin cirugía de arco en la reparación inicial no han observado necesidad de reoperación por dilatación del arco aórtico⁸².

En resumen, probablemente aún hoy día no hay datos consistentes que recomienden una estrategia de tratamiento quirúrgico más agresiva, tanto en indicación como en extensión de la reparación, en la aortopatía asociada a VAB.

6. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y BASES PARA EL TRABAJO DE TESIS.

Tras la exhaustiva revisión bibliográfica y hasta que se disponga de marcadores biológicos y clínicos predictivos por medio de la investigación que se está llevando a cabo (probablemente en el campo de la biología molecular y genética y en técnicas morfofuncionales sobre propiedades físicas del flujo y de la pared aórtica), podemos concluir que el síndrome de valvuloaortopatía bicúspide sigue siendo una entidad muy poco conocida, con muchos interrogantes y alta variabilidad en el manejo médico-quirúrgico. El por qué un paciente con VAB puede presentarse en la infancia con una severa disfunción valvular, otro puede hacerlo en edad adulta con una valvulopatía y un aneurisma con escasa repercusión clínica y un tercero puede llegar a la octava década de su vida con una válvula

normal o mínimamente disfuncionante es algo bastante impredecible. Aunque parece correcto considerar que la tasa de disección y otras complicaciones aórticas en la VAB es baja, no tenemos aún las herramientas que permitan estratificar el riesgo para un manejo individualizado y mucho menos para sentar recomendaciones generales a toda la población con VAB. Ha quedado bastante claro que la influencia de la lesión y el fenotipo valvular en la aortopatía, en la progresión de la dilatación con/sin cirugía y en la afectación de regiones como la raíz y el arco arroja datos muy controvertidos y en el campo de la investigación clínica se necesita de más estudios con amplio tamaño muestral, con población comparable a pacientes con aneurismas sobre VAT y con una clasificación lo más exhaustiva y exacta posible de la lesión y la morfología valvular en relación a los diferentes patrones de dilatación aórtica.

En el Área de Enfermedades Cardiovasculares del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y en concreto en el Servicio de Cirugía Cardíaca, llevamos años en el desarrollo de una Unidad de Patología Aórtica en la que los pacientes con VAB representan aproximadamente el 30-40% de los casos que se remiten a cirugía electiva. El presente trabajo de Tesis es el producto de una inquietud generada por la escasa solidez de conocimiento basado en

54

la evidencia sobre el manejo del paciente con VAB. La importante preocupación surgida en el equipo médico en general, y en el doctorando en particular, sobre si se estaban haciendo las cosas bien en lo que respecta a esta patología, ha motivado el diseño del presente estudio prospectivo observacional y comparativo en los aneurismas sobre VAB y sobre VAT.

METODOLOGÍA

1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Estudio observacional prospectivo de cohortes.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población de estudio objeto del presente trabajo de tesis consiste en 350 pacientes con dilatación de aorta proximal (raíz, ascendente, arco) intervenidos consecutivamente en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2007 y 2015. Del total, 189 pacientes eran portadores de una válvula aórtica tricúspide (VAT) y 161 tenían una válvula aórtica bicúspide (VAB), constituyendo las cohortes poblacionales del estudio comparativo. En general los pacientes fueron remitidos a cirugía por criterios de indicación establecidos por la lesión valvular aórtica y/o el aneurisma de aorta proximal, de acuerdo a las guías de indicación quirúrgica establecidas en los últimos años^{34,79}. En el caso de la dilatación aórtica aislada, nuestro criterio de indicación ha variado acorde a las últimas guías publicadas en 2014³⁴, pasando en la actualidad a establecer el punto de corte de los 50 a los 55 mm de diámetro máximo, salvo que coexistan factores de riesgo asociados. Algunos pacientes sin valvulopatía aórtica ni

aneurisma con criterio de cirugía fueron intervenidos al presentar otras lesiones, fundamentalmente patología coronaria, que sí cumplían criterios de indicación, y en este caso se trató simultáneamente la dilatación de aorta. Los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva desde el momento de la intervención, recogiendo las variables preoperatorias e intraoperatorias en dicho momento y manteniendo el seguimiento clínico y de imagen a partir de entonces (ver cronograma del estudio, figura 12).

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión fueron:

- * Pacientes operados de forma electiva entre los años 2007 a 2015.
- * Pacientes con aorta proximal ≥ 40 mm o Índice aórtico $\geq 2,1$ cm/m² (criterio establecido para considerar dilatación de aorta).
- * Cirugía sobre aorta proximal (raíz, ascendente y/o arco) asociada o no a la cirugía valvular aórtica.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los únicos criterios de exclusión que se establecieron fueron los siguientes:

- * Cirugía urgente o emergente (por ejemplo, síndrome aórtico agudo), dado que en estos casos no fue posible el estudio preoperatorio completo de los pacientes, sobretodo en lo referente a la caracterización de la aortopatía previa.
- * Cirugía previa sobre la aorta proximal o la válvula aórtica. No se excluyeron los pacientes con cirugía previa de aorta torácica (p.e. coartación de aorta) o abdominal.
- * Endocarditis aguda valvular.
- * Síndrome de Marfan, conectivopatías y otros síndromes polimalformativos, así como el aneurisma torácico familiar.

No fue criterio de exclusión la necesidad de cirugía concomitante coronaria o de otro tipo asociada a la cirugía valvular aórtica y de aorta.

La figura 9 representa el volumen total de cirugía sobre aorta durante los años de estudio con los pacientes excluidos según los criterios comentados.

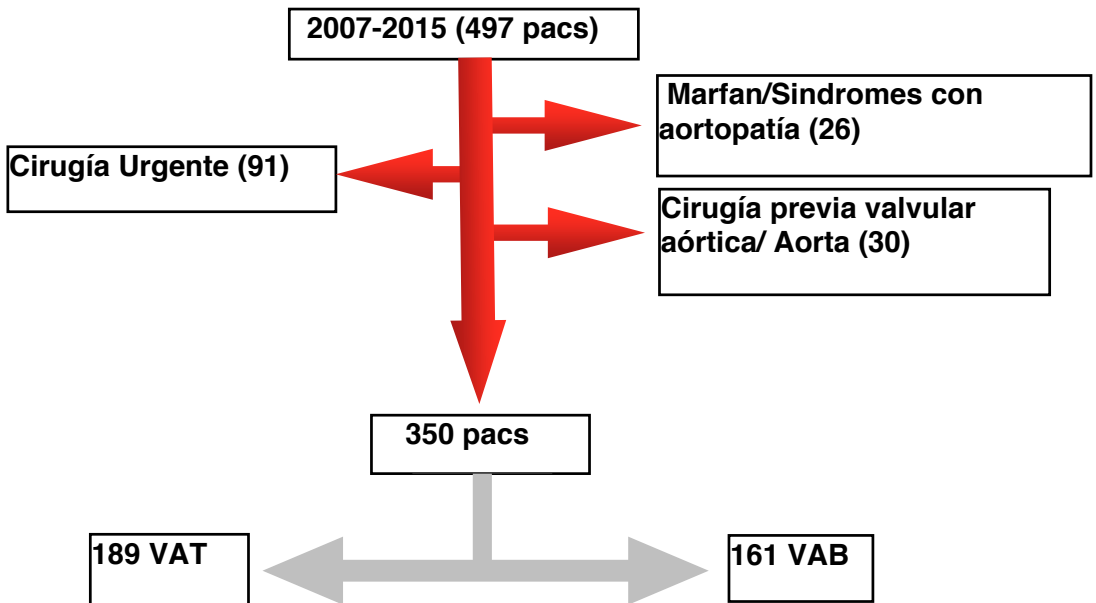


Fig. 9. Cirugía de aneurismas sobre aorta proximal entre 2007 y 2015.

5. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

5.1. VARIABLES PREOPERATORIAS:

* **VAT**: Válvula aórtica trifoliada, con tres velos y tres comisuras totalmente diferenciados, además de 3 senos de Valsalva (simétricos o no). En este caso las comisuras presentan una altura similar a nivel de la unión sinotubular y los ostia coronarios salen más o menos normoposicionados en el centro del seno correspondiente y a una altura media entre la base de inserción del velo y la unión sinotubular.

* **VAB**: Válvula aórtica bifoliada, formada por dos velos, uno de los cuales deriva de la fusión embrionaria de dos de los tres velos originales. Debido a dicha fusión, el tamaño de los velos resultantes suele ser asimétrico y la apertura en sístole origina la morfología típica en “boca de pez” observada en el eje corto en la ecocardiografía (fig.4). La zona de fusión de los velos puede tener un engrosamiento central o rafe, o bien carecer de él; y la comisura, de existir, es rudimentaria y se encuentra a una altura menor que la de las dos comisuras verdaderas. Del mismo modo, la raíz aórtica puede estar compuesta de dos únicos senos de Valsalva, aunque lo más frecuente es que existan tres de tamaño igualmente asimétrico. Los ostia coronarios suelen estar localizados en los senos correspondientes aunque su altura en el seno suele ser mayor que en la válvula aórtica tricúspide, encontrándose desplazados cranealmente. Finalmente, existen algunos casos de válvula bicúspide con fusión incompleta de los tres velos y una única comisura verdadera; dichas válvulas presentan por tanto dos rafe y constituyen la denominada válvula bicúspide tipo 2 de Sievers o válvula monocúspide, como se describe a continuación.

Fenotipos VAB:

Tipo 0: Denominada válvula bicúspide verdadera. Está constituida por 2 velos y 2 senos, orientados aproximadamente a 180 grados (simétricos), y carece de rafe.

Tipo 1: Válvula bicúspide con 2 velos, existiendo un engrosamiento o rafe en la zona de fusión de los velos, lo cual genera habitualmente una raíz aórtica con 3 senos. Los velos y los senos resultantes suelen ser asimétricos y la orientación de las comisuras puede ser cualquiera entre 120° (gran asimetría) y 180° (prácticamente simétricos). Dependiendo de los velos fusionados podemos subdividir esta categoría en los siguientes subtipos: tipo 1 I-D (el más frecuente), cuando la fusión se establece entre los velos coronario izquierdo y derecho; tipo 1 D-NC (el segundo más frecuente), constituido por la fusión de los velos derecho y no coronario; tipo 1 I-NC (muy raro), producido por la fusión entre el velo izquierdo y el no coronario.

Tipo 2: ya descrito, está constituido por la fusión completa de dos de las comisuras y por tanto presenta dos rafe, con apertura monocúspide de la válvula. Según sean las comisuras fusionadas existen diferentes subtipos, aunque la forma más frecuente de

presentación es la fusión o rafe entre los velos izquierdo y derecho y entre los velos derecho y no coronariano.

Tipo de apertura: Hace referencia al modo en que la válvula se abre en sístole, lo cual tiene importancia por el patrón de flujo transvalvular -y por tanto en aorta proximal- que se produce. Según este criterio, podemos diferenciar entre válvulas de apertura anteroposterior (AP), cuyo paradigma sería la válvula bicúspide con fusión I-D, y válvulas de apertura lateral (L), siendo el ejemplo la válvula con fusión D-NC.

* **Anillo aórtico** (basal) en mm e indexado: Medida del anillo a nivel de la unión ventrículo-aórtica (zona más basal de inserción de los velos), tanto en valor absoluto (mm) como ajustado a superficie corporal (cm/m^2). Dicho parámetro se midió por ecocardiografía (eje largo) y se confirmó intraoperatoriamente con el uso de tallos de Hegar.

* **Lesión valvular:** La lesión valvular junto con la morfología, fenotipo (VAB), función ventricular y otros parámetros se estudió mediante ecocardiografía transtorácica/transesofágica durante los 3 meses previos a la intervención (ver cronograma del estudio, fig. 12), con el uso de ecocardiógrafo Philips ie33 (sonda x5-1 y sonda de ETE 3D x7-2t).

Válvula normofuncionante: válvula aórtica sin lesión hemodinámicamente significativa valorada por ecocardiografía (gradiente pico menor de 20 mmHg, velocidad máxima < 2 m/s, área valvular aórtica normal e insuficiencia menor o igual a I (ligera).

Estenosis aórtica (EAo): válvula obstructiva valorada ecocardiográficamente por gradientes, AVA o ambos, y con insuficiencia menor o igual a I (ligera).

Insuficiencia aórtica (IAo): válvula aórtica sin gradientes significativos, AVA normal o aumentada y regurgitación mayor o igual a II (moderada).

Doble lesión aórtica (DLAo): Válvula con estenosis significativa e insuficiencia mayor o igual a II (moderada).

* **HTA:** Antecedentes clínicos de hipertensión y bajo tratamiento antihipertensivo.

* **OCFA:** Diagnóstico actual o pasado de OCFA, siempre asociado a toma crónica de broncodilatadores y/o esteroides (según criterio de Euroscore) o bien espirometría con resultado de obstrucción al menos moderada al flujo aéreo.

* **Insuficiencia renal preoperatoria:** Creatinina sérica basal igual o mayor de 1.6 mg/dl y a partir de 2011 según criterio de filtrado glomerular estimado (Euroscore II) menor a 85 ml.

* **Hipertensión pulmonar (HTP):** Presión arterial pulmonar sistólica mayor de 30 mmHg estimada por ecocardiografía (en los casos en que pudo medirse dicho parámetro). Se definió HTP severa cuando la PAPs fue mayor de 60 mmHg (Euroscore).

* **FVI:** Función de ventrículo izquierdo calculada por ecocardiografía. Se consideró normal si la FE era mayor del 50%, depresión moderada para FE entre 30-50% y severa cuando la FE era inferior a 30%.

* **Coronariopatía:** Pacientes con lesiones coronarias concomitantes, diagnosticadas por coronariografía, que requirieron de revascularización asociada, o bien pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización percutánea o quirúrgica previas.

* **Ritmo preoperatorio:** Ritmo cardíaco en ECG basal preoperatorio. Se diferenció entre ritmo sinusal, ritmo de marcapasos, fibrilación auricular y otros.

* **Fibrilación auricular (FA) preoperatoria:** Antecedentes clínicos de FA paroxística o permanente preoperatoria.

* **ACV preoperatorio:** Antecedentes de accidente cerebrovascular preoperatorio, definido como ictus con/sin secuelas por parámetros clínicos y de imagen.

* **NYHA pre:** Clase funcional de la NYHA previa a la intervención.

* **Euroscore logístico y Euroscore II:** Cálculo del score de riesgo de mortalidad hospitalaria con la calculadora Euroscore tipo I logístico y tipo II (www.euroscore.org/calcold.html; www.euroscore.org/calc.html).

* **Dilatación patológica de aorta** (raíz, ascendente, arco); **Diámetro, diámetro indexado (Índice aórtico):** Se realizó una medición por angioTAC multidetector sincronizado con ECG, con reconstrucción y doble oblicuidad, del diámetro máximo de la raíz aórtica, la aorta ascendente y el arco proximal en el origen del tronco arterial braquiocefálico. Se realizó el estudio en vacío y tras administración de contraste iv. Aquellos pacientes con disfunción renal preoperatoria fueron convenientemente preparados con fluidoterapia y administración de acetilcisteína oral previa a la realización de la prueba. De igual modo se empleó betabloqueantes para conseguir una frecuencia cardíaca menor a 70 ppm en los casos necesarios. La técnica se realizó con un aparato Philips Brilliance iCT Scanner de 256 detectores, con procesado de imágenes mediante software IntelliSpace Portal de Phillips (versión 6.0.3.02500). Dicha prueba de imagen se llevó a cabo en todos los casos durante los 3
68

meses previos a la fecha de la cirugía (cronograma de estudio, fig 12). Todos los diámetros se midieron en la zona de máxima dilatación en los tres niveles descritos (en la raíz se tomó en consideración el mayor diámetro de seno a comisura de las tres medidas tomadas); y se tomaron en valor absoluto (mm) y ajustados a superficie corporal (diámetro indexado o índices aórticos, en cm/m^2). Todos los pacientes tuvieron un diámetro absoluto en alguno de los 3 niveles igual o mayor de 40 mm (criterio establecido para considerar dilatación patológica de aorta).

Patrones de dilatación aórtica por diámetro y por diámetro indexado: Una vez tomadas las medidas, se consideró afectación de raíz, aorta ascendente y/o arco^{34,37} si el diámetro máximo en estos niveles era igual o mayor de 40 mm y del mismo modo si el índice (diámetro indexado) era igual o mayor de $2,1 \text{ cm}/\text{m}^2$. De acuerdo a estos criterios, se identificaron los siguientes patrones (Fig 10):

PATRÓN I: Afectación aislada de raíz aórtica (en mm o en índice). La UST, la porción tubular y el arco proximal no están dilatados.

PATRÓN II: Afectación aislada de la aorta tubular (en mm o en índice). En este caso la raíz está conservada y la UST y el arco proximal no están dilatados.

PATRÓN III: Afectación de raíz y aorta ascendente (en mm o en índice). La raíz, la UST y la porción tubular están dilatadas, siendo el arco proximal normal.

PATRÓN IV (DIFUSO): Afectación difusa de raíz, UST, ascendente y arco (en mm o en índice).

PATRÓN V: Afectación de porción tubular y de arco proximal (en mm o en índice). En este caso la raíz y la UST están conservadas.

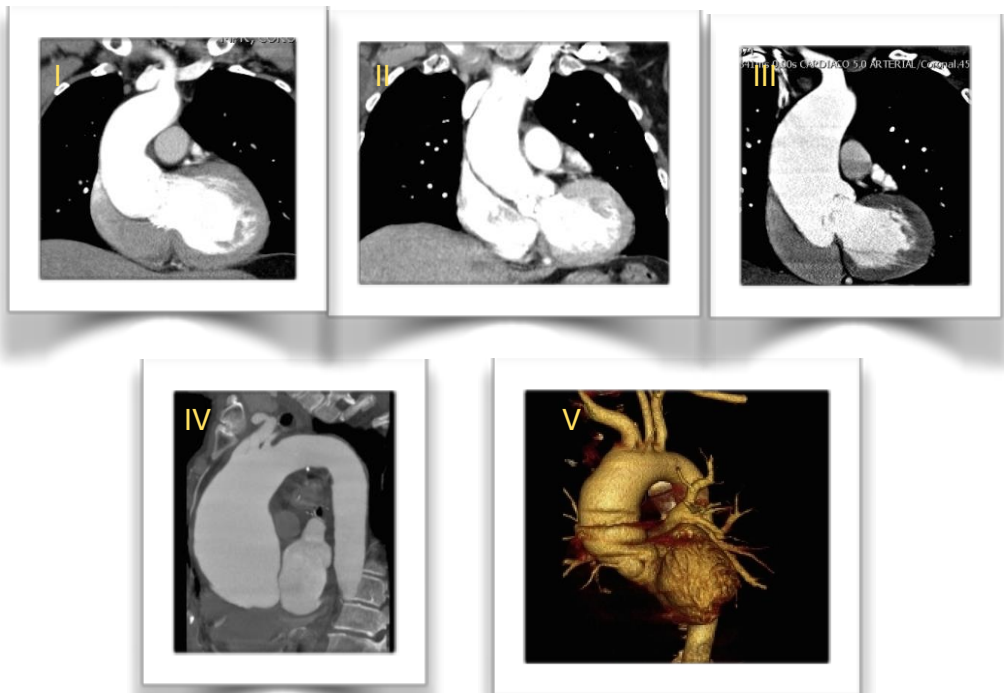


Fig. 10. Patrones de dilatación aórtica. I: Raíz; II: Tubular; III: Raíz y tubular; IV: Difuso; V: Tubular y arco.

* **Arco bovino:** El arco bovino (salida del tronco arterial braquiocefálico y la arteria carótida izquierda de un vaso común) se diagnosticó en todos los casos con angioTAC de aorta.

5.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS:

* **Reparación valvular:** Reparación de la válvula aórtica insuficiente con técnicas sobre el anillo y los velos valvulares.

* **Sustitución valvular por prótesis mecánica:** Reemplazamiento valvular con prótesis mecánica. Las prótesis empleadas fueron SJ y ATS fundamentalmente.

* **Sustitución valvular por prótesis biológica:** Reemplazamiento valvular por prótesis biológica. Se utilizaron Carpentier-Edwards Magna, Sorin mitroflow, SJ Trifecta y Medtronic mosaic principalmente.

* **Cirugía sobre raíz aórtica:** Resección con sustitución parcial o completa de la raíz.

Tipo de cirugía sobre raíz: Sustitución por conducto aortoavulvado mecánico o biológico (Bentall y BioBentall respectivamente), sustitución con preservación valvular (reimplante - David- y remodelado -Yacoub-) y sustitución de seno no coronario.

* **Cirugía sobre aorta ascendente:** Aortoplastia de reducción o sustitución por injerto vascular de dacron. **Técnica de aortoplastia:**

apertura longitudinal de la aorta con posterior resección de una lengüeta lateral de pared aórtica, realizando el cierre (aortorrafia) mediante sutura continua doble, reforzada ocasionalmente con tiras de teflon. No se asoció refuerzo externo (“wrapping”).

* **Cirugía sobre arco aórtico:** sustitución parcial de arco (hemiarco, reimplante de uno o dos troncos supraaórticos), total de arco (península, isla o injerto con ramas para los 3 troncos supraaórticos) y cierre de pseudoaneurisma de arco aórtico. Este procedimiento requirió en todos los casos parada circulatoria.

* **Temperatura mínima en CEC:** En grados centígrados, considerando hipotermia ligera (30 grados), moderada (25 grados) y profunda (20 grados o menos).

* **Tiempo de CEC:** Tiempo de circulación extracorpórea en minutos.

* **Tiempo de isquemia miocárdica:** Tiempo de pinzado aórtico en minutos.

* **Parada circulatoria:** Interrupción de la CEC para cirugía abierta de aorta ascendente distal o arco aórtico.

* **Tiempo de parada circulatoria:** Tiempo de interrupción de la CEC con ausencia de perfusión distal.

* **Tipo de protección cerebral:** Se consideró hipotermia profunda, perfusión cerebral selectiva por un tronco supraaórtico (unicarotídea) o por los dos (bicarotídea).

* **Cirugía asociada:** Procedimientos realizados además de la cirugía valvular aórtica y de aorta.

* **Revascularización coronaria asociada:** Realización de injertos o puentes aortocoronarios asociado a la cirugía valvular y/o de aorta.

5.3. VARIABLES POSTOPERATORIAS:

* **Mortalidad hospitalaria:** Exitus durante el postoperatorio y mientras continúa el ingreso hospitalario (incluso aunque se produzca más allá de 30 días de postoperatorio).

* **Hemorragia postoperatoria:** Sangrado con necesidad de revisión quirúrgica.

* **Marcapasos definitivo:** Bloqueo AV avanzado permanente que precisa de implante de marcapasos definitivo.

* **FA postoperatoria:** Fibrilación auricular de novo en el postoperatorio (no incluye la FA permanente ya presente en el preoperatorio).

* **Bajo Gc:** Disfunción ventricular izquierda, derecha o biventricular con necesidad de inotrópicos a dosis moderadas o altas

y/o confirmación ecocardiográfica.

* **IMA:** Aparición de ondas Q de nuevo en el ECG y/o alteraciones segmentarias en el ecocardiograma no presentes en el preoperatorio, así como elevación enzimática (Troponina T ultrasensible, CPK-MB) al menos 10 veces el valor basal.

* **BIA:** Necesidad de balón de contrapulsación aórtico.

* **ECMO:** Necesidad de soporte circulatorio con oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial.

* **Intubación prolongada:** Pacientes en ventilación mecánica durante más de 24 horas de postoperatorio.

* **Insuficiencia renal:** Aumento de creatinina más de 2 veces el valor basal o necesidad de hemodiálisis temporal o permanente.

* **ACV:** Déficit neurológico permanente de novo, confirmado por exploración clínica y técnica de imagen, habitualmente RMN cerebral.

* **Histopatología de pared Aórtica. Pérdida de fibras elásticas:** Durante los dos últimos años de estudio (junio de 2013 a junio de 2015) se contó con la colaboración del Departamento de Anatomía Patológica y se remitieron muestras de 90 pacientes consecutivos intervenidos en ese período, excluyendo los pacientes con aortoplastia como único procedimiento sobre aorta. Las muestras de aorta resecaadas durante la intervención fueron conservadas en

solución de formol y remitidas al Departamento de Anatomía Patológica para su análisis. Se realizó una tinción de hematoxilina-eosina y visión a microscopía óptica para valoración semicuantitativa de la fragmentación y pérdida de fibras elásticas.

5.4. VARIABLES DE SEGUIMIENTO:

* **Tiempo de seguimiento:** Tiempo desde la intervención hasta el último seguimiento en consulta externa o exitus tardío.

* **Clase funcional último seguimiento:** Situación funcional según clasificación de la NYHA.

* **Mortalidad tardía:** Número de exitus tras el alta hospitalaria y durante el seguimiento.

* **Mortalidad tardía de causa cardiovascular:** Número de muertes por infarto de miocardio (IMA), insuficiencia cardíaca, arritmias, o complicaciones valvulares aórticas (incluyendo mortalidad por reintervención de causa valvular). Incluye también la muerte súbita y las debidas a accidentes cerebrovasculares (ACV).

* **Mortalidad tardía de causa aórtica:** Muerte tardía por complicaciones aórticas (rotura, disección), incluyendo la mortalidad por reoperación aórtica.

* **Progresión de la dilatación aórtica** en mm y mm/año:

Diferencia en mm entre el \odot máximo preoperatorio y el de la última medición con la misma técnica de imagen (habitualmente angioTC MD), y tasa de dilatación anual en mm/año [$(\odot$ seguimiento - \odot preoperatorio)/ años de seguimiento]. Esta variable se estudió en los sectores no sustituidos en la cirugía (raíz/arco). En el caso de la aorta ascendente tratada mediante aortoplastia reductora la dilatación en el seguimiento se calculó a partir del \odot Aorta ascendente en el postoperatorio inmediato.

* **Reoperación de causa aórtica:** Nueva intervención en el seguimiento por complicaciones en aorta torácica, incluida raíz, arco y aorta torácica descendente.

6. CRONOGRAMA: PROTOCOLO DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO IMAGENOLÓGICO.

La figura 12 representa el diseño según la secuencia temporal de recogida de las diferentes variables y de la realización de las técnicas de imagen en el preoperatorio y en el seguimiento. En resumen, todos los pacientes remitidos a cirugía fueron sometidos a ecocardiografía y angioTC MD durante los 3 meses anteriores a la intervención. Se recabó información sobre todas las variables clínicas, datos antropométricos y factores de riesgo, así como la

caracterización de la valvulopatía, fenotipos valvulares (VAB) y examen de aorta torácica con clasificación de los diferentes patrones de aortopatía. En los pocos casos en los que los datos ecocardiográficos acerca de la morfología valvular fueron dudosos (válvulas muy calcificadas), se estableció la confirmación definitiva con la inspección en quirófano. En algunos pacientes se completó el estudio de imagen preoperatorio mediante confirmación morfológica de la VAB con cardioRM, aunque esto no fue sistemáticamente empleado. El fenotipo valvular se confirmó también con la inspección quirúrgica de la válvula (Fig 11).

Los datos quirúrgicos recogidos y analizados han sido descritos en el apartado anterior. Tras la cirugía se identificaron las complicaciones, la reoperación por hemorragia y la mortalidad hospitalaria, con la causa de muerte. Se realizó ecocardiograma previo al alta para evaluar función ventricular y valvular, y existencia de derrame, y en aquellos casos con buena ventana ultrasónica se obtuvieron medidas de raíz y aorta ascendente.

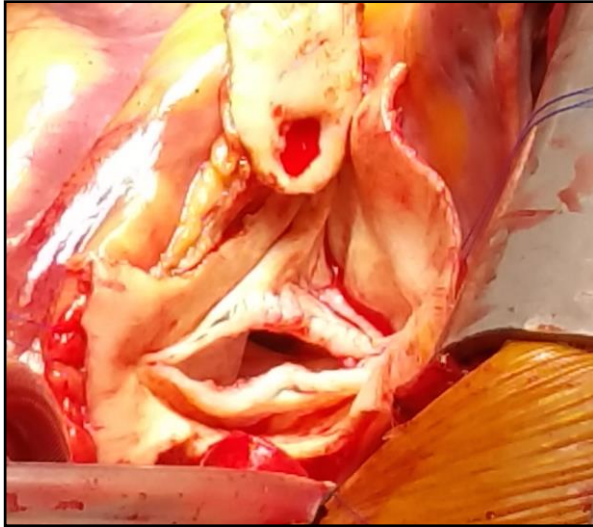


Fig. 11. VAB tipo 1 D-NC.

Se obtuvieron muestras de aorta de 90 pacientes (25,7% del total, 35 VAT, 55 VAB) que se analizaron histológicamente. En el seguimiento todos los pacientes fueron evaluados con ecocardiografía a los 6 y 12 meses y posteriormente de forma anual. Los ecocardiogramas permitieron obtener medidas sobre raíz y aorta ascendente en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con raíz y/o arco ≥ 40 mm que no habían sido sustituidos en la cirugía se realizó angioTC MD al año de la intervención, y después se programó un angioTC bianual o anual en caso de dilatación progresiva en el seguimiento. Algunos casos con disfunción renal y arco normal en el preoperatorio y con imágenes de raíz y aorta ascendente fiables por

ecocardiografía no fueron sometidos a angioTC. De igual modo, los pacientes con aortoplastia sobre aorta ascendente fueron seguidos exclusivamente con ecocardiografía si las mediciones eran fiables y no se detectó dilatación de aorta en el seguimiento, en cuyo caso también se estudiaron con angioTC.

