

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Modelo experimental de aneurisma de la arteria aorta
ascendente: Estudio de los factores reológicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ali Ayaon Albarran

Directores

Fernando Reguillo Lacruz
Jacobo Silva Guisasola
Borja Ibáñez Cabeza

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

*Modelo experimental de aneurisma de la arteria
aorta ascendente: Estudio de los factores
reológicos*

ALI AYAON ALBARRÁN

Directores

Fernando Reguillo Lacruz

Jacobo Silva Guisasola

Borja Ibáñez Cabeza

MADRID, 2018



D. Fernando Reguillo Lacruz, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**MODELO EXPERIMENTAL DE ANEURISMA DE LA ARTERIA AORTA ASCENDENTE: ESTUDIO DE LOS FACTORES REOLÓGICOS**” ha sido realizada por **D. ALI AYAON ALBARRÁN**, en el Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firman el presente certificado en Madrid a 20 de abril de dos mil dieciocho.

Fdo.: D. Fernando Reguillo



D. Jacobo Silva Guisasola, Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Central de Asturias, y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Asturias.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada ***“MODELO EXPERIMENTAL DE ANEURISMA DE LA ARTERIA AORTA ASCENDENTE: ESTUDIO DE LOS FACTORES REOLÓGICOS”*** ha sido realizada por **D. ALI AYAON ALBARRÁN**, en el Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firman el presente certificado en Madrid a 20 de abril de dos mil dieciocho.

Fdo.: D. Silva Guisasola



D. Borja Ibáñez Cabeza, Director del Departamento de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC).

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**MODELO EXPERIMENTAL DE ANEURISMA DE LA ARTERIA AORTA ASCENDENTE: ESTUDIO DE LOS FACTORES REOLÓGICOS**” ha sido realizada por **D. ALI AYAON ALBARRÁN**, en el Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firman el presente certificado en Madrid a 20 de abril de dos mil dieciocho.

Fdo.: D. Ibáñez Cabeza

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fernando Reguillo La Cruz, tutor y co-director de esta Tesis doctoral, por su disponibilidad, apoyo y estímulo durante la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Jacobo Silva Guisasola, co-director de esta Tesis doctoral, por despertar mi curiosidad en un tema de gran debate y actualidad como es la etiopatogenia de la aortopatía, y brindarme su apoyo incondicional.

Al Dr. Borja Ibáñez Cabeza, co-director de esta tesis doctoral, Director de investigación clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III e investigador principal del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, por darme la oportunidad de conocer el mundo de la investigación experimental, participar en múltiples proyectos para así adquirir experiencia, y ofrecerme todos los medios disponibles a su alcance, así como su disponibilidad y apoyo para el desarrollo de la presente Tesis doctoral.

Al Dr. Luis Maroto Castellanos, Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico San Carlos, por su imprescindible apoyo y colaboración para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, permitiéndome compaginarlo con mi período de formación especializada.

Al Dr. Rodrigo Fernández Jiménez, miembro del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, por su valiosa aportación en distintos aspectos del diseño experimental y su ejecución.

A Carlos Galán Arriola, miembro del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, por su inestimable ayuda para el análisis de la función cardíaca por resonancia magnética nuclear.

A Javier Sánchez González, asesor científico de Philips HealthCare, por todo su apoyo para el desarrollo de la secuencia de resonancia contraste de fases y su análisis e interpretación.

A Gonzalo López Martín, técnico de imagen del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, por su gran profesionalidad y gran calidad de las imágenes adquiridas.

A todos los integrantes del animalario del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, por su espíritu de superación y su interés en proporcionar toda la ayuda a su alcance.

A mi mujer, Mayte, te agradezco tu ayuda incondicional y tu inestimable aportación no sólo en el desarrollo de mi tesis, sino también para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí cada día, y en mis expectativas.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	21
RESUMEN.....	23
SUMMARY.....	31
INTRODUCCIÓN.....	37
1.-ESTADO ACTUAL DEL TEMA	39
2.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	40
2.1.-DEFINICIÓN.....	40
2.2.-CLASIFICACIÓN.....	40
3.-PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL	44
3.1.- PREVALENCIA	44
3.2.-HISTORIA NATURAL	45
4.-ETIOPATOGENIA	47
4.1.-TEORÍA GENÉTICA	47
4.2.-TEORÍA REOLÓGICA	48
5.-MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	49
5.1.-RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	49
5.2.-ECOCARDIOGRFÍA TRANSESOFÁGICA	50
5.3.-AORTOGRAFÍA	51
5.4.-TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA TORÁCICA.....	52

5.5.- <i>RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR</i>	55
5.5.1.-GENERALIDADES	55
5.5.2.- MODALIDADES DE LA CARDIORESONANCIA	
MAGNÉTICA	58
5.5.2.1.- Secuencias para valorar morfología y función	58
5.5.2.2.- Secuencias para el estudio de flujos	60
5.5.2.2.1- Secuencia contraste de fases 2D	61
5.5.2.2.2.- Secuencia contraste de fases 3D	63
5.5.2.3.-Parámetros reológicos	64
5.5.2.3.1.-Métodos cualitativos	66
5.5.2.3.2.-Métodos cuantitativos	69
5.5.2.3.2.1.-Desplazamiento sistólico del flujo aórtico	69
5.5.2.3.2.2.-Vorticidad	72
5.5.2.3.2.3.-Estrés de cizallamiento de la pared aórtica o	
“Wall Shear Stress”	74
6.-HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA	77
6.1- <i>Histología</i>	77
6.2- <i>Histopatología</i>	78
7.-TRATAMIENTO MÉDICO	81
8.-INDICACIÓN QUIRÚRGICA	81
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85

HIPÓTESIS DE TRABAJO	86
OBJETIVOS	88
<i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	88
<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	88
MATERIAL Y MÉTODOS	89
MATERIAL Y MÉTODOS	91
1.- EXPERIMENTO 1: MODELO <i>EX VIVO</i> DE ESTENOSIS	
AÓRTICA ASIMÉTRICA	93
<i>1.1.-Descripción de la instalación y componentes del “objeto de prueba” o “phantom” de flujo aórtico</i>	93
<i>1.2.-Segmentos de aorta torácica y bandings asimétricos</i>	94
<i>1.3.-Protocolo RMN</i>	96
<i>1.4.-Análisis de datos de RMN</i>	96
<i>1.5.-Reproducibilidad</i>	98
2.-EXPERIMENTO 2: MODELO <i>IN VIVO</i> DE ESTENOSIS	
AÓRTICA ASIMÉTRICA	99
<i>2.1.-Diseño del estudio</i>	99
<i>2.2.-Procedimiento quirúrgico</i>	100
<i>2.3.-Protocolo RMN</i>	100
<i>2.4.-Análisis de datos de RMN</i>	102

3.-EXPERIMENTO 3: MODELO <i>IN VIVO</i> DE ANEURISMA DE	
AORTA ASCENDENTE	105
3.1.- <i>Diseño del estudio</i>	<i>105</i>
3.2.- <i>Procedimiento quirúrgico</i>	<i>106</i>
3.3.- <i>Protocolo RMN.....</i>	<i>107</i>
3.4.- <i>Análisis de datos de RMN.....</i>	<i>108</i>
3.4.1.-Función y masa ventricular izquierda.....	108
3.4.2.-Dimensiones aórticas	109
3.4.3.-Parámetros reológicos predictores de la dilatación aórtica	
.....	109
3.4.3.1-Desplazamiento sistólico del flujo aórtico y gradiente	
aórtico	110
3.4.3.1.-Vorticidad	110
3.5.- <i>Estudio Histológico</i>	<i>111</i>
4.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
RESULTADOS.....	115
RESULTADOS.....	117
1.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1	117
1.1.- <i>Análisis de la velocidad y gradiente pico.....</i>	<i>117</i>
1.2.- <i>Análisis cuantitativo de la vorticidad.....</i>	<i>119</i>
1.3.- <i>Análisis cualitativo de la vorticidad.....</i>	<i>121</i>

2.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2	125
2.1.-Análisis de la velocidad y gradiente pico.....	125
2.2.-Análisis cuantitativo de la vorticidad.....	127
2.3.-Análisis cualitativo de la vorticidad.....	129
3.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 3	133
3.1.- Función y masa ventricular izquierda.....	133
3.2.-Diámetro aórtico	135
3.3.-Parámetros reológicos predictores de la dilatación aórtica	136
3.3.1.-Gradiente aórtico	136
3.3.2.- Desplazamiento sistólico normalizado del flujo aórtico .	137
3.3.3.- Vorticidad	138
3.4.-Análisis histológico de la pared aórtica.....	139
DISCUSIÓN	143
CONCLUSIONES	159
BILIOGRAFÍA	163
ANEXO	189

Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, premios
concedidos y publicaciones en revistas de índice de impacto

ABREVIATURAS

AATS	American Association of Thoracic Surgery
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AP	Anterior-to-posterior
CF	Contraste de fases
CRM	Cardioresonancia magnética
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
ETE	Ecocardiografía transesofágica
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FH	Foot-to-head
H&E	Hematoxilina Esoina
HTA	Hipertensión
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
LR	Left-to-right
MMP	Metaloproteinasas
PU	Poliuretano
PVC	Policloruro de Vinilo
R-L	Fusión comisural del velo del seno coronario izquierdo y del derecho
RMN	Resonancia magnética nuclear
R-NC	Fusión comisural del velo del seno coronario izquierdo y del no coronario
IRAD	Registro internacional del síndrome aórtico agudo
ROI	Region of interest
SSFP	Steady-state free precession
STS	Society of Thoracic Surgery
TC	Tomografía computarizada
TCMD	Tomografía computarizada multidetector

TE	Tiempo de eco
TFE	Turbo Field Echo
TGFBR	Receptor del factor de crecimiento transformante beta
TR	Tiempo de repetición
VAB	Válvula aórtica bicúspide
VAT	Válvula aórtica tricúspide
VI	Ventrículo izquierdo
VTDVI	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía adquirida más frecuente pudiendo afectar hasta a un 4% de la población de edad avanzada³. El desarrollo de dilatación de la aorta ascendente asociada a la estenosis valvular aórtica es más frecuente en este grupo de pacientes; sin embargo, no existe una clara relación entre gradiente transvalvular y dilatación aórtica³.

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente en la población general y afecta al 1-2 % de dicha población. Se asocia también a aneurismas torácicos. Se estima que hasta un 80% de los pacientes afectados de VAB desarrollarán dilatación de aorta ascendente a lo largo de su vida, así como importantes complicaciones cardiovasculares, destacando un aumento de hasta 9 veces el riesgo de presentar disección de aorta⁴.

Existe gran controversia en la patogénesis de la alteración proximal de la aorta ascendente. En la actualidad se postulan dos teorías que intentan explicar la aortopatía de la VAB: “*la genética*” y “*la reológica*”. La teoría genética implica la presencia de un defecto genético subyacente, que justifica tanto la valvulopatía como la aortopatía. En la “*teoría reológica*” se postula que el estrés mecánico, secundario a las anomalías hemodinámicas sobre la pared aórtica como consecuencia del flujo excéntrico y turbulento en la VAB, produce la subsecuente dilatación aneurismática de la aorta ascendente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral es que las alteraciones reológicas secundarias a la valvulopatía aórtica son suficientes para inducir una dilatación importante de la aorta ascendente. Para demostrar esta hipótesis desarrollamos un modelo de animal grande (cerdo) de estenosis aórtica supra-avalvular asimétrica seguido mediante resonancia magnética y posterior análisis de la composición de la pared de la aorta.

Objetivo principal

Analizar los factores predictores de dilatación aórtica en un modelo *in vivo* de animal grande de estenosis aórtica supra-avalvular asimétrica con seguimiento longitudinal de imagen avanzada.

