

Artículo original

Características y resultados del Registro español de válvula aórtica bicúspide en pediatría (REVAB)



Carolina Juzga-Corrales^{a,b,◇}, Ariadna Ayerza-Casas^{c,d}, Marc Figueras-Coll^e, Silvia Escribà-Borri^f, Beatriz Plata-Izquierdo^g, Rosa Collell^h, María Arántzazu González-Marínⁱ, José Manuel Siurana^j, Moisés Sorlí^k, Leticia Albert de la Torre^l, Silvia Teodoro-Marín^m, Mónica Rodríguezⁿ, Olga Domínguez-García^o, Sara Rellán^{p,q}, Begoña Manso^q, Bernardo López-Abel^r, Roser Álvarez-Pérez^s, Manuel Portillo-Márquez^t, Erika Rezola^u, Fernando Centeno-Malfaz^v, Ruth Solana-Gracia^w, Henar Rojo-Sombrero^x, María Teresa Cantero-Tejedor^y, Bibiana Riaño^z, María Ángeles Tejero-Hernández^{aa}, Marisol Jiménez-Casso^{ab}, Ana María Pérez-Pardo^{ac}, Ana Moriano-Gutiérrez^{ad}, Manuel Marrero-Calvo^{ae}, María Teresa Fernández^{af}, Carlos Salido-Peracaula^{ag}, María José Bravo^{ah}, Federico Gutiérrez-Larraya^{ai} y Anna Sabaté-Rotés^{a,b,◇,*}

^a Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^f Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases, Mallorca, España

^g Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencia Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^h Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

ⁱ Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^j Servicio de Cardiología Pediátrica, Servicio de Cardiología, Hospital HM Nens, Barcelona, España

^k Sección de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^l Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^m Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

ⁿ Unidad de Cardiopatías Congénitas y Cirugía Cardíaca, Hospital HM Montepríncipe, Madrid, España

^o Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^p Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^q Sección de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^r Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^s Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^t Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital de Mérida, Badajoz, España

^u Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Donostia, Donostia, España

^v Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^w Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^x Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^y Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^z Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro, Logroño, España

^{aa} Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^{ab} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^{ac} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^{ad} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyis de Játiva, Valencia, España

^{ae} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España

^{af} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España

^{ag} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, España

^{ah} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^{ai} Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2022

Aceptado el 16 de febrero de 2023

On-line el 30 de junio de 2023

Palabras clave:

Válvula aórtica bicúspide

Aorta

RESUMEN

Introducción y objetivos: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes en edad pediátrica con VAB en un registro poblacional.

Métodos: Los datos de los pacientes se obtuvieron del Registro español de válvula aórtica bicúspide (REVAB) en pediatría (menores de 18 años). Para el análisis de datos, se dividió a los pacientes en 2 grupos según sus características: pacientes con VAB solo y pacientes con VAB y cardiopatía congénita concomitantes.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: anna.sabate@vallhebron.cat, annasabaterotes@gmail.com (A. Sabaté-Rotés).

◇ El primero y el último autor han contribuido por igual.

Resultados: Se analizó a un total de 1.681 pacientes de 33 hospitales. La mayoría (1.158, 69,6%) eran varones. La morfología de la válvula fue horizontal en el 63,4% (1.012), y puras (tipo 0 Sievers), el 28,4% (469). El 63,7% (1.060) tenían solo VAB y en el 23,4% (390) concurrían lesiones obstructivas del lado izquierdo. Del total, el 8,6% (145) precisó alguna intervención en la válvula aórtica.

Conclusiones: Estos datos representan la primera descripción de base poblacional de la presentación clínica y los resultados en los pacientes del REVAB Pediátrico.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Characteristics and outcomes of the Spanish registry for pediatric patients with bicuspid aortic valve (REVAB)

ABSTRACT

Keywords:
Bicuspid aortic valve
Aorta

Introduction and objectives: Bicuspid aortic valve (BAV) disorder is the most common congenital heart disease. The aim of this study was to describe the characteristics of 0- to 18-year olds with BAV in a population-based registry.

Methods: Data from all pediatric patients were obtained from the Spanish registry for pediatric patients with bicuspid aortic valve (REVAB) (< 18 years). For data analysis, patients with BAV were divided into 2 groups by their features: isolated BAV and BAV with associated congenital heart disease.

Results: We included 1681 patients from 33 hospitals. Males accounted for 69.6% (n = 1158). Valve morphology was horizontal in 63.4% (n = 1012) and pure (Sievers type 0) in 28.4% (n = 469). Isolated BAV was present in 63.7% (n = 1060), and concomitant left-sided obstructive lesions in 23.4% (n = 390). Interventions were required in 8.6% (n = 145).

Conclusion: These data represent the first large, population-based description of the clinical presentations and outcomes of patients enrolled in the Spanish registry for pediatric patients with bicuspid aortic valve.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

AA: aorta ascendente
CCA: cardiopatía congénita asociada
CoA: coartación aórtica
LOCI: lesiones obstructivas del corazón izquierdo
VAB: válvula aórtica bicúspide

El objetivo de este estudio fue realizar una descripción basada en la población de pacientes pediátricos con VAB, incluidas las enfermedades asociadas, la necesidad de intervenciones percutáneas o quirúrgicas, y las complicaciones durante la infancia y la adolescencia.

MÉTODOS

Población de estudio

Este es el primer análisis del Registro Español de Válvula Aórtica Bicúspide (REVAB) en Pediatría, que es un registro abierto *online* auspiciado por la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC). Se puso en marcha en mayo de 2016 para pacientes pediátricos (menores de 18 años) con VAB. Este es un estudio descriptivo y observacional. El estudio fue aprobado por los comités éticos de todos los centros participantes.