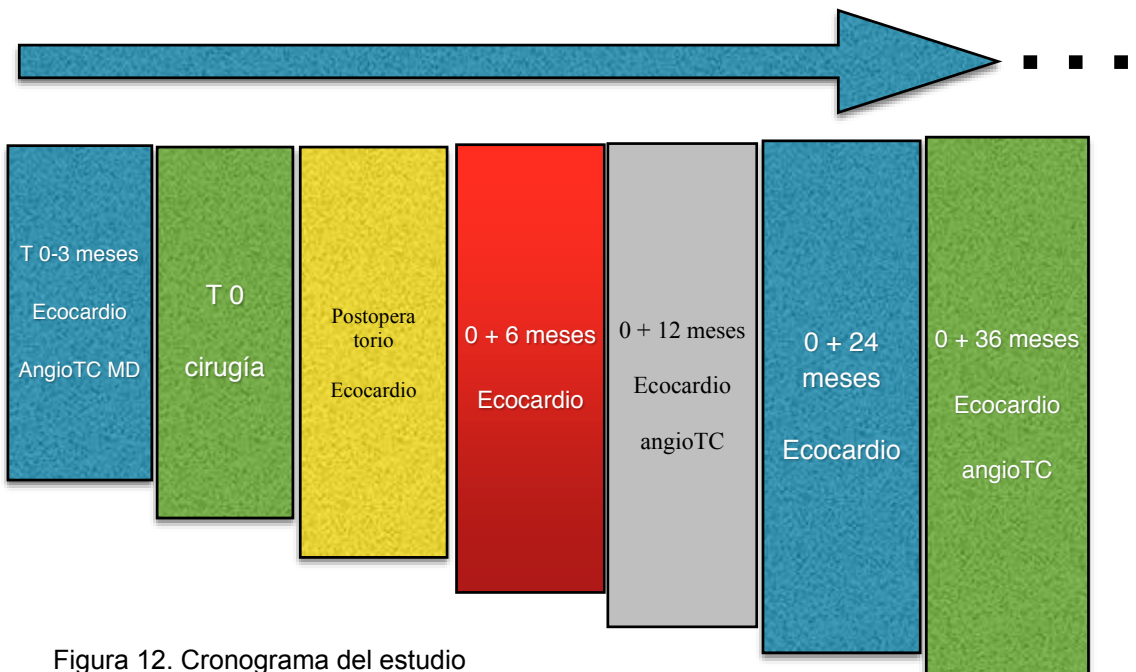


Figura 12. Cronograma del estudio

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas se presentaron con sus frecuencias. Se utilizó la prueba de χ^2 para comparación entre variables categóricas, con el estadístico de Fisher cuando

estaba indicado. La asociación de una o varias variables categóricas con las variables continuas se analizó con la T de Student para medias independientes y el análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente. En los casos de variables sin distribución normal se empleó la U de Mann-Witney como prueba no paramétrica. Se utilizó la correlación de Pearson para establecer la relación positiva o negativa entre dos variables continuas. El análisis multivariable para establecer predictores independientes de ∞ e índice aórtico en los diferentes sectores en ambas cohortes se realizó con métodos de regresión lineal, mientras que la regresión logística binaria se empleó para identificar predictores de tipo de aortopatía, complicaciones y mortalidad hospitalaria. Se estudió la progresión de la dilatación de aorta en el seguimiento en ambos grupos de pacientes con las mismas técnicas de análisis univariado y multivariado. Finalmente se realizó un análisis de supervivencia actuarial con el método de Kaplan-Meier (Log-rank) sobre mortalidad tardía y de libertad de eventos (IMA, ACV, reoperación), junto a una regresión de Cox para identificar predictores de mortalidad y eventos durante el seguimiento. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS v.20 (IBM).

***HIPÓTESIS DE TRABAJO Y
OBJETIVOS***

La **hipótesis de trabajo** que el presente trabajo de tesis pretende confirmar o descartar es la siguiente:

Existen diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes con válvula aórtica bicúspide y tricúspide y aneurismas con indicación quirúrgica. Existen diferencias en la severidad y la extensión de la aortopatía, con patrones de afectación diferentes entre ambas poblaciones de estudio ajustadas por variables como la edad, la hipertensión y otras. Dichas diferencias también dependen del tipo de lesión valvular (estenosis, insuficiencia o doble lesión) y, dentro de los pacientes con válvula bicúspide, según sea la morfología o fenotipo valvular. Las diferencias podrían persistir a pesar de la corrección quirúrgica, con dilatación progresiva de la aorta ascendente sometida a plastia de reducción en lugar de sustitución, así como de la raíz y/o arco aórticos no tratados durante la cirugía inicial, lo que permitirá establecer recomendaciones de indicación quirúrgica y tipo de cirugía a realizar.

Los **objetivos** concretos se centraran en 3 aspectos, el perfil morfológico preoperatorio de la dilatación de aorta y sus diferencias entre VAB y VAT, lesión y fenotipo valvular, la estrategia de

tratamiento quirúrgico y sus resultados y finalmente el seguimiento evolutivo clínico y de imagen de la reparación sobre aorta:

Objetivo 1: Establecer patrones de dilatación aórtica (**AORTOPATÍA**) en pacientes con VAB y sus diferencias con los pacientes con VAT. Investigar la asociación entre los tipos de lesión valvular (válvula normofuncionante, estenosis, insuficiencia y doble lesión aórtica) y los patrones de aortopatía, en pacientes con VAB y VAT. Investigar la relación entre los fenotipos de VAB (tipo 0, tipo 1 con fusión izquierda-derecha, tipo 1 con fusión derecha-no coronariana y tipo 2) y la orientación valvular (anteroposterior y lateral) con los patrones de aortopatía, con especial atención a la afectación de la raíz y el arco aórticos.

Objetivo 2: Analizar los resultados quirúrgicos en relación al tipo y extensión de la resección aórtica y morbimortalidad, estableciendo, en función de los resultados del análisis y las variables de riesgo identificadas en el objetivo 1, recomendaciones para el tratamiento quirúrgico, sobretudo en lo referente al tipo (aortoplastia vs conducto) y extensión de la reparación (raíz, arco). Evaluar la utilidad de los scores de riesgo en cirugía cardíaca (Euroscore I logístico y II) en la estimación de mortalidad hospitalaria en los

pacientes con cirugía electiva sobre los aneurismas de aorta proximal en el global y en ambas cohortes. Analizar la afectación histológica de la pared de aorta mediante estudio de pérdida y fragmentación de fibras elásticas en la capa media de muestras de pared del aneurisma. El análisis de los resultados permitirá poner de manifiesto si la estrategia de tratamiento durante el período de estudio es adecuada o se deben incorporar modificaciones en la indicación o perfeccionamiento de las diferentes técnicas quirúrgicas.

Objetivo 3: Analizar la estabilidad de la reparación y de la aorta nativa residual en el seguimiento, estudiando la mortalidad tardía de causa cardiovascular, la tasa de reoperación aórtica y la velocidad de crecimiento (tasa anual de dilatación) de los diferentes sectores (raíz, aorta ascendente -en los casos de aortoplastia- y arco), estableciendo si hay o no diferencias entre los pacientes con VAB y VAT, entre las diferentes lesiones valvulares y, dentro de la VAB, entre los distintos fenotipos.

RESULTADOS Y DESARROLLO

ARGUMENTAL

1. RESULTADOS.

1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y

ANTROPOMÉTRICAS:

De los 350 pacientes del estudio, 189 tenían una VAT y 161 una VAB. La distribución por sexos fue de 134 ♂ (70,9%) y 55 ♀ (29,1%) en VAT y de 134 ♂ (83,2%) y 27 ♀ (16,8%) en VAB ($p=0,007$). La edad media en la intervención de los pacientes con VAT fue de 69,5 años frente a 57,1 años en los pacientes con VAB ($p<0,001$). No hubo diferencias significativas en el peso medio de los pacientes, pero sí en la talla y en la superficie corporal (SC), que fueron mayores en los pacientes con VAB. La tabla 1 muestra las variables demográficas y antropométricas de ambos grupos.

Variable	VAT	VAB	p
Sexo (%♂/%♀)	70,9%♂ 29,1%♀	83,2%♂ 16,8%♀	0,007
Edad (años) ($\bar{x} \pm DE$)	69,5±8,8	57,1±13,0	< 0,001
Peso (kg) ($\bar{x} \pm DE$)	75,9±12,9	78,5±12,3	0,059 (ns)
Talla (cm) ($\bar{x} \pm DE$)	164,3±7,8	168,2±8,2	< 0,001
SC (m ²)	1,8±0,2	1,9±0,2	0,002

Tabla 1. Variables demográficas y antropométricas VAT/VAB.

1.2. VARIABLES CLÍNICAS PREOPERATORIAS:

Las variables preoperatorias con las diferencias entre ambos grupos se recogen en la tabla 2.

Variable n (%)	VAT	VAB	p
HTA	138 (73%)	77 (47,8%)	< 0,001
Diabetes	25 (13,2%)	28 (17,4%)	ns
Dislipemia	80 (42,3%)	53 (32,9%)	ns
OCFA	42 (22,2%)	25 (15,5%)	ns
Insuf. renal pre	33 (17,5%)	16 (9,9%)	0,043
ACV pre	11 (5,8%)	10 (6,2%)	ns
Enf vascular periférica	4 (2,1%)	3 (1,9%)	ns
NYHA pre >1	134 (70,9%)	88 (54,7%)	0,002
FEVI < 50%	44 (23,3%)	33 (20,5%)	ns
HTP	66/184 (35,9%)	46/159 (28,9%)	ns
FA pre	38 (20,1%)	19 (11,8%)	0,036
Coronariopatía	53 (28%)	21 (13%)	0,001
Cirugía previa	7 (3,7%)	7 (4,4%)	ns
Escore (x± DE)			
Euroscore log	14,5 ± 8	10,1 ± 8	< 0,001
Euroscore II	6,2 ± 4,6	4,4 ± 5,4	0,001

Tabla 2. Variables preoperatorias y factores de riesgo en VAT y VAB.

Los pacientes con VAT tenían mayor incidencia de hipertensión (HTA), insuficiencia renal preoperatoria, una clase NYHA más

avanzada, mayor incidencia de fibrilación auricular, más enfermedad coronaria y en general mayor perfil de riesgo, puntuando más alto en los dos escores de riesgo clásicos utilizados en cirugía cardíaca (Euroscore I logístico y II).

1.3. LESIONES VALVULARES:

La distribución de la lesión valvular en el global de pacientes fue la siguiente: válvula normofuncionante en 17 (4,9%), EAo en 109 (31,1%), IAo en 136 (38,9%) y DLAo en 88 pacientes (25,1%). La lesión valvular tuvo diferente presentación clínica, así, la mayoría de pacientes con EAo o DLAo (81,7% y 83% respectivamente) presentaban sintomatología clínica (fundamentalmente disnea o angina), mientras que sólo el 63,2% de los pacientes con IAo estaban sintomáticos. La mayoría de pacientes con VAT presentaban insuficiencia aórtica (IAo), mientras que en los pacientes con VAB la disfunción más frecuente fue la estenosis (EAo) (tabla 3). La edad media de los pacientes con EAo en el momento de la cirugía fue de $72,2 \pm 8$ años en VAT frente a $61,5 \pm 12$ años en VAB ($p < 0,001$). En el caso de IAo las diferencias fueron aún mayores, con $68,6 \pm 9,8$ años en VAT y $50 \pm 12,8$ años en VAB ($p < 0,001$). Es decir, los pacientes con VAB y EAo eran de media más de una década más jóvenes que

los pacientes con VAT, siendo la diferencia de casi dos décadas para la IAo.

Lesión valvular n(%)	VAT	VAB	p
Normofuncionante	12 (6,4%)	5 (3,1%)	ns
EAo	34 (18%)	75 (46,6%)	< 0,001
IAo	98 (51,9%)	38 (23,6%)	< 0,001
DLAo	45 (23,8%)	43 (26,7%)	ns

Tabla 3. Distribución de la lesión valvular en ambos grupos de pacientes.

En los pacientes con IAo pura no hubo diferencias significativas en el grado de severidad de la IAo (I, II, III o IV) entre ambos grupos (VAT/VAB).

El estudio mediante ANOVA de la relación del anillo aórtico con la lesión valvular en la muestra total de pacientes se representa en la tabla 4. El \odot de anillo aórtico era significativamente mayor en la IAo frente a la EAo y la doble lesión (DLAo). Ajustado a SC, el \odot (índice del anillo) seguía siendo mayor en la IAo frente a la EAo y en la DLAo frente a la EAo.

Factor ($\bar{x} \pm DE$)	Válv NF	EAo	IAo	DLAo	p
⊗ anillo Ao	24,5 ± 2,4	24,0 ± 2,3	26,1 ± 3	24,9 ± 2,3	<0,001 (IAo vs EAo) 0,002 (IAo vs DLAo)
Ind Anillo Ao	1,31 ± 0,1	1,29 ± 0,1	1,42 ± 0,2	1,37 ± 0,2	<0,001 (IAo vs EAo) 0,002 (DLAo vs EAo)

Tabla 4. ⊗ e Índice de anillo aórtico según lesión valvular en el grupo total.

El análisis separado de cada uno de los grupos mostró prácticamente las mismas asociaciones: en VAT el ⊗ del anillo aórtico era mayor en la IAo que en la EAo y en la DLAo y el índice del anillo aórtico era mayor en la IAo que en la EAo y en la DLAo que en la EAo; en VAB, el ⊗ del anillo y el índice del anillo fueron significativamente mayores en IAo que en EAo y DLAo. Al analizar la influencia de la lesión valvular sobre el anillo aórtico en la VAT y VAB sólo se encontró diferencias significativas en caso de IAo, siendo el ⊗ del anillo aórtico (en mm) más grande en los pacientes con VAB que en los pacientes con VAT, aunque dicha diferencia se perdía al ajustarlo por SC (índice de anillo aórtico) (Tabla 5).

Lesión/∅ Anillo (mm)	VAT (x±DE)	VAB (x±DE)	p
EAO	23,6 ± 1,7	24,2 ± 2,5	ns
IAo	25,7 ± 2,5	27,1 ± 2,5	0,006
DLAo	24,5 ± 2,2	25,2 ± 2,4	ns
Lesión/Índice Anillo (cm/m ²)	VAT (x±DE)	VAB (x±DE)	p
EAO	1,29 ± 0,12	1,29 ± 0,15	ns
IAo	1,41 ± 0,16	1,45 ± 0,16	ns
DLAo	1,39 ± 0,14	1,35 ± 0,15	ns

Tabla 5. Diferencias en el anillo aórtico según lesión valvular entre pacientes con VAB y VAT.

1.4. FENOTIPOS VAB:

La figura 13.A muestra la distribución de los diferentes fenotipos VAB; el tipo más frecuente fue la fusión de velos izquierdo y derecho con rafe (72% del total), seguido del tipo 1 con fusión derecho y no coronariano (12,4%). En la figura 13.B se muestra el tipo de apertura valvular en sístole, siendo un 82% de los casos válvulas de apertura anteroposterior y el 18% restante válvulas de apertura lateral. En lo que respecta a la edad, los pacientes con VAB tipo 2 (43,1 ± 13,3 años) fueron más jóvenes que los pacientes con VAB tipo 0L (64,8 ± 8,4 años), VAB 1 I-D (57,6 ± 12,9 años) y VAB 1 D-NC (59,7 ± 10,9 años) (p= 0,007).

La lesión predominante en la VAB de apertura AP fue la EAo (59 de 132 pacientes, 44,7%), seguida de la IAo (35 casos, 26,5%) y la DLAo (34 casos, 25,8%); en la VAB de apertura lateral la EAo fue la lesión en 16 casos (55,2%) y la DLAo en 9 (31%), siendo la IAo poco frecuente. No hubo diferencias significativas entre lesión valvular y VAB AP o L.

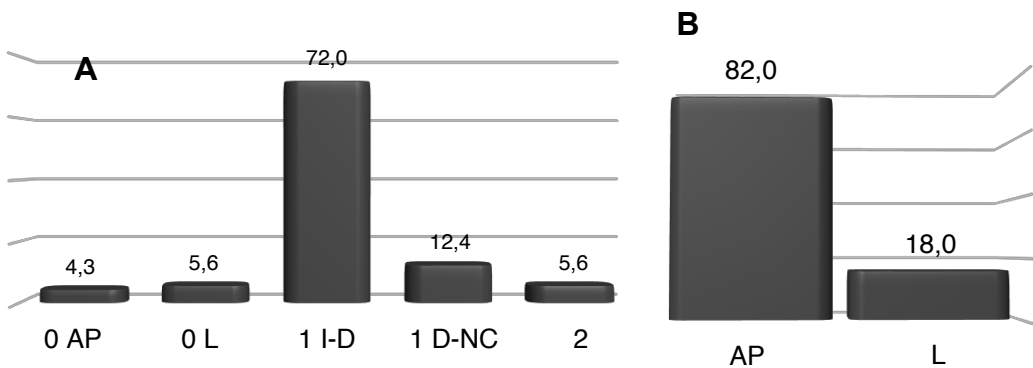


Fig 13. Porcentaje de cada fenotipo VAB según la clasificación de Sievers de VAB (A) y modo de apertura valvular (B). 0 AP: tipo 0 anteroposterior; 0 L: tipo 0 lateral; 1 I-D: tipo 1 con fusión izquierda-derecha; 1 D-NC: tipo 1 con fusión derecha-no coronariana; 2: tipo 2 (monocúspide). AP: Anteroposterior; L: Lateral.

Según el tipo específico de VAB, de nuevo la EAo fue la lesión más frecuente en todos los fenotipos salvo en la VAB tipo 2, en la que predominó la IAo y la DLAo. No hubo significación estadística entre los diferentes fenotipos y la lesión valvular, aunque esto pudo estar

influenciado por la escasa representación de los fenotipos más “raros” (en especial el tipo 0 y el 2) con respecto al fenotipo más frecuente (1 I-D).

1.5. AORTOPATÍA:

1.5.1. DIÁMETROS E ÍNDICES AÓRTICOS.

Todos los \varnothing e índices aórticos (\varnothing máximo e índice máximo y en raíz, porción tubular y arco proximal) fueron mayores en los pacientes con VAT. Concretamente el \varnothing de raíz y arco fue significativamente mayor en VAT que en VAB, así como los índices aórtico máximo, índice de raíz e índice de arco (Tabla 6).

\varnothing (mm)	VAT ($\bar{x}\pm DE$)	VAB ($\bar{x}\pm DE$)	p
\varnothing Aórtico	52,0 \pm 9,2	50,5 \pm 6,1	0,063 (ns)
\varnothing Raíz	41,5 \pm 8,0	39,7 \pm 6,9	0,02
\varnothing Ascendente	49,8 \pm 9,7	49,6 \pm 6,6	ns
\varnothing Arco	37,9 \pm 6,0	35,6 \pm 5,8	< 0,001
Indices (cm/m ²)	VAT ($\bar{x}\pm DE$)	VAB ($\bar{x}\pm DE$)	p
Ind Aórtico	2,88 \pm 0,6	2,70 \pm 0,4	0,001
Ind Raíz	2,29 \pm 0,4	2,12 \pm 0,4	< 0,001
Ind Ascendente	2,77 \pm 0,7	2,66 \pm 0,4	0,057 (ns)
Ind Arco	2,10 \pm 0,4	1,90 \pm 0,4	< 0,001

Tabla 6. Diferencias en \varnothing e Índices entre VAT y VAB.

El análisis de la relación entre el anillo aórtico (\odot e indexado) y la raíz aórtica mostró una correlación positiva, tanto en los pacientes con VAT como en VAB ($p < 0,001$) (Fig.14).

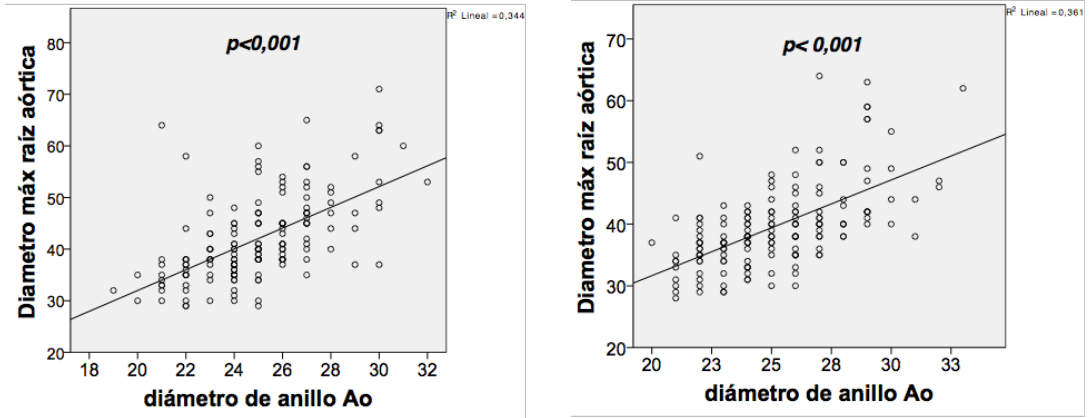


Fig. 14. Relación entre \odot de anillo aórtico y \odot raíz en VAT (izquierda) y VAB (derecha).

1.5.2. PATRONES.

Según el criterio de dilatación patológica descrito en el apartado de metodología ($\odot \geq 40$ mm/ índice $\geq 2,1$ cm/m²) aplicado a cada uno de los sectores aórticos (raíz, aorta ascendente y arco), se identificaron cinco patrones diferentes:

- * Patrón I: Afectación exclusiva de raíz aórtica.
- * Patrón II: Afectación exclusiva de aorta ascendente.
- * Patrón III: Afectación de raíz y aorta ascendente.

* Patrón IV: Afectación desde raíz hasta el arco proximal (difuso).

* Patrón V: Afectación de aorta ascendente y arco, con raíz normal.

Siguiendo el criterio establecido de índice aórtico, 5 pacientes (4 VAT y 1 VAB) no cumplían con la definición de dilatación (índice < 2,1 cm/m²) por lo que quedaron fuera del análisis de patrones por índices.

Definidos por \otimes , la misma distribución de patrones se observó tanto en los pacientes con VAT como en los pacientes con VAB, es decir, el patrón predominante en ambas poblaciones fue el II, seguido del III, el IV, el V y por último el I. Sin embargo, la distribución de patrones según los índices aórticos fue diferente en ambos grupos: en los pacientes con VAT el patrón más frecuente fue el IV (difuso), seguido del III, el II y el V; por el contrario, en los pacientes con VAB seguían predominando el patrón II y el III, aunque el patrón IV (difuso) también fue frecuente. A pesar de una distribución similar en patrones según \otimes en ambas muestras, la VAB se asoció significativamente a mayor presencia de patrón II que la VAT (43,5% frente a 31,7%, $p=0,024$), sin diferencias significativas en el resto de patrones. Según índice, de nuevo la VAB presentó mayor frecuencia de patrón II que

la VAT (31,7% frente a 20,6%, $p=0,018$), mientras que la VAT asoció mayor patrón IV (38,1% frente a 26,1%, $p=0,017$). La figura 15 muestra la representación de patrones de aortopatía en los pacientes con VAT y VAB, tanto por \odot como por índices.

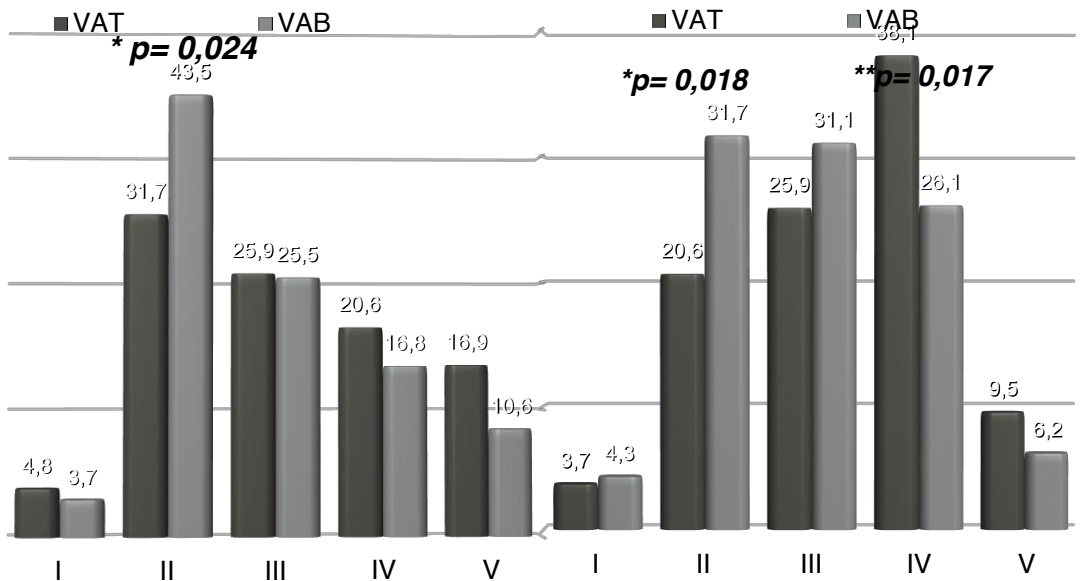


Fig 15. Diferencias en patrones de aortopatía entre VAT y VAB, en \odot (izquierda) e índices (derecha).

Para el análisis de la afectación de raíz y arco en el patrón de aortopatía en ambas poblaciones de estudio se agruparon los patrones con afectación de estos sectores de aorta; es decir, se analizó la dilatación de raíz por \odot e índice (patrones I, III y IV) y la dilatación de arco por \odot e índice (patrones IV y V). Los porcentajes

para cada una de las poblaciones de estudio fue: afectación de raíz aórtica según \odot en el 51,3% (VAT) y 46% (VAB) ($p= ns$), según índice en el 67,7% (VAT) y 61,5% (VAB) ($p= ns$); afectación de arco según \odot en el 37,6% (VAT) y 27,3% (VAB) ($p= 0,042$) y según índice en el 47,6% (VAT) y 32,3% (VAB) ($p= 0,004$). La fig. 16 muestra los resultados en la distribución de dilatación de raíz y arco con las diferencias estadísticas.

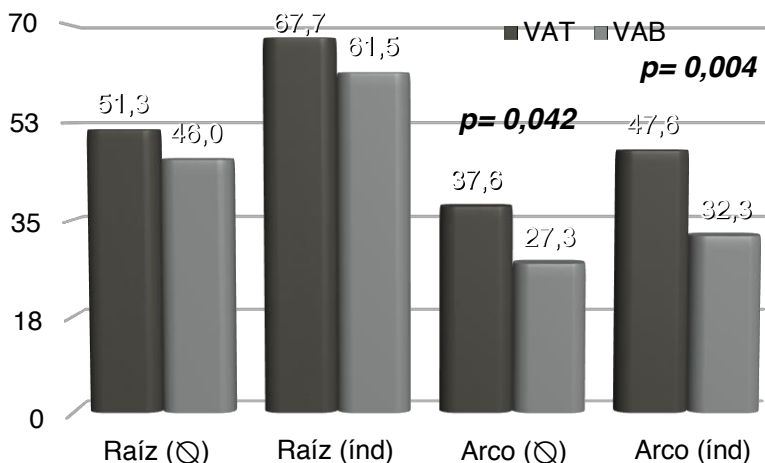


Fig. 16. Afectación de raíz y arco en VAT y VAB.

1.5.3. AORTOPATÍA: EDAD, SEXO, HTA, OCFA Y ARCO BOVINO.

Para establecer la influencia que algunas variables de confusión pudieron tener en los resultados del estudio comparativo

entre ambas poblaciones, se estudió la asociación entre la edad, el sexo, la presencia de hipertensión (HTA), broncopatía crónica (OCFA) y arco bovino en los \odot , índices y patrones de aortopatía.

1.5.3.1. EDAD:

La edad fue un factor asociado de forma muy potente a la dilatación de aorta, tanto en los pacientes con VAT como con VAB. En los pacientes con VAT, los \odot de aorta ascendente y de arco se correlacionaban con la edad (asociación positiva) pero también el \odot de raíz, en este caso con una asociación negativa (los pacientes más jóvenes tenían mayores \odot e índices de raíz aórtica); ajustado a SC (índices), la edad se asoció a mayor índice aórtico, de aorta ascendente y de arco, pero no de raíz aórtica, en los pacientes con VAT. En VAB, la edad sólo se asoció a mayor \odot de arco y a mayores índices aórtico, de aorta ascendente y de arco aórtico. La tabla 7 muestra la significación estadística de la variable edad para cada uno de los \odot e índices en VAT y VAB, y la figura 17 las gráficas de correlación de las variables dependientes que resultaron estadísticamente significativas.

Edad	VAT (p)	VAB (p)	Edad	VAT (p)	VAB (p)
⊗ Aórtico	ns	ns	Ind Ao	0,004	0,038
⊗ Raíz	0,028*	ns	Ind Raíz	ns	ns
⊗ Ascendente	0,003	ns	Ind Ascendente	< 0,001	0,011
⊗ Arco	< 0,001	< 0,001	Ind Arco	< 0,001	< 0,0001

Tabla 7. Relación entre edad y ⊗ e índices aórticos en VAT (* correlación negativa entre edad y ⊗ de raíz) y VAB.