Objetivos secundarios

- 1- Desarrollar un modelo *ex vivo* de estenosis aórtica asimétrica.
- 2- Desarrollar un modelo *in vivo* de estenosis aórtica supra-avalvular asimétrica.
- 3- Analizar los cambios histopatológicos producidos en la aorta ascendente de un modelo *in vivo* de estenosis aórtica supra-avalvular asimétrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Experimento 1: Para estudiar el impacto en la reología vascular de una estenosis excéntrica en un entorno totalmente controlado, se desarrolló un modelo *ex vivo* que permitirá analizar los efectos reológicos de un *banding* asimétrico sobre una estructura vascular en condiciones no fisiológicas (“fantoma” o “*phantom*” de flujo). Éste fue analizado sin la aplicación de una estenosis “*phantom control*”, y aplicando una estenosis “*phantom banding*” que generase un flujo excéntrico y turbulento.

Experimento 2: Con el objetivo de confirmar las alteraciones reológicas del experimento 1 se desarrolló un modelo *in vivo* (cerdo) en el que se aplicó el mismo tipo de *banding* asimétrico que en el experimento 1, pero bajo unas condiciones reológicas totalmente fisiológicas.

Para los experimentos 1 y 2 se realizaron adquisiciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) aplicando la secuencia contraste de fases (CF) 3D, la cual nos permitirá realizar mediciones tanto cuantitativas (como la velocidad máxima y el gradiente medio) como cualitativas, es decir, presencia de flujo helicoidal tanto antes (“región prebanding”) como después de la estenosis realizada (“región postbanding”).

Experimento 3: Con el objetivo de analizar los factores predictores de dilatación aórtica en un modelo *in vivo* de animal grande de estenosis aórtica asimétrica, se llevó a cabo un seguimiento (a las 6 y 18 semanas) con estudios de imagen avanzada de RMN y un análisis histológico al final del seguimiento, con la finalidad de estudiar los cambios producidos en la pared aórtica.

Para este experimento fueron necesarios 24 cerdos de raza *Large White* que se aleatorizaron (2:1) a un *banding* supra-avalvular asimétrico (n=16) o a una cirugía de *sham* (n=8). Se realizaron adquisiciones de RMN aplicando la secuencia *Cine* para valorar función y masa ventricular izquierda, y la secuencia contraste de fases (CF) 3D para estudiar los posibles parámetros predictores de dilatación aórtica (desplazamiento sistólico del flujo aórtico, gradiente aórtico y vorticidad). Al final del seguimiento se llevó a cabo un estudio histológico (tinciones de *Hematoxilina-Eosina* y *Verhoeff-Van Gieson*) para determinar los cambios en la arquitectura histológica de la pared aórtica.

RESULTADOS

Experimento 1: En la región *postbanding*, tanto las velocidades máximas ($p:<0.001$) como los gradientes pico ($p:<0.001$) fueron significativamente mayores en el grupo “*phantom banding*”. El análisis cuantitativo de la vorticidad reflejó una mayor vorticidad tanto máxima ($p:<0.001$) como media ($p:0.002$). La presencia de flujo helicoidal en la región *postbanding* fue significativamente superior en el grupo “*phantom banding*” ($p:0.014$).

Experimento 2: A los 4 animales objeto de este estudio se les realizaron con éxito dos adquisiciones de RMN CF 3D en dos tiempos diferentes, actuando el estudio preoperatorio como control. En el análisis de la velocidad y gradiente pico, se objetivó que la media del gradiente pico en la zona *postbanding* era de $2,5\pm 0,3$ mmHg en el grupo control, frente a $20,5\pm 3,23$ mmHg en el grupo *banding* ($p: 0.001$). En el análisis cuantitativo de la vorticidad, también se objetivó mayor vorticidad máxima ($p< 0.003$) y media ($p:<0,001$) que en el grupo control. En el análisis cualitativo de la vorticidad, la aplicación del *banding* aórtico produjo una alteración significativa ($p:0.004$) en el patrón del flujo laminar.

Experimento 3: Un total de 20 animales completaron el protocolo del estudio de imagen de RMN (14 *banding* vs 6 *sham*). El grupo *banding* presentó mayor masa ventricular izquierda indexada a las 6 y 18 semanas del estudio ($p<0.05$). A las 6 semanas, los animales del grupo *banding* presentaban una dilatación aórtica manifiesta y, fundamentalmente, distal al *banding* aórtico. A las 18 semanas, el grupo *banding* manifestaba una dilatación importante y significativamente superior al grupo *sham* con una media $50,0\pm 8,5$ mm en el grupo *banding* frente a $38,0\pm 8,3$ mm en el grupo *sham* ($p:0.00015$). El gradiente pico trans-aórtico no mostró ser un parámetro predictor de

dilatación aórtica (IC al 95% -0,01 a 0,04; R= 0,5; p: 0,06). Sin embargo, el desplazamiento sistólico del flujo aórtico a las 6 semanas sí que se correlacionaba de manera significativa con el diámetro aórtico a las 18 semanas (IC al 95% 7,8 a 84,7; R= 0,59; p: 0,02). El análisis de regresión también mostró que la vorticidad máxima es en efecto, un predictor de dilatación aórtica (IC al 95% 0,002 a 0,01; R= 0,69; p: 0,006). Estos resultados también se reiteran cuando analizamos la vorticidad media (IC al 95% 0,007 a 0,08; R= 0,59; p: 0,02). El análisis histológico reveló hallazgos congruentes con los hallazgos clásicos encontrados en los aneurismas torácicos, objetivándose así un aumento del grado de necrosis quística de la media, tanto en la pared anterior ($p < 0,001$) como en la pared posterior ($p = 0,004$). Resultados similares fueron encontrados en el grado de fragmentación de las fibras elásticas en ambos segmentos, tanto en la pared anterior ($p: 0,01$) como en la pared posterior ($p: 0,03$).

CONCLUSIONES

1. En el modelo experimental de estenosis supraaórtica con flujo excéntrico, el estímulo reológico es suficiente para inducir una dilatación aórtica.
2. La estenosis supraaórtica desarrollada en este modelo experimental produce un flujo turbulento y excéntrico y, en consecuencia, un aumento significativo de la vorticidad.
3. El flujo turbulento y excéntrico, además de inducir dilatación de la aorta ascendente, determina modificaciones estructurales de la pared vascular que generan mayor grado de necrosis quística y de fragmentación de las fibras elásticas de la capa media.

4. El gradiente de velocidad calculado por resonancia magnética nuclear mediante la secuencia contraste de fases, no se comporta como predictor de la dilatación aórtica.
5. El desplazamiento sistólico del flujo aórtico y la vorticidad calculados por resonancia magnética nuclear, mediante la secuencia contraste de fases, se comportan como factores reológicos predictores de la dilatación aórtica.
6. Los factores reológicos podrían ayudar en la estratificación del riesgo de desarrollo de aneurismas aórticos torácicos en pacientes con valvulopatía aórtica.

SUMMARY

SUMMARY

INTRODUCTION

Aortic valve stenosis is the commonest heart valve disease, affecting up to 4% of the elderly population³. Although aortic root dilatation occurs frequently, it does not seem to be related to the severity of the stenosis³. Bicuspid aortic valve (BAV), which is the commonest congenital heart disorder with a prevalence of 1–2%, is more frequently associated with an ascending aortic aneurysm. It is estimated that up to 80% of patients with BAV develop some degree of aortic dilatation during their lifetimes, as well as important clinical *sequela*, including a nine-fold increase of aortic dissection⁴.

Two main theories have been proposed to explain the high incidence of aortopathy in BAV disease: *the genetic theory*, whereby the presence of aortic wall fragility is a consequence of a common developmental defect involving the aortic valve and the aortic wall; and *the rheological theory*, whereby the abnormal haemodynamic stress on the aortic wall that is induced by an eccentric turbulent flow through the BAV leads to aortopathy.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

The hypothesis of this doctoral thesis is that rheological factors caused by altered aortic valve are sufficient to induce ascending aortic aneurysms. To demonstrate this hypothesis we developed a large animal model (pig) with asymmetric supra-avalvular aortic stenosis that induces eccentric flow. This model underwent longitudinal follow up using cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) and finally aortic wall samples were analysed looking for secondary histological changes.

OBJECTIVES

Main objective

The main objective is to use state-of-the-art 3D phase-contrast MRI (PC-MRI) to study the impact of rheological stimuli on the development and progression of ascending aorta dilatation in an *in vivo* large animal model of experimentally induced supra-ventricular aortic stenosis and eccentric flow.

Secondary objectives

- 1- To develop an *ex vivo* model of asymmetric aortic stenosis.
- 2- To develop an *in vivo* model of asymmetric supra-ventricular aortic stenosis.
- 3- To analyse histopathological changes induced in the ascending aorta in an *in vivo* model of asymmetric supra-ventricular aortic stenosis.

METHODS

Experiment 1: To study the impact of rheological factors of an asymmetric banding in a very controlled environment, we developed an *ex vivo* model that allowed us to analyse the effects of an asymmetric *banding* over a vascular structure in non-physiological conditions (“Phantom flow”) that generated an eccentric and turbulent flow. We analysed rheological factor without any stenosis in the (phantom control) and with the application of an asymmetric banding (phantom banding).

Experiment 2: To confirm altered rheology of the experiment 1, we developed an *in vivo* model (pig) by applying the same *banding* of experiment 1 over the ascending aorta just above the aortic valve, but in both physiological and haemodynamic conditions.

For experiments 1 and 2, we used 3D PC-MRI to assess quantitative measurements (maximal velocity and mean gradient) and qualitative measurements (presence of helical flow) before (prebanding region) and after the *banding* (*postbanding region*).

Experiment 3: Twenty-four pigs weighing 10–14 kg were randomly allocated (ratio 2:1) to either restrictive ascending aortic *banding* or *sham* operation. The aortic diameter, systolic flow displacement and vorticity were assessed by 3D PC-MRI at 6 and 18 weeks after surgery. Twenty pigs ($n = 14$, banded vs $n = 6$, *sham*) completed the full imaging protocol and were included in the analysis. After the last follow-up, a subset of 14 animals was sacrificed for histological analysis.

RESULTS

Experiment 1: In the post-*banding* region, the maximal velocity ($p < 0.001$) and peak gradients ($p < 0.001$) were significantly higher in the phantom-*banding* group. The quantitative analysis of vorticity also showed a higher maximal vorticity ($p < 0.001$) and mean vorticity ($p = 0.002$). The presence of helical flow in the post-*banding* region was significantly higher in the *phantom banding* group ($p = 0.014$).

Experiment 2: Four animals who underwent PC-RMN after surgical banding were analysed at two different time points (before and after surgery). The mean of the peak gradient in the post-*banding* region was 2.5 ± 0.3 mmHg in the control group and 20.5 ± 3.23 mmHg in the *banding* group ($p = 0.001$). Banded animals showed a significantly higher maximal vorticity ($p < 0.003$) and mean vorticity values ($p < 0.001$) compared to the control group. The qualitative analysis of the vorticity showed significant changes in pattern flow after the application of the *banding* ($p = 0.004$).