Se invitó a participar a todos los cardiólogos pediátricos del país. El registro se promovió durante el congreso oficial de la SECPCC y ha sido ampliamente difundido en todos los eventos avalados por la SECPCC. Además, se facilitó un enlace permanente al sitio *web* de la SECPCC¹⁶, donde todos los cardiólogos pediátricos que estaban interesados podían obtener información e incluir a pacientes en el registro.

Este es el primer análisis que incluye a todos los pacientes registrados desde mayo de 2016 hasta mayo de 2021. Se analizó a 1.681 pacientes de 33 hospitales participantes con distintos niveles de complejidad (**material adicional**). Algunos centros tenían bases de datos y pudieron incluir datos retrospectivos, mientras que otros introdujeron datos prospectivos solamente.

Se recopiló la siguiente información de cada paciente: a) datos sociodemográficos, como edad, sexo, fecha de diagnóstico, diagnóstico prenatal y antecedentes familiares de VAB (familiares de primer grado diagnosticados de VAB por ecocardiografía);

INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía cardíaca congénita más frecuente y se presenta en un 1-2% de la población general^{1–5}. Aunque se considera que la VAB por sí sola es una lesión benigna, debe tenerse en cuenta un grupo de enfermedades con diferentes fenotipos, etiologías y patogenias⁵. Esta anomalía puede permanecer asintomática, descubrirse por casualidad en una ecocardiografía transtorácica o formar parte de una cardiopatía congénita más compleja (dentro del espectro del síndrome de Shone)^{6–9}. Aunque la VAB aparece a menudo en individuos no sindrómicos, también puede ser una característica de los trastornos del tejido conectivo (p. ej., los síndromes de Marfan, de Loey-Dietz y de Ehlers-Danlos tipo vascular) y otros síndromes, como los de Turner y de Beuren-Williams^{10–12}. La VAB se caracteriza por una gran heterogeneidad fenotípica de la morfología valvular^{3,13}; se ha descrito un sistema de clasificación ampliamente aceptado y es fundamental en discusiones entre autores⁵.

Los niños y adolescentes con VAB corren el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares durante la infancia, como estenosis aórtica, insuficiencia aórtica y endocarditis infecciosa, y la anomalía puede estar asociada con aneurisma aórtico y disección aórtica en la edad adulta^{1,14,15}.

b) cardiopatía congénita asociada, como lesiones obstructivas del corazón izquierdo (LOCI), entre las cuales se encuentran estenosis mitral, estenosis subaórtica, coartación aórtica e interrupción del arco aórtico; comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias y otras; c) enfermedades asociadas del tejido conectivo; d) clasificación de las VAB por características anatómicas ecocardiográficas: morfología de la válvula aórtica según su patrón de apertura; e) la existencia de complicaciones derivadas de la VAB, como endocarditis, disección aórtica o muerte; f) evolución: consultas realizadas en el seguimiento incluyendo peso, talla, presión arterial, actividad física, diámetro de la raíz aórtica y de la aorta ascendente, existencia de estenosis o insuficiencia aórtica; g) intervenciones realizadas en la válvula aórtica o en la aorta ascendente (quirúrgicas o percutáneas), y h) tratamiento farmacológico, si lo hubiere, y dosis (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, losartán o bloqueadores beta). Toda esta información fue recopilada por los cardiólogos de los pacientes.

En niños y adolescentes, el fenotipo clínico es heterogéneo y en gran medida está determinado por la edad de presentación y las anomalías cardíacas concomitantes. Para una mejor comprensión de nuestra población, se dividió a los pacientes en 2 grupos: aquellos con VAB sola y aquellos con VAB y cardiopatía congénita asociada (CCA).

Características ecocardiográficas

El cardiólogo pediátrico remitente realizó ecocardiografías a todos los participantes. El patrón de apertura de la válvula se clasificó de acuerdo con lo siguiente: la VAB se consideró Sievers tipo 0 cuando había 2 valvas sin rafe y Sievers tipo 1 cuando había fusión entre las 2 valvas debido a la existencia de un rafe¹⁷. Para facilitar la interpretación y dado que en pacientes pediátricos es

difícil observar los rafes, se simplificó el tipo de apertura como horizontal cuando ambas arterias coronarias surgían del mismo lado de la apertura y vertical cuando cada coronaria surgía de un lado diferente de la apertura (figura 1).

La proyección de la válvula aórtica y las mediciones se tomaron de acuerdo con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*¹⁸. Se utilizó la proyección bidimensional de eje largo paraesternal en el momento de máxima expansión (durante la mesosístole). La raíz aórtica se midió a la altura del seno de Valsalva y la aorta ascendente se midió distal a la unión sinotubular cuando cruza frente a la arteria pulmonar derecha (figura 2)¹⁹.

El estado hemodinámico de la válvula aórtica se evaluó con Doppler color de flujo y espectral; la estenosis aórtica importante se definió como un gradiente ecocardiográfico medio ≥ 20 mmHg y la insuficiencia aórtica importante, como moderada o peor según los resultados ecocardiográficos: vena contracta $> 0,3$ cm, ancho del chorro del infundíbulo ventricular izquierdo $> 25\%$, tiempo de hemipresión < 500 ms y más que flujo aórtico protodiastólico retrógrado en la aorta descendente torácica.

Las mediciones de la raíz aórtica y la aorta ascendente se ajustaron a la superficie corporal y la dilatación aórtica se definió cuando el z-score fue mayor de + 2, según Warren et al.²⁰.

