



11205

43



# INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “ IGNACIO CHÁVEZ “.

“ FACTORES DE RIESGO ATEROESCLEROSO Y  
EDAD DE CAMBIO VALVULAR AORTICO EN  
PACIENTES PORTADORES DE AORTA BIVALVA ”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL  
TITULO DE MEDICO CARDIÓLOGO

PRESENTA: DR. YIGAL PIÑA REYNA.  
TUTOR: DR. FAUSE ATTIE.

2015 TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**



---

**Dr. Fause Attie Cury**  
**Director General y Tutor de la Tesis.**

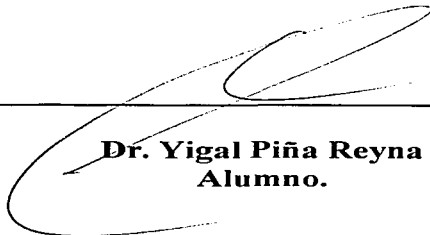


---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**  
**Director de Enseñanza.**



INSTITUTO DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA  
MEXICO  
INSTITUTO DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



---

**Dr. Yigal Piña Reyna**  
**Alumno.**

**TESIS CON**  
**FALLA DE CUBRIR**

CONTENIDO:

- I. Antecedentes.
- II. Justificación.
- III. Objetivos.
- IV. Hipótesis.
- V. Diseño.
- VI. Material y métodos.
- VII. Análisis de datos.
- VIII. Variables de medición.
- IX. Resultados.
- X. Conclusiones.
- XI. Bibliografía.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. ANTECEDENTES:

La aorta bivalva representa la cardiopatía congénita más frecuente, con una ocurrencia en la población general del 0.9 al 2%. La historia natural esta caracterizada por el desarrollo de complicaciones bien definidas como estenosis y/o insuficiencia aórtica, endocarditis infecciosa y dilatación- aneurisma-disección aórtica. Los mecanismos en la patogénesis de las malformaciones valvulares son desconocidos. Se ha considerado que el flujo anormal a través de la válvula durante la valvulogénesis condiciona la falta de separación de las valvas. Sin embargo una explicación más racional puede encontrarse en alteraciones genéticas: apoyan esta idea la frecuente asociación con alteraciones de la aorta.

Aun y cuando hasta la fecha no se ha identificado un gen de aorta bivalva, es probable que sean mecanismos heterogéneos los responsables de los diversos fenotipos clínicos; con la información existente se puede decir que los componentes de la matriz

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

extracelular son el centro de estudio, La matriz extracelular proporciona el soporte estructural y el ambiente necesario para el desarrollo tisular normal, además de participar en la homeostasis de este medio. Las proteínas microfibrilares funcionan como andamiaje de las células embrionarias y regulan la formación de tejido valvular, de hecho la diferenciación de células mesenquimatosas a células valvulares maduras correlaciona con la expresión de las proteínas microfibrilares fibrilina y fibulina. En la etapa de valvulogénesis la producción de Fibrilina-1 puede ser inadecuada (disminuida) resultando en una aorta bivalva y una raíz aórtica de paredes débiles.

Los elementos transcripcionales que regulan la producción de proteínas extracelulares han sido también propuestos como causa de esta malformación

Se ha estimado que más del 33% de estos sujetos sufrirán en algún momento de su vida una complicación seria.

La estenosis aórtica, es la complicación más frecuente en cualquier grupo de edad. La insuficiencia aórtica puede ocurrir de forma aislada por prolapso de una de sus valvas, asociada a dilatación de la raíz aórtica, a coartación de aorta o con endocarditis infecciosa. Condiciona insuficiencia aórtica severa en un 1.5 a 10.7% y en combinación con otras patologías puede estar encontrarse hasta en un 40%. La endocarditis infecciosa esta reportada en algunas series con una incidencia del 10-30% en presencia de aorta Bivalva. De tal forma que la gran mayoría de ellos tiene asegurada la cirugía en algún momento de su vida, con mucha mayor probabilidad a partir de los 40 años de edad.

El diagnostico se basa en demostrar las alteraciones anatómicas de esta malformación:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Valvas asimétricas.
- Rafe central en la valva de mayor tamaño, desprovisto de tejido valvar.
- Comisuras sin alteraciones.

El estudio ecocardiográfico 2D y Doppler tienen una alta sensibilidad y especificidad, conservando un adecuado valor predictivo positivo, siendo el método diagnóstico ideal en vida. Sin embargo se considera como el estándar de referencia para concluir el diagnóstico de aorta bivalva el estudio anatomopatológico.