Experiment 3: All banded animals ($n = 14$) developed significant progressive aortic dilatation at both 6 and 18 weeks compared with the *sham*-operated pigs ($n = 6$): 34.3 ± 4.8 vs 21.4 ± 2.7 mm at 6 weeks ($p < 0.001$) and 50.0 ± 8.4 vs 38.0 ± 8.3 mm at 18 weeks ($p =$

0.002). The peak gradient at 6 weeks did not prove to be a predictor of aortic dilatation at 18 weeks ($R = 0.50$, $p = 0.06$; 95% CI -0.01 to 0.04;), whereas the systolic flow displacement at 6 weeks did correlate with the aortic diameter at 18 weeks ($R = 0.59$, $p = 0.02$; 95% CI 7.8 to 84.7). The regression analysis also showed a positive and better correlation between the maximal vorticity ($R = 0.69$; $p: 0.006$; 95% CI 0.002 to 0.01) and the aortic diameter at 18 weeks. The mean vorticity also showed the same positive correlation ($R = 0.59$; $p: 0.02$, 95% CI 0.007 to 0.08). The aortic wall thickness was significantly decreased in the anterior aortic section in banded pigs compared with *sham*-operated pigs (1.5 ± 0.4 vs 2.0 ± 0.1 mm respectively; $p = 0.03$). In addition, banded pigs showed a higher degree of cystic medial necrosis and elastin fibre fragmentation compared with *sham*-operated animals.

CONCLUSIONS

- 1- In this experimental study of supralvalvular aortic stenosis with eccentric flow, we show that rheological stimuli are sufficient to induce aortic dilatation.
- 2- Supralvalvular aortic stenosis produces turbulent and eccentric flow and in consequence higher vorticity.
- 3- Eccentric and turbulent flow also induce structural changes in the aortic wall by higher grades of cystic medial necrosis and elastic fibre fragmentation.
- 4- The trans-stenosis gradient as measured by phase-contrast MRI is not a predictive value for aortic dilatation.
- 5- Systolic flow displacement and vorticity as measured by 3D phase-contrast MRI are predictive of aneurysm development.
- 6- These imaging parameters may be useful in identifying those subjects with aortic valve disease who are at risk of developing aortic dilatation at a later stage.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.-ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La estenosis valvular aórtica tricúspide (VAT) es la valvulopatía adquirida más frecuente, llegando a afectar hasta a un 4% de la población de edad avanzada³. A pesar de que la dilatación de la raíz aórtica es más frecuente en este grupo de pacientes, no existe una clara relación entre gradiente transvalvular y dilatación aórtica³.

El aneurisma de aorta torácica presenta una incidencia de 16,7 casos por 100.000 habitantes /año⁵, siendo una de las principales causas etiológicas la presencia de válvula aórtica bicúspide (VAB)⁶.

La VAB es la cardiopatía congénita más frecuente en la población general, con herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, afectando entre el 1-2 % de la población⁷ con mayor incidencia en varones (ratio 2:1). Esto supone más de 10 millones de pacientes afectados en la Unión Europea. Diferentes estudios genéticos han demostrado que se trata de una cardiopatía hereditaria con una prevalencia de hasta el 9% en familiares de primer grado, aumentando hasta el 24% en familias con más de un miembro afectado^{8 9}. Se estima que la morfología bicúspide generará alteraciones estructurales en la válvula aórtica (estenosis e insuficiencia) en todo paciente que viva el tiempo suficiente para que se manifiesten¹⁰. La VAB asocia mayor morbi-mortalidad que la combinación del resto de cardiopatías congénitas⁴. Hasta un 80% de los pacientes con VAB desarrollan dilatación de aorta ascendente así como importantes secuelas clínicas, destacando un aumento de hasta 9 veces el riesgo de presentar disección de aorta⁴. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para establecer cuál es el diámetro aórtico umbral que supone un riesgo lo suficientemente alto como para presentar un

síndrome aórtico agudo que indique la idoneidad de una intervención quirúrgica en pacientes sobre los que hay ausencia de criterios para la sustitución valvular aórtica. La naturaleza heterogénea de la aortopatía así como los distintos modelos etiopatogénicos asociados a los aneurismas torácicos han dificultado en gran medida el estudio de los factores de riesgo del desarrollo de la misma y de su consecuencia final, la disección aórtica.

2.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

2.1.-DEFINICIÓN

Se define el aneurisma aórtico como una dilatación permanente de la aorta de al menos el 50% de su diámetro normal¹¹. A diferencia de un pseudoaneurisma, el aneurisma aórtico conserva las tres capas que constituyen la pared normal de una arteria: adventicia, media e íntima. El aneurisma torácico es la patología aórtica que con más frecuencia requiere un tratamiento quirúrgico. En esta categoría se incluyen distintas causas etiológicas: congénitas, degenerativas, traumáticas, infecciosas, inflamatorias, mecánicas y anastomóticas.

2.2.-CLASIFICACIÓN

Aneurismas congénitos: El síndrome de Marfan es una alteración autosómica dominante derivada de la alteración del gen FBN1, que tiene como consecuencia un defecto en la síntesis de la glicoproteína “fibrilina” que forma parte del tejido elástico de la capa media de la aorta. La aorta se hace aneurismática como consecuencia del reducido número de microfibrillas en dicha capa¹².

El síndrome Loeys-Dietz es también una alteración autosómica dominante que afecta al gen receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 o 2 (TGFB1 o TGFB2). Los pacientes que presentan dicho síndrome tienen más afectación de la raíz aórtica y

suelen debutar presentando un síndrome aórtico agudo, aunque pueden presentar aneurismas arteriales en otra localización¹³.

El síndrome de Ehlers-Danlos aglutina un grupo muy heterogéneo que se caracteriza por varios defectos en la síntesis del colágeno tipo III¹⁴. El desarrollo de dilatación aórtica es poco frecuente; sin embargo, la rotura o disección aórtica, y con más frecuencia en la aorta abdominal, es la presentación más habitual cuyo desenlace final suele ser catastrófico. La forma vascular del síndrome Ehlers-Danlos tipo IV suele ser esporádico, aunque las formas familiares son autosómicas dominantes. Existen otros síndromes que se asocian a dilatación y/o disección aórtica, como el síndrome de Turner, Beals, Noonan, la poliquistosis renal autosómica dominante y la forma no vascular del Ehlers-Danlos.

La degeneración quística de la media es el hallazgo histopatológico que con más frecuencia se asocia a la dilatación de la aorta ascendente¹⁵. Sus rasgos característicos son la fragmentación y la pérdida de fibras de elastina y células de músculo liso. La inflamación y apoptosis pueden ser componentes activos del proceso¹⁶. La dilatación predomina a nivel proximal de la aorta ascendente pudiendo desembocar en dilatación anular y, consecuentemente, insuficiencia valvular aórtica.

Aneurismas degenerativos: tienen en común la arterioesclerosis como mecanismo etiopatogénico. Los aneurismas degenerativos asociados a aterosclerosis suelen predominar en los segmentos toracoabdominales^{17 18}. Una proteólisis patológica, la presencia de enzimas elastolíticas y/o la deficiencia de colágeno y elastina son factores que han sido correlacionados con este tipo de aneurismas y han sido identificados como factores que contribuyen al desarrollo y progresión del mismo¹⁹⁻²¹.

Aneurismas postraumáticos: son el resultado de una agresión que afecta al segmento proximal de la aorta torácica descendente. Puede presentarse varios años tras el traumatismo.

A nivel del ligamento arterioso es donde se produce un mayor cizallamiento generado tras el traumatismo, produciendo una extravasación al tejido periaórtico. Esta ulceración se mantiene en contacto con la luz aórtica y puede formar un hematoma pulsátil contenido por la adventicia o el tejido aórtico. El falso aneurisma que se forma puede aumentar de tamaño y romperse como consecuencia del aumento del stress de la pared. Estos aneurismas representan un porcentaje pequeño de la causa etiológica de los aneurismas torácicos.

Aneurismas inflamatorios: Las enfermedades inflamatorias como la arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki y arteritis de células gigantes pueden desarrollar aneurismas en la aorta torácica²²⁻²⁵. Otras enfermedades inflamatorias como la espondilitis anquilosante, la psoriasis, poliarteritis nodosa, o el síndrome de Reiter pueden ser otras causas de dilatación de la raíz aórtica e insuficiencia aórtica subsidiarias de tratamiento quirúrgico.

Aneurismas micóticos o infecciosos: en la aorta torácica son extremadamente raros. Una causa frecuente es el acúmulo de bacterias circulantes en un endotelio enfermo, por arterioesclerosis o traumatismo de la capa íntima, como consecuencia de una lesión valvular endocárdica²⁶. La colonización y posterior infección de material trombótico presente en los aneurismas degenerativos puede ocurrir tras un episodio de bacteriemia u otro proceso infeccioso²⁷. *Staphylococcus aureus* es el germen más frecuente seguido de *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella* y la especie *Streptococcus*^{28 29}.

Aneurismas mecánicos: incluyen clásicamente los aneurismas que se producen distalmente a la estenosis aórtica o a la coartación aórtica y proximalmente a las fístulas arterio-venosas. Los aneurismas postestenóticos han sido atribuidos inicialmente a la

alteración hemodinámica en la estenosis aórtica. Dada la alta incidencia de estenosis aórtica en los pacientes con VAB, algunos autores han analizado la incidencia de dilatación aórtica en los pacientes con VAB normofuncionante, objetivándose una prevalencia del 58% de dilatación aórtica³⁰. Eso nos indica que existe un 42% de pacientes afectos de VAB sin estenosis hemodinámicamente significativa que no desarrolla dilatación aórtica, lo cual nos muestra que en la VAB están todavía por determinar tanto las alteraciones genéticas como hemodinámicas potencialmente responsables de la dilatación aórtica³¹.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS ANEURISMAS TORÁCICOS	
Congénitas/Genéticas	<i>Síndrome de Marfan</i> <i>Síndrome Loeys-Dietz</i> <i>Síndrome Ehlers-Danlos</i> <i>Síndrome Noonan</i> <i>Síndrome de Turner</i>
Degenerativas	Aterosclerosis
Traumáticas	
Inflamatorias	<i>Enfermedad de Takayasu</i> <i>Enfermedad de Behçet</i> <i>Enfermedad de Kawasaki</i> <i>Arteritis de células gigantes</i> <i>Espondilitis anquilosante</i> <i>Psoriasis</i> <i>Poliarteritis nodosa</i> <i>Síndrome de Reiter</i>
Micóticas o infecciosas	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus spp.</i>
Mecánicas	

Tabla 1. Principales causas etiológicas de los aneurismas torácicos

3.-PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL

3.1.- PREVALENCIA

Durante la primera mitad del siglo XX, los aneurismas torácicos eran mucho más frecuentes que los aneurismas abdominales debido a la alta prevalencia de los aneurismas sífilíticos. En 1952 el ratio entre aneurismas torácicos y abdominales era de 2 : 1³². En 1964 esa incidencia de aneurismas torácicos fue descendiendo al punto de igualarse con la incidencia de aneurismas abdominales, como consecuencia de la disminución de los aneurismas sífilíticos³³. Sin embargo, la prevalencia real de los aneurismas toracoabdominales es difícil de determinar debido a la falta de información sobre causa de muerte en los registros civiles. En Malmö, Suecia, entre 1958 y 1985 se llevó a cabo un estudio sobre datos de autopsias realizadas en el 83% de los individuos fallecidos en esta ciudad, objetivándose aneurismas torácicos en 489 de cada 100 000 autopsias realizadas en hombres y 437 de cada 100 000 autopsias realizadas en mujeres³⁴. La prevalencia de aneurismas torácicos asintomáticos es de aproximadamente 400 por cada 100 000 autopsias en mayores de 65 años y de 670 por cada 100 000 autopsias en mayores de 80 años³⁴. Olsson *et al.*⁵ publicaron un estudio sobre la población Sueca y la prevalencia de aneurismas torácicos entre 1951 y 1980 (asintomáticos con aneurismas con disección tanto aguda como crónica) en el que lograron determinar una prevalencia de 10,7 por 100 000 habitantes/año en varones y de 7,1 por 100 000 habitantes/año en mujeres en el año 1987. Esa prevalencia fue incrementando anualmente hasta representar 16,3 por 100 000 habitantes/año en varones y 9,1 por 100 000 habitantes/año en mujeres en el año 2002. El número de cirugías sobre la aorta torácica llegó a multiplicarse por 7 en el caso de los varones y por 15 en el de las mujeres al final del período estudiado. La causa de este aumento está influenciada, en parte, por el envejecimiento de la población, así como por la implementación y consecuentemente mayor acceso a las nuevas técnicas de

imagen tales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

La distribución de la localización anatómica de los aneurismas es incierta. Sin embargo, en un estudio con 72 individuos con aneurismas torácicos, Bickerstaff y colaboradores³⁵ determinaron que el 51% de estos afectaban a la aorta ascendente, el 11% al arco aórtico y el 38% a la aorta torácica descendente.