Análisis estadísticos

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete de *software* Stata V15.1 (StataCorp, Estados Unidos).

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o z-score. Las variables cualitativas se expresan como el número de casos y proporciones. La normalidad se evaluó en variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se comparó entre los grupos con la prueba de la t de Student y el análisis de la varianza. Las variables cualitativas se

Clasificación de las válvulas aórticas según el patrón de apertura

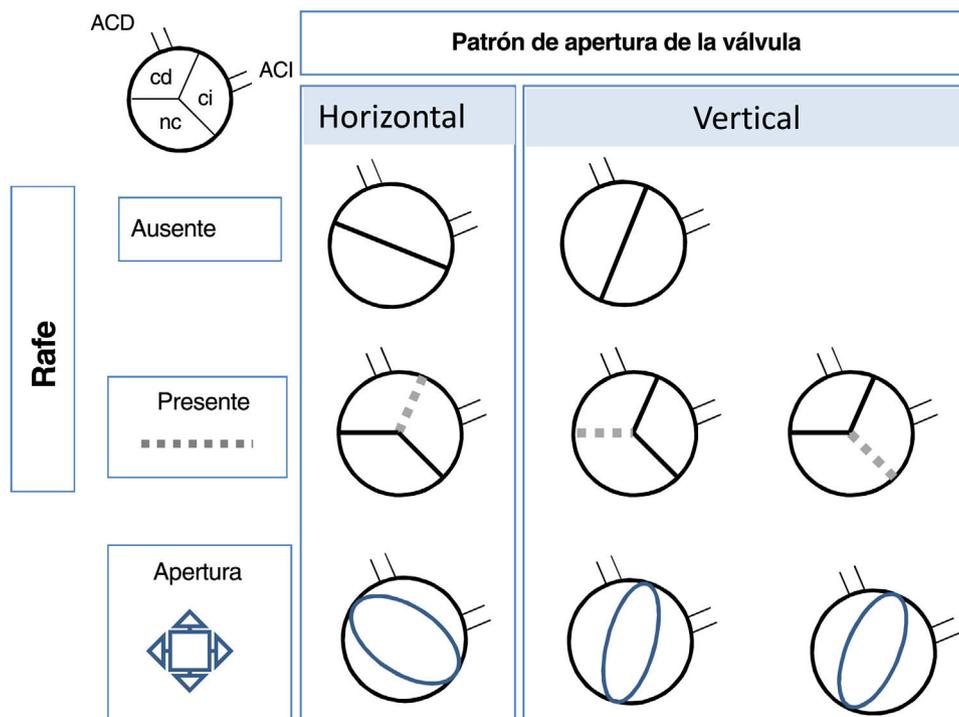


Figura 1. Patrón de apertura de la válvula aórtica según las características ecocardiográficas. ACD: arteria coronaria derecha; ACI: arteria coronaria izquierda; cd: cúspide derecha; ci: cúspide izquierda; nc: cúspide no coronaria.

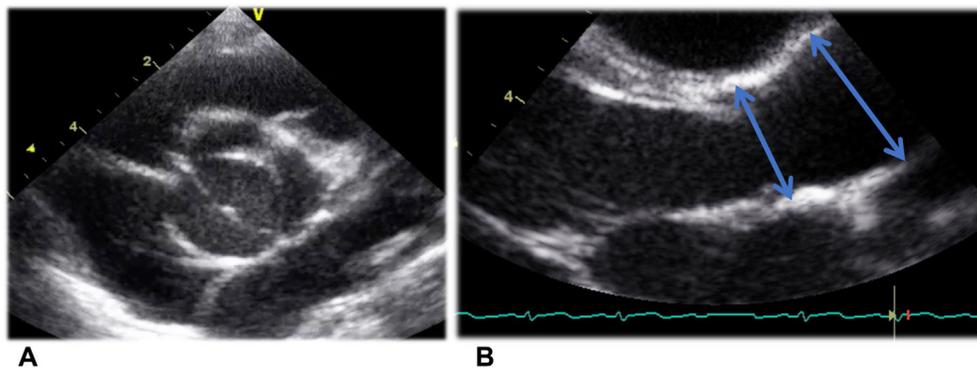


Figura 2. Vista y medidas de la válvula aórtica según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*²¹. A: proyección bidimensional de eje corto paraesternal a la altura de la válvula aórtica. B: se utilizó una proyección bidimensional de eje largo paraesternal en el momento de la máxima expansión (durante la mesosístole); la raíz aórtica se midió a la altura del seno de Valsalva y la aorta ascendente, en sentido distal a la unión sinotubular cuando cruza frente a la arteria pulmonar derecha, como indican las flechas.

compararon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según el caso.

El análisis de supervivencia de la mortalidad y las intervenciones se realizó con curvas de Kaplan-Meier. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se obtuvieron datos de 1.681 pacientes pediátricos tratados en 33 centros de toda España con diferentes niveles de complejidad. Las características clínicas y sociodemográficas se muestran en la [tabla 1](#).