La estenosis aórtica degenerativa por su parte representa la valvulopatía más frecuente en países desarrollados, con una prevalencia reportada del 6-7%. En países en vías de desarrollo la cifra se desconoce con exactitud, sin embargo existe el consenso general del aumento en su prevalencia e incidencia. Dos factores están relacionados a su frecuencia, el primero es que la estenosis de válvula aorta progresa conforme aumenta la edad y el segundo es que se ha reconocido la participación de factores de riesgo ateroescleroso como aceleradores del proceso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## II. JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con aorta bivalva ofrecen un modelo donde se puede investigar la influencia de factores de riesgo ateroscleroso en el inicio y progresión de la estenosis aórtica. Asociación que puede explorarse evaluando la relación que pueda existir entre la presencia de factores de riesgo ateroscleroso y la edad a que son sometidos a cirugía de reemplazo valvular.

Se desconoce esta asociación en la población mexicana atendida en el Instituto Nacional de Cardiología “ Ignacio Chávez”

El estudio, en su naturaleza de serie de casos intenta ser una fuente de hipótesis para trabajos posteriores sobre el tema.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III. OBJETIVO

Conocer la relación que existe entre factores de riesgo ateroscleroso y la edad de cambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva.

### IV. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

- Existe relación entre los factores de riesgo ateroscleroso y la edad de cambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **V. DISEÑO**

**De acuerdo a la unidad de análisis: Individuo**

**De acuerdo a la maniobra: observacional.**

**De acuerdo al seguimiento: Transversal.**

**De acuerdo a la fuente de información: Retrospectivo.**

**De acuerdo a la dirección de la pregunta de investigación: de efecto a causa.**

**De acuerdo a la existencia de un grupo de comparación: No comparativo**

**SERIE DE CASOS.**

## VI. MATERIAL Y METODOS

- La población objetivo estuvo formada por los registros de pacientes que fueron o son atendidos en el INCICH usando como criterios de búsqueda:
  - Enfermedades de la válvula aórtica.
  - Enfermedad de la válvula aórtica con estenosis.
  - Enfermedad de la válvula aórtica con insuficiencia.
  - Estenosis, defecto, fusión de la válvula aórtica.
  - Estenosis congénita de la válvula aórtica.
- Distribución de la muestra:
  - No aleatoria secuencial.
- Criterios de inclusión:
  - Expedientes de pacientes vivos o muertos de cualquier sexo, con edad igual o mayor a 18 años.
  - Diagnostico establecido de aorta bivalva por observación directa al momento de la cirugía de reemplazo valvular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con Ao bivalva no sometidos a reemplazo valvular aórtico.
- Pacientes con cirugía de reemplazo valvular indicada por causas diferentes a la estenosis.
- Expedientes con información incompleta.

## VII. ANALISIS DE LOS DATOS:

Los datos se expresaran como medidas de tendencia central ( media, mediana y desviación estándar )

## VIII. VARIABLES O PARAMETROS DE MEDICIÓN

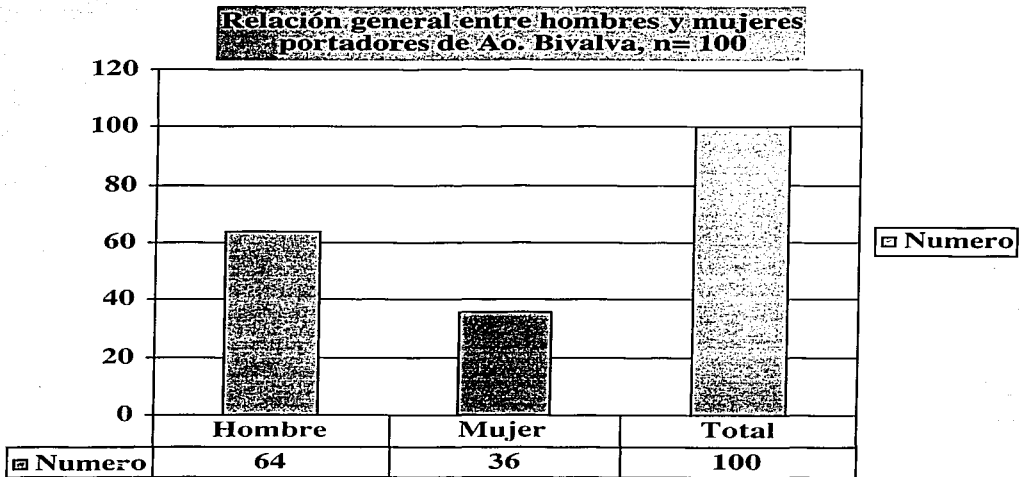
- Cualitativas nominales:

- Aorta bivalva.
- Cirugía de reemplazo valvular aórtico.
- Sexo.
- Tabaquismo.
- Diabetes Mellitus.
- HTAs.

