

Nuevos aspectos de la valvulopatía aórtica

Pilar Tornos

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

En las últimas décadas, el interés por la valvulopatía aórtica ha incrementado. Por una parte el recambio valvular aórtico se ha convertido en la intervención quirúrgica más frecuente después de la cirugía coronaria en los servicios de cirugía cardíaca y, por otra parte, se ha avanzado en el conocimiento etiológico y fisiopatológico de las lesiones de la válvula aórtica. En el presente trabajo analizamos 3 aspectos de actualidad en el estudio de esta lesión valvular. En primer lugar hablamos de la posible relación entre la estenosis aórtica degenerativa y la arteriosclerosis, en segundo lugar, de la afectación de la aorta ascendente en pacientes con válvula aórtica bicúspide y, en tercer lugar, analizamos las indicaciones quirúrgicas en pacientes asintomáticos con estenosis o insuficiencia aórtica.

Palabras clave: *Estenosis aórtica degenerativa. Válvula aórtica bicúspide. Valvulopatía aórtica asintomática.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 17-21)

La valvulopatía aórtica se ha convertido en las últimas décadas en la valvulopatía que con más frecuencia diagnosticamos los cardiólogos y es la causa más frecuente de recambio valvular. En el reciente registro de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular¹ podemos observar claramente este fenómeno. Durante muchos años, el interés por el estudio de esta lesión valvular había quedado aparcado: se decía conocer bien su etiología, se disponía de herramientas para cuantificarla y se tenía un cierto acuerdo sobre el momento de indicar la intervención quirúrgica. En los últimos años, sin embargo, hemos asistido a un interés creciente por determinados aspectos de estas lesiones valvulares. En concreto se han planteado cuestiones sobre la etiología de las mismas, como la eventual relación con la arteriosclerosis en el caso de la estenosis aórtica degenerativa y también se ha puesto cada vez más de manifiesto el importante papel de la aorta as-

New Aspects in Aortic Valve Disease

Renewed interest for aortic valve disease has evolved in recent years. Aortic valve replacement has become the second most frequent cause of cardiac surgery, following coronary bypass surgery. In addition, the etiologic and physiopathologic knowledge of this disorder has improved. In the present paper we analyze three aspects of the disease which are, at present, the subject of study and controversy: first, we discuss the possible relationship between degenerative aortic stenosis and atherosclerosis; second, the involvement of the aortic root in cases of bicuspid aortic valve; and third, the surgical indications in asymptomatic patients with either aortic stenosis or regurgitation.

Key words: *Degenerative aortic stenosis. Bicuspid aortic valve. Asymptomatic aortic valve disease.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 17-21)

cente en determinados casos de insuficiencia aórtica y en la válvula aórtica bicúspide. Por otra parte, la redacción de las guías de práctica clínica, tanto las americanas² como las españolas³, han obligado a una revisión crítica sobre las indicaciones de cirugía y se ha perfilado más la indicación de cirugía en determinados subgrupos de pacientes asintomáticos.

¿ES LA ESTENOSIS AÓRTICA DEGENERATIVA UNA ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA?

La válvula aórtica degenerativa es, desde el punto de vista macroscópico, una válvula tricúspide con engrosamiento de los velos valvulares, rigidez y calcificación de los mismos y sin fusión comisural (fig. 1). Las etapas iniciales del proceso ocurren sin obstrucción al tracto de salida y reciben el nombre de esclerosis aórtica. Cuando la calcificación y el engrosamiento son severos se produce la obstrucción al tracto de salida y aparece lo que denominamos estenosis aórtica.

Durante muchos años se había considerado que la estenosis aórtica degenerativa era una consecuencia inevitable del envejecimiento, pero en los últimos años esta opinión parece cambiar. En una población de más

Correspondencia: Dra. P. Tornos.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: ptornostm@meditex.es

de 62 años de sujetos ingresados en un centro geriátrico se observó cierto grado de calcificación valvular en el 24% de pacientes⁴. Lindroos et al⁵, en el Helsinki Aging Study que incluye pacientes de entre 75 y 86 años, observaron la presencia de calcificación valvular entre un 21 y un 56%, que aumentaba con la edad. El trabajo de Steward et al⁶, basándose en un estudio poblacional prospectivo que incluye un total de 5.201 sujetos de edad superior a 65 años (Cardiovascular Health Study) documenta un 37% de esclerosis aórtica en una cohorte de más de 75 años. Todos estos estudios evidencian la frecuente afectación valvular aórtica del anciano, pero también constatan, sin embargo, que cerca del 50% de octogenarios no tienen evidencia de calcificación valvular.