Anomalías congénitas asociadas

La VAB se encontró sola en el 63,7% de los pacientes ($n = 1.060$). El 36,3% restante ($n = 621$) tenía anomalías asociadas, que se detallan en la [tabla 2](#). Cabe destacar que el 23,4% ($n = 390$) tenía LOCI, como coartación aórtica (CoA) en el 22,6% ($n = 375$), interrupción del arco aórtico en el 4% ($n = 6$), estenosis subaórtica en el 2,8% ($n = 46$) y estenosis mitral en el 1,3%²¹. En este grupo se incluyó a los pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

Características anatómicas de la ecocardiografía

Los detalles sobre función valvular y enfermedad aórtica (datos disponibles de 1.564 pacientes [93%]) se muestran en la [tabla 1](#). La mediana de edad a la evaluación fue de 9,7 [5,5-14] años. Tenía

Tabla 1
Características

	Total	Válvula bicúspide sola	VAB con CCA
	1.681	1.060 (63,7)	604 (36,3)
Edad al diagnóstico (años)	1,34 [0,03-6,1]	3,4 [0,3-7,8]	1,6 [0-1,9]
Sospecha prenatal de CCA	163 (9,8)	32 (3)	131(21,9)
Antecedentes familiares de VAB	120 (7,3)	97(9,2)	23 (3,9)
Sexo			
Varones	1.158 (69,6)	779 (73,5)	379 (62,7)
Mujeres	523 (30,4)	281 (26,5)	225 (37,3)
Sievers tipo 0	469 (28,4)	240 (22,8)	229 (38,2)
Morfología de la VAB			
Horizontal	1.012 (63,4)	612 (60,1)	400 (69,1)
Vertical	585 (36,6)	406 (39,9)	179 (30,9)
Estenosis aórtica al menos moderada	144 (8,7)	91 (8,6)	53 (8,8)
Insuficiencia aórtica al menos moderada	170 (10,3)	116 (11,2)	54 (9,2)
Senos de Valsalva (z-score)	[-0,57 ± 1,57]	0,27 [0,56 ± 1,23]	0,26 [0,70 ± 1,29]
Aorta ascendente (z-score)	[0,10 ± 2,79]	1,69 [0,49 ± 2,95]	0,92 [2,76 ± 3,07]
Dilatación de la raíz aórtica (z-score > 2)	165 (10,9)	101 (10,3)	64 (11,9)
Dilatación de la aorta ascendente (z-score > 2)	580 (38,1)	416 (42,5)	164 (30,1)
Complicaciones			
Endocarditis	2	2 (0,1)	0
Muerte	10	0	10 (0,6)
Cardiovasculares			8 (0,47)

CCA: cardiopatía congénita asociada; VAB: válvula aórtica bicúspide. Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Enfermedades cardíacas congénitas y enfermedades del tejido conectivo asociadas

Lesiones concomitantes	N = 621
LOCI	390 (62)
CIV	206 (12,4)
CIA	46 (2,8)
VCSI persistente	41 (2,5)
DAP	52 (3,1)
CAV	3 (0,5)
Cor triatriatum	3 (0,5)
Tetralogía de Fallot	5 (0,3)
Transposición de grandes arterias	6 (0,4)
Síndrome de Turner	4 (0,2)
Síndrome CATCH22	4 (0,4)
Síndrome de Down	3 (0,2)
Síndrome de Williams	2 (0,1)
Síndrome de Noonan	1 (0,1)
Síndrome de Alagille	1 (0,1)
Enfermedades del tejido conectivo	
Síndrome de Marfan	2 (0,1)
Síndrome de Loeytz-Dietz	4 (0,2)

CAV: canal auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; LOCI: lesiones obstructivas del corazón izquierdo; VCSI: vena cava superior izquierda. Los valores expresan n (%).

hipertensión el 3,6% (n = 37) y la actividad física se clasificó como recreativa en la mayoría de ellos (85%; n = 747).

En pacientes con VAB sola, hasta el 66,9% tenía algún grado de disfunción valvular (estenosis aórtica [EA] o insuficiencia aórtica [IA]), aunque la IA fue más frecuente (IA en el 46,6% frente a EA en el 20,3%) y se clasificó principalmente como banal o leve sin relevancia clínica. La apertura vertical se asoció con la gravedad de la disfunción de la válvula aórtica en comparación con la apertura horizontal en este grupo, que tuvo EA significativa (el 12,1 frente al 5,5%; $p \leq 0,05$) e IA significativa (el 16,7 frente al 5,6%; $p \leq 0,05$). Respecto a la dilatación aórtica, la IA significativa se asoció tanto con la dilatación de la raíz aórtica (el 10,4 frente al 8,6%; $p = 0,002$) como con la de la aorta ascendente (el 42,9 frente al 38,4%; $p \leq 0,05$). La EA se asoció solo con dilatación de la aorta ascendente (el 42 frente al 33,1%; $p \leq 0,05$). No se encontró asociación entre la dilatación aórtica y el patrón de apertura de la válvula en el grupo de VAB aislada.

De los pacientes con VAB y CCA, el 52,7% tenía algún grado de disfunción valvular (EA o IA), aunque la IA fue más frecuente (IA en el 30,4% frente a EA en el 22,3%) y se clasificó principalmente como banal o leve sin relevancia clínica.

La apertura vertical se asoció con la gravedad de la disfunción de la válvula aórtica en comparación con la apertura horizontal en pacientes con VAB y CCA. La IA fue importante en este grupo (el 16,5 frente al 5,6%; $p \leq 0,05$). No se encontró asociación con la EA. Respecto a la dilatación aórtica, la IA importante se asoció tanto con la dilatación de la raíz aórtica (el 12,1 frente al 10,2%; $p = 0,002$) como con la de la aorta ascendente (30,5 frente al 25,5%; $p \leq 0,0001$). No se encontró asociación entre EA y dilatación aórtica en este grupo.

Los pacientes con CoA tuvieron menos dilatación de la raíz aórtica (el 8,1 frente al 11,6%; $p = 0,06$) y de la aorta ascendente (el 23,8 frente al 42,2%; $p < 0,0001$) que los pacientes sin CoA.