- Cuantitativas continuas:

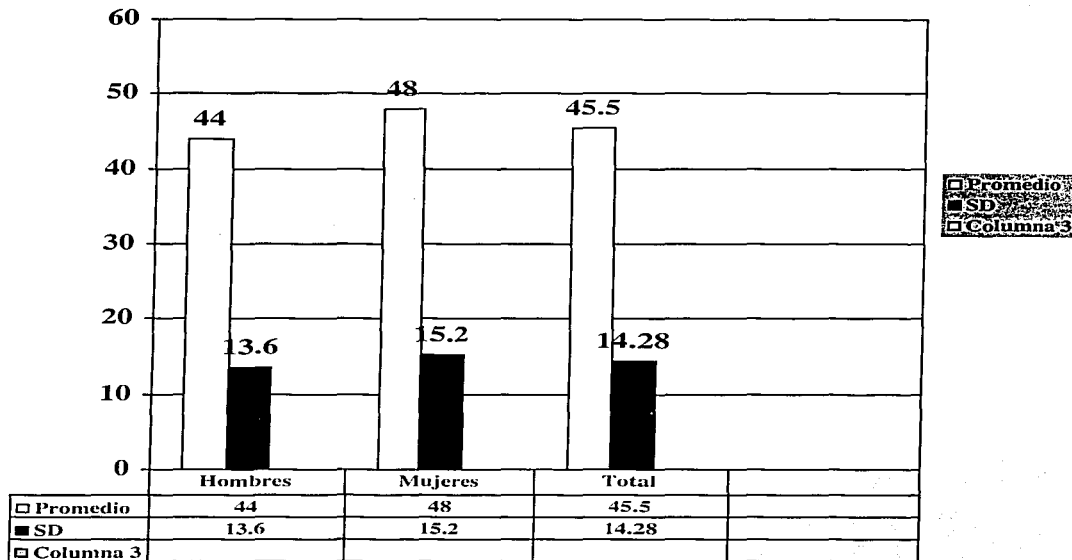
- Edad, concentración serica de colesterol total, LDL, HDL y Triglicéridos.

IX. RESULTADOS:



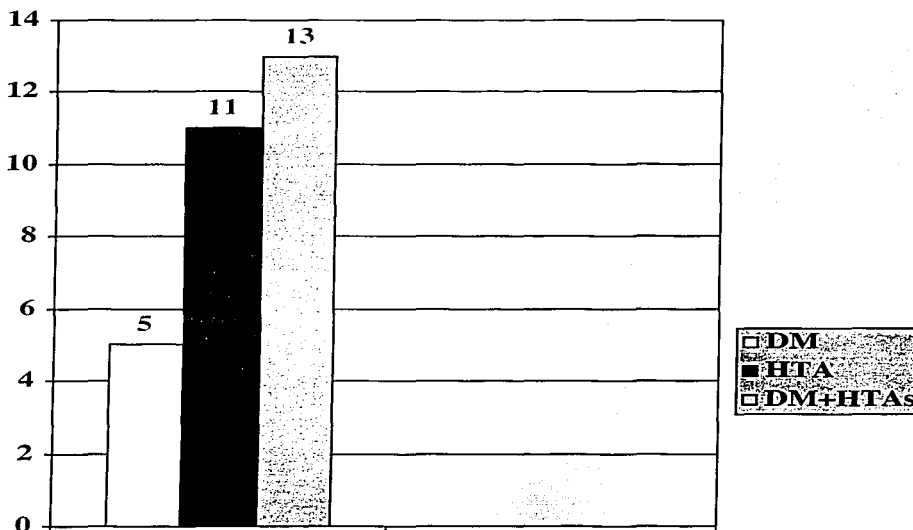
La relación de pacientes portadores de aorta bivalva según sexo, mostró una relación de hombres a mujeres de 1.7: 1.

**Promedio y DE de edad según sexo en pacientes con Ao Bivalva, n= 100, al momento de cirugía de remplazo valvular aortico**



El promedio de edad y la desviación estándar en pacientes portadores de Ao bivalva ( n= 100 ), al momento de la cirugía de recambio valvular aórtico fue de 44 años para los hombres con DE de 13.6 años, para las mujeres la media fue de 48 años con DE de 15.2, para ambos grupos la media resulto de 45.5 años con DE de 14.28 años.