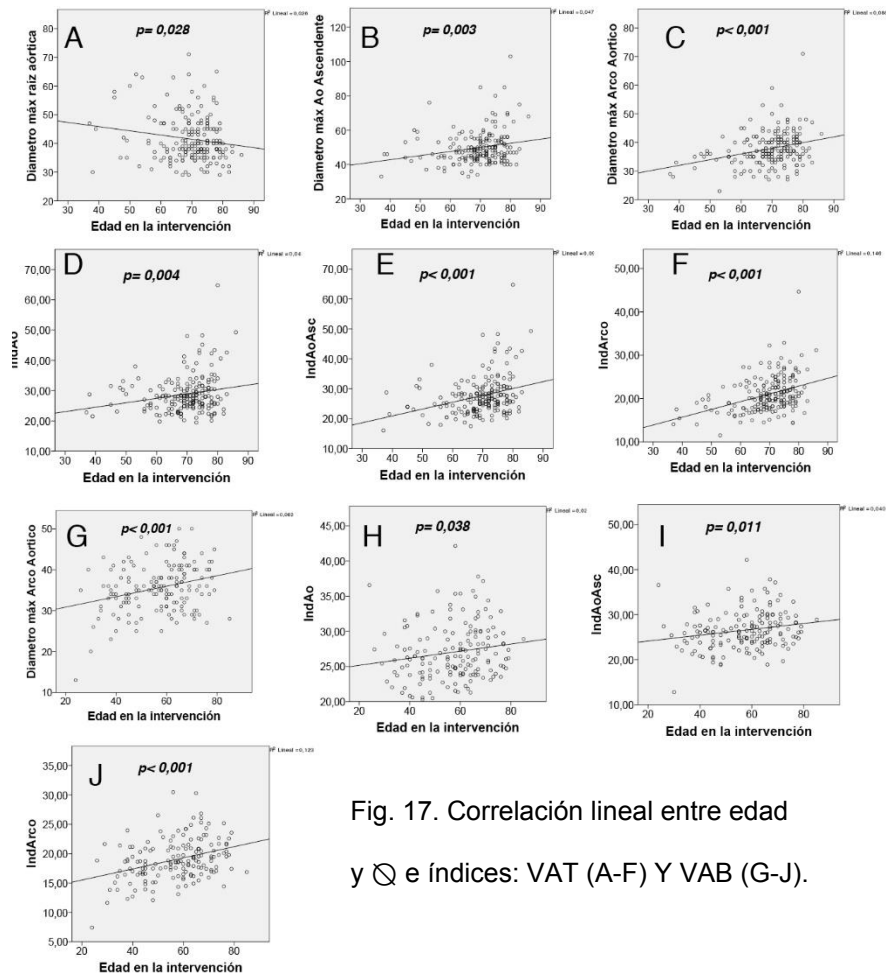


Fig. 17. Correlación lineal entre edad y ⊗ e índices: VAT (A-F) Y VAB (G-J).

En cuanto a la afectación de raíz (patrones I, III y IV) y arco (patrones IV y V) en \odot e índices, sólo se observaron diferencias significativas en la dilatación de arco aórtico en \odot e índice, tanto en los pacientes con VAT como con VAB (tabla 8). En la tabla 8 vemos que, aunque los pacientes con VAT y dilatación de raíz (patrones I, III y IV) según \odot eran más jóvenes que los que no la tenían, se pierde la significación estadística que se había observado al analizar la correlación entre edad y \odot de raíz aórtica.

VAT (\times años \pm DE)	Edad (en ausencia de la variable)	Edad (en presencia de la variable)	p
Raíz (\odot)	70,5 \pm 8,2	68,5 \pm 9,2	ns
Raíz (índice)	68,6 \pm 8,4	69,9 \pm 8,9	ns
Arco (\odot)	67,9 \pm 9,7	72,1 \pm 6,2	<0,001
Arco (índice)	66,9 \pm 9,8	72,3 \pm 6,4	<0,001
VAB (\times años \pm DE)	Edad (en ausencia de la variable)	Edad (en presencia de la variable)	p
Raíz (\odot)	56,8 \pm 12,5	57,5 \pm 13,7	ns
Raíz (índice)	55,2 \pm 12,6	58,3 \pm 13,2	ns
Arco (\odot)	55,6 \pm 12,9	61,1 \pm 12,8	0,016
Arco (índice)	55,6 \pm 13,4	60,3 \pm 11,7	0,029

Tabla 8. Edad ($\times \pm$ DE) en pacientes con y sin patrones de dilatación de raíz y arco aórticos en \odot e índice.

1.5.3.2. SEXO:

En los pacientes con VAT, los varones presentaron mayor \odot raíz que las mujeres, pero el \odot aorta ascendente y los índices aórtico global, de aorta ascendente y de arco fueron menores. El 59,7% de varones frente al 30,9% de mujeres tenían patrones con afectación de raíz según \odot ($p < 0,001$) y el 72,7% de mujeres frente al 37,3% de varones tenían patrones con afectación de arco según índice ($p < 0,001$).

En VAB, no hubo diferencias significativas en \odot pero todos los índices fueron menores en varones con respecto a mujeres; debido a ello se observó mayor afectación de raíz y de arco según índices en mujeres que en varones (raíz: 81,5% ♀ / 57,5% ♂, $p = 0,019$; arco: 51,9% ♀ / 28,4% ♂, $p = 0,017$).

La tabla 9 muestra las diferencias en \odot e índices entre sexos en VAT y VAB.

VAT ($\bar{x} \pm DE$)	$\bar{x} \pm DE$ ♂	$\bar{x} \pm DE$ ♀	p
⊗ Aórtico	51,4 ± 7,8	53,6 ± 11,9	ns
⊗ Raíz	43,0 ± 7,9	38,0 ± 7,2	<0,001
⊗ Ascendente	48,7 ± 8,2	52,6 ± 12,2	0,032
⊗ Arco	37,7 ± 5,3	38,2 ± 7,3	ns
Ind Ao	2,8 ± 0,5	3,2 ± 0,8	<0,001
Ind Raíz	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,5	ns
Ind Ascendente	2,6 ± 0,5	3,2 ± 0,8	<0,001
Ind Arco	2,0 ± 0,3	2,3 ± 0,5	<0,001
VAB ($\bar{x} \pm DE$)	$\bar{x} \pm DE$ ♂	$\bar{x} \pm DE$ ♀	p
⊗ Aórtico	50,6 ± 6,1	49,9 ± 6,2	ns
⊗ Raíz	39,9 ± 7,0	38,3 ± 6,4	ns
⊗ Ascendente	49,7 ± 6,3	48,8 ± 8,2	ns
⊗ Arco	35,8 ± 5,8	34,6 ± 6,0	ns
Ind Ao	2,6 ± 0,4	3,0 ± 0,4	<0,001
Ind Raíz	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,009
Ind Ascendente	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,5	<0,001
Ind Arco	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,4	0,004

Tabla 9. Diferencias en ⊗ (en mm) e índices (en cm/m²) entre varones y mujeres en VAT y VAB.

1.5.3.3. HTA:

En los pacientes con VAT no hubo diferencias entre la presencia de HTA y los ⊗ e índices aórticos, aunque el ⊗ y el índice

de arco fueron mayores en los pacientes con HTA (\odot 38,2 frente a 36,9 mm; índice 2,1 frente a 2,0). Sin embargo, al analizar la afectación de arco según patrones (IV y V), se observó una mayor afectación de arco aórtico en índice (ajustado a SC) en los pacientes con HTA (53,6% frente a 31,4% con y sin HTA respectivamente, $p=0,007$) (Fig. 18).

La HTA en los pacientes con VAB mostró una tendencia a mayor \odot aórtico global sin alcanzar la significación ($p=0,058$), siendo el resto de \odot y todos los índices no significativos. Tampoco el análisis de los patrones con afectación de arco se relacionó con la presencia o no de HTA.

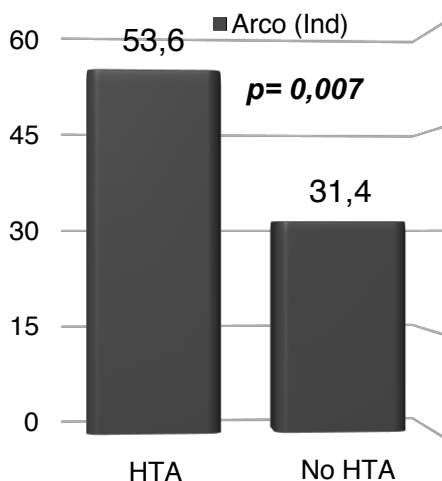


Fig. 18. VAT: % de pacientes con afectación de arco según índice en presencia/ausencia de HTA.

1.5.3.4. OCFA:

En los pacientes con VAT ningún \odot e índice se asoció a la presencia de OCFA, incluido el \odot arco aórtico (39,4 frente a 37,4 mm, $p= 0,063$). Sin embargo, la incidencia de patrones de arco (IV y V) según \odot fue mayor en presencia de OCFA (57,1% frente a 32%, $p= 0,003$) (Fig. 19).

En el caso de la VAB, de nuevo el OCFA se asoció a mayor \odot arco (38,2 frente a 35,1 mm, $p= 0,016$), pero dicha diferencia no se mantuvo tras ajustar a SC (1,98 frente a 1,89 cm/m^2 , $p= \text{ns}$). Analizando los patrones, la afectación de arco según criterio de \odot también fue significativamente mayor en los pacientes con OCFA (44% frente a 24,3%, $p= 0,042$) (Fig. 20).

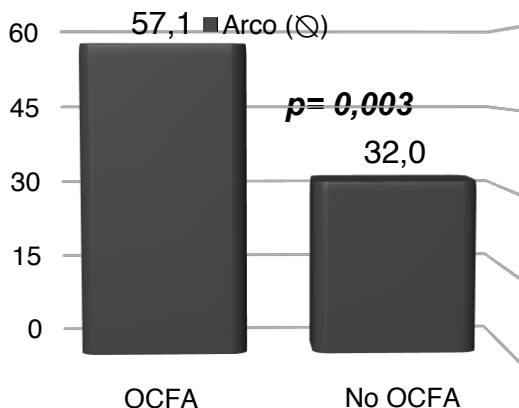


Fig. 19. VAT: Patrones de arco según \odot (%) en presencia/ausencia de OCFA.

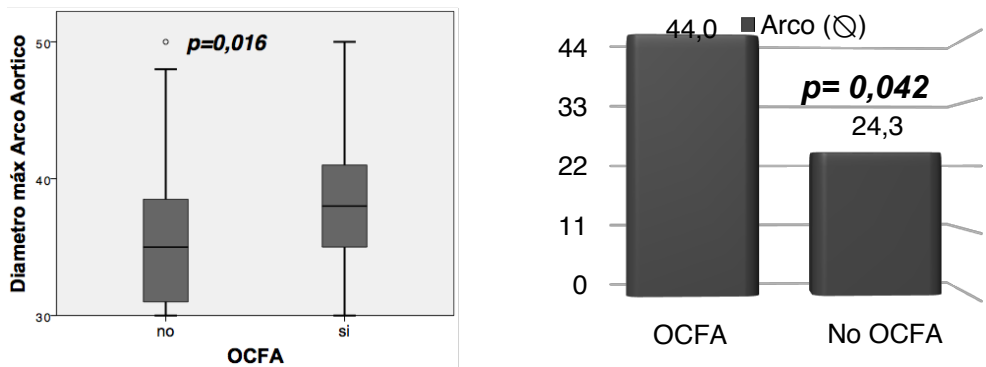


Fig. 20. VAB: \odot arco (mm) y patrones de arco según \odot (%) en presencia/ausencia de OCFA.

1.5.3.5. ARCO BOVINO:

El arco bovino se diagnosticó con angioTAC MD preoperatorio. 34 de los 350 pacientes tenían arco bovino (9,7%), de los cuales 14 (7,4%) tenían VAT y 20 VAB (12,4%) ($p= ns$). Dado el posible interés que el arco bovino puede tener como marcador de aortopatía, se estudió la influencia de esta variable en los \odot , índices y patrones.

En VAT no hubo diferencias significativas en \odot e índices entre la presencia o no de arco bovino (T Student y U de Mann-Whitney), aunque estos en general eran mayores en los casos de arco bovino. Tampoco se encontró diferencia en la distribución de patrones con afectación de raíz o arco, tanto por \odot como por índice.

En VAB, sin embargo, sí se observaron diferencias: el \odot aórtico global ($p= 0,048$) y el \odot raíz aórtica ($p= 0,021$) fueron mayores en los pacientes con arco bovino, observando una tendencia a mayor \odot arco aórtico, aunque sin significación estadística ($p= 0,057$) (tabla 10). El análisis de los índices aórticos no mostró diferencias. El 45% de los pacientes con VAB y arco bovino presentó afectación de arco aórtico según \odot (patrones IV y V) frente al 24,8% de los pacientes sin arco bovino, sin llegar a la significación ($p= 0,058$).

VAB ($\bar{x}\pm DE$)	Arco bovino	No arco bovino	p
\odot Aórtico	53,0 \pm 6,0	50,1 \pm 6,1	0,048
\odot Raíz	43,2 \pm 8,2	39,2 \pm 6,6	0,021
\odot Ascendente	51,1 \pm 6,2	49,4 \pm 6,7	ns
\odot Arco	37,9 \pm 5,5	35,3 \pm 5,8	0,057

Tabla 10. VAB: \odot aórticos (mm) y arco bovino.

1.5.4. INFLUENCIA DE LA LESIÓN VALVULAR EN LA AORTOPATÍA.

1.5.4.1. VAT:

En los pacientes con VAT se obtuvieron los siguientes resultados entre lesión valvular y \odot e índices (ANOVA): el \odot aórtico fue mayor en válvula normofuncionante sobre la EAo ($p= 0,001$) y en

IAo sobre EAo ($p < 0,001$), así como el índice aórtico, que fue mayor para válvula normofuncionante que para EAo ($p = 0,047$) y también para IAo comparado con EAo ($p = 0,002$); el \odot e índice de raíz aórtica fue mayor para IAo que para el resto de lesiones ($p < 0,001$); el \odot e índice de Ao ascendente fue mayor en el caso de válvula normofuncionante que en la EAo ($p = 0,003$ para \odot y $0,047$ para índice) y se observó una tendencia a mayor \odot Ao ascendente en la válvula normofuncionante sobre la IAo ($p = 0,056$). Los \odot e índices de arco aórtico no se relacionaron con la lesión valvular (Tabla 11).

$\times \pm DE$	Válv NF	EAo	IAo	DLAo	p
\odot Aórtico	57,7 \pm 11,9	46,2 \pm 5,2	54,1 \pm 8,8	50,6 \pm 9,6	0,001 NF vs EAo; <0,001 IAo vs EAo
\odot Raíz	35,8 \pm 4,5	35,9 \pm 3,2	45,6 \pm 8,5	38,4 \pm 4,5	<0,001 IAo vs resto
\odot Asc	57,4 \pm 12	46,1 \pm 5,2	49,9 \pm 10,1	50,6 \pm 9,6	0,003 NF vs EAo
\odot Arco	39,3 \pm 8,7	35,7 \pm 3,4	38,1 \pm 5,6	38,5 \pm 7,0	ns
Ind Aortico	3,1 \pm 0,7	2,5 \pm 0,4	3,0 \pm 0,6	2,9 \pm 0,7	0,047 NF vs EAo; 0,002 IAo vs EAo
Ind Raíz	1,9 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	2,5 \pm 0,5	2,2 \pm 0,3	<0,001 IAo vs resto
Ind Asc	3,1 \pm 0,7	2,5 \pm 0,4	2,8 \pm 0,7	2,9 \pm 0,7	0,047 NF vs EAo
Ind Arco	2,1\pm0,5	2,0\pm0,3	2,1\pm0,4	2,2\pm0,5	ns

Tabla 11. Relación entre valvulopatía y \odot e índices en VAT.

La distribución por patrones con la significación estadística según la lesión valvular se muestra en la figura 21. La EAo y la DLAo presentaron fundamentalmente afectación de aorta ascendente

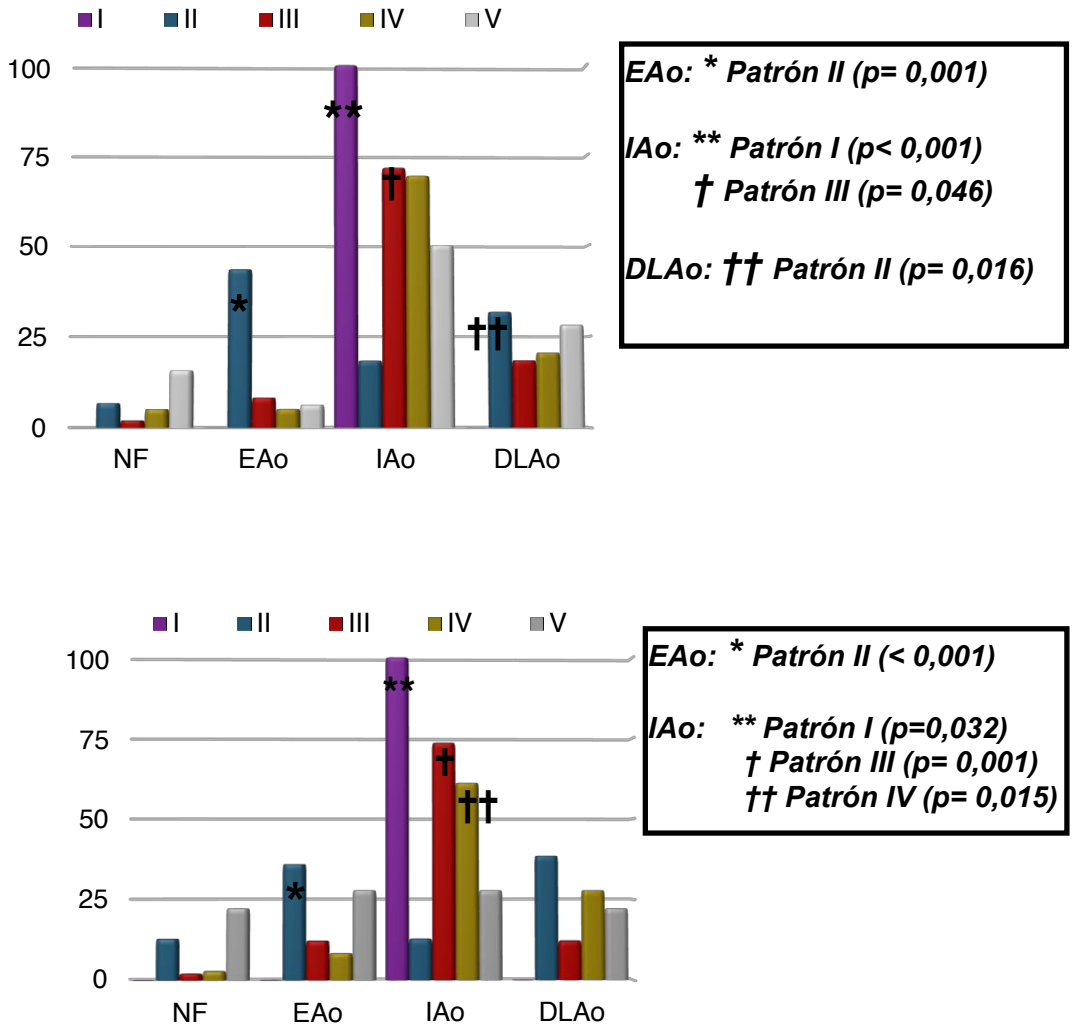


Fig. 21. VAT: Distribución de patrones según lesión valvular (en %). Arriba: patrones según \varnothing , abajo: patrones según índice.

aislada (patrón II), mientras que la IAo se asoció a afectación de raíz (patrones I, III y IV). La afectación de raíz fue significativamente poco frecuente en la EAo.

Debido a esa distribución de patrones según valvulopatía, en los pacientes con VAT la IAo fue por tanto la lesión predominante en el conjunto de patrones con afectación de raíz (⊗ e índice) ($p < 0,001$) (Fig. 22). El arco aórtico no se vió influenciado por la lesión valvular.

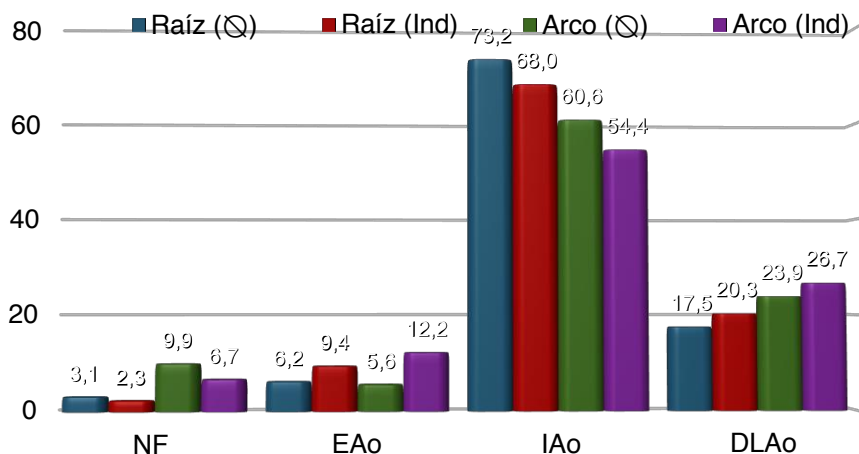


Fig.22. VAT: Porcentaje de afectación de raíz y arco (por ⊗ e índice) según la valvulopatía ($p < 0,001$ para IAo y afectación de raíz).

1.5.4.2. VAB:

En los pacientes con VAB, la lesión valvular sólo se asoció al ⊗ e índice de raíz aórtica (tabla 12), siendo estos significativamente mayores en caso de IAo que de EAo o DLAo ($p < 0,001$).

$\times \pm DE$	Válv NF	E Ao	I Ao	DL Ao	p
⊗ Raíz	40,4±5,8	38,0±6,0	44,5±7,8	38,2±5,7	<0,001 I Ao vs E Ao y DL Ao
Ind Raíz	2,1±0,3	2,0±0,4	2,4±0,4	2,1±0,4	<0,001 I Ao vs E Ao y DL Ao

Tabla 12. Relación entre valvulopatía y tamaño de raíz en VAB (resto de segmentos de aorta sin significación estadística).

La distribución por patrones en VAB según lesión viene representada en la figura 23. Al igual que en los pacientes con VAT, la E Ao se asoció a dilatación aislada de la porción tubular (patrón II), siendo poco frecuente la afectación de raíz en patrones según índices aórticos, y de nuevo la I Ao se relacionó con los patrones de raíz I y III, siendo poco frecuente el patrón II de afectación de aorta ascendente. La DL Ao no mostró significación en ningún patrón específico.

La I Ao fue la lesión predominante en el conjunto de patrones con afectación de raíz (I, III y IV), dado que el 71,1% de pacientes con I Ao tenía afectación de raíz según ⊗ y el 86,8% según índice ($p < ,001$ sobre las demás lesiones). La afectación de arco aórtico (suma de patrones IV y V) no se relacionó con la lesión valvular (Fig. 24).

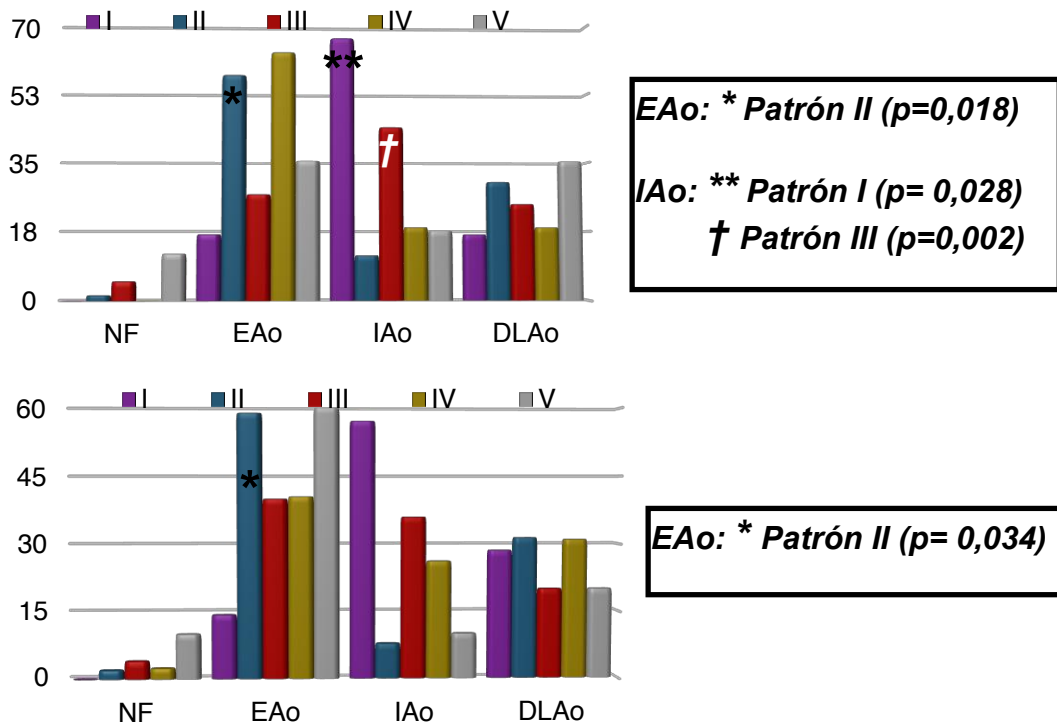


Fig. 23. VAB: Distribución de patrones según lesión valvular (en %). Arriba: patrones según \odot , abajo: patrones según índice.

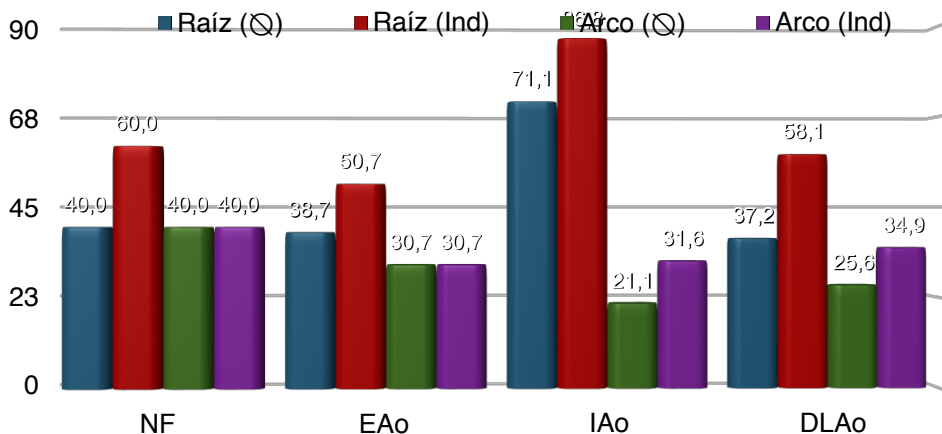


Fig. 24. VAB: % de cada lesión valvular con afectación de raíz y arco (en \odot e índice).

P<0,001 para la IAo en la afectación de raíz.

1.5.4.3. DIFERENCIAS EN AORTOPATÍA ENTRE VAT Y VAB SEGÚN LESIÓN VALVULAR:

El análisis por separado de ambas poblaciones con respecto a la influencia de la lesión valvular en la patología aneurismática comentado en los dos puntos anteriores mostró resultados similares, con afectación de raíz en caso de IAo y de aorta ascendente en EAo, sin que la afectación del arco aórtico se viese influenciada por la valvulopatía. A pesar de ello, en el presente apartado se comparan ambas cohortes por el tipo de valvulopatía, para tratar de identificar posibles diferencias inherentes a la morfología valvular.

El estudio de la raíz aórtica en los pacientes con VAT y VAB e IAo como lesión valvular no mostró diferencias significativas en \odot e índice (tabla 13).

Pacientes con IAo	VAT	VAB	p
\odot Raíz ($\bar{x} \pm DE$)	45,6 \pm 8,5	44,5 \pm 7,8	ns
Índice raíz ($\bar{x} \pm DE$)	2,5 \pm 0,5	2,4 \pm 0,4	ns

Tabla 13. Dimensiones de raíz aórtica en VAT y VAB con IAo.

Tampoco se encontraron diferencias entre VAT y VAB en los patrones de afectación de raíz aórtica (I, III y IV), analizados individualmente y de forma agrupada.

Dado que en el caso de EAo la lesión más frecuente fue la dilatación aislada de la porción tubular (patrón II), se analizó las diferencias entre los pacientes con VAT y VAB y dicha valvulopatía. El \varnothing de aorta ascendente fue mayor en los pacientes con VAB (48,9 frente a 46,1 mm en VAT, $p= 0,025$), pero tras ajuste por SC (índice de Ao ascendente) no hubo diferencias. Los mismos hallazgos se encontraron al analizar la distribución de patrón II de aortopatía: el 60,6% de los pacientes con EAo y patrón II según \varnothing tenían VAB frente al 39,4% de VAT ($p= 0,022$), diferencia que no alcanzó la significación según índice de aorta ascendente.

La DLAo no mostró diferencias en el patrón de aortopatía entre VAT y VAB.

1.5.5. AORTOPATÍA Y FENOTIPOS VAB.

1.5.5.1. DIÁMETROS E ÍNDICES:

El estudio mediante ANOVA de los \varnothing e índices según los fenotipos valvulares (0 AP, 0 L, 1 I-D, 1 D-NC y 2) no mostró

diferencias significativas salvo para el \odot de arco aórtico ($p= 0,005$), con mayor diámetro en caso de 1 D-NC frente a 1 I-D ($p= 0,002$). El índice de arco tendió a la significación ($p= 0,065$), de nuevo con índices mayores en caso de 1 D-NC frente a 1 I-D ($p= 0,038$) (tabla 14).

Variable	Sievers 1 I-D	Sievers 1 D-NC	p
\odot arco ($\times \pm DE$)	34,7 \pm 5,8	39,9 \pm 3,1	0,002
Índice arco ($\times \pm DE$)	1,9 \pm 0,4	2,1 \pm 0,3	0,038

Tabla 14. Diferencias en arco aórtico entre tipo 1 I-D y 1 D-NC.

Los mismos hallazgos se encontraron al analizar el tipo de apertura valvular (AP o L): la VAB de apertura lateral se asoció a mayor \odot e índice de arco que la VAB de apertura anteroposterior (38,9 \pm 5,1 frente a 34,9 \pm 5,7 y 2,1 \pm 0,3 frente a 1,9 \pm 0,4 respectivamente), con $p= 0,001$ para \odot y 0,01 para índice de arco (Fig. 25).