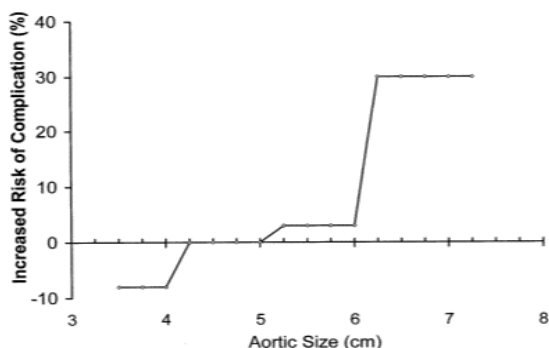
3.2.-HISTORIA NATURAL

La aorta es un conducto que a lo largo de la vida de una persona transporta de media alrededor de 200 millones de litros de sangre al organismo. En sujetos sanos los diámetros aórticos no superan los 40 mm³⁶. El crecimiento aórtico se ve influenciado por distintos factores como la edad, género, superficie corporal y presión arterial^{37 38}. El crecimiento del diámetro aórtico es aproximadamente de 0,9 mm y 0,7 mm por década de vida³⁶. Esta lenta pero progresiva dilatación a lo largo de la vida adulta es consecuencia del envejecimiento debido a la alteración de un mayor índice de colágeno/elastina junto con un aumento de la rigidez aórtica y la presión arterial³⁹.

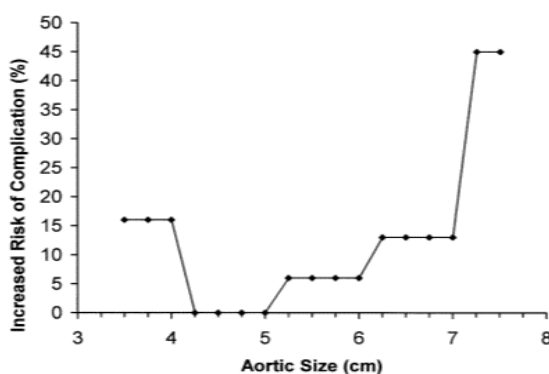
En la historia natural de los aneurismas torácicos existen dos complicaciones importantes: la rotura y la disección aórtica. El conocimiento de cuándo estas complicaciones pueden ocurrir con mayor riesgo determina el momento del tratamiento quirúrgico. Según *Elefteriades* y colaboradores², el riesgo aumenta de manera significativa en la aorta ascendente a partir de 6 cm y de 7 cm en la aorta torácica descendente. En la figura 1 se muestran los riesgos calculados de rotura o disección en función del diámetro aórtico, tanto en la aorta ascendente (figura 1A) como en la aorta descendente (figura 1B). Cuando el diámetro de la aorta ascendente alcanza 6 cm, el 31% de los pacientes ha

sufrido disección o bien rotura aórtica (figura 1A). Sin embargo, en la aorta torácica descendente, cuando se alcanzan diámetros de 7 cm, el porcentaje de pacientes que ha-

brán padecido una rotura o disección será de hasta el 43% (figura 1B). En la tabla 2 se resume el riesgo anual en función del diámetro aórtico según la serie de *Elefteriades*².



A



B

Figura 1. Riesgo de complicaciones aórticas y diámetro aórtico (gráfica obtenida de *Elefteriades et al.*²).

A: Riesgo global en % de complicaciones aórticas en función del diámetro en cm (aorta ascendente). A partir de un diámetro de 6 cm el riesgo se incrementa de forma significativa. B: Riesgo anual de las diferentes complicaciones aórticas en función del diámetro en cm (aorta descendente)

TABLA 2. RIESGO ANUAL DE ROTURA, DISECCIÓN, MUERTE Y EVENTO COMBINADO EN FUNCIÓN DEL DIÁMETRO DE LA AORTA ASCENDENTE

Riesgo anual	Diámetro aórtico			
	> 3,5 cm	> 4 cm	> 5 cm	> 6 cm
Rotura	0,0%	0,3%	1,7%	3,6%
Disección	2,2%	1,5%	2,5%	3,7%
Muerte	5,9%	4,6%	4,8%	10,8%
Evento combinado	7,2%	5,3%	6,5%	14%

Tabla 2. Riesgo anual de rotura, disección, muerte y evento combinado en función del diámetro de la aorta ascendente (*Elefteriades et al.*²)

4.-ETIOPATOGENIA

Existe gran controversia en la patogénesis de la alteración proximal de la aorta ascendente. En la actualidad se postulan dos teorías que intentan explicar la aortopatía asociada a la VAB: la genética y la reológica, que a continuación se exponen.

4.1.-TEORÍA GENÉTICA

Implica la presencia de un defecto genético subyacente que produce una anomalía estructural inherente a la pared arterial. La dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente han sido documentadas en niños con VAB⁴⁰⁻⁴², sugiriendo que la aortopatía en la VAB es un proceso que se inicia en edades tempranas de la vida. La dilatación progresiva de la aorta también puede ocurrir en pacientes con VAB normofuncionante, e incluso en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica⁴³⁻⁴⁶, lo que implica una “debilidad intrínseca” de la pared aórtica. Además, la presencia de disfunción valvular aislada no conlleva necesariamente una mayor velocidad de progresión de la dilatación aórtica en pacientes con VAB^{45 47 48}, lo que sugiere la existencia de otros factores. Se han descrito alteraciones histológicas en aortas de pacientes con VAB que demuestran la existencia de una aceleración en la degeneración de la capa media consistentes en la alteración de la matriz, alteración del colágeno, mayor fragmentación de la elastina, acumulación de mucopolisacáridos y mayor apoptosis de las células musculares lisas^{44 49}.

Estas alteraciones histológicas se han objetivado en aortas no dilatadas de pacientes con VAB y en aortas de pacientes con Síndrome de Marfan que presentaban mutación del gen FBN1^{44 49 50} que codifica la proteína Fibrillina-1, la cual es uno de los componentes principales de la matriz fibrilar. La deficiencia de esta proteína, que ocurre independientemente del diámetro aórtico, así como el aumento de la actividad de las metaloproteinasas (MMP) tipo 2 y 9, han sido observadas en pacientes con VAB⁵¹.

Como consecuencia del déficit de Fibrillina-1, puede producirse mayor separación de las células musculares lisas de la capa elástica, que determina un aumento de la apoptosis y liberación de metaloproteinasas con la ulterior degradación de la matriz, debilitando la integridad estructural de la pared aórtica, y dando lugar a la pérdida de la elasticidad y dilatación progresiva de la misma ⁵¹. El déficit de Fibrillina-1 se ha objetivado histológicamente siendo descrito, a su vez, en la arteria pulmonar de pacientes con VAB asociado a dilatación de esta en ausencia de alteración estructural de la válvula pulmonar^{51 52}.

4.2.-TEORÍA REOLÓGICA

En la “teoría reológica” se postula que el estrés mecánico secundario a las anomalías hemodinámicas sobre la pared aórtica, como consecuencia del flujo excéntrico y turbulento en la VAB, produce la subsecuente dilatación aneurismática de la aorta ascendente.

La VAB determina per sé una morfología estenótica como consecuencia de la restricción en la apertura de los velos fusionados, lo que produce un flujo turbulento en la raíz aórtica⁵³⁻⁵⁵. Esto genera una alteración de la biomecánica y del flujo helicoidal que, a su vez, da lugar a que este último se distribuya de manera excéntrica en la aorta proximal ocasionando una distribución heterogénea del estrés mecánico y favoreciendo así la dilatación y/o formación de aneurismas en la aorta ascendente. La teoría hemodinámica se ve definida por los distintos patrones de fusión de la VAB, en los que es posible determinar un jet de orientación específico hacia la aorta ascendente ⁵⁶.

5.-MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

5.1.-RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía simple de tórax es una herramienta útil, poco invasiva y con cierta rentabilidad diagnóstica en la patología del aneurisma aórtico. Los aneurismas de la aorta ascendente producen una sombra convexa en el margen derecho de la silueta cardíaca (figura 2)¹. En los aneurismas del arco aórtico, sin embargo, se observa una sombra convexa en el margen izquierdo, y en los aneurismas de la aorta torácica descendente se observa una sombra posterior e izquierda de la silueta cardíaca. En ocasiones la calcificación de los aneurismas se puede objetivar en la radiografía convencional (figura 3)¹.

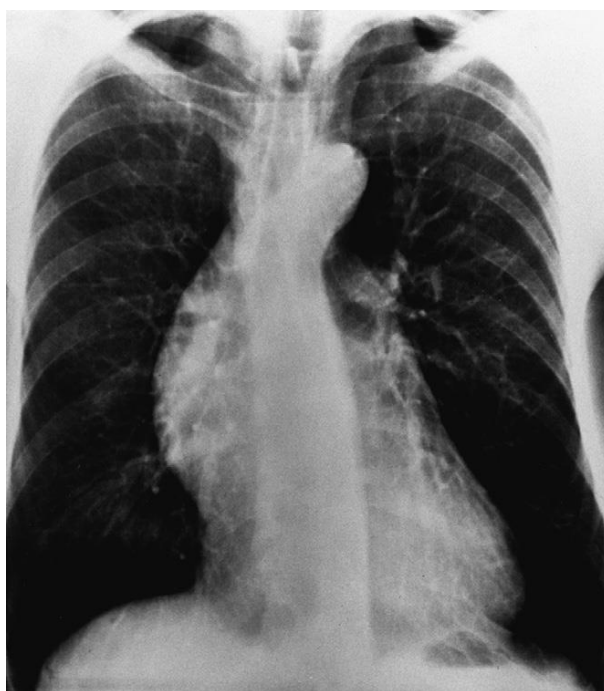


Figura 2. Radiografía de tórax en un paciente con aneurisma aórtico (imagen obtenida de Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition¹). Imagen típica convexa en el margen derecho de la silueta cardíaca en la proyección postero-anterior

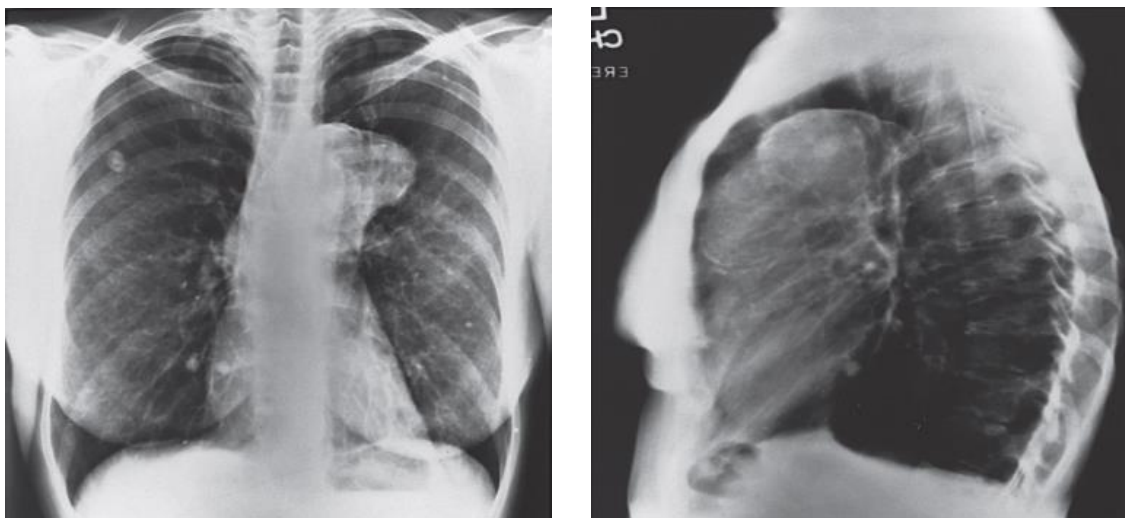


Figura 3. Radiografía de tórax en un paciente con aneurisma de arco aórtico (imágenes obtenidas de Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition¹). (izquierda) Proyección postero-anterior donde se observa calcificaciones en el margen izquierdo de la silueta cardíaca.(derecha) Proyección lateral donde se visualiza el aneurisma del arco aórtico con importantes calcificaciones

Sin embargo, el 17% de los pacientes con diagnóstico de aneurisma o disección aórtica no presentan alteración alguna en la radiografía de tórax⁵⁷. La dilatación aórtica puede confinarse al área retrosternal sin alterar la silueta cardíaca, pasando desapercibida en la radiografía de tórax. La sensibilidad del ensanchamiento mediastínico y la alteración del contorno cardíaco son del 64% y 71%, respectivamente. Además, en ocasiones los aneurismas de la aorta ascendente en la radiografía de tórax no pueden diferenciarse de los tumores del parénquima pulmonar u otras masas⁵⁷.