**Distribución de DM y HTA independientemente la edad en pacientes con Ao. Bivalva; n= 100; al momento de la cirugía de recambio valvular aórtico**



□ DM	5
■ HTA	11
▨ DM+HTAs	13

El número total de pacientes portadores de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial sistémica al momento de haber sido operados de cirugía de recambio valvular aórtico, independiente del grupo etario tuvo una prevalencia del 29%, portadores únicamente de diabetes mellitus fueron el 5%, de hipertensión arterial sistémica el 11% y pacientes que combinaron las dos patologías fueron el 13%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



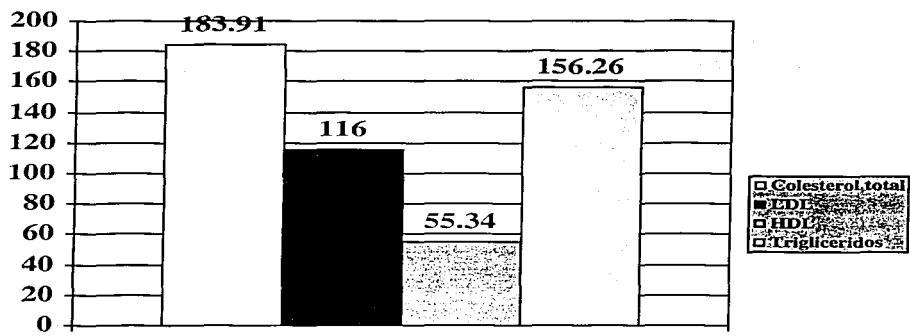
**Perfil de lípidos en pacientes portadores de Ao Bivalva al momento de cirugía de recambio valvular aórtico, independientemente del grupo etario, expresado en medidas de tendencia central, n= 100.**

<i>Variable</i>	Medidas de tendencia central
Colesterol	M: 183.91, SD: 52.13, Mx: 439, Min:73
LDL	M: 116, SD: 31.71, Max: 167, Min:45
HDL	M: 55.34, SD: 14, Max: 87, Min:34
Triglicéridos	M: 156.26, SD: 74.38, Max:433, Min:38

Los resultados de la distribución del perfil de lípidos expresado en medidas de tendencia central, muestra promedios que están dentro de la normalidad para cada uno de los componentes del perfil de lípidos en caso de no tomar en cuenta la edad, se observa sin embargo que existen resultados claramente altos en las variables de colesterol y triglicéridos al representarlos en rangos ( mínimo y máximo ).

TESIS CON  
FALDA DE OXIGEN

**Resultados de perfil de lípidos en pacientes portadores de Ao. Bivalva al momento de la cirugía de recambio valvular aortico con n= 100 independientemente de l grupo de edad.**



□ Colesterol total	183.91
■ LDL	116
▨ HDL	55.34
□ Trigliceridos	156.26

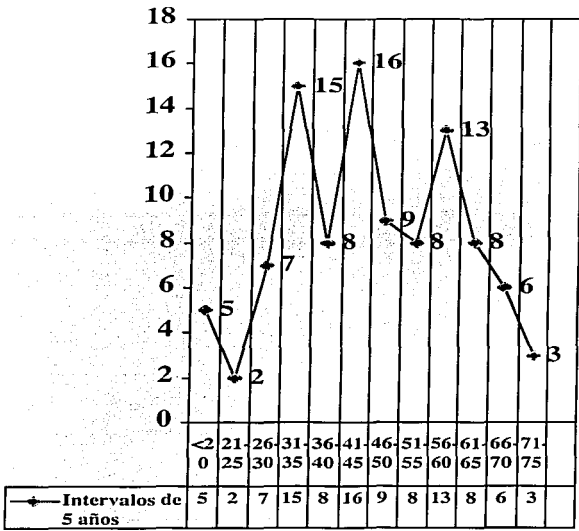
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Edad expresada en intervalos de 5 años al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva, n= 100**

Edad por incremento de 5	Frecuencia	Frecuencia acumulada %
15-20	5	5
21-25	2	7
26-30	7	14
31-35	15	29
36-40	8	37
41-45	16	53
46-50	9	62
51-55	8	70
56-60	13	83
61-65	8	91
66-70	6	97
71-75	3	100
Total	100	100%