1.5.5.2. PATRONES:

La distribución por patrones de aortopatía según los diferentes fenotipos fue la siguiente: el patrón I, el menos frecuente tanto en \odot como en índice, se observó exclusivamente en el fenotipo 0 AP y 1 I-

D; el patrón II según \odot se presentó en el 84,3% de los casos en el tipo 1 I-D y un 15,7% ocurrió en el resto de fenotipos ($p= 0,002$); el 45% de los pacientes con patrón IV según criterio de índice aórtico

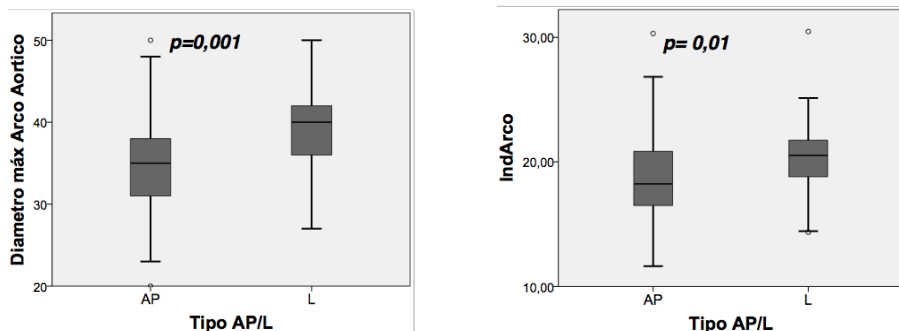


Fig. 25. Diagrama de cajas: \odot e índice de arco aórtico en VAB de apertura AP y L.

tenía fenotipo 1 D-NC frente al 55% restante que se distribuyó entre los demás tipos valvulares ($p= 0,04$). El patrón II (\odot) fue muy raro en el tipo 1 D-NC (5,7%, $p=0,024$) y el patrón IV (índice) en el tipo 1 I-D (19,8%, $p= 0,004$). No hubo diferencias significativas entre los diferentes fenotipos de VAB y el resto de patrones (en \odot o en índice).

El fenotipo 1 D-NC presentó mayor afectación de arco en \odot (patrones IV y V) que el resto de tipos de VAB (55% frente a 23,4%, $p= 0,003$).

La figura 26 muestra las diferencias en patrones entre los fenotipos 1 I-D y 1 D-NC.

En cuanto a la orientación valvular, hubo una tendencia a mayor presencia de patrón II (⊗) en apertura AP frente a L (47% frente a 27,6%, $p= 0,057$) y más patrón IV (⊗ e índice) en apertura L frente a AP ($p= 0,011$). El 51,7% de pacientes con VAB de apertura L tuvieron patrones de afectación de arco (⊗) frente al 22% de pacientes con VAB de apertura AP ($p= 0,001$). Según índice, el 51,7% de VAB L frente al 28% de VAB AP tuvieron patrones de afectación de arco ($p= 0,013$). No hubo diferencias en los demás patrones ni en la afectación de raíz entre ambos tipos de apertura valvular. La figura 27 muestra la afectación de arco (patrones IV y V) en VAB AP y L.

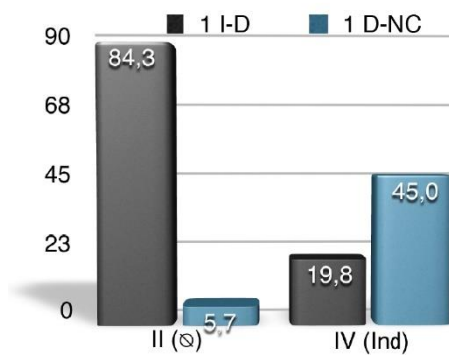


Fig. 26. % Patrones II (⊗) y IV (Ind) en 1 I-D y 1 D-NC ($p=$ significativa).

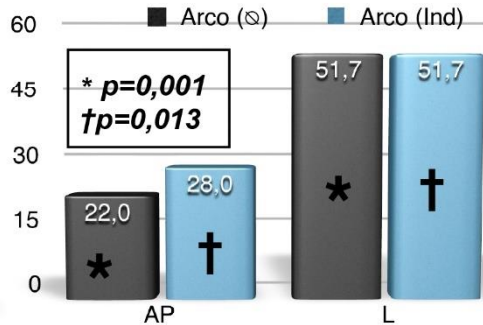


Fig. 27. % Afectación de arco (IV y V) en ⊗ e índice en VAB AP y L.

1.5.5.3. DIFERENCIAS EN FENOTIPOS VAB Y

AORTOPATÍA SEGÚN LESIÓN VALVULAR:

Para establecer si las diferencias en aortopatía entre los fenotipos VAB podían estar influenciadas por la lesión valvular se realizó un subanálisis entre los pacientes que tenían exclusivamente EAo, IAo o DLAo.

En la EAo, el \odot de arco en el tipo 1 D-NC ($40,6 \pm 2,8$ mm) fue mayor que en el tipo 1 I-D ($34,9 \pm 5,3$ mm) ($p= 0,008$). El patrón II (\odot) seguía siendo mucho más frecuente en el tipo 1 I-D que en el 1 D-NC (63% frente a 18,2%, $p= 0,031$) y el patrón IV (\odot) en el tipo 1 D-NC frente al 1 I-D (54,6% frente a 16,7%, $p= 0,026$). Ajustado a SC, el patrón IV seguía siendo más frecuente en el tipo 1 D-NC que en el 1 I-D (45,5% frente a 16,7%) sin alcanzar significación estadística ($p= 0,051$). La afectación de arco (patrones IV y V) en \odot , por tanto, fue más frecuente en el tipo 1 D-NC que en el 1 I-D (72,7% frente a 20,4%, $p= 0,005$). Según orientación valvular en los pacientes con EAo el \odot de arco en la VAB L era mayor que en la VAB AP ($38,2 \pm 5$ mm frente a $35,2 \pm 5,5$ mm, $p= 0,044$), el patrón II (\odot) predominó en la VAB AP sobre la L (59,3% frente a 31,3%, $p= 0,046$) y la afectación de arco según \odot en la VAB L sobre la AP (56,3% frente a 23,7%, $p= 0,029$).

En el caso de IAo no se encontraron diferencias en los \odot , índices o patrones entre los diferentes fenotipos de VAB ni entre las VAB de apertura AP o L.

En la DLAo no hubo diferencias en \odot o índices aórticos y fenotipos según la clasificación de Sievers. Sin embargo, el patrón IV tanto por \odot como por índice fue más frecuente en la VAB tipo 0L que en la 1 I-D ($p= 0,001$ y $0,014$), y la afectación de arco ajustada a SC (tipo IV y V por índice) también fue más frecuente en la VAB 0L y 1 D-NC que en la 1 I-D ($p= 0,041$). La orientación de apertura valvular mostró un mayor \odot arco en la VAB L ($40 \pm 6,1$ mm) que en la VAB AP ($35,4 \pm 5,5$) ($p= 0,029$), así como un mayor índice de arco ($2,2 \pm 0,4$ cm/m² frente a $1,9 \pm 0,4$ cm/m², $p= 0,005$). En concordancia con estas diferencias se objetivó mayor incidencia de patrón IV en \odot en la VAB L ($p= 0,054$, cercano a la significación), mayor incidencia de patrón IV en índice en VAB L ($p= 0,014$) y mayor afectación de arco (patrones IV y V) según índice en la VAB L ($p= 0,046$).

1.5.6. PREDICTORES DE AORTOPATÍA: ANÁLISIS MULTIVARIADO.

Todas las variables que mostraron significación estadística ($p < 0,05$) en el estudio sobre aortopatía (\otimes , índices y patrones) se analizaron según modelos de regresión para establecer los predictores independientes para cada una de las variables dependientes o de estudio, tanto en el grupo total (estableciendo por tanto las diferencias entre VAT y VAB) como en los pacientes con VAT y en los pacientes con VAB (introduciendo en estos últimos la morfología y apertura valvular en los modelos cuando estaba indicado). El análisis se realizó ajustado por edad y sexo cuando estas variables fueron significativas en el estudio univariado.

1.5.6.1. GRUPO TOTAL:

La tabla 15 muestra los predictores de aortopatía sobre diámetros e índices en el grupo total de pacientes, con el valor de p , y la tabla 16 los predictores sobre patrones y afectación de raíz y arco, con la odds ratio y el valor de p . En el análisis multivariado de cada una de las variables dependientes (diámetros, índices, patrones y afectación de raíz o arco) la morfología valvular (VAT frente a VAB) no resultó significativa.

Variable dependiente	Factor predictor	p	Variable dependiente	Factor predictor	p
∅ Aórtico	Válv normofunc	0,001	∅Ao ascendente	Edad	0,008
	IAo	<0,001		Válv normofunc	0,001
Indice Aórtico	Válv normofunc	0,009	Indice Ascendente	Edad	<0,001
	IAo	<0,001		Sexo ♀	<0,001
	Edad	<0,001	Válv normofunc	0,017	
	Sexo ♀	<0,001	∅ Arco	Edad	<0,001
∅ Raíz	IAo	<0,001		OCFA	0,05
	Indice raíz	IAo	<0,001	Indice Arco	Edad
Edad		0,017	Sexo ♀		<0,001

Tabla 15. Predictores sobre diámetros e índices aórticos en el global de pacientes.

VAT/VAB no fue significativa.

En resumen, los diámetros, índices y patrones de todos los sectores de aorta excepto el arco tuvieron como predictor principal el tipo de lesión valvular, con una influencia variable de la edad y el sexo. En el arco aórtico la lesión valvular dejó de ser significativa y los predictores fueron la edad, el OCFA, el sexo y el arco bovino.

Variable dependiente	Factor predictor	OR (95%IC)	p
Patrón II (⊗)	E Ao	4,3 (2,6-6,9)	<0,001
Patrón II (Ind)	E Ao	2,9 (1,7-4,7)	<0,001
Patrón IV (Ind)	I Ao	1,8 (1,1-2,8)	0,013
Raíz (I, III, IV ⊗)	Sexo ♀ (protector)	0,3 (0,2-0,5)	<0,001
	I Ao	5,6 (3,4-9,2)	<0,001
Raíz (I, III, IV Ind)	I Ao	8 (4,4-14,5)	<0,001
	Edad	1,0 (1,0-1,1)	0,011
Arco (IV, V ⊗)	Arco bovino	2,9 (1,4-6,2)	0,006
	OCFA	2,4 (1,3-4,2)	0,003
	Edad	1,0 (1,0-1,1)	0,001
Arco (IV, V Ind)	Sexo ♀	3,6 (2,1-6,2)	<0,001
	Edad	1,0 (1,0-1,1)	0<0,001

Tabla 16. Predictores sobre patrones y afectación de raíz/arco en el global. VAT/VAB no fue significativa.

1.5.6.2. VAT:

Los predictores sobre aortopatía en el grupo de VAT se muestran en las tablas 17 y 18. Los resultados del análisis son muy similares a los obtenidos en la muestra global de pacientes, con influencia de la lesión valvular sobre la raíz y la aorta ascendente y ausencia de relación sobre el arco. Edad y sexo constituyeron predictores de dilatación en los diferentes sectores aórticos, y la HTA

Variable dependiente	Factor predictor	p	Variable dependiente	Factor predictor	p
⊗ Aórtico	Válv normofunc	0,001	⊗ Ascendente	Válv normofunc	0,001
Ind Aórtico	Edad	0,002	Ind Ascendente	Edad	0,002
	Sexo ♀	<0,001		Sexo ♀	<0,001
	IAo	0,002		Válv normofunc	0,02
⊗ e Ind Raíz	IAo	<0,001	Ind Arco	Edad	<0,001
⊗ Ascendente	Edad	0,001		Sexo ♀	<0,001
	Sexo ♀	0,019			

Tabla 17. Predictores sobre diámetros e índices aórticos en VAT.

Variable dependiente	Factor predictor	OR (95%IC)	p
Patrón II (⊗)	E Ao	20,6 (7,9-53,8)	<0,001
	D LAo	4,6 (2,1-10,3)	<0,001
Patrón II (Ind)	E Ao	7 (2,7-18)	<0,001
	D LAo	5 (2-12,3)	<0,001
Raíz (I, III, IV ⊗)	I Ao	7,2 (3,7-14,1)	<0,001
	Sexo ♀ (protector)	0,3 (0,1-0,6)	<0,001
Arco (IV, V ⊗)	Edad	1,1 (1,0-1,1)	0,004
	OCFA	2,7 (1,3-5,4)	0,008
Arco (IV, V Ind)	Edad	1,1 (1,0-1,1)	<0,001
	Sexo ♀	5 (2,3-10,8)	<0,001
	HTA	2,4 (1,1-5)	0,024

Tabla 18. Predictores sobre patrones y afectación de raíz/arco en VAT.

y el OCFA lo fueron para el arco aórtico.

1.5.6.3. VAB:

El análisis sobre VAB, al igual que sobre la población con VAT, demostró que la lesión valvular influyó en la raíz y la aorta ascendente, con la IAo como factor predictivo sobre la raíz y la EAo sobre la aorta ascendente. Una característica diferenciadora sobre los pacientes con VAT fue la influencia del arco bovino como predictor de \emptyset aórtico y de arco y de la afectación de arco (IV y V) según \emptyset . Por otro lado también fueron predictores de la dilatación de arco el fenotipo 1 D-NC y la VAB L. Las tablas 19 y 20 muestran los resultados del análisis multivariado sobre la población con VAB.

Variable dependiente	Factor predictor	p	Variable dependiente	Factor predictor	p
\emptyset Aórtico	Arco bovino	0,047	\emptyset Arco	Edad	<0,001
Ind Aórtico	Sexo ♀	<0,001		Arco bovino	0,036
\emptyset Raíz	IAo	0,003		Fenotipo 1 D-NC	<0,001
Ind Raíz	IAo	0,008	Ind Arco	Edad	<0,001
Ind Ascendente	Edad	0,027		Sexo ♀	0,009
	Sexo ♀	<0,001		Fenotipo 1 D-NC	0,005

Tabla 19. Predictores sobre diámetros e índices aórticos en VAB.

Variable dependiente	Factor predictor	OR (95%IC)	p
Patrón II (⊗)	EAO	2,2 (1,2-4,3)	0,016
	Fenotipo 1 I-D	3,4 (1,5-7,4)	0,003
Patrón IV (⊗)	VAB L	3,6 (1,4-8,9)	0,007
Patrón IV (Ind)	VAB L	2,9 (1,3-6,7)	0,013
Raíz (I, III, IV) Ind	IAo	5,9(2,1-16,1)	0,001
	Sexo ♀	3,4 (1,2-9,8)	0,023
Arco (IV, V) ⊗	VAB L	3,7 (1,5-8,7)	0,003
	Arco bovino	2,8 (1-7,9)	0,047
	Edad	1,0 (1,0-1,1)	0,048
Arco (IV, V) Ind	VAB L	2,8 (1,2-6,6)	0,017
	Sexo ♀	2,9 (1,2-6,9)	0,017

Tabla 20. Predictores sobre patrones y afectación de raíz/arco en VAB.

1.6. RESULTADOS QUIRÚRGICOS:

1.6.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.

La tabla 21 resume los procedimientos quirúrgicos realizados, con las diferencias entre los pacientes con VAT y VAB, y la tabla 22 los tiempos medios de circulación extracorpórea (CEC), isquemia, parada circulatoria, grado de hipotermia y protección cerebral en parada.

En la tabla 21 se observa una mayor reparación valvular en VAT sobre VAB. Sin embargo, dado que la IAo -lesión habitualmente

Procedimiento	Global n (%)	VAT n (%)	VAB n (%)	p (VAT vs VAB)
Canulación fuera Ao Asc	197 (56,3%)	91 (48,2%)	106 (65,8%)	0,016
Cir válvula Aórtica	271 (77,4%)	147 (77,8%)	124 (77,0%)	ns
Reparación	55 (20,3%)	37 (25,2%)	18 (14,5%)	0,03
Prótesis mecánica	98 (36,2%)	30 (20,4%)	68 (54,8%)	<0,001
Prótesis biológica	118 (43,5%)	80 (54,4%)	38 (30,7%)	<0,001
Cir raíz	84 (24%)	43 (22,8%)	41 (25,5%)	ns
Valve-sparing	21 (25%)	15 (34,9%)	6 (14,6%)	0,032
Bentall	49 (58,3%)	20 (46,5%)	29 (70,7%)	0,024
BioBentall	14 (16,7%)	8 (18,6%)	6 (14,6%)	ns
Cir Ao ascendente	238 (68%)	131 (69,3%)	107 (66,5%)	
Conducto	136 (57,1%)	57 (43,5%)	79 (73,8%)	<0,001
Aortoplastia	102 (42,9%)	74 (56,5%)	28 (26,2%)	<0,001
Cir arco	35 (10%)	17 (9,0%)	18 (11,2%)	ns
Hemiarco	21 (60%)	9 (52,9%)	12 (66,7%)	ns
Sust parcial/total	14 (40%)	8 (47,1%)	6 (33,3%)	ns
Cir asociada	118 (33,7%)	80 (42,3%)	38 (23,6%)	<0,001
Bypass coronario asociado	64 (18,3%)	43 (22,8%)	21 (13,0%)	0,019

Tabla 21. Procedimientos quirúrgicos en el global y en los pacientes con VAT y VAB, con la diferencia estadística.

susceptible de reparación- era más frecuente en los pacientes con VAT, se realizó un análisis sobre el procedimiento quirúrgico en los casos de IAo, y en dicho análisis, el porcentaje de reparación sobre VAT fue del 43,1% frente al 66,7% en VAB ($p= ns$).

	Global	VAT	VAB	p (VAT vs VAB)
T CEC ($\times\pm DE$)	154,8 \pm 56,6	156,0 \pm 56,9	153,5 \pm 56,4	ns
T Isquemia ($\times\pm DE$)	110,2 \pm 33,9	109,7 \pm 37,1	110,8 \pm 29,9	ns
Parada circ (%)	42 (12%)	22 (11,6%)	20 (12,4%)	ns
Hipotermia en parada ($^{\circ}C$)	24,5 \pm 2,1	24,0 \pm 2,3	25,0 \pm 1,8	ns
T parada ($\times\pm DE$)	34,0 \pm 12,2	35,2 \pm 13,1	32,9 \pm 11,5	ns
PCS bilateral (%)	37 (88,1%)	18 (81,8%)	19 (95%)	ns

Tabla 22. Tiempos (minutos) de CEC, isquemia y parada circulatoria, grado de hipotermia y porcentaje de casos en parada y con perfusión cerebral selectiva (PCS).

1.6.2. CIRUGÍA SOBRE RAÍZ.

En el 22,8% de los pacientes con VAT y en el 25,5% de los pacientes con VAB se realizó cirugía de sustitución de raíz ($p= ns$). Tanto en la VAT como en la VAB el \odot e índice de raíz fue significativamente mayor en los casos en los que se sustituyó la raíz

aórtica (tabla 23). Los \odot de raíz medios en los casos con cirugía de raíz en ambos grupos fueron inferiores al recomendado en las guías para sustitución de aorta (55 mm), pero esto es debido a que el criterio de indicación en muchos pacientes fue la lesión valvular u otra cardiopatía asociada (en cuyo caso se recomienda sustitución de aorta para $\odot \geq 45$ mm).

Grupo total	Cirugía raíz	No cirugía raíz	p
\odot Raíz	50,2 ± 7,4	37,6 ± 4,5	<0,001
Índice Raíz	2,7 ± 0,5	2,1 ± 0,3	<0,001
VAT	Cirugía raíz	No cirugía raíz	p
\odot Raíz	52,4 ± 7,1	38,3 ± 4,9	<0,001
Índice Raíz	2,8 ± 0,5	2,1 ± 0,3	<0,001
VAB	Cirugía raíz	No cirugía raíz	p
\odot Raíz	48 ± 7,0	36,8 ± 3,9	<0,001
Índice Raíz	2,5 ± 0,4	2,0 ± 0,3	<0,001

Tabla 23. \odot (mm) e índice (cm/m²) ($\times \pm$ DE) de raíz en pacientes con y sin sustitución de raíz aórtica.

En el 27,3% (24 de 88 pacientes) con \odot raíz ≥ 45 mm no se trató la raíz aórtica, porcentaje que fue del 36,7% en VAT y del 7,1% en VAB (p= 0,004). Estos pacientes con raíz conservada tenían un

euroscore I logístico significativamente mayor que los pacientes con raíz dilatada que sí fue sustituida ($16,9 \pm 7,4$ frente a $10,7 \pm 7,4$ respectivamente, $p= 0,001$); el euroscore II no mostró diferencias ($7,3 \pm 4,4$ frente a $5,2 \pm 7,1$, $p= ns$). Para \odot de raíz ≥ 50 mm el porcentaje sin cirugía bajó hasta el 4,8%, siendo del 7,4% en VAT y del 0% en VAB. Los pacientes con raíz ligera o moderadamente dilatada (≥ 40 mm) no remplazada en la cirugía fueron objeto de estudio en el seguimiento para valorar la estabilidad de la raíz no tratada durante la intervención.

En cuanto a la lesión valvular, la cirugía de raíz se realizó fundamentalmente en los casos de IAo (71,4%) y fue mucho menos frecuente cuando la lesión era EAo (14,3%) ($p < 0,001$). En VAT, ningún paciente con cirugía de raíz tuvo EAo frente a la IAo que se dio en el 93% de los casos ($p < 0,001$). De igual modo, la IAo fue la lesión valvular en el 48,8% de los pacientes con VAB y cirugía de raíz frente a la EAo en un 29,3% de los casos ($p < 0,001$). Por otro lado, la presencia de IAo determinó mayor frecuencia de sustitución de raíz que el resto de lesiones valvulares, tanto en VAT como en VAB ($p < 0,001$). En los casos de IAo con aneurismas de raíz la cirugía correctora con preservación valvular (valve sparing) más frecuentemente empleada en nuestro centro es el reimplante valvular

(técnica de David) con injerto de Valsalva y se realizó en el 33,3% de los casos de aneurismas de raíz con IAo. En la tabla 21 se aprecia que las técnicas de preservación valvular fueron más frecuentes en VAT que en VAB (34,9% frente a 14,6%, $p= 0,032$), pero analizando sólo los pacientes con IAo y cirugía de raíz la diferencia no fue significativa. El diámetro medio de raíz aórtica en los pacientes con preservación valvular fue de 50,1 mm, sin diferencias con respecto a los pacientes sin preservación valvular.

Las variables que se mostraron predictoras en el modelo de regresión para cirugía sobre raíz aórtica fueron: \odot de raíz (OR 1,6 [1,4-1,8], $p< 0,001$), VAB (OR 3,9 [1,3-11,9], $p= 0,017$) y el Euroscore I logístico, que tuvo una relación inversa (OR 0,9 [0,8-1,0], $p= 0,007$); la edad y la lesión valvular (IAo frente a EAO) no fueron significativas.

1.6.3. CIRUGÍA SOBRE AORTA ASCENDENTE.

En 238 pacientes (68%) se realizó reparación aislada de aorta ascendente, mediante sustitución o aortoplastia reductora, 131 con VAT y 107 con VAB. La aortoplastia se llevó a cabo en 74 pacientes con VAT (56,5%) y en 28 con VAB (26,2%) ($p< 0,001$). Los \odot e índices aórtico máximo y de aorta ascendente en el grupo total fueron significativamente mayores en la sustitución de aorta ascendente que

en la aortoplastia, al igual que en los pacientes con VAT ($p < 0,001$); los pacientes con VAB y sustitución de aorta ascendente tenían mayor \odot aórtico máximo y de aorta ascendente ($p = 0,005$) con tendencia a la significación en los índices (tabla 24).

Grupo total	Aortoplastia	Conducto	p
\odot Aórtico	46,1 \pm 4,1	51,5 \pm 7,7	<0,001
Indice Aórtico	2,5 \pm 0,3	2,8 \pm 0,5	<0,001
\odot Ascendente	45,8 \pm 4,1	51,5 \pm 7,7	<0,001
Indice Ascendente	2,5 \pm 0,3	2,8 \pm 0,5	<0,001
VAT	Aortoplastia	Conducto	p
\odot Aórtico	46,1 \pm 4,0	54,4 \pm 9,4	<0,001
Indice Aórtico	2,6 \pm 0,3	3,1 \pm 0,6	<0,001
\odot Ascendente	45,7 \pm 4,0	54,4 \pm 9,5	<0,001
Indice Ascendente	2,5 \pm 0,3	3,1 \pm 0,6	<0,001
VAB	Aortoplastia	Conducto	p
\odot Aórtico	46,2 \pm 4,3	49,4 \pm 5,4	0,005
Indice Aórtico	2,5 \pm 0,3	2,6 \pm 0,4	0,057
\odot Ascendente	46,2 \pm 4,3	49,4 \pm 5,4	0,005
Indice Ascendente	2,5 \pm 0,3	2,6 \pm 0,4	0,057

Tabla 24. \odot (mm) e índice aórtico máximo (cm/m²) y de aorta ascendente en los pacientes tratados mediante aortoplastia o conducto ($\times \pm$ DE).

En VAT la aortoplastia fue más empleada que la sustitución por injerto vascular en los casos con patrón II de aortopatía según \ominus (72,9% frente a 27,1%) ($p= 0,001$); sin embargo, en VAB sólo se empleó en el 29% de los pacientes con patrón II (en el 71% restante se sustituyó la aorta ascendente). En lo que respecta a la relación con la lesión valvular, la aortoplastia se realizó preferentemente en caso de EAo (82,4% para VAT, $p<0,001$; 35,7% para VAB, $p=0,019$), y se observó un menor uso de la aortoplastia en caso de IAo en los pacientes con VAT (44% frente a un 56% de sustitución por injerto, $p= 0,023$), al igual que en los pacientes con VAB (25% frente a 75%) aunque en este caso sin significación estadística (fig. 28).

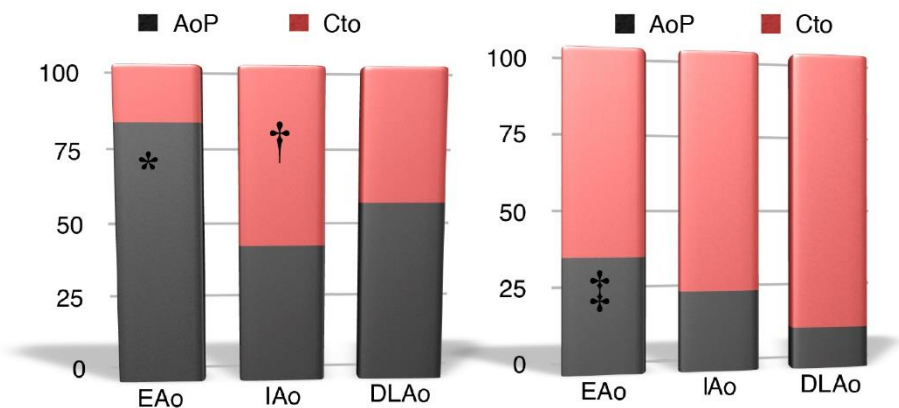


Fig. 28. Aortoplastia (AoP) y sustitución por conducto (Cto) en VAT (izquierda) y VAB (derecha) según lesión valvular: * $p<0,001$; † $p= 0,023$; ‡ $p= 0,019$.

Variable (grupo total)	Aortoplastia	Conducto	p
Edad	71,2 ± 8,1	60,9 ± 13,1	<0,001
Euroscore log	16,6 ± 9,4	10,4 ± 6,0	<0,001
Euroscore II	6,7 ± 4,6	4,6 ± 4,0	<0,001
T CEC	130,2 ± 43,8	150,0 ± 50,6	0,003
T Isquemia	90,9 ± 28,2	107,6 ± 29,6	<0,001

Variable (VAT)	Aortoplastia	Conducto	p
Edad	72,4 ± 6,8	67,5 ± 9,4	<0,001
Euroscore log	16,4 ± 8,4	13,3 ± 7,5	0,009
Euroscore II	6,5 ± 4,4	6,0 ± 4,7	ns
T CEC	127,8 ± 35,2	173,8 ± 60,8	<0,001
T Isquemia	88,6 ± 24,3	122,9 ± 37,6	<0,001

Variable (VAB)	Aortoplastia	Conducto	p
Edad	67,8 ± 10,1	54,8 ± 12,5	<0,001
Euroscore log	16,9 ± 11,8	8,7 ± 6,3	<0,001
Euroscore II	6,9 ± 5,2	3,9 ± 5,3	<0,001
T CEC	137,5 ± 60,2	157,0 ± 55,2	0,002
T Isquemia	97,0 ± 35,4	113,9 ± 27,9	0,003

Tabla 25. Diferencias en edad (años), score de riesgo quirúrgico y tiempos (minutos) de CEC e isquemia entre aortoplastia y sustitución de aorta ascendente.

El fenotipo de VAB no tuvo relación con el procedimiento quirúrgico empleado. Al margen del tamaño del aneurisma y de la lesión valvular, el perfil de riesgo quirúrgico de los pacientes sometidos a aortoplastia era mayor, y por otro lado, los tiempos de CEC y de isquemia miocárdica fueron menores que en la sustitución de aorta por injerto vascular (Tabla 25).

1.6.4. CIRUGÍA SOBRE ARCO AÓRTICO.

Un 10% de pacientes fue sometido a sustitución parcial o total de arco, sin diferencias entre los pacientes con VAT y VAB (tabla 21). El tipo de reparación de arco tampoco fue significativamente diferente entre los grupos. Si analizamos los pacientes con \odot arco ≥ 40 mm (lo que consideraríamos dilatación según la definición de aortopatía empleada en el estudio), sólo se actuó sobre el arco aórtico en el 28,7% de los casos, aunque hubo diferencia entre los pacientes con VAT y VAB, con un 21,1% de cirugía sobre arco en VAT frente a un 40,9% en VAB ($p= 0,023$). Por encima de los 45 mm de \odot , el 66,7% de los pacientes recibieron cirugía sobre arco aórtico (53,9% VAT, 87,5% VAB, $p= ns$). Los pacientes con arco leve o moderadamente dilatado (40-50 mm) que no se trató durante la cirugía fueron seguidos con técnica de imagen para valoración de la progresión de aortopatía.