Intervenciones

A 490 pacientes (29,1%) se les realizaron intervenciones relacionadas con la VAB, la mayoría de ellas secundarias a CoA intervenida (68%). En total, se realizaron 202 intervenciones sobre la VAB en 145 pacientes (9,1%) y 44 pacientes (2,5%) requirieron reintervención (tabla 3).

Complicaciones

Se notificó endocarditis infecciosa en 2 pacientes (0,1%). El primero fue un niño de 3 años con antecedentes de tratamiento percutáneo de la VAB a los 2 meses de vida. El segundo fue un paciente extranjero que tuvo un ictus isquémico en la arteria cerebral media secundario a endocarditis infecciosa aórtica el primer año de vida; se realizó valvulotomía quirúrgica y se describió la VAB como desconocida previamente. Este paciente se encuentra en seguimiento en España. No hubo fallecidos en la cohorte de VAB sola.

Solo se produjo alguna muerte en el grupo de pacientes con VAB y CCA. Hubo 10 muertes (0,6%) a una media de edad de 2,87 años (intervalo, desde el nacimiento hasta 13,75 años). La causa de la muerte estaba relacionada con el síndrome de Shone en 5 pacientes: 2 murieron en el periodo posoperatorio inmediato, 1 a los 2 meses de vida debido a hipertensión pulmonar después de CoA intervenida, 1 después de que se intentara la reparación quirúrgica biventricular y 1 muerte estuvo asociada a la secuencia CHARGE (coloboma, cardiopatía congénita, atresia de las coanas, retraso del crecimiento y el desarrollo posnatales, anomalías genitourinarias y anomalías de la oreja y el oído) y se decidió limitar el esfuerzo terapéutico el primer día de vida. Un paciente murió a la edad de 1 mes después de la reparación quirúrgica de la coartación aórtica con angioplastia con balón; el procedimiento inicial tuvo éxito, pero el paciente se perdió para el seguimiento e ingresó de nuevo 1 mes después con parada cardiorrespiratoria; la familia rechazó la prueba de diagnóstico por la imagen y la autopsia.

Tres pacientes fallecieron por anomalías coronarias: se registraron hipoplasia de las arterias coronarias y fistulas coronarias respectivamente. Un paciente con secuencia CHARGE asociada tuvo múltiples episodios de sepsis, que fue la principal causa de muerte.

En general, 157 pacientes (9,3%) tuvieron algún evento, como la necesidad de tratamiento percutáneo, cirugía, endocarditis o muerte (figura 1). No se produjeron complicaciones relacionadas con la dilatación aórtica en esta cohorte.

Tratamiento farmacológico

Solo 112 pacientes (6,8%) estaban en tratamiento farmacológico (el 41% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, el 30% con antagonistas del receptor de la angiotensina II y el 27% con bloqueadores beta).

DISCUSIÓN

Por lo que sabemos, este es el primer registro abierto, grande y amplio de pacientes pediátricos con VAB y es representativo de la población pediátrica española. En este primer análisis de toda la cohorte, se describen las características, la morfología valvular, las enfermedades asociadas, las intervenciones y las complicaciones de 1.681 pacientes pediátricos diagnosticados de VAB (figura 3). Debido a la heterogeneidad de la VAB, se dividió esta cohorte en 2 grupos: VAB sola y VAB con CCA.

Tabla 3
Intervenciones

	Total	Válvula bicúspide sola	Media de edad (años)	CCA	Media de edad (años)
Pacientes	145	77		68	
Intervenciones valvulares	202	105		97	
Valvuloplastia percutánea	117	65	0,48 [0,14-8,7]	52	0,42 [0,11-4,9]
Cirugía	28	12	11,4 [3,87-14,8]	16	1,6 [0,12-5,2]
Comisurotomía	19	5		14	
Válvula mecánica	6	6		0	
Intervención de Bentall	3	1		2	
Reintervención valvular	57	28	9,1 [3,4-12,7]	29	3,65 [1,9-9,5]
Pacientes	44	22		22	
Comisurotomía	15	6		9	
Valvuloplastia percutánea	14	8		6	
Intervención de Ross	12	6		6	
Válvula mecánica	10	8		2	
Válvula biológica	1	1		1	
Intervenciones de coartación aórtica	440			440	1,02 [0,3-5,06]
Pacientes con CoA	375			375	
Cirugía	318			318	1,18
Intervención percutánea	22			22	3,6
Recoartación	11			118	3,3
Cirugía	14			14	9,1
Tratamiento percutáneo	20			50	6,7

CCA: cardiopatía congénita asociada; CoA: coartación aórtica.

Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Características sociodemográficas

La VAB fue más frecuente en varones^{21,22} y principalmente la afección se presentó sola. Los pacientes con VAB y CCA eran más jóvenes en el momento del diagnóstico y hubo mayor sospecha

prenatal de CCA que en pacientes con solo VAB, probablemente a causa de la gravedad de las lesiones asociadas.