TESIS CON  
FALLA DE ENTREGA

**Edad expresada en intervalos de 5 años al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva, n= 100**



**Intervalos de 5 años**

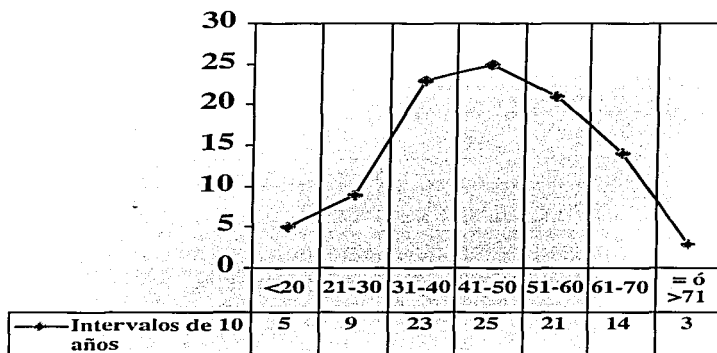
La edad al momento de cirugía de recambio valvular aórtico, expresado en intervalos de 5 años, muestra dos picos de edad, el primero entre los 31 a 35 años con el 15% y el segundo entre los 41 a 45 años con el 16%.

**Edad expresada en intervalos de 10 años al momento de cirugía de recambio valvular aortico en pacientes portadores de aorta bivalva, n= 100**

Intervalo de edad	Frecuencia	Frecuencia acumulada %
10-20	5	5
21-30	9	14
31-40	23	37
41-50	25	62
51-60	21	83
61-70	14	97
= 6 > 71	3	100
Total	100	100%

TESIS CON  
FALLA DE C. S. E. E.

**Edad expresada en intervalos de 10 años al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva, n= 100**



**Intervalos de 10 años**

La edad al momento de cirugía de recambio valvular aórtico, expresado en intervalos de 10 años, muestra dos picos de edad, el primero entre los 31 a 40 años con el 25% y el segundo entre los 41 a 50 años con el 25%, se observa también un porcentaje importante del 21% en la década de los 51 a 60 años.

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**Distribución de DM, HTA y DM + HTA, en pacientes portadores de Ao. Bivalva al momento de cirugía de reemplazo valvular aórtico, n=100, según grupos de edad con intervalos de 10 años.**

Edad	DM	Frecuencia acumulada %	HTAs	Frecuencia acumulada	DM+HTA	Frecuencia acumulada %
<20, n=5	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0
21-30, n=9	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0
31-40, n=23	1(4%)	20	1(4%)	9	1(4%)	10
41-50, n=25	2(8%)	60	2(8%)	27	2(8%)	30
51-60, n=21	0(0%)	60	3(14%)	54	4(19%)	70
61-70, n=14	2(14%)	100	4(28%)	90	3(21%)	100
≥6>71, n=3	0(0%)	100	1(33%)	100	0(0%)	100

La tabla muestra la distribución de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y de la combinación de ambas al momento de la cirugía de reemplazo valvular aórtico, con n= 100 pacientes, se observa como a los 50 años de edad el 60% de los pacientes portadores de diabetes mellitus habían sido operados a diferencia de los pacientes hipertensos y los portadores de ambas patologías, en quienes la mayoría fueron operados una década más tarde, antes de los 60 años fueron operados el 54% y el 70% respectivamente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

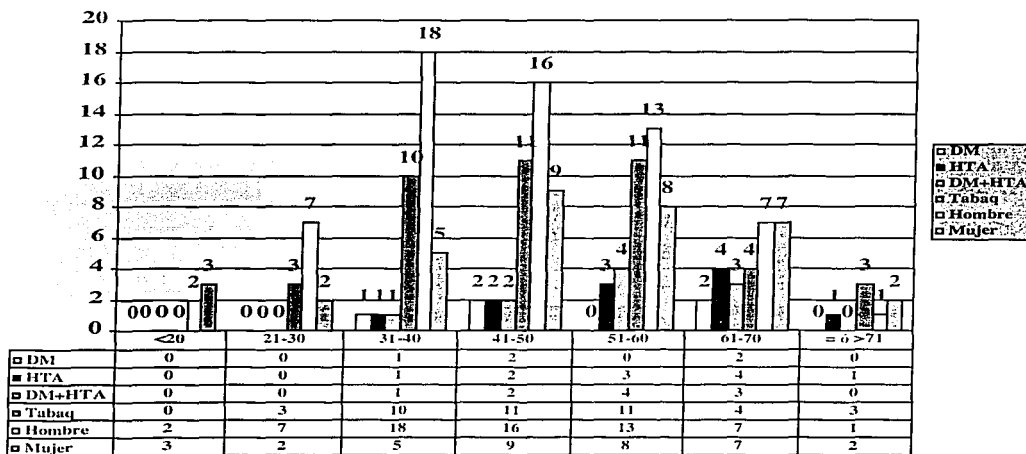
**Distribución de tabaquismo y sexo en pacientes portadores de Ao. Bivalva al momento de cirugía de reemplazo valvular aórtico, n= 100, según grupos de edad con intervalos de 10 años.**