La tabla 26 muestra el \odot e índice de arco en los pacientes con y sin cirugía sobre arco aórtico, tanto en el grupo total como en los pacientes con VAT y VAB. Las dimensiones de arco fueron significativamente mayores en los casos en los que se realizó cirugía sobre arco en todos los grupos.

Grupo total	Cirugía de arco	No cirugía de arco	p
\odot Arco	44,9 ± 7,3	35,9 ± 5,1	<0,001
Ind Arco	2,5 ± 0,5	2,0 ± 0,3	<0,001
VAT	Cirugía de arco	No cirugía de arco	p
\odot Arco	46 ± 9,8	37,1 ± 4,8	0,002
Ind Arco	2,6 ± 0,7	2,0 ± 0,3	0,002
VAB	Cirugía de arco	No cirugía de arco	p
\odot Arco	43,8 ± 3,5	34,6 ± 5,2	<0,001
Ind Arco	2,4 ± 0,3	1,8 ± 0,3	<0,001

Tabla 26. Dimensiones del arco aórtico en los casos con y sin cirugía de arco, en el grupo total y en los pacientes con VAT y VAB.

En el análisis multivariado sobre el total de la muestra, sólo fueron significativos como predictores de cirugía sobre arco el \odot de arco (OR 1,3 [1,1-1,5], p= 0,001) y la afectación de arco (IV y V) según \odot (OR 8,1 [1,3-49,2], p= 0,022). En los pacientes con VAB, los

predictores de cirugía de arco fueron el índice de arco (OR 1,7 [1,2-2,3], $p= 0,005$) y el Euroscore log, que tuvo al igual que en la cirugía de raíz una relación inversa (OR 0,8 [0,7-1,0], $p= 0,021$); en este caso, la VAB de apertura L o el fenotipo 1 D-NC, por ejemplo, no fueron significativos.

1.6.5. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

La tabla 27 muestra las principales complicaciones postoperatorias, con las diferencias entre VAT y VAB. Para el objeto del presente trabajo sólo se analizaron la hemorragia postoperatoria y la mortalidad hospitalaria; en el resto de complicaciones no hubo diferencias significativas entre VAT y VAB como se observa en la tabla 27.

1.6.5.1. REINTERVENCION POR HEMORRAGIA:

Una de las complicaciones características de la cirugía de los aneurismas de aorta es la hemorragia. Factores como la extensión de la reparación, la necesidad de parada circulatoria y la hipotermia, coagulopatía postCEC etc., predisponen a una mayor tasa de sangrado y de necesidad de revisión quirúrgica en el postoperatorio inmediato o tardío.

Complicación (%)	Grupo total	VAT	VAB	p (VAT vs VAB)
Hemorragia	9,7	12,8	6,2	0,04
Marcapasos (BAV)	3,4	2,1	5,0	ns
FA	36,9	38,8	34,8	ns
Bajo Gc	7,7	8,5	6,8	ns
IMA	2,9	3,2	2,5	ns
BIA	4,6	4,3	5,0	ns
ECMO	2	2,7	1,2	ns
Intubación > 24 h	11,7	13,3	9,9	ns
I renal postop.	14,3	17,7	10,7	ns
ACV postop.	2,6	3,2	1,9	ns
Muerte hosp.	4,6	6,4	2,5	ns

Tabla 27. Complicaciones postoperatorias.

La hemorragia postoperatoria con necesidad de revisión quirúrgica ocurrió en 34 de 349 pacientes (9,7%). Un paciente falleció intraoperatoriamente por un “stone heart” (fallo cardíaco irreversible a la salida de CEC) y fue excluido del análisis. Las variables que resultaron significativas en relación con la hemorragia postoperatoria se enumeran en la tabla 28. La necesidad de revisión por hemorragia en pacientes con VAT fue el doble que en pacientes con VAB ($p=0,04$). Algunas variables que han mostrado mayor riesgo de

hemorragia en estudios previos no fueron significativas y no se muestran en la tabla; dichas variables fueron: la afectación de raíz y arco según los patrones de aortopatía, la insuficiencia renal preoperatoria, la cirugía cardíaca previa (reintervención), la cirugía de raíz (incluida la cirugía con preservación valvular), la cirugía sobre aorta ascendente (aortoplastia frente a conducto), la cirugía de arco, la parada circulatoria, el grado de hipotermia, la cirugía asociada, la revascularización coronaria asociada y los tiempos de CEC y de isquemia miocárdica.

Variable	Hemorragia PO	No hemorragia PO	p
Edad (años)	68,5 ± 11,7	63,2 ± 12,5	0,02
VAT/VAB (%)	12,8%/6,2%	87,2%/93,8%	0,04
Coronariopatía (%)	17,6%	7,6%	0,011
FEVI < 50% (%)	15,6%	8,1%	0,05
Euroscore logístico	16,5 ± 10,3	12,0 ± 7,8	0,017
Euroscore II	7,2 ± 5,3	5,2 ± 5,0	0,028

Tabla 28. Análisis univariado en la hemorragia postoperatoria.

Las variables recogidas en la tabla 28 se incluyeron en un modelo de regresión logística. De todas ellas las únicas predictoras de hemorragia postoperatoria fueron la enfermedad coronaria

asociada (OR 2,4 [1,2-4,7], $p= 0,014$) y la VAB, que fue factor “protector” (OR 0,5 [0,2-0,9], $p= 0,029$).

1.6.5.2. MORTALIDAD HOSPITALARIA:

16 de los 350 pacientes fallecieron en el hospital (4,6%), 12 pacientes con VAT (6,4%) y 4 con VAB (2,5%) ($p= ns$, tabla 27). Las principales causas de muerte fueron el shock cardiogénico con bajo gasto cardíaco y la sepsis (tabla 29). En el estudio univariado sobre el grupo total se mostraron significativas para mortalidad hospitalaria las siguientes variables: dentro de las variables preoperatorias, el sexo ♀, la edad, el índice aórtico máximo, la hipertensión pulmonar y el euroscore logístico; en las variables intraoperatorias, la cirugía de arco aórtico, la parada circulatoria, la cirugía asociada, el bypass coronario asociado, los tiempos de CEC y de isquemia y el grado de hipotermia; las variables postoperatorias relacionadas con la mortalidad fueron el IMA, el bajo Gc, la necesidad de balón de contrapulsación (BIA) o asistencia tipo ECMO, la intubación prolongada, la insuficiencia renal postoperatoria con/sin hemodiálisis, el ictus postoperatorio, la infección y la necesidad de reoperación. Las tablas 30 y 31 recogen las variables descritas con la significación de cada una de ellas. Variables que no se relacionaron con la mortalidad (no representadas en las tablas), fueron: los patrones de afectación

de raíz o arco en \odot e índices, la lesión valvular, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo preoperatoria, la enfermedad coronaria asociada, la insuficiencia renal preoperatoria, el grado NYHA avanzado, la cirugía previa, el euroscore II, la cirugía de raíz o de aorta ascendente (aortoplastia frente a sustitución por conducto) y la hemorragia postoperatoria.

Mortalidad hospitalaria	n
Bajo Gc, shock cardiogénico	5
Sepsis	4
Hemorragia aórtica	1
FV, muerte súbita	1
Fracaso multiorgánico	3
ACV	1
Stone heart intraoperatorio	1

Tabla 29. Causas de muerte hospitalaria.

Al analizar la mortalidad hospitalaria en cada una de las cohortes (VAT y VAB) se observaron algunas diferencias, las cuales vienen reflejadas en la tabla 32. Por ejemplo, la edad y el sexo ♀ dejaron de ser significativas en ambas cohortes por separado, así como los escores de riesgo de mortalidad habituales en cirugía

Variables relacionadas con mortalidad	Exitus hosp.	No exitus	p
Sexo (♂/♀)	3%/9,8%		0,016
Edad (años)	70,6 ± 7,9	63,5 ± 12,6	0,048
Ind Aortico	3,20 ± 0,8	2,78 ± 0,5	0,019
HTP (%)	37,5%	22,3%	0,01
Euroscore log	18,0 ± 13,1	12,2 ± 7,9	0,048

Tabla 30. Mortalidad hospitalaria: Significación estadística de variables preoperatorias. HTP: Hipertensión pulmonar.

cardíaca (euroscore logístico y II); de igual modo, la cirugía de arco y la parada circulatoria no se mostraron significativas en la mortalidad tanto en los pacientes con VAT como en los pacientes con VAB, pero sí lo hicieron los tiempos de CEC y de isquemia cardíaca. En VAB la cirugía asociada y la revascularización coronaria asociada presentaron mayor mortalidad. Finalmente, la mayoría de las complicaciones postoperatorias mantuvieron la significación con respecto a la mortalidad en ambos subgrupos de pacientes. El resto de variables descritas en el párrafo anterior que no fueron significativas para mortalidad en el grupo total tampoco lo fueron en los subgrupos de VAT y VAB, y no se representan en la tabla 32.

Variables relacionadas con mortalidad	Exitus hosp.	No exitus	p
Cir arco (s/n)	14,3%/3,5%		0,015
Parada circ (s/n)	11,9%/3,6%		0,031
Cir asociada (s/n)	10,2%/1,7%		<0,001
BPAC (s/n) %	12,5%/2,8%		0,003
T CEC (min)	250,6 ± 113,5	150,5 ± 48,7	<0,001
T Isquemia (min)	141,1 ± 44,7	108,8 ± 32,7	0,008
Hipotermia (°C)	28,5 ± 3,0	30,4 ± 2,6	0,004
IMA (s/n) %	50%/3,0%		<0,001
Bajo Gc (s/n) %	37,0%/1,6%		<0,001
BIA (s/n) %	43,8%/2,4%		<0,001
ECMO (s/n) %	71,4%/2,9%		<0,001
Intub > 24 h (s/n) %	31,7%/0,7%		<0,001
I renal PO (s/n) %	20%/0,3%		<0,001
ACV PO (s/n) %	22,2%/2,1%		0,02
Infección (s/n) %	27,6%/1,0%		<0,001
Reoperación (s/n) %	17,3%/2,0%		<0,001

Tabla 31. Mortalidad hospitalaria: Significación estadística de variables intra y postoperatorias. BPAC: Bypass coronario.

La tabla 33 muestra la mortalidad según los procedimientos empleados, la extensión de la reparación y la cirugía asociada.

Variable (p) y mortalidad	VAT	VAB	Variable (p) y mortalidad	VAT	VAB
Sexo (♂/♀)	ns	ns	ECMO **	0,001	<0,001
Edad	ns	ns	Intub > 24 h **	<0,001	<0,001
Ind Aortico	ns	ns	I renal PO *	<0,001	<0,001
HTP	0,024	ns	ACV PO *	0,023	ns
Euroscore logístico	ns	ns	Infección	<0,001	0,002
Cir arco	ns	ns	Reoperación	0,001	0,038
Parada circulatoria	ns	ns			
Cir asociada	ns	0,003			
Bypass coronario	ns	0,007			
T CEC	<0,001	0,031			
T Isquemia	0,05	0,038			
Hipotermia	ns	0,01			
IMA	<0,001	ns			
Bajo Gc	<0,001	0,001			
BIA	<0,001	0,012			

Tabla 32. Mortalidad hospitalaria: Variables analizadas en VAT y VAB. (*) Predictores independientes en VAT y (**) en VAB.

Los únicos predictores independientes de mortalidad hospitalaria en el grupo total fueron la insuficiencia renal postoperatoria (OR 10,1 [2,7-37,6], p= 0,001) y la infección (OR 16,3 [2,3-116,6], p= 0,005). En

VAT se mostraron significativos la insuficiencia renal postoperatoria (OR 12,5 [3,0-52,4] , $p=0,001$) y el ACV postoperatorio (OR 14,9 [1,4-157,7], $p=0,025$). En VAB fueron significativos la necesidad de ECMO postoperatorio ($p=0,005$) y la intubación > 24 h ($p<0,001$).

Mortalidad	Global (%)	VAT (%)	VAB (%)	p
AoP	2,9	2,7	3,6	ns
Sust Ao asc	2,9	5,3	1,3	ns
Cir raíz	6	9,3	2,4	ns
Cir arco	14,3	17,7	11,1	ns
Cir asociada	10,2	10	10,5	ns
BP coronario asociado	12,5	11,6	14,3	ns

Tabla 33. Mortalidad y procedimientos quirúrgicos. AoP: Aortoplastia.

1.6.6. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

Se obtuvieron muestras de pared del aneurisma aórtico en 90 pacientes consecutivos del último período de estudio (35 VAT, 55 VAB). Todos los pacientes con estudio histológico habían sido sometidos a sustitución de al menos la aorta ascendente (se excluyeron las aortoplastias). Las muestras se conservaron en solución de formaldehído y se procesaron mediante tinción de hematoxilina-eosina, para el análisis semicuantitativo de fibras

elásticas en la capa media. Se recogieron además otros hallazgos - presencia de placas de ateroma, infiltrado inflamatorio, hemorragia adventicial, etc-, pero sólo se analizó la pérdida y fragmentación de fibras elásticas (PFE) (Fig. 29).

La distribución de lesión valvular en las muestras analizadas fue: válvula normofuncionante (7 casos), EAo (20 casos), IAo (42 casos), DLAo (21 casos), con mayor porcentaje de IAo en VAT (71,4%) frente a VAB (30,9%) y de EAo en VAB (34,6%) frente a VAT (2,9%) ($p < 0,001$). De las 90 muestras analizadas, se observó PFE en 23 casos (25,6%), de los cuales 12 fueron sobre VAT (de 35 especímenes, el 34,3%) y 11 sobre VAB (de 55, el 20%) ($p = ns$).

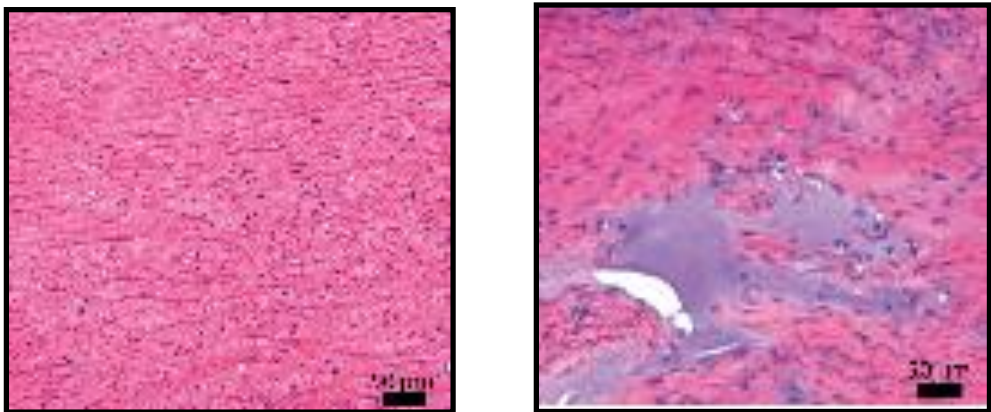


Fig. 29. Tinción de hematoxilina-eosina de pared aórtica sin PFE (izquierda) y con PFE (derecha).

La PFE se relacionó con el \varnothing e índice máximo aórtico ($p=0,014$ y $0,021$) y el \varnothing e índice de raíz aórtica ($p=0,012$ y $0,003$) (tabla 34 y figura 30). La edad no se asoció a mayor patrón de PFE (57,2 años en pacientes con PFE frente a 58,1 años en pacientes sin PFE, $p=ns$).

Variable	PFE -	PFE +	p
\varnothing Ao	51,5 \pm 7,0	54,8 \pm 6,4	0,014
Ind Ao	2,8 \pm 0,5	3,0 \pm 0,5	0,021
\varnothing Raíz	40,7 \pm 7,6	46,7 \pm 10,7	0,012
Ind Raíz	2,2 \pm 0,4	2,5 \pm 0,6	0,003

Tabla 34. \varnothing (mm) e índice (cm/m²) Ao máximo y de raíz en pacientes con/sin PFE.

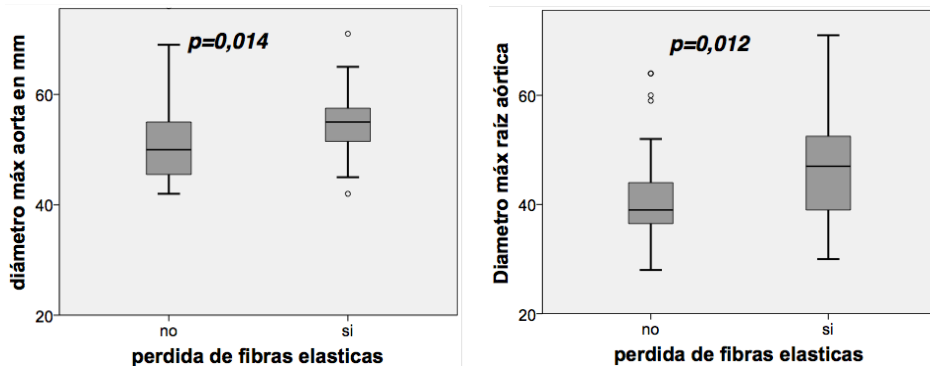


Fig. 30. \varnothing Ao máximo y \varnothing raíz en pacientes con/sin PFE.

El mayor \odot e índice de raíz aórtica observado en pacientes con PFE se mantuvo en el análisis de patrones, observando una mayor frecuencia de patrón III en \odot (39,3% con PFE frente a 19,4% sin PFE, $p= 0,045$) y en índice (40,7% frente a 19%, $p= 0,031$); además, la PFE se asoció a menor afectación aislada de aorta ascendente según \odot (patrón II), con un 10,3% de patrón II con PFE frente a un 32,8% sin PFE ($p=0,023$). Así mismo se observó mayor afectación de raíz (patrones I, III y IV) según \odot en los pacientes con PFE (34,7% frente a 14,6% sin PFE, $p= 0,03$).

En cuanto a la lesión valvular, la PFE fue mucho más frecuente en los casos de IAo (40,5%) que en la EAo (5%) y en la DL Ao (14,3%) ($p= 0,013$). Dicha asociación se mantuvo en el análisis por separado de los grupos (IAo y PFE para VAT, $p= 0,003$; IAo y PFE para VAB, $p= 0,024$).

No hubo relación entre los fenotipos VAB o la apertura valvular (AP/L) en la incidencia de PFE.

El modelo de regresión logística sólo identificó la IAo como predictor independiente de PFE en la muestra analizada (OR 4,8 [1,7-13,7], $p= 0,004$).

1.7. SEGUIMIENTO:

De los 334 pacientes que sobrevivieron a la intervención, 15 pacientes del inicio de la serie fueron dados de alta a Cardiología con una media de 13,3 meses tras la intervención (rango 1-37 meses) y se consideran pérdida de seguimiento, no existiendo control de imagen en el seguimiento para el análisis. Los 319 pacientes restantes mantuvieron seguimiento periódico con la obtención de imagen según los intervalos especificados en la parte de metodología. Por tanto, el seguimiento fue completo en el 95,5% de los pacientes. El seguimiento medio fue de 2,9 años (rango 0-8,8 años), con 920 pacientes/año de seguimiento. En 308 pacientes de los 319 (96,6%) se realizó al menos una ecocardiografía transtorácica en el seguimiento (media 3,5 ecocardiografías por paciente); de igual modo, en 240 pacientes (75,5%) se realizó al menos un angioTAC de control (media 1,8 por paciente). En el caso de disponer de varios estudios, a efectos de analizar la dilatación de aorta en el seguimiento sólo se tuvo en cuenta el estudio más reciente efectuado en cada uno de los pacientes. Las medidas se obtuvieron por regla general del angioTAC MD con la misma sistemática que en los estudios preoperatorios. Algunos pacientes con raíz y arco normales en la intervención fueron seguidos por ecocardiografía, realizando

150

angioTAC si las medidas ecocardiográficas no eran fiables o para confirmar una posible dilatación detectada por ecocardiograma en el seguimiento. También algunos casos de aortoplastia de aorta ascendente fueron sometidos exclusivamente a control ecocardiográfico. Pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min) fueron controlados con angioTAC en vacío, sin contraste intravenoso, o con ecocardiograma. En el seguimiento además se realizó una anamnesis y una exploración física, analizando la situación funcional de los pacientes según la clasificación NYHA y se registraron todos los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y reintervención de causa cardíaca o de causa aórtica), así como la mortalidad tardía y la causa de mortalidad.

1.7.1. MORTALIDAD TARDÍA.

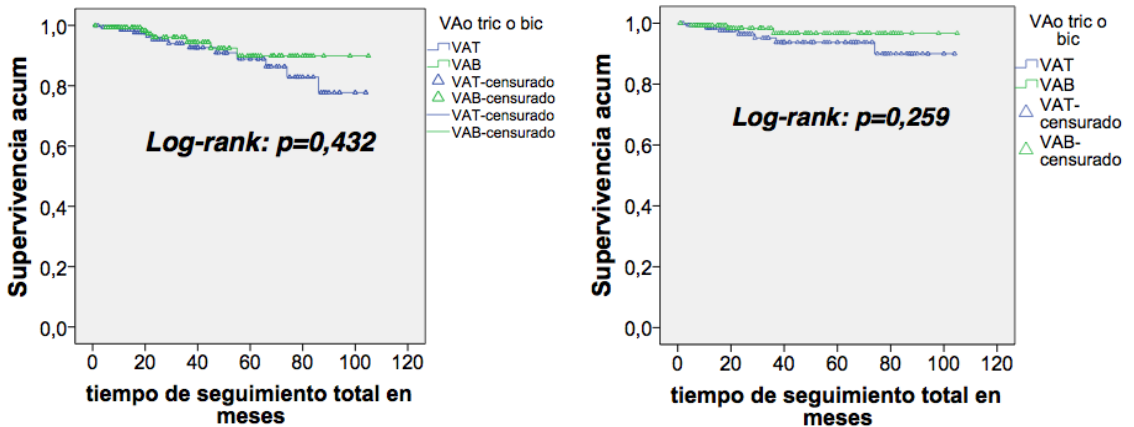
De los 319 pacientes, 19 fallecieron durante el seguimiento (6%), entre los 3 y los 86 meses de la intervención (media 35,4 meses). La tabla 35 muestra las causas de mortalidad.

Muerte tardía	n	VAT	VAB
ACV	5	3	2
IMA	4	3	1
Hemoptisis (fístula aortobronquial)	1	1	
Cáncer	4	2	2
TCE	1		1
Isquemia mesentérica	1	1	
Oclusión intestinal	2	2	
Neumonía, EICH	1		1

Tabla 35. Causas de muerte tardía (TCE: traumatismo craneoencefálico, EICH: Enfermedad de injerto contra huésped).

Como se observa en la tabla 35 un paciente falleció por hemoptisis. Dicho paciente presentaba una VAT con disección crónica tipo A, y la reparación consistió en una sustitución de aorta ascendente con hemiarco. El estudio de imagen previo al exitus objetivó un aneurisma de aorta torácica de 61 mm, y el paciente estaba pendiente de reintervención. Sin embargo, falleció en espera de la cirugía por hemoptisis masiva, por lo que la causa más probable de muerte fue una fístula aortobronquial.

No hubo diferencias en mortalidad tardía entre los pacientes con VAT y VAB, así como tampoco las hubo en mortalidad de causa cardiovascular entre ambos grupos, tal y como muestran las curvas de supervivencia actuarial (fig. 31).



Pac en riesgo (meses)	0	12	36	60
VAT	165	116	68	41
VAB	154	116	59	31

Fig. 31. Curvas de supervivencia en VAT y VAB: mortalidad global (izquierda) y cardiovascular (derecha).

Sin considerar la mortalidad hospitalaria, la supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 99,1%, 96,9% y 95% para el grupo total, siendo del 98,8%, 96,4% y 94,6% para VAT y del 99,4%, 97,4% y 95,5% para

VAB, como ya se ha dicho, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

En el análisis de mortalidad tardía de causa cardiovascular se encontraron los siguientes predictores independientes: la hipertensión pulmonar preoperatoria (HR 1,9 [1,0-3,5], $p= 0,045$) y la coronariopatía (HR 34,9 [6,5-186,9] $p < 0,001$), siendo la revascularización coronaria asociada a la cirugía de aorta un factor protector (HR 0,07 [0,01-0,5], $p= 0,007$).

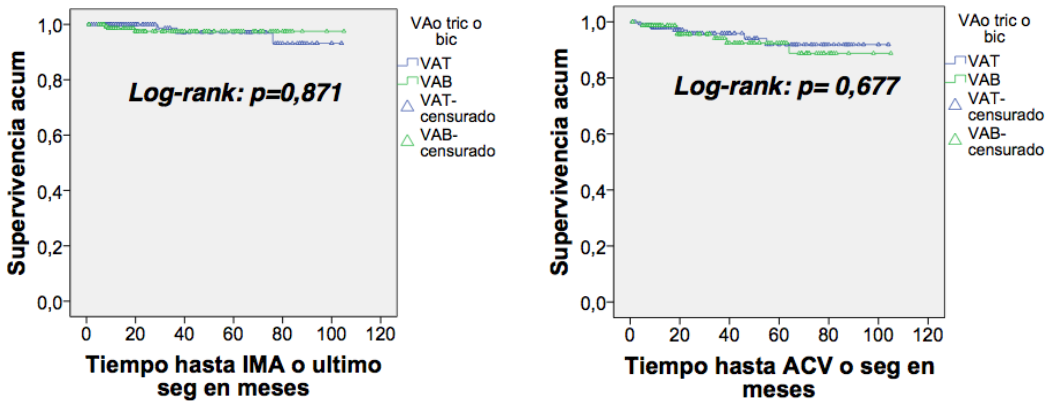
1.7.2. SITUACIÓN CLÍNICA y EVENTOS

CARDIOVASCULARES.

En el último seguimiento realizado, el 92% de los pacientes se encontraban en clase I de la NYHA, el 7,3% en clase II y el 0,7% en clase III, sin diferencias entre los pacientes con VAT y VAB. El análisis de los pacientes con reparación valvular mediante estudio ecocardiográfico, mostró IAO \geq II en el 12,8% (18,8% en VAT, 0% en VAB, $p= ns$).

Hubo 6 pacientes que presentaron IMA en el seguimiento (3 VAT y 3 VAB, $p= ns$), 4 de ellos fatales. Además se registraron 15 accidentes cerebrovasculares (ACV), 5 de ellos fatales, 7 en pacientes con VAT y 8 en pacientes con VAB ($p= ns$) (Fig. 32).

Las variables que resultaron significativas como predictores preoperatorios de IMA en el seguimiento fueron la FEVI < 50% (HR 20,3 [2,0-203,0], $p= 0,011$), el OCFA (HR 10,6 [1,6-72,0], $p= 0,016$) y el ACV preoperatorio (HR 11,0 [1,3-91,1], $p= 0,026$). La única variable significativa en el ACV en el seguimiento fue el sexo ♂ ($p= 0,047$).



Pac en riesgo (meses)	0	12	36	60
VAT	165	116	68	41
VAB	154	116	59	31

Fig. 32. IMA y ACV en el seguimiento en pacientes con VAT y VAB.

1.7.3. REINTERVENCIÓN EN EL SEGUIMIENTO.

15 pacientes precisaron de reintervención en el seguimiento por causa cardiovascular (tabla 36): 7 pacientes por patología

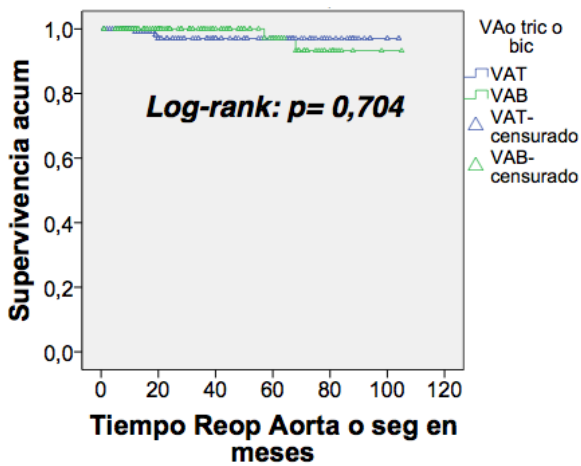
cardíaca (trastornos del ritmo y/o disfunción ventricular) y 8 por patología aórtica, de los cuales 5 fueron por afectación de aorta proximal y 3 por aneurismas de aorta abdominal. No hubo ninguna reoperación por IAo residual en el seguimiento.

Causa de reoperación	n
Implante de marcapasos	3
Implante DAI-TRC	3
Ablación vía accesoria	1
Infección injerto aórtico	2
Dissección arco aórtico	1
Pseudoaneurisma prox	2
Aneurisma Ao abdom	3

Tabla 36. Causas de reintervención (DAI-TRC: Desfibrilador-resincronizador).

De los 5 pacientes con reintervención sobre aorta proximal hubo 2 que precisaron de sustitución por homoinjerto debido a infección; un paciente presentó un pseudoaneurisma proximal en la sutura del injerto aortoavulvado (Bentall-De Bono) y otro en la sutura proximal del injerto de aorta ascendente. Por ultimo, sólo hubo una reintervención por dissección aguda del arco aórtico en un paciente con válvula tricúspide y sustitución de aorta ascendente previa; en este

ultimo paciente, el diámetro del arco aórtico en la intervención inicial era de 41 mm y el diámetro previo a la disección, de 44 mm, con un crecimiento de 1,5 mm/año. No se observó diferencias significativas entre VAT/VAB y el riesgo de reoperación de aorta proximal (Fig 33). La tasa libre de reoperación aórtica a 1, 3 y 5 años fue de 100%, 98,2% y 98,2% para VAT y de 100%, 100% y 99,3% para VAB.



Pac en riesgo (meses)	0	12	36	60
VAT	165	116	68	41
VAB	154	116	59	31

Fig. 33. Reoperación de causa aórtica en VAT y VAB.