5.2.-ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

La ecocardiografía transesofágica (ETE) con Doppler color es una herramienta diagnóstica cada vez más utilizada en pacientes con aneurismas torácicos. Es una herramienta intraoperatoria de gran utilidad que puede modificar la actuación quirúrgica hasta un 7%⁵⁸. La ETE durante la cirugía de la patología aórtica permite una evaluación

de la presencia de arterioesclerosis, ateromas móviles, hemopericardio, mala perfusión y competencia valvular, siendo para el cirujano una herramienta primordial para poder estimar las opciones de reparabilidad de la válvula aórtica⁵⁹. Permite además valorar la función ventricular, así como la existencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad del ventrículo izquierdo.

5.3.-AORTOGRAFÍA

La aortografía se puede realizar en pacientes candidatos a una cirugía electiva de la aorta torácica, ya que aporta información importante sobre la localización del aneurisma y sobre toda la situación anatómica de los troncos supraaórticos (figura 4)¹.

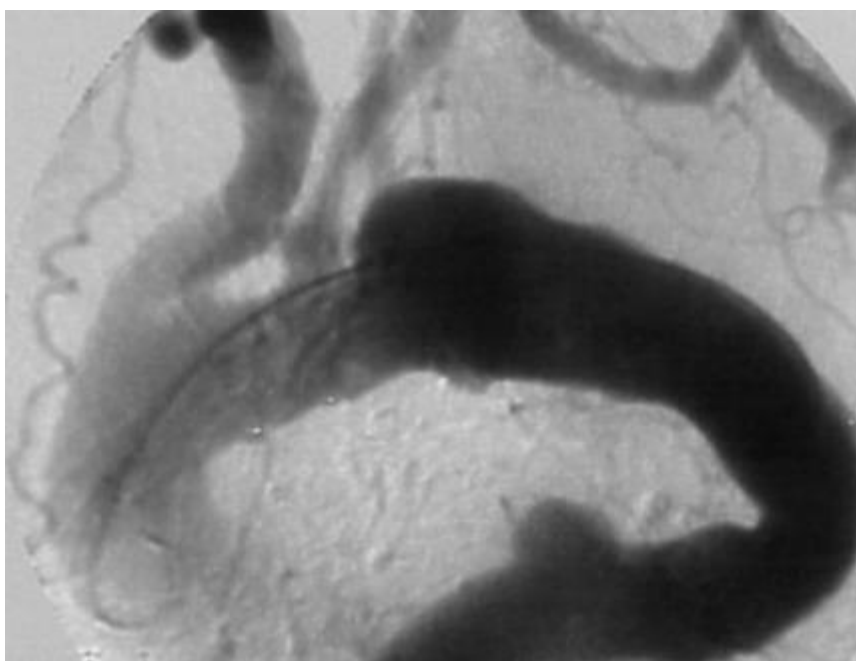


Figura 4. Aortografía en un paciente con aneurismas saculares en el arco aórtico y aorta torácica descendente(imagen obtenida de Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition¹). La relación de los troncos supraaórticos queda caracterizada

Puede detectar también la presencia de insuficiencia aórtica. La inyección selectiva de contraste en los ostium coronarios, ramos braquicefálico, viscerales y arterias renales permiten una evaluación más precisa de los riesgos quirúrgicos⁶⁰. La desventaja de la aortografía radica en el riesgo de infravalorar el diámetro real del aneurisma, debido a la

presencia de trombo en la pared aórtica. La tomografía computarizada multicorte ha ido reemplazando a la aortografía, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la patología aórtica.

5.4.-TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA TORÁCICA

La Tomografía Computarizada (TC) es la prueba diagnóstica no invasiva más ampliamente utilizada para el estudio de la patología de la aorta, puesto que aporta información sobre el tamaño, localización y extensión de la enfermedad (figura 5)¹.



Figura 5. Angio-TC torácico en un paciente con aneurisma de raíz aórtica y de aorta ascendente(imagen obtenida de Haberman et al.⁶¹)

Permite el estudio del crecimiento del aneurisma determinando el momento idóneo para el tratamiento quirúrgico en pacientes asintomáticos; así mismo, es de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes intervenidos^{62 63} y para discriminar las distintas variantes anatómicas, lo que permite obtener reconstrucciones tridimensionales (figura 6)¹. La exploración de la región torácica y abdominal es altamente recomendable, puesto que el 25% de pacientes con aneurismas aórticos los presentan en más de una

localización^{35 64}. El TC aporta una información esencial para el diagnóstico y estrategia quirúrgica al determinar la extensión de la disección en el síndrome aórtico agudo y diferenciar la úlcera penetrante del hematoma intramural^{65 66}.



Figura 6. Reconstrucción multiplanar 3D de un angio-TC torácico en un paciente con aneurisma de aorta ascendente. La relación anatómica y la configuración de los troncos supraaórticos son caracterizadas adecuadamente (imagen obtenida de Haberman et al.⁶¹)

La incorporación de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) ha significado un cambio sin precedentes en la adquisición volumétrica: en la actualidad, equipos de 320 canales consiguen imágenes con excelente resolución espacial y temporal con una reducción del tiempo de adquisición y exposición a la radiación⁶⁷. La TCMD minimiza

los artefactos de adquisición y permite obtener un volumen de datos ideales para la reconstrucción 3D multiplanar. Las imágenes tridimensionales son especialmente útiles para el estudio de la aorta torácica, debido a la orientación del eje z y su habilidad para desplegar anomalías vasculares, lo que permite objetivar la relación de estas con las estructuras mediastínicas adyacentes. Quint *et al.* estudiaron la TCMD con reconstrucción multiplanar en 49 pacientes con enfermedad aneurismática y demostraron una capacidad predictiva del 94% sobre la necesidad de parada circulatoria hipotérmica⁶⁸. Sommer *et al.* compararon en el contexto de la disección aórtica las distintas herramientas diagnósticas disponibles: la TCMD, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la ETE. La especificidad de la TCMD fue del 100% para el diagnóstico de la disección aórtica y del 94% en la RMN y en la ETE. No obstante, la sensibilidad de las tres técnicas fue del 100%⁶⁹. Además, una de las ventajas que ofrece la TCMD es la rapidez del diagnóstico en el paciente crítico. La principal desventaja del TC para el estudio de la patología de la aorta torácica es el uso de los contrastes iodados, los cuales están contraindicados en la enfermedad renal crónica y en pacientes con antecedentes de alergia a los mismos. Otro inconveniente del TC es el efecto de la radiación ionizante que produce esta técnica, el cual puede afectar especialmente a pacientes con seguimientos regulares sobre su patología aórtica.

5.5.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

5.5.1.-GENERALIDADES

La resonancia magnética nuclear (RMN) obtiene las imágenes a partir de la aplicación de campos magnéticos y pulsos de radiofrecuencia. Tiene alta resolución temporal y logra diferenciación de tejidos, por lo que es particularmente útil en la evaluación de la función cardíaca. Su “*gold standard*” es que permite evaluar anatomía, función y medición de flujos, así como realizar estudios de perfusión y viabilidad miocárdica. La alta resolución temporal, al igual que el desarrollo de nuevas secuencias que caracterizan mejor los tejidos y la adquisición de las imágenes en menos tiempo, ha hecho posible el uso de la RMN para evaluar el corazón y los grandes vasos. Una secuencia de RMN es una combinación particular de gradientes magnéticos y pulsos de radiofrecuencia. Cuando el paciente es colocado en el campo magnético, los protones empiezan a rotar a una frecuencia proporcional a la fuerza del campo magnético generando a su vez un pequeño campo magnético. Estos campos se alinean con el campo magnético mayor del equipo. Posteriormente se aplican pulsos de radiofrecuencia que transmiten energía a los protones y desvían la dirección de la magnetización. Cuando cesa este pulso de radiofrecuencia, los protones se relajan y vuelven a su posición inicial, al tiempo que emiten energía de radiofrecuencia que es capturada y procesada por el equipo.

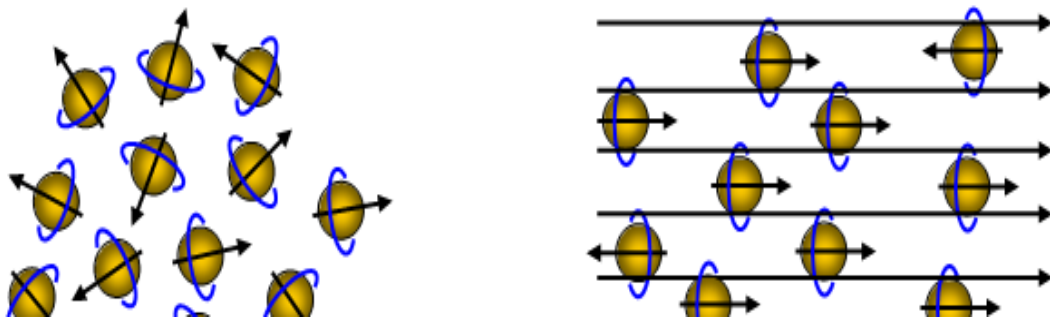


Figura 6. Esquema de cómo se alinean los protones al aplicar un campo magnético (derecha) (figura cedida por Gibbs et al.⁷⁰)

El efecto neto de este pulso da lugar a que los protones del paciente creen un campo magnético que tiene la misma dirección que la del imán del equipo y no puede medirse directamente. Debido a esto, el equipo emite una ráfaga de pulsos, y solamente aquellos con la misma frecuencia que la de la precesión de los protones pueden transmitirles energía⁷¹. Para determinar esta frecuencia de precesión empleamos la Ecuación de Larmor.