Edad	Tabaquismo	Frecuencia acumulada %	Hombres	Mujeres
<20. n=5	0(0%)	0	2 (40%)	3 (60%)
21-30. n=9	3(33.3%)	7	7 (77%)	2 (23%)
31-40. n=23	10(43%)	30	18 (78%)	5 (22%)
41-50. n=25	11(44%)	56	16 (64%)	9 (36%)
51-60. n=21	11(51%)	82	13 (62%)	8 (38%)
61-70. n=14	4(28%)	91	7 (50%)	7 (50%)
=6>71. n=3	3(100%)	100	1 (33%)	2 (67%)

La tabla muestra la distribución de tabaquismo y sexo al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en los 100 pacientes, el tabaquismo se encontró como activo o historia del hábito en el 42% de la población, el 56% de estos pacientes fueron operados a los 50 o menos años de edad. En relación al sexo el 67% de los pacientes masculinos que fueron intervenidos tenían 50 o menos años y en las mujeres se encontró esta relación en el 51%.



Gráfica de barras que muestra la distribución de los factores de riesgo ateroscleroso cualitativos al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes portadores de Ao bivalva según la edad poblacional, con intervalo de 10 años, n= 100.

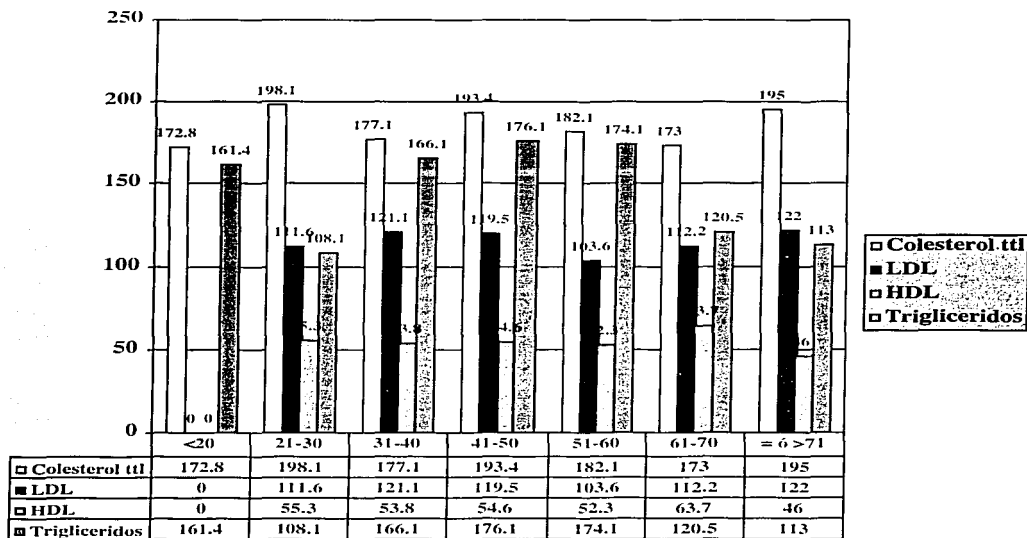


TESIS CON  
FALLA DE

**Distribución de las medias y DE de los valores del perfil de lípidos en pacientes portadores de Ao. Bivalva al momento de cirugía de reemplazo valvular aórtico, n= 100, según grupos de edad con intervalos de 10 años.**

Edad	Colesterol	LDL	HDL	Triglicéridos
<20, n=5	172.8, 32.9	0	0	161.4, 27.1
21-30, n=9	198.1, 96.5	11.6, 13	55.3, 15.5	108.1, 42.8
31-40, n=23	177.1, 31.6	121.1, 29.3	53.8, 14.6	166.1, 69.2
41-50, n=25	193.4, 60	119.5, 38.6	54.6, 17.8	176.1, 100.9
51-60, n=21	182.1, 49.9	103.6, 61.1	52.3, 8.3	174.1, 69.2
61-70, n=14	173, 42.5	112.2, 14.9	63.7, 8.7	120.5, 47.5
≥6>71, n=3	195, 7.8	122, 0	46, 0	113, 38.1