1.7.4. DILATACIÓN DE AORTA EN EL SEGUIMIENTO.

A efectos de un análisis sistemático se estudió de forma separada la dilatación de todos aquellos sectores que no se habían sustituido en la intervención inicial, es decir, la raíz de aorta, la aorta ascendente en los casos de aortoplastia reductora y el arco aórtico, en los pacientes con VAT y VAB.

1.7.4.1. DILATACIÓN DE RAÍZ:

De los 319 pacientes sometidos a seguimiento, en 242 no se había realizado cirugía de raíz aórtica (128 VAT y 114 VAB). El \varnothing de raíz preoperatorio en estos pacientes era de $37,7 \pm 4,6$ mm ($38,5 \pm 5,0$ mm VAT y $36,8 \pm 3,9$ mm VAB, $p= 0,004$) y el índice de raíz $2,1 \pm 0,3$ cm/m² ($2,1 \pm 0,3$ VAT y $2,0 \pm 0,3$ VAB, $p<0,001$), con un 33,5% de pacientes con raíz ≥ 40 mm (38,3% VAT y 28,1% VAB, $p=ns$). Durante el seguimiento en el 81,3% de los pacientes la raíz aórtica permaneció estable (83,1% en VAB), y se objetivó una tasa de dilatación anual de $0,2 \pm 0,5$ mm/año ($0,2 \pm 0,4$ VAT y $0,2 \pm 0,6$ VAB, $p= ns$, fig. 34). En el ultimo seguimiento realizado, el 10,7% de los pacientes tenían un \varnothing raíz > 40 mm y el 1,6% > 45 mm.

La mayoría de pacientes con raíz preservada tenía EAo como lesión valvular (36,4%), aunque hubo diferencias entre VAT y VAB,

con un 40,6% de IAo en VAT frente a un 14% en VAB y un 21,9% de EAo en VAT frente a un 52,6% en VAB ($p < 0,001$). Dado que el \odot de raíz aórtica estaba muy relacionado con la presencia de IAo, se analizó la dilatación de raíz en el subgrupo de pacientes con esta valvulopatía (68 pacientes, 52 VAT y 16 VAB). Se observó una dilatación de $0,2 \pm 0,4$ mm/año en los pacientes con IAo preoperatoria frente a $0,2 \pm 0,6$ mm/año en los pacientes sin IAo ($p = ns$). En los pacientes con IAo preoperatoria no hubo diferencias en la tasa de dilatación anual de raíz entre VAT y VAB ($0,2 \pm 0,4$ y $0,3 \pm 0,6$ en VAT y VAB respectivamente, $p = ns$). La tasa de dilatación anual de la raíz aórtica tampoco se relacionó con la edad, el sexo, la presencia de arco bovino o el grado de IAo residual en el seguimiento (en pacientes con reparación valvular y preservación de raíz).

Por último se analizó la dilatación de raíz en pacientes con \odot raíz preoperatorio ≥ 40 mm (81 pacientes, 49 VAT y 32 VAB). En estos pacientes la tasa de dilatación anual fue de $0,02 \pm 0,1$ mm/año, sin diferencias entre VAT ($0,03 \pm 0,2$) y VAB ($0,01 \pm 0,04$).

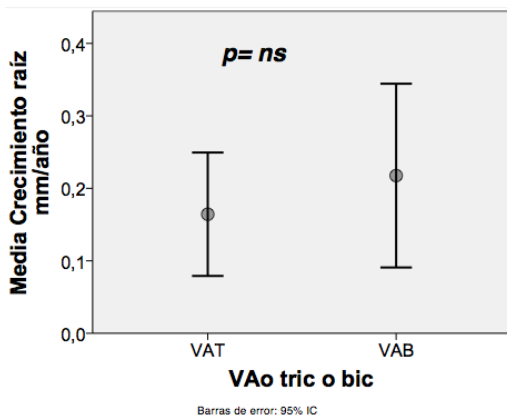


Fig. 34. Dilatación anual de raíz en VAT y VAB.

1.7.4.2. DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE (POST-AORTOPLASTIA):

94 pacientes con aortoplastia reductora que sobrevivieron a la intervención (67 VAT, 27 VAB) fueron estudiados en el seguimiento para el análisis de la dilatación post-aortoplastia. Dicho análisis se llevó a cabo a partir del \varnothing de aorta ascendente conseguido con el procedimiento, es decir, el \varnothing de aorta ascendente en el postoperatorio inmediato, comparando dicha medida con la última medición efectuada en cada uno de los pacientes. Como ya se ha mencionado, estos pacientes fueron estudiados con ecocardiografía, y de manera excepcional, cuando la ventana ecocardiográfica no era óptima o se sospechó dilatación patológica en el seguimiento, con angioTAC.

El \varnothing de aorta ascendente medio preoperatorio en los pacientes con aortoplastia fue de $45,5 \pm 4$ mm; un 19,1% de pacientes tenía \varnothing Ao ascendente preoperatorio ≥ 50 mm y un 3,2% ≥ 55 mm. El \varnothing inmediatamente tras la cirugía fue de $35,9 \pm 6,1$ mm y se observó una tasa de dilatación de $0,5 \pm 1$ mm/año. El 65,5% de los pacientes con aortoplastia no presentó cambios en el diámetro de aorta ascendente (66,7% en VAT, 62,5% en VAB, $p=ns$). Una observación importante fue el hecho de que la tasa de dilatación fue mucho mayor en los pacientes con VAB ($1 \pm 1,6$ mm/año) que en los pacientes con VAT ($0,3 \pm 0,6$ mm/año), aunque la diferencia no fue significativa (U de Mann-Whitney), probablemente por el pequeño tamaño de la muestra estudiada (sólo 27 pacientes con VAB y aortoplastia) (Fig. 35).

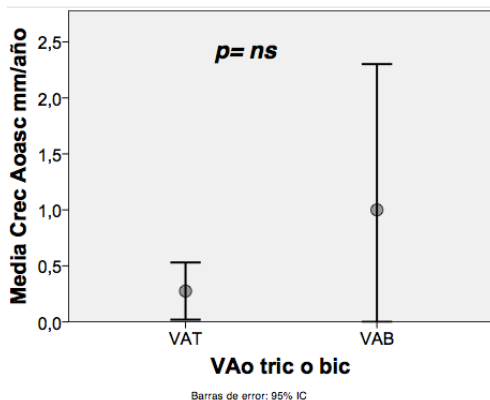


Fig. 35. Dilatación de aorta ascendente post-aortoplastia en VAT y VAB.

1.7.4.3. DILATACIÓN DE ARCO:

De los 319 pacientes que sobrevivieron a la cirugía y no fueron pérdidas de seguimiento, 291 no fueron sometidos a cirugía de arco aórtico, y de ellos se obtuvo al menos un angioTAC MD de control en 240 (82,5% de los pacientes con arco no tratado durante la intervención), 126 pacientes con VAT y 114 con VAB. El \odot arco preoperatorio fue de $35,8 \pm 5,0$ mm ($36,8 \pm 4,5$ mm en VAT y $34,6 \pm 5,2$ mm en VAB, $p < 0,001$) y el índice $1,9 \pm 3,2$ cm/m² ($2,0 \pm 3,2$ en VAT y $1,8 \pm 0,3$ en VAB, $p < 0,001$). El 25,1% de los pacientes sin cirugía sobre arco tenía un \odot de arco aórtico preoperatorio ≥ 40 mm y el 1,7% > 45 mm. El \odot de arco en el último seguimiento fue de $35,7 \pm 5,7$ mm ($38,3 \pm 5,0$ mm en VAT y $33,6 \pm 5,4$ mm en VAB, $p < 0,001$), siendo ≥ 40 mm en el 24% y > 45 mm en el 4%. La tasa de dilatación anual del arco aórtico fue de $0,3 \pm 0,5$ mm, sin diferencias significativas entre VAT y VAB ($0,4 \pm 0,5$ mm y $0,3 \pm 0,6$ mm, respectivamente) (Fig. 36). Un 62,9% de pacientes no presentaron dilatación de arco en el seguimiento (68,7% en VAB). El análisis univariado no mostró relación entre la tasa de dilatación de arco en el seguimiento y variables como el sexo, la presencia de HTA, OCFA o arco bovino. La edad fue la única variable asociada de forma

significativa a la dilatación de arco ($p= 0,032$).

En relación al \odot de arco preoperatorio se estudió la tasa anual de dilatación en el seguimiento en función de \odot arco <40 mm o ≥ 40 mm. La dilatación anual en los pacientes con arco no dilatado antes de la intervención (<40 mm) fue de $0,3 \pm 0,6$ mm/año, sin diferencias entre los pacientes con VAT ($0,3 \pm 0,4$ mm/año) y VAB ($0,3 \pm 0,6$ mm/año). Sin embargo, en los pacientes con arco dilatado antes de la intervención (≥ 40 mm) la tasa de dilatación anual fue de $0,3 \pm 0,5$ mm/año, pero significativamente mayor en los pacientes con VAT ($0,5 \pm 0,6$ mm/año) que en los pacientes con VAB ($0,1 \pm 0,3$ mm/año) ($p= 0,026$) (Fig. 37).

El análisis de los diferentes fenotipos de VAB, en particular el tipo 1 D-NC, y el modo de apertura valvular (AP frente a L) no mostraron significación estadística con la tasa de dilatación anual de arco aórtico.

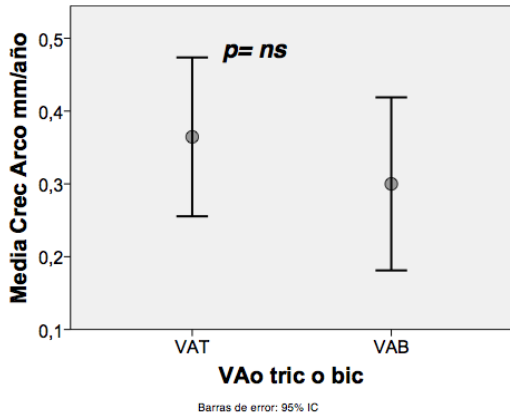


Fig. 36. Tasa anual de dilatación de arco aórtico en VAT y VAB.

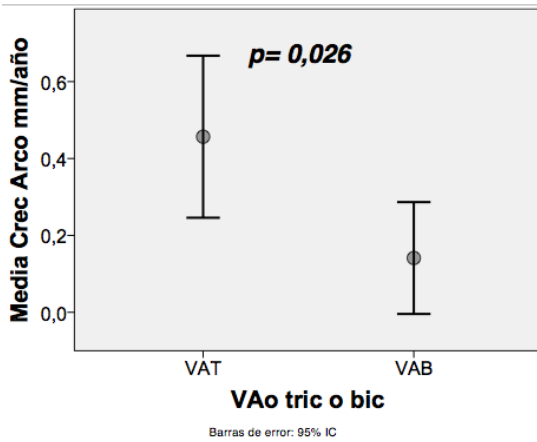


Fig. 37. Tasa de dilatación de arco en VAT y VAB para arco preoperatorio ≥ 40 .

2. DESARROLLO ARGUMENTAL. DISCUSIÓN.

El presente estudio de investigación analiza las características de presentación clínica, el modo de disfunción valvular, los patrones de dilatación aórtica, el manejo y resultados quirúrgicos y el seguimiento de una muestra no seleccionada de pacientes con VAT y VAB y dilatación de aorta cuyo denominador común es la indicación de cirugía electiva por criterios de valvulopatía, aortopatía, u otros motivos. Los únicos criterios de exclusión fueron la cirugía valvular aórtica o de aorta proximal previas, la cirugía urgente y la presencia de conectivopatía (síndrome de Marfan o similar). El objetivo fundamental en el diseño del estudio ha sido identificar las diferencias entre los aneurismas asociados a VAT y VAB en cuanto a forma de presentación clínica, severidad en el grado y extensión de la dilatación aórtica, influencia de la morfología y la lesión valvular, estrategia de tratamiento quirúrgico y resultados obtenidos, con el fin de establecer si efectivamente ambas poblaciones de pacientes requieren de un manejo distinto en cuanto a la aproximación terapéutica en términos de indicación y de tipo de cirugía a realizar, o por el contrario, ambas poblaciones no son tan diferentes y los criterios de tratamiento quirúrgico deben basarse en otros parámetros más allá de la morfología valvular (tricúspide frente a bicúspide). A partir de la

hipótesis de trabajo dicho objetivo se desglosa en tres partes: los patrones de presentación clínica y las diferencias entre VAT y VAB, lesión y morfología valvular (objetivo 1), la estrategia de tratamiento quirúrgico y los resultados en base a las diferencias de presentación clínica (objetivo 2) y la evolución clínica y de imagen en el seguimiento (objetivo 3). Por tanto, el desarrollo argumental y discusión en base a resultados se ha realizado intentando dar respuesta a cada uno de esos objetivos.

2.1. OBJETIVO 1: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y MORFOLÓGICAS EN LA AORTOPATÍA SOBRE VAT Y VAB:

2.1.1. Diferencias demográficas y clínicas:

La gran mayoría de los pacientes de la serie fueron varones, independientemente del tipo de válvula aórtica, aunque aún fue mayor la desproporción a favor de los varones en la VAB, con un 83,2%, lo cual es concordante con la distribución entre 3:1 y 3,5:1 a favor de los varones publicada en la literatura^{2,5}. Por otro lado, la edad media de los pacientes con VAB que precisaron cirugía fue claramente menor a la de los pacientes con VAT, en concreto 57,1 años frente a 69,5 años, es decir, los pacientes con VAB se intervinieron de media una

década antes que los pacientes con VAT, diferencia que se mantuvo cuando la disfunción valvular era una EAo pero que fue aún más pronunciada en los casos de IAo, en los que fue de casi dos décadas entre VAB y VAT. Estos hallazgos coinciden con el patrón de presentación bimodal de la valvulopatía VAB en adultos¹⁸, con regurgitación aórtica en pacientes más jóvenes y estenosis en los pacientes VAB de más edad. Los pacientes con VAT presentaron mayor morbilidad preoperatoria (HTA, insuficiencia renal, fibrilación auricular, enfermedad coronaria) y en general mayor escore de riesgo quirúrgico medido por euroscore I logístico y II, en parte relacionado con la mayor edad en el momento de la cirugía. No hubo diferencias en el peso, pero sí en la talla y en la superficie corporal, que fueron mayores en VAB, lo cual tiene interés en la valoración de la aortopatía, ya que se consideró el diámetro aórtico ajustado a SC (índice).

2.1.2. Valvulopatía y fenotipos VAB:

La lesión valvular predominante en los pacientes con VAT fue la IAo mientras que en los pacientes con VAB predominó la EAo. Al tratarse de pacientes con indicación de cirugía y aortopatía asociada, estas diferencias en la forma de presentación de la disfunción valvular no pueden extrapolarse a la población general con VAT y VAB, pero coinciden con los estudios que indican que la mayoría de los pacientes

con VAT y aneurismas de aorta proximal tienen IAo a diferencia de los aneurismas de aorta en la VAB, la cual suele ser estenótica⁸³ y que la VAB, independientemente de la aortopatía, es funcionalmente estenótica⁹, con un patrón de flujo alterado y una tendencia marcada a la calcificación que hacen de la estenosis valvular la forma más frecuente de enfermar. En los pacientes con VAB que presentaban IAo pura, el mecanismo responsable más frecuente fue la dilatación de la raíz aórtica junto con el prolapso valvular. Por otro lado, el anillo aórtico (en \odot e índice) fue significativamente mayor en los pacientes con IAo que en el resto de lesiones valvulares, tanto en VAT como en VAB. La única diferencia observada en el anillo aórtico entre VAT y VAB fue en los casos de IAo, en los que el \odot del anillo fue mayor en VAB (diferencia que no se mantuvo al ajustar por SC -índice del anillo-).

Siguiendo la clasificación clásica de Sievers para VAB⁵, el fenotipo más frecuente fue la fusión de los velos izquierdo y derecho con rafe (1 I-D), que ocurrió en el 72% de los casos, la fusión de los velos derecho y no coronario (1 D-NC) ocurrió en el 12,4%, y la VAB “pura” (tipo 0) en el 9,9%; el tipo 2 fue mucho más raro; en la serie estudiada no hubo ningún paciente con VAB tipo 1 I-NC. Dicha distribución de los diferentes fenotipos es similar a la descrita en las

168

publicaciones, con el tipo 1 I-D con mucho el más frecuente, pero observamos una menor incidencia del tipo 1 D-NC con respecto a lo descrito en la literatura, en donde dicho fenotipo alcanza el 20%, aunque en la serie de Sievers⁵ fue del 15% y en la de Lima⁸⁴ del 9%. Con respecto a la orientación comisural y por tanto el modo de apertura valvular, un 82% de los pacientes con VAB tenían VAB anteroposterior y el 18% restante VAB lateral. La relación entre los diferentes fenotipos y la lesión valvular es un tema controvertido, diversos estudios describen diferentes asociaciones, como la EAo en caso de VAB 1 I-D o AP descrita por algunos autores¹⁵ a otros estudios en los que la EAo sin embargo se asocia sobretodo a VAB de tipo L^{6,16}, y finalmente otros que no han encontrado ninguna relación¹⁸. En este trabajo la lesión predominante en los diferentes fenotipos de VAB fue la EAo, salvo en el tipo 2, en el que predominó la IAo y la DLAo; de igual modo la EAo fue la lesión más frecuente tanto en la VAB de apertura anteroposterior como en la de apertura lateral. No hubo diferencias significativas entre la lesión valvular y el fenotipo o el modo de apertura, aunque los resultados no son concluyentes debido a la desigual distribución de los diferentes tipos de VAB.

2.1.3. Aortopatía:

Para la definición de dilatación aórtica se emplearon dos parámetros: el diámetro en mm y el índice de tamaño aórtico en cm/m^2 . El diámetro es un parámetro fundamental dado que es la medida en la que se basan los criterios de indicación quirúrgica establecidos en las guías clínicas y la mayoría de estudios epidemiológicos y clínicos sobre patología aneurismática y complicaciones aórticas. Sin embargo, es ampliamente reconocido que el diámetro aórtico es insuficiente como predictor de historia natural de la enfermedad aneurismática y de complicaciones. Debido a este hecho, el grupo de la Universidad de Yale⁸⁵ en 2006 estableció un nuevo criterio de valoración de la aorta torácica consistente en ajustar el diámetro aórtico a la superficie corporal, denominando dicho parámetro índice aórtico y estimando según el mismo el riesgo relativo de complicaciones aórticas. Dado el interés que tiene validar este índice con nuevos estudios se ha considerado importante emplearlo en el presente trabajo. Otros autores han propuesto otros métodos de medida con carácter pronóstico y con utilidad para sentar la indicación quirúrgica, como la denominada razón de área seccional aórtica/altura, que fue definida inicialmente para los pacientes con síndrome de Marfan⁸⁶ pero que posteriormente se ha empleado para

aneurismas de otra etiología. La relación entre $\frac{D}{D_0}$ de aorta ascendente/ $\frac{D}{D_0}$ de aorta descendente ha sido también propuesta como marcador de dilatación en pacientes con VAB⁴⁴.

El diámetro aórtico global fue mayor en VAT (52 mm) que en VAB (50,5 mm), aunque sin alcanzar la significación; sin embargo, ajustado a SC, el diámetro (índice aórtico) sí fue significativamente mayor en VAT. Este hecho se debió fundamentalmente a dos razones: por un lado, las indicaciones quirúrgicas basadas en diámetro aórtico, que fueron más restrictivas para VAT que para VAB (55 frente a 50 mm) hasta la publicación de las últimas guías clínicas en 2014^{34,79}; y por otro, la mayor presencia de EAo en VAB (valvulopatía con mayor sintomatología clínica que la IAo), con la consiguiente mayor indicación quirúrgica en VAB en base a síntomas, con mayor precocidad y por tanto con aneurismas más pequeños. El mayor diámetro e índice de aorta ascendente que se observó en pacientes con VAT frente a los pacientes con VAB, aunque no significativo, podría obedecer a los mismos motivos. Por otro lado, la ausencia de valvulopatía influyó de una manera lógica en ambos parámetros (diámetros e índices aórticos y de aorta ascendente), que fueron mayores en caso de válvula normofuncionante respecto a lesión valvular en VAT, en donde la indicación quirúrgica se estableció

por criterio de tamaño (55 mm). La IAo, con casi un 40% de pacientes asintomáticos, también asoció mayor diámetro e índice aórtico en los pacientes con VAT (en los que fue la lesión predominante). La ausencia de lesión valvular fue un predictor independiente de diámetro e índice aórtico y de aorta ascendente y la IAo lo fue sobre el diámetro e índice aórtico global. La afectación de raíz aórtica fue mayor en VAT que en VAB, tanto por diámetro como ajustada a SC, pero dicha diferencia no fue significativa en el análisis multivariado. Por el contrario la lesión valvular, en concreto la IAo fue un predictor independiente de dilatación de raíz en ambas cohortes, al igual que lo fue el tamaño del anillo aórtico. En un estudio previo nuestro grupo ya encontró diferencias en los diámetros de raíz aórtica según la lesión valvular dentro de los pacientes con VAB, siendo mayor en los pacientes con IAo que con EAO⁸⁷. Por tanto el presente estudio demuestra que la afectación de raíz depende fundamentalmente de la lesión valvular (IAo) y no de la morfología (VAT/VAB). El arco aórtico, sin embargo, no se vió influenciado por la presencia y tipo de valvulopatía, y la dilatación fue mayor en VAT, con significación estadística en el estudio univariado pero no en el multivariado.

La clasificación en patrones de aortopatía descrita en estudios previos para la VAB^{6,39,45,46} permite caracterizar morfológicamente los

aneurismas, analizar variables relacionadas o predictoras y establecer grupos de riesgo con implicaciones terapéuticas. Además es útil porque permite analizar conjuntamente todas las combinaciones con dilatación de raíz y/o arco. En nuestro estudio pudimos agrupar los pacientes en 5 grupos o patrones de aortopatía, los mismos que se describen en el trabajo de Kari y cols.⁴⁶. El análisis identificó algunas diferencias entre ambas cohortes, y también según criterio de \odot absoluto o ajustado a SC (índice). En el análisis comparativo de patrones según \odot entre VAT y VAB, la distribución fue similar en ambos grupos, aunque la VAB presentó significativamente mayor frecuencia de dilatación limitada a la aorta ascendente (patrón II) que la VAT. Según índices, de nuevo la VAB tuvo mayor incidencia de patrón II y la VAT de patrón difuso. Para el estudio de la dilatación de raíz y de arco se consideró conjuntamente los patrones con dilatación de raíz (I, III y IV) y de arco (IV y V), tanto por criterio de \odot como de índice. De este modo, se observó que la dilatación de raíz era frecuente tanto en los pacientes con VAT como en los pacientes con VAB (51,3% y 46% según diámetro, 67,7% y 61,5% según índice, respectivamente), sin diferencias significativas entre ellos; por tanto, la afectación de raíz en los aneurismas sobre VAB es habitual, acorde

a los datos publicados en la literatura^{16,45}. Por el contrario, los patrones con afectación de arco fueron significativamente más frecuentes en VAT que en VAB; sólo un 27,3% de los pacientes con VAB según diámetro y un 32,3% según índice tenían patrones con afectación de arco, lo que contrasta con el 73% de la serie de Fazel⁴⁵, y se acerca más al 23,4% descrito en el estudio de Kang⁶.

La edad de los pacientes en el momento de la intervención fue otro factor importante relacionado con la dilatación aórtica. Existen múltiples estudios que han correlacionado la edad con el diámetro de aorta ascendente^{41,42,88} y de raíz aórtica^{89,90}. En los pacientes con VAT, el diámetro e índice de aorta ascendente y de arco se relacionaron con la edad, así como el índice aórtico, y la edad fue un predictor independiente de diámetro e índice de aorta ascendente, de índice aórtico y de índice de arco, así como de afectación de arco (conjunto de patrones IV y V). En este grupo la edad tuvo una correlación negativa con el diámetro de raíz en el análisis univariado (los pacientes más jóvenes tenían mayor dilatación de raíz aórtica), lo cual constituyó un sesgo de selección al estar relacionado con la mayor proporción de IAo en esta cohorte, que fue corroborado al analizar los patrones con afectación de raíz y la edad, que no mostraron relación significativa. Además la edad no tuvo significación

con respecto a la dilatación de raíz aórtica en el análisis multivariado. En VAB, la edad fue también un factor determinante, con mayor diámetro de arco y mayores índices aórtico, de aorta ascendente y de arco, siendo predictor de diámetro de arco y de índices de aorta ascendente y de arco. En VAB, el conjunto de patrones con afectación de arco según diámetro aumentó con la edad. En conclusión, la edad constituyó un potente predictor de dilatación, sobre todo en aorta ascendente y arco aórtico.

A pesar de la desigual distribución por sexos, con una amplia mayoría de varones, se analizó también esta variable. El sexo se relaciona con los diámetros aórticos, siendo estos menores en mujeres que en varones en la población normal^{41-43,88-90}. El análisis del registro GenTAC sobre aneurismas torácicos estableció diferencias entre sexos, con menor prevalencia de cirugía sobre aorta en las mujeres, probablemente debida a un menor diámetro en términos absolutos⁹¹. Sin embargo, en el presente estudio se observaron mayores índices de aorta, de aorta ascendente y de arco en mujeres que en varones en ambas cohortes; sólo el diámetro de raíz fue mayor en varones en VAT, aunque no fue significativo en el análisis multivariado. En VAB los diámetros aórticos fueron menores en mujeres pero no así los índices, que fueron significativamente

mayores. A igual o incluso menor diámetro, las mujeres tienen mayores índices debido a su menor SC, por lo que podrían ser derivadas a cirugía de forma más tardía. Derivado de las diferencias observadas en el tamaño aórtico entre ambos sexos, se observó más afectación de raíz (patrones I, III y IV) según diámetro en varones y más afectación de arco (patrones IV y V) según índice en mujeres, en VAT; en los pacientes con VAB, el sexo femenino fue predictor independiente de afectación de raíz y arco según índice.

La HTA es otro predictor de dilatación de raíz y de aorta ascendente descrito en estudios previos^{41,42,88,89}. En el presente trabajo, la influencia de la HTA en la severidad y extensión del aneurisma mostró resultados diferentes dependiendo del segmento de aorta analizado: los pacientes hipertensos con VAB tuvieron mayor diámetro aórtico global aunque sin llegar a la significación, mientras que en la VAT la HTA se asoció a mayor diámetro e índice de arco, lo cual tampoco fue significativo. No obstante, la HTA fue un predictor de dilatación de arco (patrones IV y V según índice) en los pacientes con VAT. Por tanto, la HTA en nuestro estudio sólo mostró cierta relación con la dilatación de arco en la VAT, pero no se relacionó con la dilatación de raíz o de aorta ascendente.

Otro factor que consideramos interesante analizar fue la influencia de la broncopatía crónica en la patología aneurismática. El OCFA conlleva cambios en la presión intratorácica, así como situaciones de hipoxia crónica que afectan a las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas y a la oxigenación tisular, también de la pared aórtica. Previamente se ha descrito la relación de OCFA con la dilatación de aorta en VAB, a nivel de la porción tubular³⁷. En nuestro estudio la presencia de OCFA influyó sólo en la dilatación de arco aórtico según diámetro en los dos grupos de estudio, y fue un predictor independiente de afectación de patrones de arco según diámetro en los pacientes con VAT. Ajustado a SC no hubo relación con la dilatación de arco. Tampoco la variable OCFA se asoció a mayor dilatación de raíz o de aorta ascendente.

Finalmente hemos tratado de establecer la influencia del denominado arco bovino en la aortopatía. El arco bovino, o salida anómala de los troncos supraaórticos del arco, es una anomalía que se observa en el 15-35% de la población general, y que clásicamente se ha considerado una variante de la normalidad sin traducción patológica. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado que la prevalencia de arco bovino es mayor en los pacientes con patología aneurismática que en la población general, por lo que se empieza a

considerar esta anomalía como un marcador de aortopatía, con necesidad de mayor vigilancia y seguimiento⁹²⁻⁹⁴. En nuestra serie la proporción de pacientes con aneurismas y arco bovino fue del 9,7%, claramente inferior a lo descrito en la literatura para población normal y para pacientes con aneurismas de aorta torácica⁹⁴. Por otro lado, se ha descrito mayor incidencia de VAB en los pacientes con aneurismas de aorta torácica y arco bovino⁹³; en nuestro estudio el 12,4% de los pacientes con VAB y el 7,4% con VAT tenían arco bovino, sin diferencia significativa. El arco bovino en general se asoció a mayor diámetro en los diferentes sectores de aorta, aunque no significativo, en la VAT. Por el contrario, en los pacientes con VAB fue un marcador significativo de dilatación, sobretodo en el diámetro aórtico máximo y de raíz aórtica, con tendencia a la significación en el arco. Desde el punto de vista de patrones de aortopatía, el arco bovino fue predictor de afectación de arco según diámetro en los pacientes con VAB pero no en la VAT.

Ya se ha mencionado la asociación de la lesión valvular con el tipo de aortopatía. La lesión valvular influyó en todos los diámetros e índices salvo en los del arco aórtico, que no se relacionó con la valvulopatía. La ausencia de lesión valvular se asoció a mayor tamaño del aneurisma y a mayor tamaño de aorta ascendente en el total de

pacientes y en la VAT. La IAo también se relacionó con aneurismas más grandes pero sobretodo fue predictor de dilatación de raíz aórtica en ambas cohortes. Finalmente, la EAo y la DLAo presentaron menor grado de dilatación de aorta comparadas con la IAo y la ausencia de lesión, y además el aneurisma se limitaba en la mayoría de casos a la porción tubular, con poca afectación de raíz. Estas diferencias tuvieron su traducción en la distribución de patrones, que se confirmó en el análisis multivariado: mayor frecuencia de patrón II en caso de EAo y de patrones con afectación de raíz (I, III y IV) en el caso de IAo en ambos grupos. Con el fin de averiguar si las diferencias en los aneurismas entre VAT y VAB eran independientes de la lesión valvular, se analizaron ambos grupos en cada una de las valvulopatías (IAo, EAo y DLAo) y no se encontraron diferencias al ajustar los diámetros a SC, es decir, se mantenía la afectación habitual de aorta ascendente en caso de EAo y la de raíz en IAo en ambas cohortes, sin diferencias entre ambas.