Estudios previos han demostrado la agrupación familiar de VAB^{7,23,24}. En nuestra cohorte, aunque no se realizó un cribado familiar sistemático, se encontró que hasta el 13% de los pacientes con

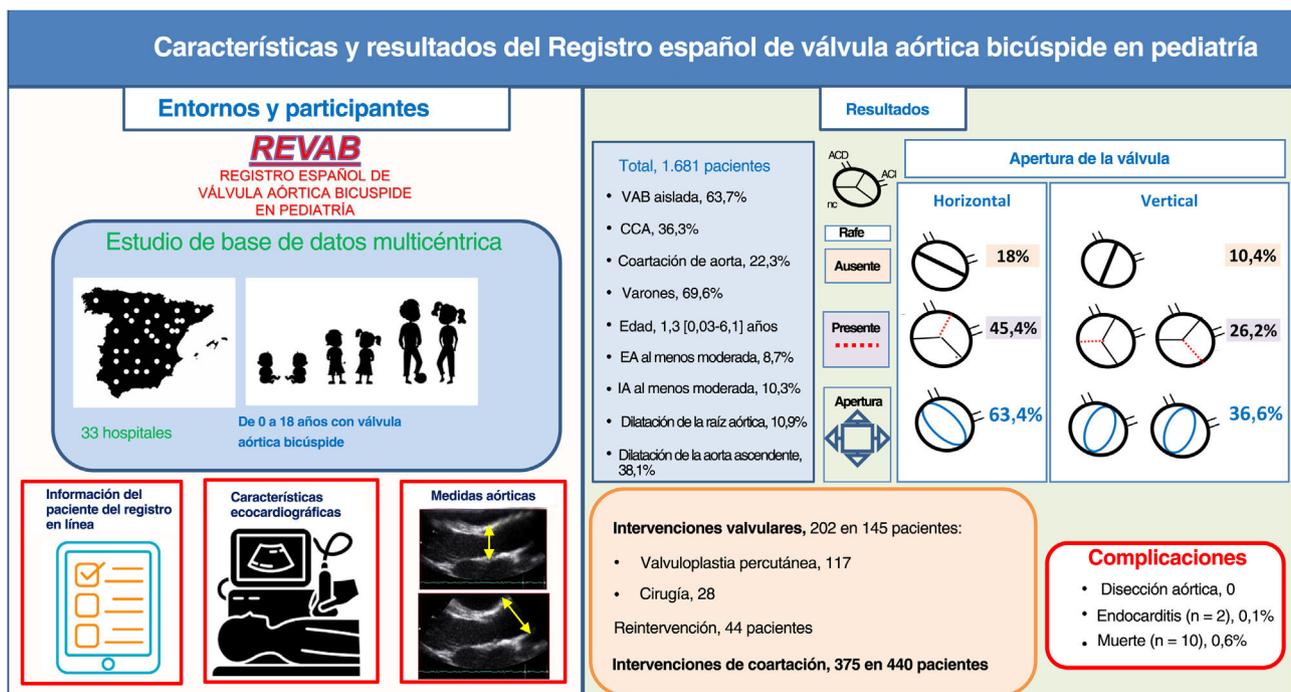


Figura 3. Figura central. ACD: arteria coronaria derecha; ACI: arteria coronaria izquierda; CCA: cardiopatía congénita asociada; DAA: dilatación de la aorta ascendente; DRA: dilatación de la raíz aórtica; EA: estenosis aórtica; IA: insuficiencia aórtica; nc: no coronaria; VAB: válvula aórtica bicúspide.

VAB (el 9,2% solo con VAB y el 3,9% con VAB y CCA) tenían agrupación familiar de VAB. Este resultado es similar a los de otras series, que han comunicado que hasta el 10% de los pacientes con VAB tienen familiares de primer grado con antecedentes de anomalías del corazón izquierdo^{7,25,26}. Actualmente, la guía estadounidense de práctica clínica recomienda el cribado ecocardiográfico de todos los familiares de primer grado de pacientes con VAB²⁵.

Cardiopatía congénita asociada

Más de una tercera parte de los pacientes pediátricos con VAB tenían una anomalía cardíaca concomitante y la más frecuente era LOCI; esto es compatible con la teoría que propone que la VAB con CCA es el espectro más leve del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico²⁷.

La concomitancia de VAB con CCA y LOCI es ampliamente conocida, la CoA es la anomalía concomitante más frecuente y es probable que su prevalencia se halle en torno al 30-50%^{6,14,27,28}. En nuestros datos, la incidencia de CoA fue del 22,6%.

Características anatómicas ecocardiográficas

Con mayor frecuencia, se identificó un tipo fusionado de VAB con apertura horizontal en ambos grupos, y el tipo vertical se asoció con mayor riesgo de disfunción valvular e intervenciones. Resultados similares se encuentran ampliamente descritos en la bibliografía^{10,20,28,29}. Recientemente, un consenso sobre la VAB redefinió la clasificación valvular²⁶. En el presente estudio se utilizó la clasificación antigua de Sievers porque se diseñó antes del consenso publicado por Michelena et al.²⁶, aunque se excluyó la fusión de las cúspides, ya que por lo general es difícil de evaluar por ecocardiografía y este es un registro amplio con una combinación de experiencias en este tema. Además, ya antes otros utilizaron clasificaciones similares^{27,30}.

Función valvular y aortopatía

El fenotipo clínico más común fue un paciente asintomático sin EA o IA importante. Esta conclusión coincide con las de otros estudios^{6,29} y corrobora la noción de que la VAB puede ser una afección silenciosa en niños y adolescentes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían algún grado de disfunción valvular, principalmente IA. El patrón de apertura vertical se asoció tanto con EA como con IA importantes, lo que confirma los resultados descritos anteriormente en otras cohortes en que la apertura vertical de la fusión de las cúspides derecha y no coronaria se asocia con complicaciones futuras y un peor pronóstico^{10,27,29}.

En nuestra cohorte la dilatación de la aorta ascendente fue relativamente común y más frecuente que la dilatación de la raíz aórtica. La dilatación de la aorta ascendente se asoció con IA y EA tanto en los grupos solo con VAB como en aquellos con CCA concomitantes, y con un patrón de apertura vertical en este último. En cambio, la dilatación de la raíz aórtica solo se asoció con IA. Varios estudios han comunicado un resultado similar^{5,15,20,29,31–33}, pero hasta la fecha no se ha realizado ningún análisis detallado según la cardiopatía se halle sola o sea concomitante en la población pediátrica.