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

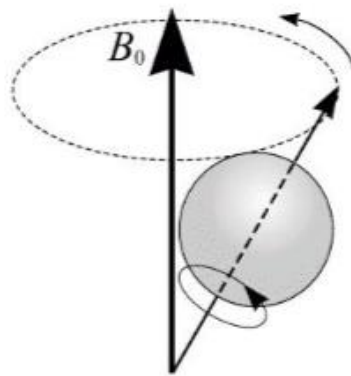


Figura 7. Esquema ecuación de Larmor (figura obtenida de Bloch et al.) “ ω_0 ” es la frecuencia de precesión, “ γ ” es el radio giromagnético que varía para los diferentes materiales, y “ B_0 ” la fuerza del campo magnético externo⁷²

Al enviar pulsos de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión calculada con la *ecuación de Larmor* estamos transfiriendo energía a los protones (**fenómeno de resonancia**), de tal manera que la magnetización longitudinal disminuye y aparece una magnetización transversal. Cuando la ráfaga de pulsos de radiofrecuencia cesa, los fenómenos de magnetización vuelven a la situación inicial. Así, se produce un aumento de la magnetización longitudinal (**relajación longitudinal, T1**) y la magnetización transversal disminuye y desaparece (relajación transversal, o tiempo de **relajación transversal, T2**). En términos generales, T1 es más largo que T2, y el agua y los tejidos con alto contenido líquido tienen tiempos de relajación más largos que la grasa.

Los pulsos de radiofrecuencia se diferencian por la cantidad de energía que transmiten a los protones, es decir, por el grado de relajación inducido. Así, los pulsos se definen por la capacidad de desviar los protones desde su posición inicial medida en ángulos⁷³.

Cuando nos referimos al término **cardioresonancia magnética (CRM)**, hacemos referencia a la aplicación específica de la RMN a corazón y grandes vasos. Existen distintas modalidades de la misma para estudiar distintos elementos tanto estructurales como funcionales del corazón y flujo sanguíneo. La CRM es un instrumento diagnóstico contrastado para su aplicación en pacientes con cardiopatía. Las indicaciones clínicas fueron establecidas por consenso internacional en documentos oficiales emitidos por grupos de expertos⁷⁴. A continuación se detallan las situaciones clínicas en las que se debe considerar un estudio de CRM (tabla 3).

TABLA 3. INDICACIONES DE LA CARDIORESONANCIA MAGNÉTICA	
Cardiopatías congénitas	Determinación de cortocircuitos (relación Qp/Qs) Estudio de volúmenes y función ventricular derecha Cuantificación de la regurgitación valvular pulmonar Anomalías del retorno venoso sistémico o pulmonar Atresia o estenosis de la arteria pulmonar principal y ramas Aneurisma o coartación aórtica Origen anómalo de las arterias coronarias Cardiopatías congénitas complejas Seguimiento de fístulas o cortocircuitos quirúrgicos
Enfermedades adquiridas de los grandes vasos	Diagnóstico y seguimiento del aneurisma de aorta torácica Diagnóstico y seguimiento de la disección aórtica Diagnóstico y seguimiento de hematoma y úlcera aórticos Estudio de la anatomía y el flujo de la arteria pulmonar Estudio de la anatomía de las venas pulmonares
Enfermedad arterial coronaria	Estudio de volúmenes, masa y función ventricular izquierda Estudio de función global y regional bajo estrés (dobutamina) Estudio de perfusión miocárdica bajo vasodilatación (adenosina/dipiridamol) Detección y cuantificación de infarto de miocardio Detección de viabilidad miocárdica Detección de trombosis interventricular

TABLA 3. INDICACIONES DE LA CARDIORESONANCIA MAGNÉTICA

(continuación)

Enfermedades del pericardio, miocardio, masas y tumores	Pericarditis constrictiva Estudio de la miocardiopatía hipertrófica apical Estudio de la miocardiopatía hipertrófica no apical Diagnóstico diferencial entre miocardiopatía dilatada/isquémica Miocardio no compactado Miocardiopatía restrictiva Displasia arritmogénica ventricular derecha Detección y caracterización de masas y tumores cardiacos
Enfermedades valvulares	Estudio de volúmenes, masa y función ventricular derecha/izquierda Cuantificación de regurgitaciones valvulares

Tabla 3. Indicaciones de la Cardioresonancia Magnética. Consenso internacional por grupos de expertos⁷⁴

5.5.2.- MODALIDADES DE LA CARDIORESONANCIA MAGNÉTICA

5.5.2.1.- Secuencias para valorar morfología y función

Estas permiten un estudio morfológico y funcional del corazón. En el cálculo de la fracción de eyección (FE) global y regional, la CRM supone el método más exacto y fiable para la medición de volúmenes ventriculares, sin que se vea sesgado por las variaciones de forma o tamaño de las cavidades⁷⁵.

El análisis segmentario de la movilidad parietal se evalúa con la secuencia eco de gradiente en modo cine (**precesión libre en estado estacionario, SSFP o *steady-state free precession***). Esta secuencia ofrece un excelente contraste entre la sangre y el miocardio y sus principales ventajas son la alta señal de los fluidos, incluso sin el efecto de la entrada del flujo a la cavidad ventricular, y el menor tiempo de escaneo⁷⁶.

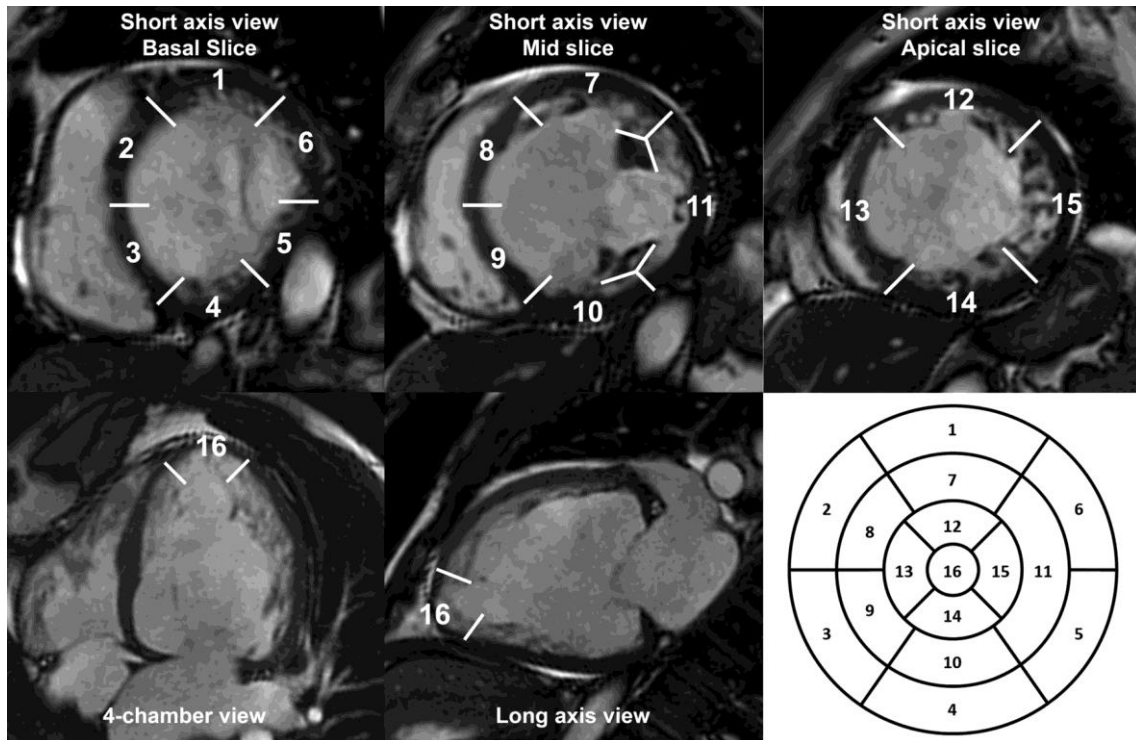


Figura 8. Análisis segmentario estandarizado (figura obtenida de Marchal et.77)

Este procedimiento se lleva a cabo bajo los criterios establecidos y homologados para todas las modalidades de imagen por la *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)*, el *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)*. Estas sociedades adoptaron el análisis segmentario con un esquema (figura 8) de 16 segmentos del ventrículo izquierdo (seis basales, seis medios, cuatro apicales y una cubierta apical). También se establecieron los términos normocinético, hipercinético, acinético, discinético, tardicinético, paradójico y no evaluable. Los ejes largos de dos, tres y cuatro cámaras permiten el análisis de la función valvular, así como la detección de la presencia de trombos, masas, derrame pericárdico, la anatomía de grandes vasos y hallazgos extra cardíacos⁷⁸.

5.5.2.2.- Secuencias para el estudio de flujos

La bibliografía de los últimos 8 años demuestra que existe un interés creciente en el estudio de los factores reológicos asociados a la patología de la aorta ascendente. La resonancia magnética mediante la secuencia de **contraste de fases (CF)** es una herramienta muy útil para el estudio de este fenómeno. Esta secuencia se ha desarrollado a lo largo de las últimas 3 décadas permitiendo no solo información morfológica, sino también funcional, tanto en perfusión y viabilidad miocárdica como en flujo, incluyendo cavidades ventriculares y grandes vasos. Desde su descripción en los años 80^{79 80}, ha tenido una amplia aceptación para visualización y cuantificación del flujo sanguíneo en el corazón y grandes vasos^{81 82}. El desarrollo posterior de esta secuencia permitió la incorporación de la resolución temporal (Modo Cine), junto con la codificación de la velocidad en los 3 ejes (v_x , v_y , v_z), es decir, tridimensional, pasándose a denominar **“RMN CF 3D”**, también conocida como **“RMN 4D de flujo”**. A diferencia de la **RMN CF 2D**, que permite la evaluación del flujo en un solo corte 2D, la **RMN 4D de flujo** permite adquirir imágenes con resolución temporal y espacial 3D del flujo sanguíneo a través del vaso con cobertura volumétrica de una región de interés (ROI). Una ventaja de esta secuencia es la posibilidad de evaluar de manera retrospectiva distintos territorios cubiertos inicialmente por el estudio, permitiendo así una evaluación *post-hoc* de la cuantificación del flujo con parámetros como flujo total, velocidad pico y fracción de regurgitación⁸³⁻⁸⁶. Además, la combinación de la visualización de los flujos vasculares en 3D, junto con su cuantificación, abre las puertas a una mejor comprensión de los cambios reológicos subyacentes en distintas patologías cardiovasculares⁸⁷⁻⁸⁹.

5.5.2.2.1- Secuencia contraste de fases 2D

La secuencia contraste de fases 2D permite de manera precisa y reproducible la cuantificación del flujo y su velocidad a través de los grandes vasos^{90 91}. Esta técnica ha sido validada tanto *in vitro*⁹² como en seres humanos, y los valores obtenidos han sido comparados con los de la ecografía Doppler⁹³. Sin embargo, la validación que más impacto ha tenido ha sido la comparación de flujo en la aorta, la arteria pulmonar, el volumen ventricular izquierdo y el volumen ventricular derecho en voluntarios sanos, en quienes estas cuatro medidas deberían ser similares, salvo por las diferencias producidas por la circulación coronaria y bronquial. La secuencia CF 2D permite calcular las mediciones de flujo en los grandes vasos con un error inferior al 6%⁹⁴. Este tipo de secuencias se basa en la adquisición de 2 tipos de imágenes de manera simultánea, unas puramente anatómicas (secuencia de magnitud, figura 9A), y otras con codificación de velocidad (secuencia de fase, figura 9B).