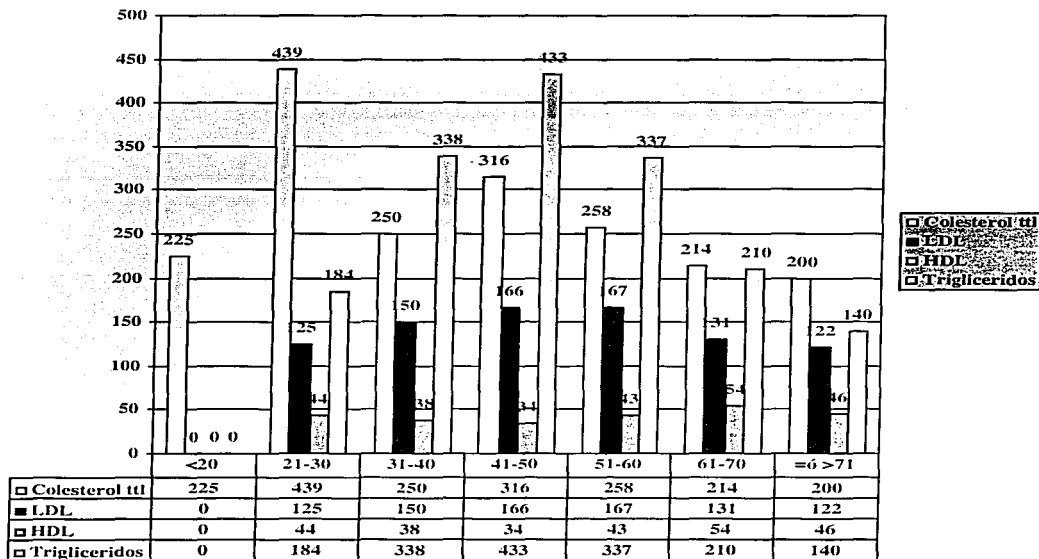
**Distribución de las medias y DE de los valores del perfil de lípidos en pacientes portadores de Ao. Bivalva al momento de cirugía de reemplazo valvular aórtico, n= 100, según grupos de edad con intervalos de 10 años**



La tabla y grafica de barras muestran como las medias y DE de los 4 componentes básicos del perfil de lípidos son normales en todos los grupos de edad, sin embargo es de llamar la atención la dispersión de los valores en la población 21 a 30 años en donde para colesterol total la DE es de 96.5 mg/dl con una media de 198.1; en el grupo de los 31 a los 40 años se observa también para los triglicéridos una DE de 100.9 mg/dl con una media de 176.1.

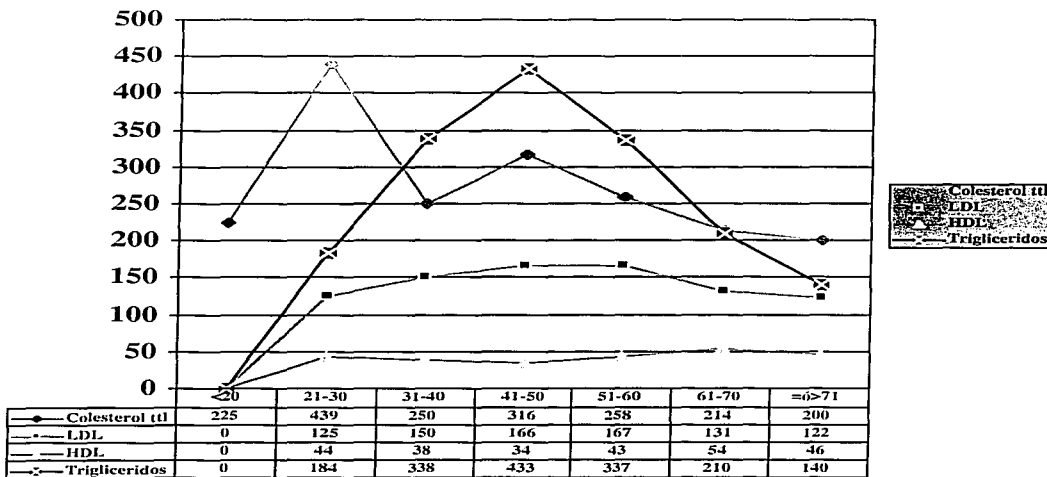
TESIS COM  
 FALLA TESIS NO SALE  
 BIBLIOTECA

Valores máximos en los componentes del perfil de lípidos, al momento de la cirugía de recambio valvular aortico, en pacientes portadores de Ao. Bivalva, según grupos de edad, con n= 100.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Valores máximos en los componentes del perfil de lípidos al momento de la cirugía de recambio valvular aortico, en pacientes portadores de Ao. Bivalva, según grupos de edad, con n= 100.