Dentro de los pacientes con VAB se analizó la influencia de los diferentes fenotipos en la morfología y extensión del aneurisma y, a diferencia de la lesión valvular, en este caso la diferencia más importante se encontró en el arco aórtico. Nuestro grupo, al igual que otros, ha encontrado diferencias en la dilatación de arco aórtico

relacionadas con el fenotipo valvular⁸⁷. En la presente tesis, el 84,3% de los casos con fenotipo 1 I-D frente a sólo el 5,7% de los casos con fenotipo 1 D-NC tenía afectación aislada de aorta ascendente según diámetro (patrón II), mientras que considerando los índices, el 45% de los casos con fenotipo 1 D-NC frente al 19,8% de los pacientes con fenotipo 1 I-D tenían afectación difusa (patrón IV). Según el conjunto de patrones con afectación de arco por diámetro, el 55% de los pacientes tenían fenotipo 1 D-NC. Con respecto a la orientación valvular, la VAB AP (cuyo principal referente es el fenotipo 1 I-D) presentó mayor frecuencia de patrón II y la VAB L de patrón IV. El fenotipo 1 I-D fue predictor independiente de patrón II según diámetro y la VAB L de patrón IV según índice. La VAB de apertura lateral además fue predictor de afectación de arco según patrones IV y V tanto en diámetro como en índice. La afectación de raíz aórtica no se relacionó con la morfología de VAB, a diferencia de algunos estudios que sí han atribuido una mayor afectación de raíz aórtica en ciertos fenotipos valvulares, sobretodo el tipo 1 I-D^{37,49,50,51,53,95}. De nuevo, para esclarecer si las diferencias encontradas eran reales o podían estar influenciadas por la lesión valvular se realizó el análisis entre aortopatía y tipo de VAB dentro de cada valvulopatía. En dicho análisis los resultados fueron reproducibles en los casos con EAo y DLAo, con

afectación de arco predominantemente en el fenotipo 1 D-NC y en la VAB L; el grupo con IAo no mostró diferencias entre la morfología VAB y la aortopatía, aunque la muestra fue pequeña -sólo 38 pacientes, de los cuales sólo 3 eran VAB L-. Todos estos datos por tanto indican que el patrón de afectación más frecuente en la VAB es el tipo II, sobretodo en el fenotipo 1 I-D y si hay EAo, mientras que los patrones de afectación de raíz son más frecuentes en la IAo, con independencia de la morfología valvular, hallazgos descritos en trabajos previos^{24,54,87}. La influencia de la morfología VAB en la aortopatía podría por tanto ser menos determinante de lo que tradicionalmente se ha descrito, y la forma de presentación clínica está realmente condicionada por el tipo de lesión valvular, de forma que la EAo suele presentar formas más “benignas” de dilatación afectando exclusivamente a la aorta ascendente, lo que podría estar en relación con la teoría hemodinámica de dilatación, mientras que la IAo aparece en pacientes más jóvenes y con formas más graves de aortopatía, con participación de la raíz, por lo que el sustrato genético en estos casos podría ser mayor⁹⁶. En lo que respecta al arco, hemos observado una afectación mucho mayor en el fenotipo 1 D-NC y en general en la VAB L, algo que también ha sido descrito en trabajos previos^{6,39,87} y que podría estar relacionado con el patrón de flujo aórtico transvalvular

observado en estudios de angioRMN, que en esta conformación valvular se dirige preferencialmente por la curvatura menor de la aorta ascendente hacia el arco.

2.2. OBJETIVO 2: ESTRATEGIA Y RESULTADOS

QUIRÚRGICOS. ANÁLISIS HISTOLÓGICO:

2.2.1. Cirugía valvular, de raíz, aorta ascendente y arco:

Algunos de los procedimientos empleados en la cirugía tuvieron que ver con las características generales de los pacientes y con el tipo de lesión valvular, independientemente de la morfología VAT/VAB. Así, la reparación de válvula aórtica se empleó en los casos de IAo, siendo por tanto más frecuente en pacientes con VAT en los que la IAo fue la lesión predominante, aunque en el subgrupo de IAo la tasa de reparación fue mayor en la VAB (66,7%) que en la VAT (43,1%), lo cual concuerda con el concepto de que la VAB regurgitante es en principio más fácil de reparar que la VAT y que siempre que sea posible es el procedimiento de elección dado que la estabilidad de la reparación a medio plazo es alta⁹⁷⁻¹⁰⁰. En los casos de remplazamiento valvular, las diferencias en edad de los pacientes llevaron a un mayor uso de prótesis biológicas en VAT y de prótesis mecánicas en VAB.

Los pacientes con VAT presentaron significativamente mayor cirugía asociada, en concreto más revascularización miocárdica, pero los tiempos de CEC y de isquemia fueron similares.

En lo que respecta a la cirugía sobre raíz aórtica, ésta se realizó sólo en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, a pesar de que la afectación de raíz fue mayor del 50% en ambas cohortes. Se realizó más preservación valvular en VAT (de nuevo por la mayor incidencia de IAo en esta cohorte) y se usaron más conductos aortoavulados mecánicos en VAB (Bentall). Los diámetros e índices de raíz en los pacientes en los que se sustituyó ésta fueron mucho mayores con respecto a los de pacientes sin cirugía de raíz en ambas cohortes, siendo el diámetro un predictor de cirugía sobre raíz aórtica, aunque en un 36,7% de pacientes con VAT y raíz ≥ 45 mm no se sustituyó la raíz aórtica frente a un 7,1% de pacientes con VAB y raíz ≥ 45 mm, lo cual indica una estrategia de tratamiento más agresiva en VAB, que se confirmó en el análisis multivariado. Estos pacientes con dilatación leve de raíz no remplazada en la cirugía tenían un score de riesgo significativamente alto, superior a la media; de hecho, el euroscore logístico se relacionó inversamente con la cirugía sobre raíz aórtica, es decir, un mayor euroscore indicó una tendencia más conservadora en este sector aórtico. Por otro lado, en el 71,4% de los

casos de cirugía de raíz la lesión valvular era una IAo (93% en VAT y 48,8% en VAB), y el mecanismo principal de la regurgitación fue la dilatación sinusal, a la que se asoció prolapso valvular en algunos casos. Respecto a la VAB, la IAo se asocia a una aortopatía más severa con extensión a la raíz aórtica^{24,52,54} y se recomienda un tratamiento quirúrgico más agresivo¹⁰¹; de hecho en nuestro estudio, independientemente del grado de participación de la raíz en el fallo de coaptación de los velos, la IAo fue determinante en la toma de decisión sobre la extensión de la reparación, con mayor sustitución de raíz aórtica en los casos de IAo que en el resto de lesiones valvulares, tanto en VAT como en VAB. El procedimiento de elección en estos pacientes es la preservación valvular con corrección de la IAo, por lo que es necesario incluir en la reparación la sustitución de la raíz ligera o moderadamente dilatada. La posibilidad de conservar la válvula aórtica, sobretodo en los pacientes con VAB insuficiente, la mayoría de ellos jóvenes, evita las complicaciones relacionadas con las prótesis valvulares y la anticoagulación¹⁰², y debe intentarse siempre que sea posible. En nuestra serie sólo pudimos preservar la válvula en un tercio de los pacientes con aneurismas de raíz e IAo y esperamos poder mejorar ese porcentaje a medida que aumente nuestra experiencia.

En cuanto a la cirugía sobre aorta ascendente, el aspecto más interesante fue la comparación entre cirugía convencional con sustitución por injerto vascular frente a aortoplastia reductora. La técnica de aortoplastia reduce el diámetro de la aorta ascendente pero deja “in situ” la aorta nativa y su eficacia reside en la disminución de la tensión de pared al disminuir el radio según la ley de LaPlace. La aortoplastia es una técnica con menor complejidad que se recomienda para pacientes con mayor riesgo y/o dilatación no severa de aorta, dado que acorta los tiempos quirúrgicos, de circulación extracorpórea e isquemia cardíaca y reduce la hemorragia postoperatoria y la morbimortalidad^{103,104}. Sin embargo la aortoplastia en VAB ha sido clásicamente desaconsejada en virtud de las alteraciones histológicas y moleculares de la capa media de la aorta, con riesgo de dilatación a medio plazo y rotura, y para algunos esta técnica tendría muy poca o ninguna indicación hoy en día^{105,106}. A pesar de ello, estudios actuales muestran que lejos de estar obsoleta, la aortoplastia de reducción se sigue empleando con buenos resultados y escasa progresión de la dilatación y de complicaciones aórticas a medio y largo plazo^{104,107-109}. Nuestro grupo ha empleado la aortoplastia como técnica válida que ha mostrado estabilidad a medio plazo con pocas complicaciones, técnica que usamos para pacientes con mayor perfil de riesgo y

aneurismas más pequeños limitados a la porción tubular. Según esto, los diámetros en caso de aortoplastia fueron significativamente menores, al igual que los índices en caso de VAT, con tendencia a la significación en VAB. No obstante, la aortoplastia se empleó mucho más en VAT que en VAB (56,5% frente a 26,2%), coincidiendo con un mayor riesgo quirúrgico en VAT, y fue la técnica de elección cuando la lesión aórtica se limitaba a la porción tubular (patrón II) y la lesión valvular era una EAO. Dentro de los pacientes con VAB, la ausencia de significación estadística con los diámetros ajustados a SC y con el patrón II de aortopatía (en el que en el 71% de los pacientes se sustituyó la aorta ascendente) indican una estrategia de nuevo más agresiva, con menor uso de aortoplastia incluso en aneurismas pequeños, reservando esta técnica para pacientes con mayor perfil de riesgo. Algunos autores han señalado la IAo como una lesión determinante de una mayor afectación aórtica, con alteración estructural de la pared y progresión rápida, en la que la aortoplastia debe ser evitada, tanto en VAT como en VAB^{101,108,110}; dentro de la VAB, los tipos 2, 1 I-D con IAo y la VAB lateral también han sido relacionados con peor pronóstico y requieren un tratamiento más agresivo que la simple reducción del diámetro aórtico^{101,111}. En el presente trabajo la IAo determinó una estrategia quirúrgica más

agresiva sobre la aorta ascendente, con mayor sustitución que aortoplastia tanto en VAT como en VAB. El fenotipo VAB, sin embargo, no influyó sobre la técnica quirúrgica.

En lo que respecta al arco aórtico, la cirugía conlleva mayor complejidad y un mayor riesgo, con necesidad de técnicas de parada circulatoria y protección cerebral. Si analizamos los pacientes con \varnothing arco ≥ 40 mm (lo que consideraríamos dilatación según la definición de aortopatía empleada en el estudio), entre el 30 y el 40% de pacientes tenía afectación de arco (hasta el 47,6% según índice en la VAT), pero sólo se actuó en el 28,7% de los casos, aunque hubo diferencia entre los pacientes con VAT y VAB, con un 21,1% de cirugía sobre arco en VAT frente a un 40,9% en VAB ($p= 0,023$). Estos datos indican en general una estrategia conservadora en la cirugía de arco pero de nuevo con diferencias, siendo el manejo sobre pacientes con VAB más agresivo. Por encima de 45 mm la cirugía fue mucho más agresiva en ambas cohortes, con un 53,9% de sustitución de arco en VAT y un 87,5% en VAB. En los pacientes con cirugía sobre arco aórtico las dimensiones del arco fueron significativamente mayores que en el resto y la afectación de arco por criterio de diámetro fue un predictor independiente de cirugía. En los pacientes con VAB el índice de arco y el euroscore logístico se relacionaron con cirugía sobre arco

aórtico, este último de forma negativa, es decir, un mayor escore de riesgo predijo menor probabilidad de cirugía en este segmento. A pesar de la asociación del fenotipo 1 D-NC y la VAB de apertura L con mayor afectación de arco, la morfología valvular no influyó en la decisión quirúrgica. Los procedimientos empleados, aunque sin diferencias entre VAT y VAB, se distribuyeron de forma diferente, con el remplazamiento de hemiarco en 2/3 de los pacientes con VAB, mientras que en VAT la distribución entre hemiarco y arco más o menos completo fue aproximadamente del 50%, en relación a una afectación más severa de arco, con mayor diámetro, en VAT. En resumen, aunque con una tendencia más proactiva hacia la cirugía de arco en VAB, la estrategia fue en general conservadora, orientada por tamaño y por criterios de riesgo quirúrgico mediante valoración individualizada de los casos. Algunos autores han descrito una incidencia de afectación de arco en VAB mucho mayor que la observada en nuestro estudio y preconizan cirugía de arco aórtico en la mayoría de los pacientes⁴⁵ e incluso centros con gran volumen han descrito ausencia de mayor riesgo en la cirugía de arco con respecto a la de aorta ascendente aislada¹¹²; nuestra postura en este sentido, sin embargo, coincide con la opinión de otros^{82,106,113} de que hasta el momento no existe evidencia suficiente para aconsejar un manejo

diferente en la aortopatía en base a la morfología valvular VAB con respecto a la VAT.

2.2.2. Mortalidad y complicaciones postoperatorias:

La mortalidad global fue del 4,6%, siendo del 6,4% en VAT y del 2,5% en VAB ($p=ns$); estas cifras están en el rango de la mortalidad hospitalaria bruta descrita en nuestro medio para la cirugía de los aneurismas de aorta proximal, teniendo en cuenta la variabilidad de procedimientos empleados, la extensión de la reparación y la necesidad de cirugía asociada en 1/3 de los pacientes. Observamos que el euroscore logístico I sobreestimaba la mortalidad (14,5% en VAT y 10,1% en VAB), mientras que el euroscore II se ajustó mucho mejor a la mortalidad observada (6,2% en VAT y 4,4% en VAB), pero ninguno de los dos parámetros tuvieron significación como predictores de mortalidad postoperatoria. La limitada utilidad de los escores de riesgo en cirugía cardíaca para la cirugía aórtica, sobretodo el euroscore logístico, ha sido descrita en trabajos previos^{114,115}. La mortalidad descrita para la cirugía de los aneurismas de aorta torácica es altamente variable y está en función del tipo de cirugía (urgente/electiva), tipo y extensión de la reparación, reoperación, experiencia quirúrgica y otros factores, y la bibliografía al respecto presenta en general grandes sesgos derivados de la

selección de los pacientes y diseño de los estudios. Para los procedimientos electivos, la aortoplastia ha demostrado ser la técnica menos agresiva, tanto en VAT como en VAB, con una mortalidad entre el 0 y el 1,9%^{103,104,107-109,116,117}, aunque en algunos estudios no hay diferencias en términos de mortalidad con la sustitución de aorta por injerto supracoronario¹⁰⁴ o la cirugía de raíz con preservación valvular¹⁰⁹. Las series más recientes sobre “valve sparing” arrojan unos resultados extraordinariamente buenos, como el 2% de mortalidad publicado en un metaanálisis reciente¹¹⁸. Los datos derivados de un registro nacional sobre cirugía valvular y de aorta en VAB describen una mortalidad del 1,5 al 2,5%, incluyendo disecciones agudas¹¹⁹, y en un trabajo sobre 100 pacientes con VAB y diversos procedimientos, que incluyeron cirugía de arco en el 82% de los pacientes y cirugía asociada en el 28%, no hubo mortalidad hospitalaria⁸⁴. La cirugía sobre arco aórtico también ha experimentado una notable mejoría con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, la innovación tecnológica y el perfeccionamiento de las técnicas de perfusión cerebral y de órganos; recientemente se ha descrito una mortalidad para cirugía electiva de arco del 11,4% en un estudio multicéntrico¹²⁰, aunque en un metaanálisis la mortalidad global fue inferior, el 5,3%, siendo de un 2,9% en procedimientos electivos¹²¹.

En nuestro estudio las diferencias en mortalidad entre VAB y VAT según el procedimiento empleado no fueron significativas, siendo la mortalidad en reparación aislada de aorta ascendente baja (2,9%), independientemente de la técnica empleada (aortoplastia o injerto vascular), así como la cirugía de raíz en los pacientes con VAB (2,4%); la cirugía sobre arco aórtico mostró la mayor mortalidad, con un 14,3% (11,1% para VAB), ligeramente superior a la descrita en los estudios multicéntricos¹²⁰; también la necesidad de cirugía coronaria fue un factor asociado a mayor mortalidad en los pacientes con VAB. La edad y el sexo ♀ se asociaron a mayor mortalidad en el global de pacientes pero no en cada una de las cohortes por separado, a diferencia de la mayor mortalidad atribuida al sexo femenino en VAB y cirugía en un trabajo reciente¹²². La mayoría de las complicaciones postoperatorias se asociaron a mayor mortalidad en ambos grupos de pacientes, aunque los únicos predictores independientes fueron la insuficiencia renal postoperatoria y el ACV en VAT y la necesidad de asistencia ventricular (ECMO) e intubación prolongada en VAB.

Un 9,7% de pacientes precisó de reintervención por hemorragia, con una frecuencia en VAT dos veces superior a VAB ($p=0,04$), siendo la VAB un factor protector en el estudio multivariado. El euroscore fue significativo como predictor de hemorragia en el

univariado, pero no en el multivariado. Algunas variables clásicamente asociadas a mayor riesgo de hemorragia no fueron significativas, como la insuficiencia renal preoperatoria, la reintervención, la cirugía asociada, el grado de hipotermia y la extensión y tipo de reparación (cirugía de raíz, arco y aortoplastia frente a conducto aórtico).

Con respecto al resto de complicaciones, la más frecuente fue la fibrilación auricular postoperatoria, que se presentó en más de 1/3 de los pacientes, sin diferencias entre VAT y VAB. El resto de complicaciones ocurrieron con igual frecuencia en ambas cohortes.

2.2.3. Estudio histológico de pared aórtica: Pérdida de fibras elásticas.

La obtención de muestras para análisis anatomopatológico se llevó a cabo en los dos últimos años del estudio. Los estudios sobre pared aórtica en la VAB describen alteraciones estructurales que en su conjunto constituyen la denominada degeneración quística de la media, de las cuales la más característica es la fragmentación y pérdida de fibras elásticas, con degradación de la matriz, incluso en estadios precoces de dilatación^{63,68,123-125}. Estas alteraciones sugieren un defecto genético o post-transcripcional de la fibrilina-1, similar al observado en el síndrome de Marfan, que se ha descrito en algunos pacientes⁶⁰. La deficiencia de fibrilina-1, que es independiente de los

diámetros aórticos, junto con una actividad elevada de la gelatinasa A (metaloproteasa 2, MMP-2), han sido descritas en muestras de tejido aórtico en VAB; el resultado sería una degradación de la matriz extracelular, con pérdida de la elasticidad, dilatación y aneurisma⁶⁸. En los aneurismas sobre VAT también se produce cambios degenerativos sobre la capa media, pero en general a edades más tardías, y se ha descrito un patrón de remodelado diferente en los aneurismas sobre VAT comparado con los aneurismas sobre VAB¹²⁶, con diferente actividad en las MMP, una mayor actividad inflamatoria en VAT y una menor capacidad regenerativa en VAB¹²⁷. La mayoría de estudios por tanto confieren a la aortopatía sobre VAB una afectación histológica más severa y precoz; sin embargo, lo contrario también ha sido descrito en los pocos trabajos que existen comparando ambas cohortes, en los que se atribuye mayor alteración estructural en las muestras de aorta sobre VAT, con más pérdida de fibras elásticas, de células musculares lisas y fibrosis que en los pacientes con VAB^{67,128}. En los 90 especímenes que tuvimos oportunidad de analizar no encontramos diferencias entre los pacientes con VAT y VAB, aunque la distribución de la lesión valvular no fue equiparable, con más EAO en VAB y más IAo en VAT. Se observó una clara relación entre el patrón de PFE, el tamaño del

aneurisma y la dilatación de raíz aórtica (diámetros e índices aórtico máximo y de raíz). Al analizar la lesión valvular se observó una mayor afectación de pared aórtica en los casos de IAo con respecto a EAo y DLAo; la IAo fue el único factor predictivo independiente de PFE. La severidad de PFE asociada a la IAo con respecto a la EAo fue descrita en un estudio sobre 79 pacientes con VAB, en el que el diámetro de aorta proximal también se relacionó con la afectación histológica; la edad y la hipertensión, sin embargo, no fueron significativas⁶⁵. Por tanto, a tenor de nuestros resultados, y considerando que el análisis de sólo el 25,7% del total de pacientes es una limitación del estudio, no existen diferencias en la histología de la pared arterial entre la VAT y la VAB. La severidad de la aortopatía viene determinada por la lesión valvular (IAo). Teniendo en cuenta que dicha lesión se presenta en pacientes más jóvenes en ambas cohortes, y mucho más en la VAB, debemos considerar la IAo como un factor de mal pronóstico de la aortopatía y probablemente se debería establecer una estrategia de tratamiento más agresiva en estos casos.

**2.3. OBJETIVO 3: SEGUIMIENTO. MORTALIDAD TARDÍA.
EVENTOS CARDIOVASCULARES. DILATACIÓN DE
AORTA EN EL SEGUIMIENTO:**

2.3.1. Mortalidad tardía y eventos cardiovasculares.

Reintervención:

Durante el seguimiento medio de casi 3 años, 19 pacientes fallecieron, 10 por causa cardiovascular, sin diferencias entre VAT y VAB. La supervivencia a 1, 3 y 5 años tampoco fue significativamente diferente entre ambos grupos. Los únicos factores relacionados con mortalidad fueron la hipertensión pulmonar y la enfermedad coronaria; de hecho, los pacientes con revascularización coronaria asociada y que sobrevivieron a la intervención tuvieron menos riesgo de muerte tardía. La situación funcional en el seguimiento fue buena en ambas cohortes. En pacientes con VAT y reparación valvular, la incidencia de IAo mayor o igual a moderada en el seguimiento fue elevada (18,8%), a diferencia de los pacientes con VAB, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esto indica por un lado el resultado de una experiencia aún corta en reparación valvular en nuestro grupo y por otro la menor complejidad de la reparación de la VAB, técnicamente más sencilla y probablemente con mayor durabilidad. A pesar de ello no hubo ninguna reintervención por IAo

en el seguimiento. El IMA y el ACV fueron los eventos cardiovasculares más frecuentes, que asociaron una alta mortalidad, sin diferencias de nuevo entre VAT y VAB. La función ventricular deprimida, el OCFA y el ACV preoperatorio se asociaron a mayor riesgo de IMA en el seguimiento, siendo el sexo varón el único factor asociado con ACV. Sólo un paciente falleció por causa aórtica (aneurisma torácico con hemoptisis por probable fístula aortobronquial) en espera de la cirugía. Del total de reintervenciones, 1/3 se produjeron por complicaciones de aorta en vecindad a la reparación inicial, 2 fueron infecciones del injerto vascular y 2 pseudoaneurismas anastomóticos; sólo observamos un síndrome aórtico agudo (disección) distal al injerto de aorta ascendente, con un diámetro de arco pre-disección de 44 mm y un crecimiento de 3 mm en 2 años. La morfología valvular (VAT/VAB) no se relacionó con mayor riesgo de reintervención sobre aorta, con una tasa libre de reoperación a 5 años del 98,2% y 99,3% para VAT y VAB, respectivamente. Svensson y cols¹²⁹, en una serie amplia de pacientes con VAB y cirugía valvular y de aorta ascendente, observaron resultados similares, con un 98,4% de pacientes libres de reoperación a 5 años; en dicha serie las causas de reoperación tardía fueron la dilatación progresiva de la raíz en 3 casos y del arco en 1.

En otro estudio⁸² sobre 422 pacientes con VAB y cirugía de raíz y aorta ascendente se reintervinieron 23 pacientes, con un 94,1% libres de reoperación a 5 años; del total de reintervenciones sólo 4 fueron por dilatación de aorta, a nivel de raíz o aorta ascendente, y ningún caso tuvo que reintervenirse por dilatación de arco aórtico; el mismo grupo, en un análisis previo sobre 218 pacientes con VAB sin cirugía de raíz y un seguimiento medio de 3,3 años, describen 10 reintervenciones (5%), de las cuales sólo un caso fue debido a dilatación progresiva de la raíz aórtica⁸¹.

2.3.2. Dilatación de aorta en el seguimiento:

En el 81,3% de los pacientes con raíz conservada no se observó crecimiento de este segmento aórtico en la evolución. La progresión de la raíz aórtica fue lenta, con un $0,2 \pm 0,5$ mm/año, sin diferencias entre VAT/VAB. Las diferencias en lesión valvular y patrón de aortopatía entre VAT y VAB preoperatorias tuvieron su traducción en la preservación de la raíz; así, los pacientes con VAT y raíz conservada tenían más IAo y los pacientes con VAB más EAo. La IAo, que fue el predictor más importante de dilatación de raíz en el preoperatorio, no se asoció a mayor dilatación en el seguimiento; esto llevaría a establecer varias hipótesis que deben ser confirmadas en posteriores estudios: una primera hipótesis supondría que los

pacientes con IAo y aortopatía que llegan a la cirugía con raíz no dilatada podrían constituir un subgrupo de bajo riesgo de progresión, en los que la preservación de la raíz no supondría una peor evolución de este segmento aórtico, quizá por diferencias en las propiedades de la pared aórtica con respecto a los pacientes con raíz ya dilatada en el momento de la cirugía; otra posibilidad sería el posible efecto protector que la corrección de la insuficiencia valvular tendría en la detención de la progresión de la raíz aórtica. Un hallazgo paradójico a priori fue la observación de una mayor dilatación en el seguimiento en el global de pacientes con respecto a los pacientes con raíz dilatada en el preoperatorio, tanto en VAT como en VAB; sin embargo, la monitorización en el seguimiento en los pacientes con raíz normal previa fue mediante ecocardiograma en lugar de angioTC en muchos casos; la menor exactitud y variabilidad del ecocardiograma con respecto al angioTC en la medición y no una diferente tasa de dilatación pudo explicar la diferencia de 0,18 mm/año observada entre ambos grupos de pacientes. Los pacientes con aortoplastia experimentaron una reducción del calibre de aorta ascendente de 1 cm de promedio en el postoperatorio inmediato, y en el seguimiento el 65,5% no presentó variación en los diámetros aórticos, aunque globalmente se observó un crecimiento lento de la aorta plastiada, de

0,5 mm/año de media. En estos pacientes sí observamos diferencias significativas, con una dilatación tres veces más rápida en VAB sobre VAT, lo que sugiere un uso más restringido de la aortoplastia en VAB y una necesidad de seguimiento más estrecho en aquellos pacientes con VAB en los que se usa esta técnica. Del total de pacientes sin cirugía de arco aórtico dispusimos de medición de arco por angioTAC en el 82,5%; un 25,1% y un 24% de los pacientes tenían un diámetro de arco ≥ 40 mm en el preoperatorio y en el postoperatorio respectivamente, porcentajes que fueron del 1,7% y 4% para arco > 45 mm. La progresión en la dilatación de arco fue de $0,3 \pm 0,5$ mm, sin diferencias entre VAT y VAB, siendo la edad el único factor asociado; sin embargo, en los pacientes con arco preoperatorio ≥ 40 mm se observó un crecimiento más rápido en caso de VAT, no relacionado con la edad, por lo que otros factores tuvieron que influir en dicha tendencia. Dentro de la VAB, no hubo relación entre la apertura o morfología valvular con la dilatación de arco en el seguimiento. En individuos con VAB no intervenidos, sin valvulopatía severa y seguimiento medio de 4,8 años se ha descrito dilatación progresiva de aorta (raíz/ascendente) en el 71,1% de los casos, con un crecimiento medio de 0,47 mm/año, siendo mayor a 1 mm/año en el 15,6%; en este estudio el factor asociado a mayor riesgo de

dilatación fueron los antecedentes familiares de valvuloaortopatía¹³⁰. La progresión de dilatación aórtica en VAB descrita en la literatura es de 0,18-1 mm/año^{25,131,132}, aunque aproximadamente en un 30% de pacientes la aorta mantiene sus diámetros estables con el tiempo^{36,130}. Muchos de estos estudios se basan en población con VAB con fases precoces de dilatación y sin indicación de cirugía. En nuestro estudio el 18,7% y el 37,1% de pacientes dilataron la raíz y el arco en el seguimiento, respectivamente; los porcentajes para VAB fueron del 16,9% para raíz y del 31,3% para el arco. Se ha descrito que la lesión valvular y la morfología de VAB son predictores de dilatación^{29,131}, con una progresión más rápida, por ejemplo, en el fenotipo 1 I-D¹³¹; pero en nuestro caso ni la lesión ni el fenotipo se asociaron a un patrón de dilatación desfavorable. La estabilidad de la raíz aórtica, con progresión similar a la población general y sin diferencias entre VAT y VAB se ha descrito en un estudio sobre implante subcoronario de autoinjerto valvular⁷³. Otros autores¹³³ han observado ausencia de dilatación de raíz en el seguimiento en pacientes con BAV, cirugía valvular y raíz ≤ 45 mm; Park y cols.⁸¹ publican una serie de 218 pacientes con VAB intervenidos de aorta ascendente mediante aortoplastia o sustitución y, aunque no analizan la dilatación durante el seguimiento medio de 3,3 años, sólo observan 2 reintervenciones,

y una sola de ellas por aneurisma de raíz, por lo que la estabilidad de la raíz no tratada en la cirugía inicial parece buena. A pesar de que tradicionalmente se ha desaconsejado el uso de aortoplastia en los pacientes con aortopatía y VAB, el seguimiento de aorta descrito en los pacientes tratados con esta técnica no es malo, siendo incluso comparable en muchas series a la sustitución con injerto vascular e igualmente cuando se compara con aneurismas sobre VAT: Feindt y cols.¹³⁴ observaron ausencia de dilatación en 50 pacientes con aortoplastia (con refuerzo externo) a los 72 meses de seguimiento, Della Corte y cols.¹⁰⁸ publicaron un estudio sobre aortoplastia también con refuerzo externo, en 156 pacientes con VAT y VAB, y a los 4 años de seguimiento medio la tasa de dilatación anual fue de 0,4 mm/año, sin diferencias entre VAT y VAB, siendo la IAo un factor relacionado con mayor dilatación en el seguimiento, y en otro trabajo sobre aortoplastia en VAT y VAB y más de 3 años de seguimiento medio se observó dilatación leve de raíz aórtica pero no de arco¹⁰⁴; Doss y cols.¹⁰⁹ describen dilatación de aorta ascendente post-aortoplastia de 1 mm a los 5 años de seguimiento en 49 pacientes con VAB; la velocidad de crecimiento tras aortoplastia fue de 0,42 mm/año en otro estudio, sin diferencias entre VAB y VAT¹⁰⁷ y en el trabajo de Niclauss y cols.¹¹⁶ se observó dilatación, considerada como incremento ≥ 5

mm, en el 5,5% de 82 pacientes con VAT y VAB, sin diferencias entre ellos. La mayoría de factores relacionados con dilatación post-aortoplastia tienen que ver con la severidad de la lesión, características de los pacientes y la eficacia de la técnica reductora: así, se ha observado peores resultados en aneurismas de más de 50-55 mm, en pacientes jóvenes y en aorta post-aortoplastia > 35-40 mm. En los pacientes con aortoplastia de nuestro estudio, la edad no se relacionó con la progresión de la aorta ascendente, así como tampoco lo hizo el diámetro preoperatorio de aorta ascendente ni el inmediato post-aortoplastia. El hecho de haber observado una progresión más rápida, aunque no significativa, en los pacientes con VAB difiere de los resultados de la mayoría de estudios y merece una mayor investigación. Además el porcentaje de pacientes con dilatación en el seguimiento tras aortoplastia fue ligeramente superior en VAB, cercano al 40%, por lo que debemos encontrar predictores de dilatación que permitan identificar a dicho subgrupo de pacientes, los cuales necesitarían un tratamiento quirúrgico más resolutivo. En lo referente al arco aórtico, los datos extraídos de la literatura aconsejan una estrategia selectiva e individualizada: en un estudio⁸² amplio sobre 422 pacientes con VAB intervenidos, sin resección de arco aórtico y con 4 años de seguimiento medio, no se observó dilatación

del arco, y las 4 reintervenciones ocurrieron por dilatación de raíz o aorta ascendente en pacientes con aortoplastia previa; el mismo grupo describió durante el mismo período de estudio un 28% de pacientes con diámetro de arco ≥ 40 mm, realizando cirugía sobre arco en sólo el 10% del total, porcentajes similares a los nuestros. Por tanto, la lenta progresión de la enfermedad en el arco, junto con el mayor riesgo quirúrgico relativo comparado con técnicas más conservadoras y la ausencia de mayor afectación o progresión de la dilatación de arco en VAB nos llevan una vez más a la recomendación de no extender la reparación al arco aórtico de forma sistemática y preventiva en VAB y basar la indicación según criterio de patología y riesgo quirúrgico.