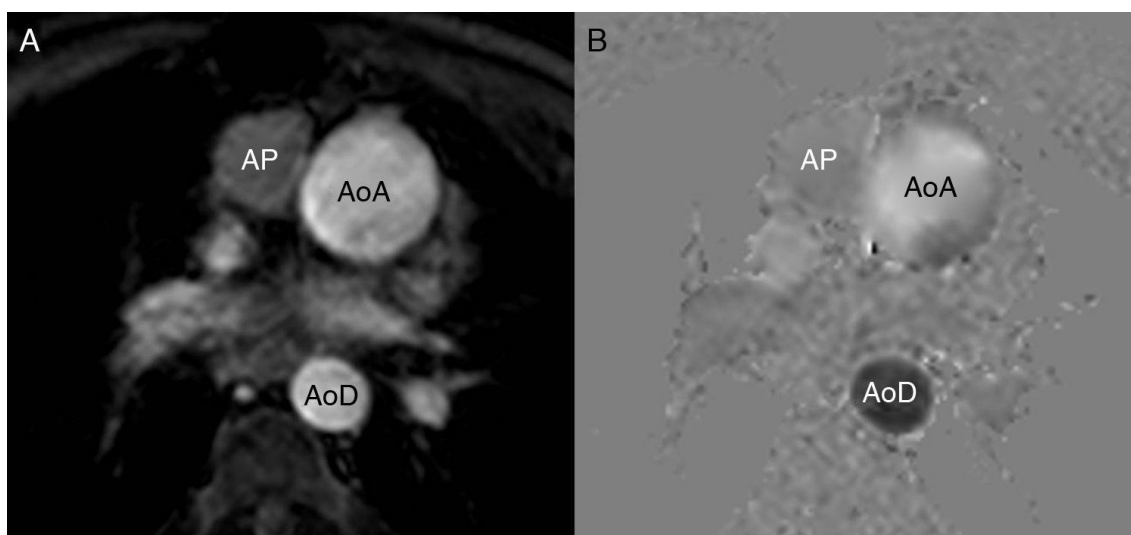


Figura 9. Secuencia contraste de fases 2D. Secuencia de magnitud (9A). Secuencia de fase (9B). AoA: Aorta ascendente. AP: Arteria pulmonar. AoD: Aorta descendente(imágenes obtenidas de Marin Rodriguez et al.95)

En estas secuencias el tejido inmóvil se visualiza en gris, mientras que el flujo que pasa a través del plano de corte en dirección positiva se visualiza en blanco y el que lo hace

en dirección negativa aparece en negro. La velocidad puede codificarse en planos ortogonales al eje del flujo (a través del plano) o en planos paralelos (en el plano). Los potenciales errores de medición pueden ser debidos a dos fenómenos: aliasing y oblicuidad.

El “*aliasing*” es un fenómeno asociado a cualquier dispositivo o proceso en el que la información se divide en muestras individuales, es decir, existe una interferencia que presenta cierta proporción entre el muestreo y la estructura repetitiva de los datos. El ojo humano tiende a percibir esta proporción como una interferencia que puede distorsionar la verdadera naturaleza de la imagen. Esto se produce cuando la velocidad en el vaso es mayor que la que está codificada en la secuencia. La codificación de la velocidad debe ajustarse lo más posible a la velocidad que existe en el vaso. Las mediciones de velocidad pico con codificación de velocidad muy alta infravaloran la velocidad pico.

La **oblicuidad** del vaso es otro problema que nos encontramos al valorar la enfermedad valvular. Un mal alineamiento entre el flujo verdadero y el que está codificado en la secuencia producirá errores de medida proporcionales al ángulo de mal alineamiento. Son aceptables angulaciones de hasta el 20% que producen un error del 6%⁹⁶.

Estas secuencias permiten medir la velocidad y el volumen en cualquier vaso en cualquier momento del ciclo cardíaco. La velocidad puede medirse trazando un ROI (*Region of Interest*) en la zona del vaso donde queremos medir o trazando un área en cada uno de los cortes que hemos adquirido a lo largo del ciclo.

A partir de la velocidad a lo largo de un vaso podemos obtener el gradiente a través de una estenosis utilizando la ecuación de *Bernoulli modificada*, en la que el gradiente equivale a cuatro veces la velocidad máxima al cuadrado.

$$\text{Gradiente de presión} = 4 V_{max}^2$$

5.5.2.2.2.- Secuencia contraste de fases 3D

Cuando la velocidad es codificada en las 3 dimensiones espaciales a lo largo del ciclo cardíaco, se obtiene un campo tridimensional de velocidad con resolución temporal. Para este propósito se utiliza la secuencia “**contraste de fases 3D**”, también conocida en la literatura como “RMN de flujo 4D”. La RMN 4D permite el análisis “*post-hoc*” con una resolución temporal y volumétrica, posibilitando así la cuantificación del flujo en cualquier parte de ese volumen 3D⁹⁷. La utilidad de esta técnica ha sido evaluada para el estudio hemodinámico de diversos territorios cardiovasculares como la aorta⁹⁸, los ventrículos⁹⁹, aurículas¹⁰⁰, arteria pulmonar¹⁰¹, arterias intracraneales¹⁰², sistema porta¹⁰³ y arterias esplácnicas¹⁰⁴. A diferencia de la secuencia CF 2D, se requieren dos adquisiciones y una sustracción para la codificación de la velocidad en una dirección. Así se obtiene una imagen de referencia estática y 3 imágenes con la codificación de la velocidad en los 3 planos ortogonales (x, y, z)^{105 106}. Al igual que en la secuencia CF 2D, la adquisición de los datos es sincronizada con el ciclo cardíaco, y su obtención de los datos se distribuye a lo largo del tiempo en múltiples ciclos cardíacos utilizando la denominada “*Segmentación del espacio K*” (figura 10). La adquisición puede ser retrospectiva o prospectiva. La gran limitación de esta última radica en la variabilidad existente en la longitud de los ciclos cardíacos, ya que al diferir unos de otros en longitud, la reconstrucción volumétrica solo puede ser compuesta en la adquisición prospectiva por los momentos temporales de cada latido, y la telediástole no se adquiere adecuadamente con el método prospectivo. Con el método retrospectivo, los diferentes espacios K adquiridos en diferentes momentos del ciclo cardíaco se recomponen de manera retrospectiva hasta adquirir todo el volumen de datos 3D.

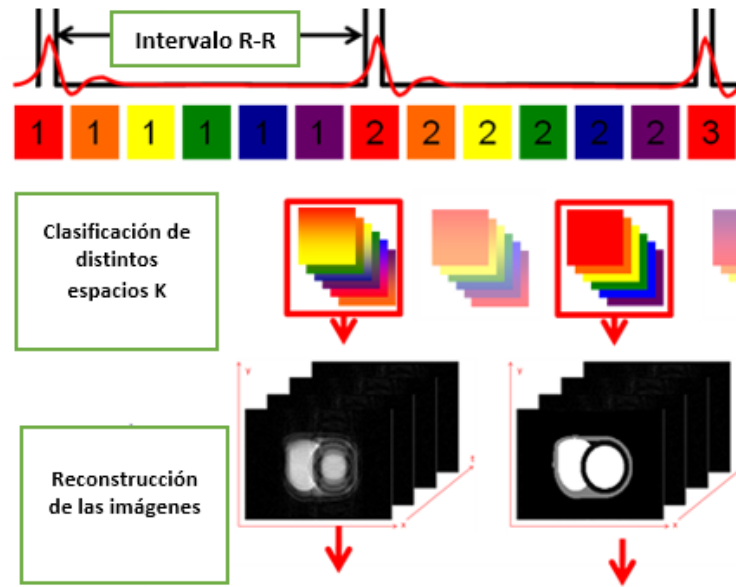


Figura 10. Esquema del proceso global de adquisición de imágenes con la segmentación del espacio K (figura original tesis doctoral Ayaon et al.

En la literatura, la terminología referente a la adquisición de imágenes con la secuencia “contraste de fases 3D” es bastante confusa. Inicialmente el término tridimensional fue utilizado para describir adquisiciones 2D en los 3 planos del espacio (x,y,z) ¹⁰⁷. Posteriormente, la secuencia CF 3D fue denominada RMN 4D e incluso 7D. La simple adquisición volumétrica nos confiere el carácter tridimensional, y la adición de la codificación de la velocidad lo eleva a una metafórica cuarta dimensión. Cualquier otro parámetro distinto a la velocidad podría ser subsidiario de considerarse una nueva dimensión. Así, la forma más adecuada de utilizar estos términos sería: “Secuencia contraste de fases 3D” o bien “Resonancia Magnética Nuclear 4D”; esta última implica *per sé* la secuencia contraste de fases.

5.5.2.3.-Parámetros reológicos

La resonancia magnética nuclear con la secuencia “*contraste de fases*” es una herramienta muy potente y versátil que nos brinda una gran cantidad de información, antes

no visible mediante los métodos convencionales, y nos permite el estudio hemodinámico y reológico de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos. Las RMN CF 2D y 3D permiten obtener parámetros reológicos tanto cuantitativos como cualitativos.

El análisis de todos estos parámetros nos ofrece una dimensión superior sobre los distintos factores hemodinámicos y reológicos que, potencialmente, pueden estar involucrados en los distintos procesos responsables, de manera parcial, de la fisiopatología de los aneurismas torácicos. Una de las primeras aplicaciones de la RMN 4D y la más contrastada es el estudio de la aorta torácica^{81 83 88 89}. El escrutinio de los factores diferenciadores del flujo aórtico ha suscitado un interés creciente tanto entre los investigadores clínicos como entre los básicos. La RMN CF 3D permite no solo el cálculo sobre un plano bidimensional de la velocidad, sino de la visualización de distintos marcadores reológicos, siempre y cuando se utilicen las distintas herramientas adecuadas de post procesamiento.

Estas técnicas pueden clasificarse en métodos cuantitativos y métodos cualitativos que buscan fundamentalmente la excentricidad del flujo y sus consecuencias. Los métodos cualitativos, a diferencia de los cuantitativos, tienen un menor grado de complejidad en cuanto a su cálculo, pero son más susceptibles al sesgo interobservador. En el siguiente esquema se muestran los distintos métodos de caracterización del flujo.

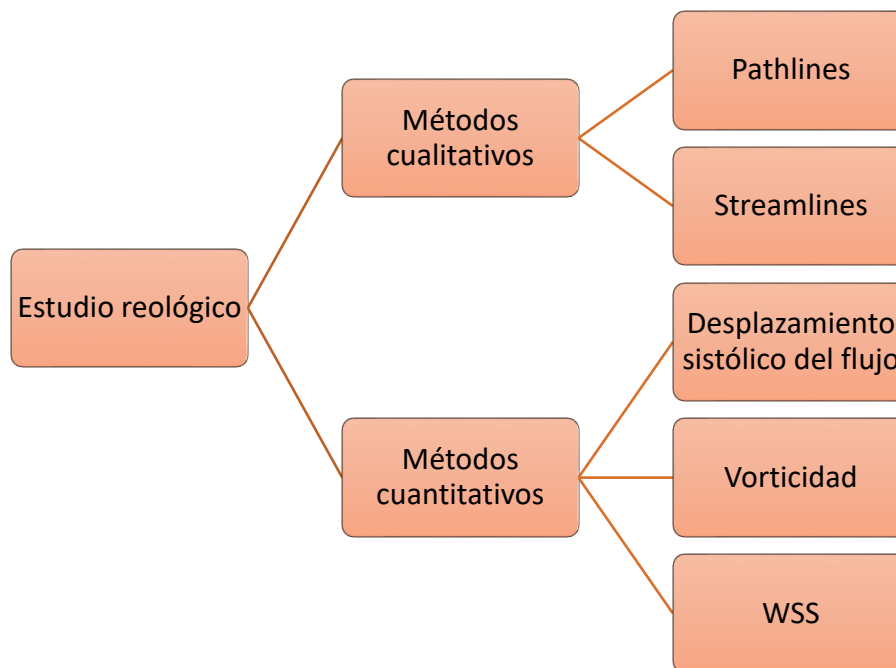


Figura 11. Principales métodos de caracterización del flujo sanguíneo a través de un vaso (figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

5.5.2.3.1.-Métodos cualitativos

En los vasos sanguíneos el flujo fisiológico es laminar con un perfil parabólico de la velocidad (figura 12). Esto implica que la dirección del flujo es paralelo al vaso, siendo la velocidad de este mayor en su centro debido a que en la zona próxima a la pared existe mayor rozamiento, y en consecuencia, menor velocidad. No obstante, cuando se forma un vórtice este principio puede verse alterado.