En nuestra cohorte, los pacientes pediátricos con CoA se asociaron con una aorta ascendente más pequeña. Esto no sorprende, ya que los pacientes con CoA se sitúan en el espectro del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico con gravedad variable, por lo que pueden representar un subgrupo con una fisiopatología y un progreso diferentes que aún no se han establecido claramente en la infancia y la adolescencia. Otros autores ya habían descrito esta asociación en cohortes pediá-

tricas^{6,29}, pero contrasta con los resultados de estudios de adultos, en los cuales algunos autores comunicaron que la CoA es un factor de riesgo de complicaciones de la aorta ascendente aún mayor en pacientes con VAB que en pacientes con solo VAB³⁴. Es necesario realizar estudios que evalúen si otros factores de riesgo adquiridos a lo largo de los años (obesidad, hipertensión arterial sistémica, etc.) influyen en el progreso de estos pacientes.

Intervenciones

En nuestra cohorte, a casi 1 de cada 10 pacientes (8,6%) se le realizó al menos 1 intervención, con un total de 202 intervenciones de la válvula aórtica y 42 reintervenciones. Fernandes et al.²⁷ encontraron que la intervención percutánea o quirúrgica durante la infancia y la adolescencia fue necesaria en casi 1 de cada 5 pacientes con VAB (alrededor del 15%). Esta diferencia puede depender de la población de estudio, ya que el estudio de Fernandes et al.³⁵ se realizó en un solo centro de atención especializada, con un sesgo de referencia. Sin embargo, se sabe que la VAB está asociada con una morbilidad médica y quirúrgica importante a lo largo de la vida. Según Hill et al.³⁶, la ausencia de implante de válvula aórtica durante 10 años fue del 76% y la reintervención valvular fue del 46%. Curiosamente, las intervenciones aórticas fueron similares tanto en el grupo solo con VAB como en aquel con CCA. En ambos grupos, la EA es la principal indicación para cualquier intervención sobre la VAB. La IA importante (moderada o superior) en válvulas sin intervención previa es poco frecuente en la infancia y la adolescencia^{6,29}.

Complicaciones

Las complicaciones clásicas asociadas con la VAB, como endocarditis infecciosa, disección aórtica y muerte, fueron escasas en la población pediátrica.

Aunque la endocarditis de válvula aórtica nativa es infrecuente en la infancia y la adolescencia, los pacientes con VAB corren un riesgo significativamente mayor que la población general y el riesgo es aún mayor en aquellos con intervención previa de la válvula aórtica³⁷. En nuestra cohorte, solo hubo 2 episodios de endocarditis infecciosa en pacientes solo con VAB.

Se notificó muerte de solo 10 pacientes, todos ellos con VAB y CCA con distintos espectros de gravedad. No hubo disecciones aórticas.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones, como su naturaleza mixta retrospectiva y prospectiva y sus notificaciones voluntarias. Además, se incluyó a los pacientes en función de datos ecocardiográficos de hospitales con distintos niveles de complejidad y recopilados por cardiólogos pediátricos con experiencia variable y, por consiguiente, las medidas pueden ser diferentes entre los centros, lo que provoca una variabilidad entre observadores relevante que puede haber influido en los resultados. En este estudio no se realizó el cribado formal de familiares de primer grado; por lo tanto, el porcentaje de familiares con VAB puede estar infradiagnosticado.

CONCLUSIONES

La VAB en la infancia y la adolescencia se caracteriza por una heterogeneidad importante de sus expresiones fenotípicas valvulares y aórticas, anomalías cardíacas asociadas y complicaciones. Aunque las complicaciones relacionadas con la VAB son poco frecuentes antes de la edad adulta, los pacientes pediátricos pueden mostrar disfunción valvular de inicio temprano, necesidad de intervenciones aórticas y dilatación de la aorta. Se necesita un

estudio comunitario prospectivo y longitudinal a largo plazo para caracterizar mejor la evolución natural de la VAB más allá de la infancia y la adolescencia.

FINANCIACIÓN

Beca Juan V. Comas de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores son responsables de los datos incluidos en este original. Los autores confirman la contribución al manuscrito. Concepción y diseño del estudio: A. Sabaté-Rotés. Recopilación de datos: todos los autores. Análisis e interpretación de los resultados: A. Sabaté-Rotés, C. Juzga-Corrales. Preparación del borrador del artículo: A. Sabaté-Rotés, C. Juzga-Corrales. Todos los autores revisaron los resultados y aprobaron la versión final del original.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado bajo la supervisión del programa de doctorado en Pediatría, Obstetricia, Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona. El análisis estadístico fue realizado por la Unidad de Estadística y Bioinformática del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La válvula aórtica bicúspide es la anomalía cardiaca congénita más frecuente, que se presenta en el 1-2% de la población general. Esta anomalía puede permanecer asintomática, descubrirse por casualidad en una ecocardiografía transtorácica o formar parte de una cardiopatía congénita más compleja. Los pacientes pediátricos con válvula aórtica bicúspide corren el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares como estenosis aórtica e insuficiencia aórtica, y la anomalía puede estar asociada con aneurisma aórtico y disección aórtica en la edad adulta.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer registro grande y amplio de pacientes pediátricos con válvula aórtica bicúspide en España. En esta población pediátrica, hubo una baja prevalencia de las complicaciones clásicas asociadas con la válvula aórtica bicúspide.