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los factores de riesgo de la estenosis aórtica y la arteriosclerosis son similares. Algunos estudios, aunque de tamaño reducido y carácter retrospectivo⁷⁻⁹ habían identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo de estenosis aórtica calcificada como el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia, las concentraciones de lipoproteína a y la diabetes. El Helsinki Aging Study¹⁰, que incluía a más de 500 pacientes ancianos, identificó la edad, la hipertensión y el índice de masa corporal bajo como predictores independientes de calcificación valvular aórtica. Más recientemente, en el Cardiovascular Health Study⁶, se identificaron como factores predictivos independientes de enfermedad aórtica degenerativa la edad, el tabaquismo, el sexo masculino, la hipertensión arterial y las concentraciones elevadas de lipoproteína a y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

Por otra parte, estudios histopatológicos han demostrado de manera consistente que las válvulas aórticas degenerativas presentan una acumulación de células inflamatorias, macrófagos y linfocitos T¹¹. Asimismo, entre las células se observan depósitos de lípidos, considerados secundarios al proceso inflamatorio y a la rotura de la barrera endotelial. Los depósitos lipídicos están presentes en todas las válvulas patológicas, mientras que no se observan en válvulas normales^{12,13}. Por último, la calcificación, presente en la valvulopatía degenerativa, está también presente en la arteriosclerosis y se cree debida a la producción de osteopontina, lo que sugiere que la calcificación es un proceso activo mediado por la inflamación¹⁴. Todos estos hallazgos, células inflamatorias, macrófagos, depósitos lipídicos y calcificación son muy similares en la arteriosclerosis y en la valvulopatía degenerativa. En la valvulopatía aórtica se han documentado también cambios focales de esclerosis en el lado aórtico de los velos valvulares, lo que sugiere que una lesión endotelial puede haber originado la inflamación y el depósito lipídico, de manera similar a la arteriosclerosis¹⁵. En la valvulopatía degenerativa, sin embargo, la rotura de placa y la trombosis son raras.



Fig. 1. La valvulopatía aórtica degenerativa calcificada se ha convertido en la causa más frecuente de cirugía valvular cardíaca.

Un último aspecto a considerar es que también los pacientes con esclerosis aórtica tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos cardiovasculares. Un reciente trabajo de Otto¹⁶ puso de manifiesto que pacientes de más de 65 años, diagnosticados de esclerosis aórtica y seguidos prospectivamente durante 5 años, tenían una tasa de mortalidad y de acontecimientos cardiovasculares (infarto, angina, insuficiencia cardíaca o ictus) significativamente superior al grupo de pacientes de la misma edad con válvula aórtica normal.

Así pues, podríamos resumir diciendo que entre la enfermedad arteriosclerosa y la valvulopatía aórtica degenerativa existen una serie de similitudes con respecto a factores predictores, proceso tisular y acontecimientos clínicos¹⁷. Probablemente, sin embargo, en la valvulopatía aórtica degenerativa otros fenómenos como la osteoporosis, sugerido por Lindroos¹⁰ u otras alteraciones hemodinámicas desempeñan también un papel. Sin embargo, a la luz de la evidencia actual parecería una actitud prudente investigar la presencia de factores de riesgo para arteriosclerosis en los pacientes con esclerosis aórtica. Tal vez su estricto control pudiera prevenir la progresión de la lesión valvular.

¿DEBE ACTUARSE MÁS AGRESIVAMENTE SOBRE LA AORTA ASCENDENTE CUANDO OPERAMOS A UN PACIENTE CON VALVULOPATÍA AÓRTICA POR VÁLVULA BICÚSPIDE?

En las últimas décadas, el papel de la aorta ascendente en determinados casos de insuficiencia aórtica se ha ido perfilando. Es conocido que, además de poder provocar insuficiencia aórtica aguda en casos de disección aórtica, la enfermedad de la aorta proximal en pacientes con síndrome de Marfan o hipertensión arterial puede contribuir al desarrollo de insuficiencia aórtica crónica. Parece, por otra parte, bien establecido que en casos de dilatación de aorta ascendente y regurgitación aórtica la indicación de cirugía debe tener en cuenta



Fig. 2. Ecocardiograma bidimensional, corte longitudinal en el que se observa una dilatación importante de la raíz aórtica en un paciente con válvula aórtica bicúspide.

ambos procesos, y además de la indicación de cirugía en caso de regurgitación severa y función ventricular comprometida, el grado de dilatación aórtica puede hacer aconsejable la intervención quirúrgica incluso en casos con regurgitación valvular poco importante. Así, se aconsejaría recambio valvular aórtico y reparación de aorta ascendente a los pacientes con dilatación de raíz aórtica > 50 mm, independientemente del grado de regurgitación valvular¹⁸.