2.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS

FUTURAS:

Del diseño del estudio y de las características de la muestra analizada se deben extraer ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unipersonal, en el que las variables han sido recogidas y analizadas por el autor de la tesis. Aunque la recogida de los datos se realizó de una manera prospectiva y el único criterio de exclusión importante fue la cirugía urgente, existen diferencias en lo

que respecta a la distribución de lesión valvular entre VAT y VAB y de fenotipos dentro de la VAB. En efecto, la IAo y la EAo se distribuyeron de manera desigual entre ambas cohortes y el fenotipo 1 I-D fue mucho mayor en frecuencia al resto de tipos VAB, lo cuál pudo influir en los resultados. Sin embargo, más que una debilidad del estudio podría constituir una fortaleza del mismo, al tratarse de una muestra no seleccionada y consecutiva de pacientes con indicación quirúrgica remitidos a un centro de referencia de cirugía cardíaca y de aorta, siendo por tanto representativa de la población quirúrgica con estas patologías. El análisis histopatológico se realizó sólo en aproximadamente el 25% de los pacientes, lo cual supone sin duda otra limitación. Finalmente el período medio de seguimiento es limitado, sobretodo para el estudio de la incidencia de eventos aórticos como la disección y la reoperación, que precisan de períodos más largos para su análisis; por otro lado, la dilatación de aorta es en general lenta y además no es constante en el tiempo, por lo que se deben establecer períodos de seguimiento mucho más largos que permitan caracterizar la variación en la velocidad de dilatación con el tiempo y los factores implicados en dicha variación. La medición de raíz aórtica por ecocardiografía en el seguimiento de algunos pacientes con raíz no dilatada antes de la intervención pudo afectar al

cálculo de la tasa de progresión de este segmento aórtico, así como al análisis comparativo con los pacientes con raíz dilatada, cuyas mediciones se tomaron por angioTC, lo que supuso otra limitación del estudio, dada la variabilidad inherente al uso de las diferentes técnicas de imagen.

CONCLUSIONES

OBJETIVO 1: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y MORFOLÓGICAS EN LA AORTOPATÍA SOBRE VAT Y VAB.

* Los pacientes con aneurismas sobre VAB sometidos a cirugía son más jóvenes y presentan menor riesgo quirúrgico que los pacientes con aneurismas sobre VAT. La disfunción valvular en la VAB se produce a una edad más temprana que en la VAT.

* El fenotipo de VAB más frecuente en los pacientes con aneurismas intervenidos es la fusión de los velos izquierdo y derecho con rafe (1 I-D) y la lesión valvular predominante es la EAo, a diferencia de los pacientes con aneurismas sobre VAT en los que predomina la IAo. No existen diferencias entre el fenotipo VAB y la valvulopatía.

* No existen diferencias entre el patrón de aortopatía y la morfología valvular (VAT/VAB) en lo que respecta a la raíz y la aorta ascendente. La lesión valvular es el factor determinante en el patrón de aortopatía, con afectación limitada a la porción tubular en la EAo y afectación más severa, con dilatación de la raíz aórtica en la IAo.

* Las mujeres son derivadas a cirugía en fases más tardías de la enfermedad, con aneurismas más grandes según tamaño ajustado a SC.

* La dilatación de arco aórtico en los aneurismas de aorta proximal intervenidos es más frecuente en la VAT que en la VAB. En VAT la dilatación de arco aórtico depende de la edad, la HTA y el OCFA. En VAB la edad, la presencia de arco bovino y la VAB de apertura lateral (1 D-NC) se relacionan con la dilatación de arco.

OBJETIVO 2: ESTRATEGIA Y RESULTADOS QUIRÚRGICOS. ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

* La mortalidad quirúrgica de los aneurismas de aorta proximal es baja, ligeramente superior en VAT que en VAB, debido al mayor perfil de riesgo de los pacientes. El euroscore I logístico tiene escaso valor predictivo en la actualidad debido a que sobreestima la mortalidad, y hasta disponer de nuevas escalas de riesgo debería emplearse el euroscore II. La mortalidad hospitalaria en la cirugía de raíz y de aorta ascendente es muy aceptable, pero la asociada a cirugía de arco sigue siendo elevada, lo cual debería tenerse en cuenta en la toma de decisión sobre la extensión de la reparación al

arco, en una cirugía que en muchos casos tiene un carácter meramente preventivo.

* La estrategia de reparación aórtica debería considerar no sólo el diámetro absoluto o indexado de cada uno de los sectores aórticos, sino también la lesión valvular para la raíz y la aorta ascendente y factores relacionados con el perfil de riesgo y expectativa de vida de los pacientes para el arco aórtico, independientemente de la morfología valvular (VAT/VAB). La IAo indica un patrón más severo y agresivo, que lleva a los pacientes a cirugía a edad más temprana, afecta con mayor frecuencia a la raíz y asocia más alteraciones histológicas de la pared aórtica, tanto en VAB como en VAT, por lo que se recomienda tratar la raíz a partir de los 45 mm de diámetro, más aún si ello permite corregir la IAo preservando la válvula. Para la EAo la corrección aislada de la aorta ascendente mediante sustitución -o aortoplastia para pacientes con alto riesgo quirúrgico y aorta < 50 mm- suele ser suficiente. En lo que respecta al arco aórtico, creemos que la cirugía debería individualizarse aún con mayor fuerza, tomando en consideración los factores de riesgo de los pacientes con VAT, sobretodo para diámetro de arco por debajo de 45 mm. En VAB, y hasta disponer de más evidencia científica sobre la importancia clínica y pronóstica de variables como la presencia de arco bovino o ciertas

conformaciones valvulares (apertura L, fusión D-NC) las mismas recomendaciones que para VAT deberían ser válidas.

* La pérdida de fibras elásticas es una alteración observada con igual frecuencia en VAT y VAB y aneurismas en la serie analizada; la IAo es el único factor relacionado con la severidad de dicha alteración.

**OBJETIVO 3: SEGUIMIENTO. MORTALIDAD TARDÍA.
EVENTOS CARDIOVASCULARES. DILATACIÓN DE
AORTA EN EL SEGUIMIENTO.**

* La supervivencia a medio plazo de los pacientes con aneurismas sobre VAT y VAB intervenidos que sobreviven a la cirugía es alta, en torno al 95% a los 5 años, sin diferencias entre VAT y VAB.

* La incidencia de IAo en el seguimiento de los pacientes con válvula reparada es importante en la VAT a diferencia de la VAB, aunque sin necesidad de reintervención por esta causa a medio plazo. Esto indica una experiencia aún corta en la reparación valvular aórtica y una menor complejidad en la reparación de la válvula bicúspide frente a la tricúspide.

* Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes en el seguimiento son el IMA y el ACV, responsables de casi el 50% de las muertes tardías.

* La tasa de reintervención por complicaciones en aorta torácica fue muy baja, con más del 98% de pacientes libres de reintervención a 5 años, sin diferencias entre VAT y VAB.

* La raíz aórtica se mantiene estable en más del 80% de los pacientes en el seguimiento, con una progresión lenta en el resto, sin diferencias entre VAT y VAB. La IAo preoperatoria no influye en la progresión de la raíz.

* La aortoplastia es una técnica con buenos resultados en pacientes seleccionados, que aun tiene indicación en casos de alto riesgo quirúrgico y aneurismas pequeños sobretodo en VAT, donde la dilatación post-aortoplastia es lenta. En VAB, sin embargo, la progresión de la aorta plasiada es rápida, por lo que la indicación de la técnica debería ser más restringida, y en los pacientes en los que se utilice el seguimiento debería ser muy estrecho.

* El arco aórtico tras la cirugía experimenta una progresión lenta, y en más del 60% de pacientes no se observa dilatación, sobretodo en VAB donde el porcentaje llega casi al 70%. La dilatación de arco depende de la edad, aunque en VAT con arco ligeramente

dilatado la progresión es más rápida y depende de otros factores que deben ser identificados para estratificar el riesgo y mejorar las indicaciones de tratamiento. La dilatación de arco en el seguimiento no se relaciona con la morfología valvular en la VAB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD et al. *Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases.* **Mayo Clin Proc** 1999; 74:14–26.
2. Basso C, Boschello M, Perrone C et al. *An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve.* **Am J Cardiol** 2004; 93:661-3.
3. Cripe L, Andelfinger G, Martin J et al. *Bicuspid aortic valve is heritable.* **J Am Coll Cardiol** 2004; 44: 138-43.
4. 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: 1809-12.
5. Sievers HH, Schmidtke C. *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2007; 133: 1226-33.
6. Kang JW, Song HG, Yang DH, MD et al. *Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy. Comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography.* **J Am Coll Cardiol Img** 2013; 6: 150-61.
7. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T et al. *Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities.* **J Am Coll Cardiol** 2009; 54: 2312-8.
8. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A et al. *Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon).* **Circulation** 2014; 129:2691-2704.

9. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW et al. *The congenitally bicuspid aortic valve: How does It function? Why does It fail?* **Ann Thorac Surg** 2004; 77:177–85.
10. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. *Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents.* **J Am Coll Cardiol** 2004; 44:1648–1651.
11. 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; 111:920-925.
12. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF et al. *Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community.* **Circulation** 2008; 117:2776-2784.
13. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D et al. *Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve.* **Ann Thorac Surg** 2007; 83:1338–44.
14. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP et al. *Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young.* **J Am Coll Cardiol** 2007; 49: 2211-4.
15. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H et al. *Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves.* **Am J Cardiol** 1993; 7:322-327.

16. Shin HJ, Shin JK, Chee HK et al. *Characteristics of aortic valve dysfunction and ascending aorta dimensions according to bicuspid aortic valve morphology.* **Eur Radiol** 2015; 25:2103–2114.
17. Calloway J, Martin LJ, Zhang X et al. *Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study.* **Am J Med Genet, Part A**, 2011; 155:1015-1020.
18. Tzemos N, Therrien J, Yip J et al. *Outcomes in adults with bicuspid aortic valves.* **JAMA** 2008; 300:1317-1325.
19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology.* **J Am Soc Echocardiogr** 2005; 18:1440—63.
20. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E et al. *Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography.* **J Am Soc Echocardiogr** 2003; 16:777—802.
21. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. *Echocardiographic assessment of valve stenosis: eae/ase recommendations for clinical practice.* **J Am Soc Echocardiogr** 2009; 22:1—23.
22. Abbott ME. *Coarctation of the aorta of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy, of stenosis or*

- obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. Am Heart J* 1928; 3:574-618.
23. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL et al. *Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. Am J Cardiol* 2006; 98:828-30.
24. Della Corte A, Bancone C, Quarto C et al. *Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:397-404.
25. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M et al. *Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. Circulation* 2003;108 Suppl 1:II291-4.
26. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C et al. *Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. Heart* 2006; 92:1496–1500.
27. Hinton RB. *Bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm: Three patient populations, two disease phenotypes, and one shared genotype. Cardiology Research and Practice* 2012: ID 926975.
28. Larson EW, Edwards WD. *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. Am J Cardiol* 1984; 53:849–55.

29. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D et al. *Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves*. **JAMA** 2011; 306:1104–1112.
30. Hardikar AA, Marwick TH. *Surgical thresholds for bicuspid aortic valve associated aortopathy*. **JACC Cardiovasc Imaging** 2013; 6:1311-20.
31. Fikar CR, Fikar R. *Aortic dissection in childhood and adolescence: an analysis of occurrences over a 10-year interval in New York State*. **Clin Cardiol** 2009; 32:E23–E26.
32. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R et al. *International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD)*. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43:665–669.
33. Rubin GD. *CT angiography of the thoracic aorta*. **Semin Roentgenol** 2003; 38:115–134.
34. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases*. **Eur Heart J** 2014; 35: 2873–2926.
35. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R et al. *Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults*. **Am J Cardiol** 1989; 64:507-12.
36. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M et al. *Pattern of Ascending Aortic Dimensions Predicts the Growth Rate of the Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve*. **JACC Cardiovasc Img** 2013; 6:1301–10

37. Della Corte A, Bancone C, Dialetto G et al. *Towards an individualized approach to bicuspid aortopathy: different valve types have unique determinants of aortic dilatation.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2014; 45:e118–e124.
38. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT et al. *Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy.* **Heart** 2014; 100:126-34.
39. Mahadevia M, Barker AJ, Schnell S et al. *Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy.* **Circulation** 2014; 129:673-682.
40. Khoo C, Cheung C, Jue J. *Patterns of aortic dilatation in bicuspid aortic valve-associated aortopathy.* **J Am Soc Echocardiogr** 2013; 26:600-5.
41. Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ et al. *Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: Normal limits by age, gender, and body surface area.* **J Am Coll Cardiol Img** 2008; 1:200–9.
42. Rogers IS, Massaro JM, Truong QA et al. *Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study).* **Am J Cardiol** 2013; 111:1510-16.
43. Davis AE, Lewandowski AJ, Holloway CJ et al. *Observational study of regional aortic size referenced to body size: production of a cardiovascular magnetic resonance nomogram.* **J Cardiovasc Magn Reson** 2014; 16:9.

44. Nakamura Y, Ryugo M, Shikata F et al. *The analysis of ascending aortic dilatation in patients with a bicuspid aortic valve using the ratio of the diameters of the ascending and descending aorta.* **J Cardiothorac Surg** 2014, 9:108.
45. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS et al. *The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2008; 135:901-7.
46. Kari FA, Fazel SS, Mitchell RS et al. *Bicuspid aortic valve configuration and aortopathy pattern might represent different pathophysiologic substrates.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2012; 144:516-7.
47. Jackson V, Olsson C, Eriksson P et al. *Aortic dimensions in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2013; 146: 605-10.
48. Mart CR, McNerny BE. *Shape of the dilated aorta in children with bicuspid aortic valve.* **Ann Pediatr Cardiol** 2013; 6: 126–131.
49. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK et al. *The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape.* **Heart** 2008; 94:1634–1638.
50. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M et al. *Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease?* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2008; 136:937-42

51. Ruzmetov M, Shah JJ, Fortuna RS et al. *The association between aortic valve leaflet morphology and patterns of aortic dilation in patients with bicuspid aortic valves.* **Ann Thorac Surg** 2015; 99:2101–8.
52. Girdauskas E, Disha K, Raisin HH et al. *Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2012; 42:832–837.
53. Miskowiec DL, Lipiec P, Kasprzak JD. *Bicuspid aortic valve morphology and its association with aortic diameter: an echocardiographic study.* **Kardiol Pol** 2016; 74: 151-58.
54. Kim KG, Sun BJ, Park GM et al. *Aortopathy and bicuspid aortic valve: haemodynamic burden is main contributor to aortic dilatation.* **Heart** 2012; 98:1822–1827.
55. Siu SC, Silversides CK. *Bicuspid aortic valve disease.* **J Am Coll Cardiol** 2010; 55: 2789–800.
56. Martin LJ, Hinton RB, Zhang X et al. *Aorta measurements are heritable and influenced by bicuspid aortic valve.* **Frontiers in genetics** 2011; 2:61.
57. Biner S, Rafique AM, Ray I et al. *Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients.* **J Am Coll Cardiol** 2009; 53: 2288–2295.

58. Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S et al. *Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve*. **J Am Coll Cardiol** 2009; 53:1065–71.
59. Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. **Nature** 2005; 437:270–274.
60. Pepe G, Nistri S, Giusti B et al. *Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome*. **Medical Genetics** 2014; 15: 23.
61. Girdauskas E, Disha K, Rouman M et al. *Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: echocardiographic follow-up study*. **Eur J Cardiothorac Surg** 2015; 48: e71-e76.
62. Nistri S, Sorbo MD, Marin M et al. *Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves*. **Heart** 1999; 82:19-22.
63. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. *Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications*. **Circulation** 2009; 119:880-90.
64. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T et al. *Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions*. **Circulation** 2000; 102: III35-9.
65. Girdauskas E, Rouman M, Borger MA et al. *Comparison of aortic media changes in patients with bicuspid aortic valve stenosis versus bicuspid valve*

- insufficiency and proximal aortic aneurysm. Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 17: 931–937.
66. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM 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; 123:896-903.
67. Heng E, Stone JR, Kim JB et al. *Comparative histology of aortic dilatation associated with bileaflet versus trileaflet aortic valves. Ann Thorac Surg* 2015; 100:2095–101.
68. Fedak PW, de Sa MP, Verma S et al. *Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:797-806.
69. Jones JA, Stroud RE, O'Quinn EC et al. *Selective micro-RNA suppression in human thoracic aneurysms: relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction. Circulation: Cardiovasc Genetics* 2011; 4:605–613.
70. Ikonomidis JS, Ruddy JM, Benton Jr. SM et al. *Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors. Ann Thorac Surg* 2012; 93: 457–463.
71. McKellar SH, Michelena HI, Li Z et al. *Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. Am J Cardiol* 2010; 106:1626–1633.

72. Girdauskas E, Disha K, Borger MA et al. *Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2014; 147:276-82.
73. Charitos EI, Stierle U, Petersen M et al. *The fate of the bicuspid valve aortopathy after aortic valve replacement.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2014; 45: e128–e135.
74. Barker AJ, Markl M, Bürk J et al. *Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta.* **Circ Cardiovasc Imaging** 2012; 5:457–466.
75. Stephens EH, Hope TA, Kari FA et al. *Greater asymmetric wall shear stress in Sievers' type 1/LR compared with 0/LAT bicuspid aortic valves after valve-sparing aortic root replacement.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2015; 150:59-68.
76. Della Corte A, DeSanto LS, Montagnani S et al. *Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome.* **J Heart Valve Dis** 2006; 15:20-7.
77. Mohamed SA, Noack F, Schoellermann K et al. *Elevation of matrix metalloproteinases in different areas of ascending aortic aneurysms in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves.* **The Scientific World Journal** 2012: ID 806261.

78. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. *2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease.* **J Am Coll Cardiol** 2010; 55:e27–129.
79. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. *2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2014; 148: e1–132.
80. Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE et al. *Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve–associated aneurysms.* **Ann Thorac Surg** 2015; 100:1666–74.
81. Park CB, Greason KL, Suri RM et al. *Fate of non replaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2011; 142: 278-84.
82. Park CB, Greason KL, Suri RM et al. *Should the proximal arch be routinely replaced in patients with bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm?* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2011; 142: 602-7.
83. Jackson V, Petrini J, Caidahl K et al. *Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open heart surgery.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2011; 40: e118—e124.
84. Lima B, Williams JB, Bhattacharya SD et al. *Individualized thoracic aortic replacement for the aortopathy of bicuspid aortic valve disease.* **J Heart Valve Dis** 2011; 20: 387-95.

85. Davies RR, Gallo A, Coady MA et al. *Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms.* **Ann Thorac Surg** 2006; 81: 169-77.
86. Svensson LG, Khitin L. *Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2002; 123: 360-1.
87. Hernández CE, Valera FJ, Doñate L et al. *La morfología y la lesión predominante de la válvula aórtica bicúspide determinan el patrón de aortopatía.* **Cir Cardiovasc** 2015; 22: 177-81.
88. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S et al. *Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study.* **Intern J Cardiol** 2013; 163:72-8.
89. Teixido-Tura G, Almeida ALC, Choi EY et al. *Determinants of aortic root dilatation and reference values among young adults over a 20-year period. Coronary artery risk development in young adults study.* **Hypertension** 2015; 66: 23-9.
90. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK et al. *Normal limits in relation to age, body size and gender of two- dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age.* **Am J Cardiol** 2012; 110: 1189–1194.

91. Holmes KW, Maslen CL, Kindem M et al. *GenTAC Registry Report: Gender differences among individuals with genetically-triggered thoracic aortic aneurysm and dissection*. **Am J Med Genet A** 2013; 161: 779–786.
92. Hornick M, Moomiaie R, Mojibian H et al. *'Bovine' Aortic Arch – A marker for thoracic aortic disease*. **Cardiology** 2012;123:116-24.
93. Dumfarth J, Chou AS, Ziganshin BA et al. *Atypical aortic arch branching variants: A novel marker for thoracic aortic disease*. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2015; 149: 1586-92.
94. Moorehead PA, Kim AH, Miller CP et al. *Prevalence of bovine aortic arch configuration in adult patients with and without thoracic aortic pathology*. **Ann Vasc Surg** 2016; 30: 132-7.
95. Merritt BA, Turin A, Markl M et al. *Association between leaflet fusion pattern and thoracic aorta morphology in patients with bicuspid aortic valve*. **J Magn Reson Imaging** 2014; 40:294-300.
96. Sievers HH, Stierle U, Hachmann RMS et al. *New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics*. **Eur J Cardiothorac Surg** 2016; 49: 439-446.
97. Aicher D, Kuniyara T, Abou Issa O et al. *Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve*. **Circulation** 2011; 123: 178-85.

98. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D et al. *Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2010; 140: 276-84.
99. Svensson LG, Al Kindi AH, Vivacqua A et al. *Long- term durability of bicuspid aortic valve repair.* **Ann Thorac Surg** 2014; 97: 1539-47.
100. Vohra HA, Whistance RN, De Kerchove L et al. *Valve-preserving surgery on the bicuspid aortic valve.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2013; 43: 888-98.
101. Sievers HH, Stierle U, Mohamed SA et al. *Toward individualized management of the ascending aorta in bicuspid aortic valve surgery: the role of valve phenotype in 1362 patients.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2014; 148:2072-80.
102. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S et al. *Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2010; 37:127–32.
103. Carrel T, von Segesser L, Jenni R et al. *Dealing with dilated ascending aorta during aortic valve replacement: Advantages of conservative surgical approach.* **Eur J Cardiothorac Surg** 1991; 5: 137 – 143.
104. Zhang H, Lu F, Qu D et al. *Treatment of fusiform ascending aortic aneurysms: A comparative study with 2 options.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2011;141:738-43.
105. Limmer KK, Sundt TM. *The surgical implications of bicuspid aortopathy.* **Ann Cardiothorac Surg** 2013; 2:92-9.

106. Etz CD, Misfeld M, Borger MA. *Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending aortic ectasia.* **Cardiol Research and Practice** 2012; ID 313879.
107. Hwang HY, Shim MS, Park EA et al. *Reduction aortoplasty for the ascending aortic aneurysm with aortic valve disease -Does bicuspid valve matter?-* **Circ J** 2011; 75: 322-28.
108. Della Corte A, De Feo M, Bancone C et al. *Long-term follow-up of reduction ascending aortoplasty with autologous partial wrapping: for which patient is waistcoat aortoplasty best suited?* **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2012; 14: 56-63.
109. Doss M, Risteski P, Sirat S et al. *Aortic root stability in bicuspid aortic valve disease: patch augmentation plus reduction aortoplasty versus modified David type repair.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2010; 38: 523-27.
110. Mueller XM, Tevaearai HT, Genton CY et al. *Drawback of aortoplasty for aneurysm of ascending aorta associated with aortic valve disease.* **Ann Thorac Surg** 1997; 63: 762-66.
111. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S et al. *Factors affecting a dilated ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve: the relevance of valve anatomy, body size and age.* **Surg Today** 2014; 44: 1483-9.
112. Malaisrie SC, Duncan B, Mehta CK et al. *The addition of hemi-arch replacement to aortic root surgery does not affect safety.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2015; 150: 118-24.

113. Sundt TM. *Aortic replacement in the setting of bicuspid aortic valve: How big? How much?* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2015; 149: 56-9.
114. Berbel A, Valera FJ, Hernández CE et al. *Estimación del riesgo en cirugía de aorta. Experiencia inicial con la aplicación de un nuevo modelo predictivo.* **Cir Cardiovasc** 2015; 22: 135-39.
115. Huijskes RV, Wesselink RM, Noyez L et al. *Predictive models for thoracic aorta surgery. Is the EuroSCORE the optimal risk model in the Netherlands?* **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2005; 4: 538-42.
116. Niclauss L, Delay D, Ruchat P et al. *Reduction aortoplasty: Safe and durable treatment for borderline dilatation in selected patients.* **J Heart Valve Dis** 2012; 21: 584-90.
117. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS et al. *Asymmetric medial degeneration of the ascending aorta in aortic valve disease: a pilot study of surgical management.* **J Heart Valve Dis** 2003; 12: 127-33.
118. Kari FA, Doll KN, Hemmer W et al. *Survival and freedom from aortic valve-related reoperation after valve-sparing aortic root replacement in 1015 patients.* **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2016; 22: 431-38.
119. Opatowsky AR, Perlstein T, Landzberg MJ et al. *A shifting approach to management of the thoracic aorta in bicuspid aortic valve.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2013; 146: 339–346.

120. Urbanski PP, Luehr M, Di Bartolomeo R et al. *Multicentre analysis of current strategies and outcomes in open aortic arch surgery: heterogeneity is still an issue.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2016; doi: 10.1093/ejcts/ezw055.
121. Settepani F, Cappai A, Basciu A et al. *Outcome of open total arch replacement in the modern era.* **J Vasc Surg** 2016; 63: 537-45.
122. Andrei AC, Yadlapati A, Malaisrie C et al. *Comparison of outcomes and presentation in men-versus-women with bicuspid aortic valves undergoing aortic valve replacement.* **Am J Cardiol** 2015; 116: 250-55.
123. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM et al. *Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses.* **Circulation** 2001; 103:393-400.
124. McKusick VA. *Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis.* **Lancet** 1972; 1:1026-7.
125. Fedak PW, Verma S, David TE et al. *Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve.* **Circulation** 2002; 106:900-4.
126. Phillippi JA, Green BR, Eskay MA et al. *Mechanism of aortic medial matrix remodeling is distinct in patients with bicuspid aortic valve.* **J Thorac Cardiovasc Surg** 2014; 147: 1056-64.
127. Kjellqvist S, Maleki S, Olsson T et al. *A combined proteomic and transcriptomic approach shows diverging molecular mechanisms in thoracic aortic aneurysm*

- development in patients with tricuspid and bicuspid aortic valve. Molecular and cellular proteomics* 2013; 12: 407-25.
128. Bechtel MJF, Noack F, Sayk F et al. *Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. J Heart Valve Dis* 2003; 12:54–9.
129. Svensson LG, Kim KH, Blackstone EH et al. *Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair. J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 622-9.
130. Avadhani SA, Martin-Doyle W, Shaikh AY et al. *Predictors of ascending aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: A five-year prospective study. Am J Med* 2015; 128: 647-52.
131. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K et al. *Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:821-828.
132. Dore A, Brochu MC, Baril JF et al. *Progressive dilation of the diameter of the aortic root in adults with a bicuspid aortic valve. Cardiol Young* 2003; 13:526-531.
133. Dayan V, Cura L, Muñoz L et al. *Risk of subsequent aortic dilatation is low in patients with bicuspid aortic valve and normal aortic root diameter at the time of aortic valve replacement. Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 10: 535-538.

134. Feindt P, Litmathe J, Börgens A et al. *Is size-reducing ascending aortoplasty with external reinforcement an option in modern aortic surgery?* **Eur J Cardiothorac Surg** 2007; 31: 614-17.