ANEXO A

Los autores garantizan que los siguientes investigadores son responsables de los datos contenidos en este artículo:

1. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España: Carolina Juzga-Corrales y Anna Sabaté-Rotés.
2. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España: Ariadna Ayerza Casas.

3. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España: Marc Figueras Coll.
4. Hospital Universitari Son Espases; Palma de Mallorca, España: Silvia Escribà Bori.
5. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España: Beatriz Plata Izquierdo.
6. Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España: Rosa Collell.
7. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España: María Aránzazu González Marín.
8. Hospital HM Nens, Barcelona, España: José Manuel Siurana.
9. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España: Moisés Sorli.
10. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España: Leticia Albert de la Torre.
11. Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España: Silvia Teodoro Marín.
12. Hospital HM Montepríncipe, Madrid, España: Mónica Rodríguez.
13. Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España: Olga Domínguez García.
14. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España: Sara Rellán.
15. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España: Begoña Manso.
16. Complejo Hospital Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España: Bernardo López Abel.
17. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España: Roser Álvarez Pérez.
18. Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España: Manuel Portillo Márquez.
19. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España: Erika Rezola.
20. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España: Fernando Centeno Malfaz.
21. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España: Ruth Solana Gracia.
22. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España: Henar Rojo Sombrero.
23. Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España: María Teresa Cantero Tejedor.
24. Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España: Bibiana Riaño.
25. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España: María Ángeles Tejero Hernández.
26. Hospital General de Segovia, Segovia, España: Marisol Jiménez Casso.
27. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, España: Ana María Pérez Pardo.
28. Hospital Lluís Alcanyís de Játiva, Játiva, Valencia, España: Ana Moriano Gutiérrez.
29. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España: Manuel Marrero Calvo.
30. Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid; España: María Teresa Fernández.
31. Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España: Carlos Salido Peracuala.
32. Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España: María José Bravo.
33. Hospital Sanitas la Zarzuela, Madrid, España: Federico Gutiérrez-Larraya.

ANEXO B. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.02.012>

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106:900–904.
2. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:14–26.
3. Losenno KL, Goodman RL, Chu MWA. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:145202.
4. Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol*. 2005;96:718–721.
5. Ruzmetov M, MD, PhD, Shah J, MD, Fortuna R, et al. The Association Between Aortic Valve Leaflet Morphology and Patterns of Aortic Dilation in Patients With Bicuspid Aortic Valves. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99:2101–2108.
6. 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.
7. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:138–143.
8. Levine JC, Sanders SP, Colan SD, Jonas RA, Spevak PJ. The risk of having additional obstructive lesions in neonatal coarctation of the aorta. *Cardiol Young*. 2001;11:44–53.
9. Bolling SF, Iannettoni MD, Iannettoni. Dick M, Rosenthal A, Bove EL. Shone's anomaly: operative results and late outcome. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:887–893.
10. Niaz T, Fernandes SM, Sanders SP, Michelena H, Hagler DJ. Clinical history and management of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:425–433.
11. 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–II294.
12. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274.
13. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet A*. 2004;124A:225–230.
14. Fernandes S, Khairy P, Graham DA, et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart*. 2012;98:1014–1019.
15. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2007;99:978–983.
16. SECARDIOPED. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Registro Español de Válvula Aórtica Bicuspid en Pediatría- REVAB pediátrico. Disponible en: <https://secardioped.org/registros/>. Consultado el 6 de septiembre de 2022
17. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 May;133:1226–1233.
18. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:465–495.
19. Sabaté-Rotés A, Sabidó Sanchez L, Gran Ipiña F, Albert Brotons D, Abella FR, Roses-Noguer F. Characterization and risk factors for aortic dilatation in pediatric patients with bicuspid aortic valve. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:391–396.
20. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006;92:1496–1500.
21. William KF, Kong. *MD Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy Insights from a Large Multicenter International Registry Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005155.
22. Niaz T, Johnson JN, Cetta F, Poterucha JT, Hagler DJ. Sex Differences in Children and Young Adults With Bicuspid Aortic Valve Disease in First Two Decades of Life. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:1874–1887.
23. Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable component in death resulting from aortic and mitral valve diseases. *Circulation*. 2004;110:3143–3148.
24. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *Am J Coll Cardiol*. 1997;30:1809–1812.
25. 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–e129.
26. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:e383–e414.
27. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2211–2214.
28. Niaz Talha, Poterucha Joseph T, Johnson Jonathan N, et al. Incidence, morphology and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:261–269.
29. Grattan Michael, Prince Andrea, Ruman Rawan, et al. Predictors of Bicuspid Aortic Valve-Associated Aortopathy in Childhood. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009717.
30. 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 Imaging*. 2013;6:1301–1310.
31. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:835–841.
32. Merckx R, Duijnhouwer AL, Vink E, Roos-Hesselink JW, Schokking M. Aortic Diameter Growth in Children with a Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol*. 2017;120:131–136.
33. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2004;94:1337–1340.
34. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, et al. Risk of Aortic Root or Ascending Aorta Complications in Patients With Bicuspid Aortic Valve With and Without Coarctation of the Aorta. *Am J Cardiol*. 2009;104:1001–1006.
35. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017;0:1–8.
36. Hill GD, Ginde S, Rios R, Frommelt PC, Hill KD. Surgical Valvotomy Versus Balloon Valvuloplasty for Congenital Aortic Valve Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003931.
37. Johnson JA, Boyce TG, Cetta F, Steckelberg JM, Johnson JN. Infective Endocarditis in the Pediatric Patient: A 60 -year single -institution review. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:629–635.