La válvula aórtica bicúspide es una de las anomalías valvulares congénitas más frecuentes, y el interés por la misma y por su asociación con aneurismas de aorta ascendente son motivo de renovado interés¹⁹. Su exacta prevalencia en la población general no está bien establecida. El estudio clásico de Roberts²⁰ la situaba alrededor del 2%. Un reciente estudio sobre 2.000 autopsias da una prevalencia del 0,65%²¹. Esta anomalía constituye, junto con la valvulopatía degenerativa, la forma más común de valvulopatía aórtica en el adulto y se puede manifestar como estenosis aórtica, secundaria a calcificación o más raramente como insuficiencia aórtica.

Es conocida la asociación de la válvula aorta bicúspide con otros problemas aórticos, como la coartación de aorta²², interrupción del arco aórtico²³ y disección aórtica²⁴, lo que podría sugerir que entre la válvula bicúspide y estas anomalías aórticas subyace un único problema etiopatogénico, lo que se ha denominado fragilidad de la media²⁵. La asociación de la válvula bicúspide con la disección de aorta es un problema especialmente grave. En estos pacientes, la disección ocurre en edades jóvenes²⁶ y se ha documentado tanto en pacientes con válvulas bicúspides estenóticas como después del recambio valvular^{26,27}. Histopatológicamente, en las aortas de estos pacientes se encuentra necrosis quística de la media²⁸, pero este hallazgo parece ser inespecífico y puede deberse bien a una anomalía estructural de la pared aórtica o ser secundario a

los problemas hemodinámicos en relación con la estenosis valvular. Tal vez estos pacientes tienen aortas genéticamente alteradas que las hacen más susceptibles a la dilatación como respuesta a estrés hemodinámico. Sin embargo, la documentación de que puede aparecer disección en pacientes con válvula aórtica bicúspide normofuncionante hace pensar en un problema aórtico primario^{24,29}. Por otra parte, en pacientes con válvula aórtica bicúspide normofuncionante se ha documentado la existencia de dilatación de la raíz aórtica, lo cual iría también a favor de esta teoría^{30,31} (fig. 2). Recientemente se ha estudiado que existe una alta incidencia de afectación familiar en esta enfermedad, lo que sugeriría una herencia dominante con distinto grado de penetrancia³².

Esta relación entre la aorta bicúspide y la dilatación y posible evolución a disección de aorta han hecho que distintos grupos quirúrgicos decidan proceder con precocidad a reparar la aorta ascendente en el momento del recambio valvular aórtico, cuando el diámetro de la aorta supere los 4,5 cm³³. También se ha postulado la posible conveniencia de utilizar betabloqueadores en pacientes con aorta bicúspide para retardar la expansión de la aorta, así como la vigilancia y estudio de los familiares³⁴.

¿ESTÁN CLARAS LAS INDICACIONES DE CIRUGÍA EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS?

Estenosis aórtica

En los pacientes con estenosis aórtica, la indicación de cirugía en pacientes asintomáticos es todavía motivo de controversia. Es conocido que el riesgo de muerte súbita en el paciente totalmente asintomático es un riesgo bajo, calculado según diferentes estudios sobre la historia natural de la enfermedad del 0,4% por año². Aun considerando una baja mortalidad quirúrgica, el riesgo de muerte súbita es probablemente inferior al riesgo acumulado de complicaciones protésicas³⁵. De hecho, en las guías americanas² la cirugía en la estenosis aórtica en pacientes asintomáticos se considera una indicación de tipo IIa en los pacientes en quienes a la presencia de una estenosis aórtica severa se suma o bien disfunción sistólica de ventrículo izquierdo o bien la documentación de una respuesta anormal al ejercicio (hipotensión). En los pacientes asintomáticos con estenosis severa que además presenten taquicardia ventricular, hipertrofia ventricular severa (definida como > 15 mm) o área valvular $< 0,6$ cm² la indicación quirúrgica es de tipo IIb. Parece, pues, que las indicaciones a favor de una intervención precoz intentan recoger a aquellos pacientes con probable mayor riesgo de muerte súbita (respuesta anómala al ejercicio, taquicardia ventricular, hipertrofia severa) y, por otra parte, intentan prevenir una disfunción irreversible de la función ventricular (aconsejando la intervención en presencia de disfunción sistólica). En este último pun-

to hay que señalar, sin embargo, que en la estenosis aórtica pura, sin lesiones coronarias asociadas a la presencia de disfunción sistólica en el paciente asintomático, es una rareza.