En ambas graficas se muestran los valores máximos encontrados en cada uno de los componentes del perfil de lípidos, es de notar como para colesterol total y triglicéridos los valores más altos se encontraron en la población de 50 o menos años de edad.

Para los valores de HDL se usaron los valores mínimos en cada grupo de edad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Distribución de valores anormalmente elevados del perfil de lípidos al momento de cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes portadores de aorta bivalva, por grupos de edad con intervalo de 10 años, n=100.**

Edad	Colesterol >200 mg/dl	Frecuencia acumulada	LDL >130 mg/dl	Frecuencia acumulada	HDL <40 mg/dl	Frecuencia acumulada	Triglicéridos >200mg/dl	Frecuencia acumulada
<20, n=5	1(20%)	2	0	0	0	0	1(20%)	6
21-30, n=9	2(22%)	7	0	0	0	0	0(0%)	6
31-40, n=23	5(22%)	20	2(8%)	22	1(4%)	33	4(17%)	29
41-50, n=25	12(48%)	52	5(20%)	77	2(8%)	100	6(24%)	64
51-60, n=21	10(48%)	81	1(4%)	88	0	100	6(29%)	99
61-70, n=14	6(43%)	97	1(7%)	100	0	100	1(14%)	100
≥67, n=3	1(33%)	100	0(0%)	100	0	100	0(0%)	100

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

La tabla muestra que la mayoría de los pacientes ( colesterol: 52%, LDL: 77%, HDL: 100% y Triglicéridos: 99% ) con valores arriba de la media aceptada internacionalmente como un marcador de riesgo ateroescleroso fueron operados a los 50 o menos años de edad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## X. CONCLUSIONES:

Se corrobora el hecho de que los pacientes portadores de Ao bivalva son sometidos a cirugía de reemplazo valvular aórtico a una edad más temprana:

La edad promedio fue de 45.5 años al momento de la cirugía.

A los 50 años o antes, el 62% habían sido sometidos a reemplazo valvular aórtico.

Existe una mayor frecuencia de cirugía de reemplazo valvular en hombres en relación a mujeres, de 1.7:1 a diferencia de una relación mayor publicada en otros reportes, donde llega a ser de 4:1.

Usando niveles de corte previamente validados como indicadores de riesgo ateroescleroso se encontró:

Del total de pacientes con niveles séricos de colesterol mayores de 200 mg/dl, el 52% se encuentra en los de 50 o menos años.

Del total de pacientes con niveles séricos de LDL mayores de 130 mg/dl, el 77% se encuentra en los de 50 o menos años.

Del total de pacientes con niveles séricos de HDL menores de 40 mg/dl, el 100% se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



encuentra en los de 50 o menos años.

Del total de pacientes con niveles sericos de triglicéridos mayores de 200 mg/dl, el 64% se encuentra en los de 50 o menos años.

Del total de pacientes diabéticos:

El 60% tenían 50 años o menos al momento de la cirugía de reemplazo valvular.

En relación al tabaquismo:

Del total de pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular aórtico a los 50 años o antes, en el 56% existe historia de tabaquismo

La hipertensión arterial no se relacionó con cambio valvular a edades mas tempranas, su prevalencia es mayor a partir de los 51 años de edad.

Los datos obtenidos sugieren que los valores anormales de colesterol, LDL, HDL, triglicéridos; así como el antecedente de diabetes mellitus y tabaquismo se relacionan a edades tempranas de cambio valvular aórtico.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIERTA

## XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
- 2.- Osler W. The bicuspid condition of the aortic valve. *Trans Assoc Am Physicians* 1886;2:185-92.
- 3.-- Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J* 1972;34:569-74.
- 4.-- Fowles RE, Martin RP, Abrams JM, Schapira JN, French JW, Popp RL. Two-dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve.. *Chest* 1979 Apr;75(4):434-40
- 5.- Raizada V, Roth R, Abrams J, Schroeder K. Superiority of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve.. *Jpn Heart J* 1982 May;23(3):305-13
- 6-- Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1993;71:322-7
- 7-- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
- 8-- Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and

- expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1162-70.
- 9--. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1218-22
- 10-- O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb* 1996;16:523-32
- 11--. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
- 12--. Boon A, Cheriex E, Lodder J, et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472-4
- 13.-Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002 Oct;88(4):321-2.
- 14.-Yener N, Oktar GL, Erer D, Yardimci MM, Yener A. Bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Oct;8(5):264-7 . Department of Anatomy, Hacettepe University, Faculty of Medicine,
- 15.-Paul WM, Subodh V, Tirone ED. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106: 900-904.