Las guías españolas³ no difieren sustancialmente de las americanas. Podríamos, pues, resumir señalando que en las guías, la indicación de cirugía en el paciente asintomático son muy restrictivas, ya que no existe ninguna indicación tipo I y las indicaciones de tipo IIa serán muy pocas: ya hemos comentado la rareza de la mala función ventricular en el paciente asintomático y la práctica de prueba de esfuerzo para documentar una posible mala respuesta todavía no está lo suficientemente extendida, ni tampoco está definido con claridad a qué se debe considerar respuesta anormal.

Pese a estas recomendaciones, el seguimiento clínico de los pacientes con estenosis aórtica severa, y muchas veces con severidad creciente en diferentes visitas, plantea al cardiólogo clínico inquietud, y hace que en muchas ocasiones se aconseje cirugía, aun fuera de las directrices exactas de las guías de actuación clínica. Recientemente, 2 trabajos aparecidos en la bibliografía sobre la historia natural de la estenosis aórtica asintomática han aportado datos que a nuestro entender pueden extender la indicación de cirugía en determinados pacientes. En el trabajo de Otto et al³⁶ se analiza una serie de 123 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica y se demuestra que aquellos pacientes con estenosis de grado severo (definidos como aquellos con velocidad del jet > 4 m/s) tenían un 50% de probabilidad de presentar síntomas o morir en los siguientes 2 años. Otro importante predictor de acontecimientos era la progresión e la severidad de la lesión en exámenes seriados. En el más reciente trabajo de Rosenhek et al³⁷, realizado sobre un grupo de 128 pacientes con estenosis aórtica asintomática, se observó que la calcificación valvular y la velocidad de progresión del gradiente eran predictores de acontecimientos (síntomas o muerte) a los 2 años: el 79% de pacientes que cumplían ambos requisitos habían precisado intervención por síntomas o habían fallecido.

Parece, pues, razonable que en determinados pacientes con estenosis aórtica de grado severo, con válvulas calcificadas y con clara evidencia de progresión de la severidad de la lesión se aconseje tratamiento quirúrgico. Los motivos que hacen justificable esta actitud serían, por una parte, el riesgo que presumiblemente corre un paciente de estas características si no comunica sus síntomas con precocidad y la presencia de listas de espera quirúrgica que hacen que la cirugía no pueda ofrecerse con la prontitud debida en muchas ocasiones. Por otra parte, teniendo en cuenta que podemos probablemente predecir con bastante fiabilidad que los pacientes con estas características desarrollarán síntomas en un plazo breve, el tiempo de riesgo de complicaciones protésicas a los que se les somete con la intervención precoz es corto.

Insuficiencia aórtica

En la insuficiencia aórtica parece que el consenso en la indicación quirúrgica del paciente asintomático es mayor. Tanto diversos estudios sobre la historia natural del paciente asintomático, como estudios sobre la evolución de pacientes operados² han conseguido definir unos criterios que permiten establecer unas indicaciones claras de recambio valvular en el paciente asintomático que tienen como finalidad lograr la preservación de la función ventricular en el postoperatorio, que es lo que en definitiva marcará la supervivencia a largo plazo. Así, las guías americanas² aconsejan intervenir a pacientes con insuficiencia aórtica asintomática y grados moderados de disfunción ventricular (definida como fracción de eyección entre el 25-49%). Ésta se considera una indicación grado I. Los pacientes asintomáticos con fracción de eyección conservada, pero con grados extremos de dilatación ventricular (diámetro telediastólico > 75 mm o diámetro telesistólico > 55 mm en individuos de fenotipo normal, considerando otros límites para personas de talla pequeña o sexo femenino) constituyen una indicación de cirugía tipo IIa. Los pacientes asintomáticos con fracción de eyección conservada y con evidencia de progresión de la dilatación ventricular pero sin llegar a los extremos anteriores constituyen una indicación de cirugía de tipo IIb. También se considera una indicación tipo IIb la documentación de fracción de eyección basal normal pero con disminución durante el ejercicio. Las guías españolas³ tampoco difieren en estas indicaciones.

Parece, pues, evidente que en la insuficiencia aórtica asintomática es preceptivo un estudio ecocardiográfico seriado y proceder al recambio valvular cuando se cumplen los distintos criterios de disfunción y dilatación ventricular señalados previamente. Hay que reseñar, sin embargo, que la mayoría de pacientes con insuficiencia aórtica desarrollan síntomas que aconsejan el recambio valvular antes de cumplir con los criterios de cirugía señalados para el paciente asintomático. De hecho, como distintos trabajos sobre la historia natural de la insuficiencia aórtica han demostrado, entre ellos el de nuestro grupo³⁸, la aparición de disfunción ventricular en ausencia de síntomas es una eventualidad muy poco frecuente, con una tasa de 1,3% por año. Así pues, la necesidad de intervenir a pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica severa se plantea muy ocasionalmente.

En las guías españolas³ se recomienda otra indicación de cirugía de tipo I que tiene que ver con la enfermedad de la raíz aórtica, más que con la propia regurgitación valvular: se aconseja cirugía en pacientes con dilatación de raíz aórtica (diámetro > 55 mm) independientemente de la severidad y repercusión sobre el ventrículo izquierdo de la insuficiencia aórtica, o con diámetros de raíz aórtica > 50 mm si hay antecedentes familiares de disección o evidencia de progresión de la

dilatación (> 5 mm en menos de un año). Aquí deberíamos añadir, a la luz de lo expuesto en el apartado previo, que esta cirugía también debería considerarse especialmente en pacientes con válvula bicúspide.

BIBLIOGRAFÍA

- Igual A, Saura E. Cirugía cardiovascular en España en el año 1997. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular. *Cir Cardiovasc* 1999; 6: 103-112.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of cardiology/ American Heart association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
- Azpitarte J, Alonso A, García Gallego F, González Santos JM, Pare C, Tello A. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1209-1278.
- Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of aortic cuspal and aortic root disease with aortic systolic murmurs and with mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1986; 58: 651-652.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225.
- Steward BF, Siscovick D, Lind B, Gardin J, Gottdiener J, Smith VE et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634.
- Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987; 59: 998-999.
- Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985; 55: 744-747.
- Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller DF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors- a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995-999.
- Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 865-870.
- Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis. *Circulation* 1970; 42: 91-97.
- Otto CM, Kuisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the lesion of early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853.
- O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B₁₀₀ and E accumulate in the morphologically early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 523-532.
- O'Brien KD, Kuisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168.
- Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operative excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol* 1986; 58: 304-308.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Eng J Med* 1999; 341: 142-147.
- Wierzbicki A, Shetty CH. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valv Dis* 1999; 8: 416-423.
- Lindsay J Jr, Beall AC Jr, deBakey ME. Diagnosis and treatment of diseases of the aorta. En: Schlant R, Alexander RW, editores. *Hurst's The Heart* (9.ª ed.). Nueva York, NY: McGraw-Hill Publishing Co., 1998; 2461-2482.
- Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83: 81-85.
- Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1970; 26: 72-83.
- Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS. The aortic valve with leaflets- a study in 2000 autopsies. *Cardiol Young* 1999; 9: 488-498.
- Steward AB, Ahmed R, Travill CM, Newman CG. Coarctation of the aorta, life and health 20-44 years after surgical repair. *Br Heart J* 1993; 69: 65-70.
- Roberts WC, Morrow AG, Braunwald E. Complete interruption of the aortic arch. *Circulation* 1962; 26: 39-59.
- Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978; 57: 1022-1025.
- Lindsay J Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988; 61: 182-184.
- Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 712-716.
- Burks JM, Illes R, Keating EC, Lubbe WJ. Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance. *Clin Cardiol* 1998; 21: 439-443.
- Mc Kusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972; 1: 1026-1027.
- Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984; 53: 849-855.
- Pachulski RT, Weinberg A, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991; 67: 781-782.
- Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 283-288.
- Huntington K, Hunter AGW, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1809-1812.
- Ergin MA, Spievogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1834-1839.
- Braverman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities (editorial). *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 501-503.
- Hammersmeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola SA. A comparison of outcomes in men 11 years after heart valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis: veterans affairs cooperative study on valvular heart disease. *N Eng J Med* 1993; 328: 1289-1296.
- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munti BI, Fujioka M, Healy NL et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-2270.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 611.
- Tornos MP, Olona M, Permanyer G, Herrejon MP, Camprecios M, Evangelista A et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long term prospective follow up study. *Am Heart J* 1995; 130: 333-339.