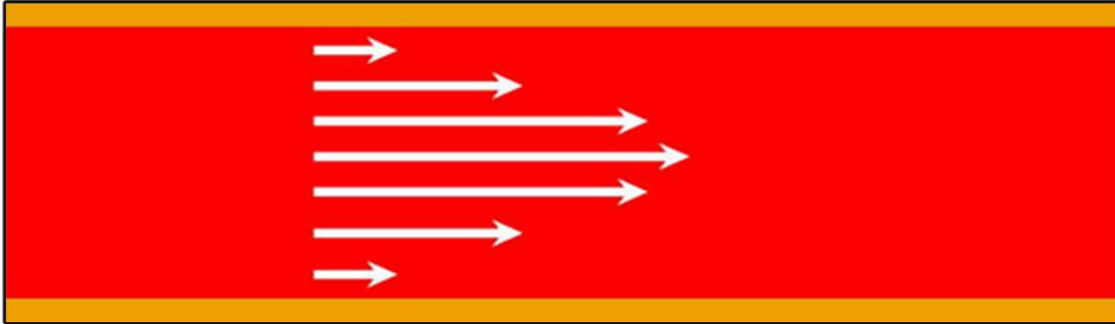


Figura 12: Esquema del perfil parabólico de la velocidad a través de un vaso (figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

La RMN 4D permite visualizar los distintos parámetros reológicos con una gran variedad de técnicas. “*Particle Trace*”, o el trazado de partículas, se ha convertido en una de las técnicas más populares para el estudio del flujo aórtico debido a su apariencia intuitiva. Una característica de la circulación sanguínea es la variabilidad del tránsito de ésta en un vaso con el tiempo. Las técnicas más utilizadas de “*Particle Trace*” son los “*Streamlines*” y los “*Pathlines*”. Los *Streamlines* (figura 13) se basan en la integración del campo de velocidad en un período de tiempo. Representan el trazado de partículas en cada momento, consiguiendo la simulación de un campo de velocidad estático. En otras palabras, son líneas imaginarias que se orientan de acuerdo al campo de velocidades de la sangre en una determinada fase cardíaca¹⁰⁸.

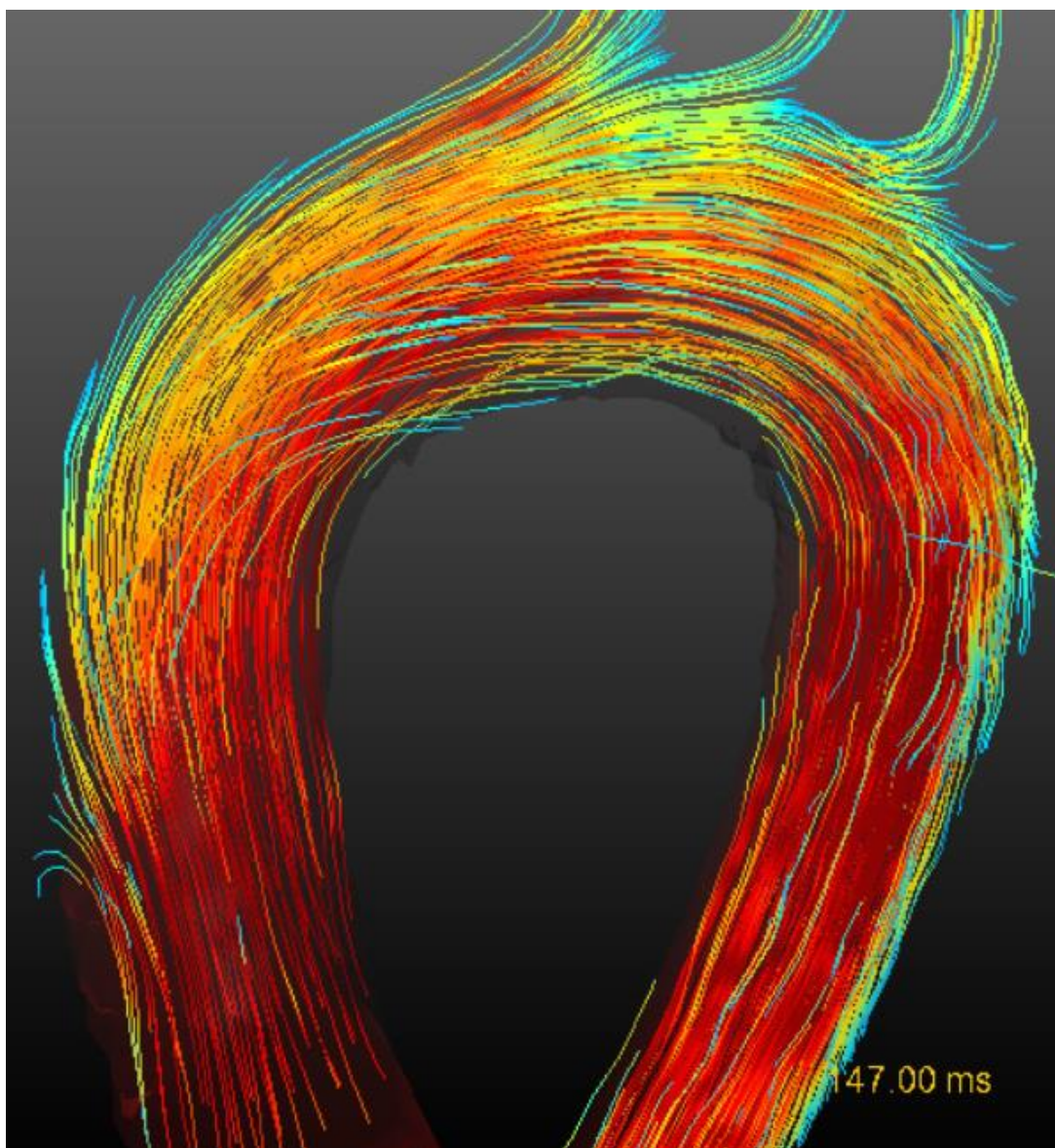


Figura 13. Particle trace "Streamlines" sobre una aorta torácica en sujeto sano (ejemplo de la versión de prueba de GTflow 3.0.13)

A diferencia de los *Streamlines*, los *Pathlines* son el resultado del trazado que deja una partícula virtual liberada en un momento determinado del ciclo cardíaco. Su apariencia

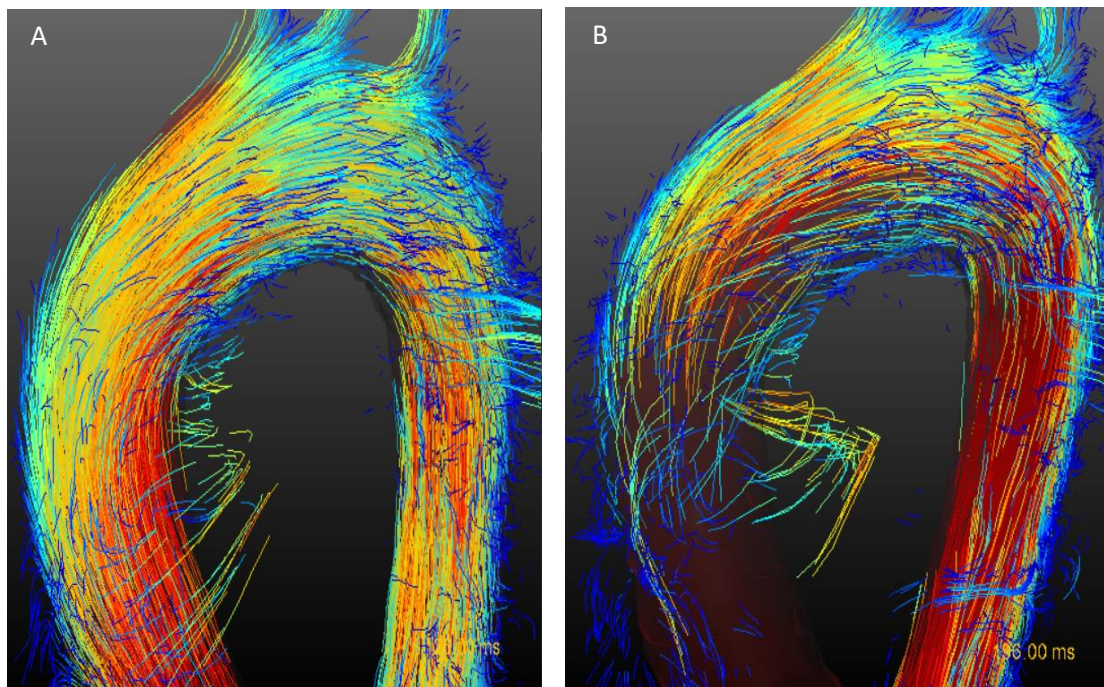


Figura 14. (A) Particle trace "Pathlines" sobre una aorta torácica en sujeto sano en una fase determinada (126.00 ms) (B) Particle trace "Pathlines" sobre una aorta torácica en sujeto sano en una fase determinada (196.00 ms) diferente a la figura 14 A (ejemplo de la versión de prueba de GTflow 3.0.13)

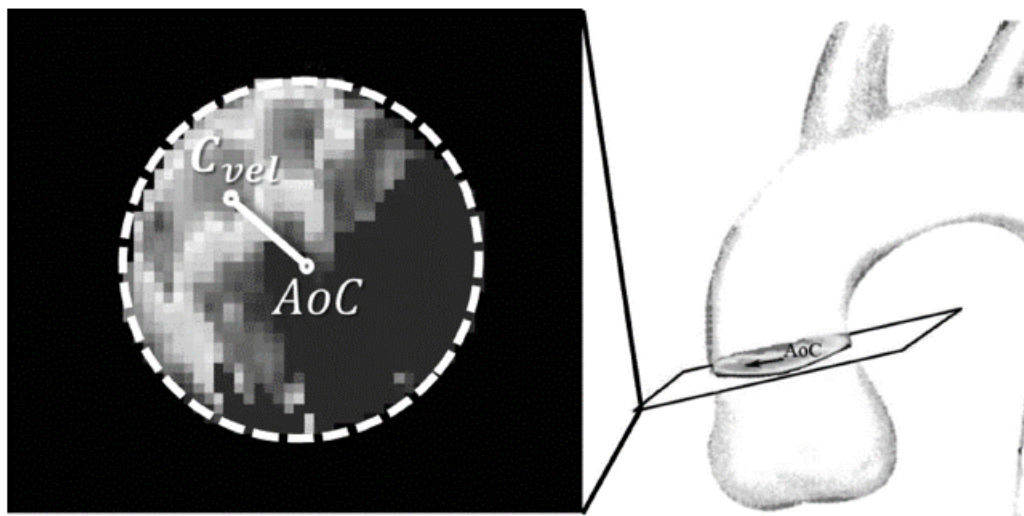
virtual dependerá del momento específico en el que es liberada esa partícula (figura 14). Ambas técnicas de trazado permiten la codificación de la velocidad por código de colores, y cada una de ellas proporciona información diferente y complementaria.

5.5.2.3.2.-Métodos cuantitativos

5.5.2.3.2.1.-Desplazamiento sistólico del flujo aórtico

La excentricidad del flujo en la aorta ascendente es un parámetro difícil de cuantificar mediante la ecocardiografía Doppler, por ello, hasta la llegada de la RMN 4D, este parámetro reológico no ha suscitado gran interés clínico. Sin embargo, debido a la adquisición de datos de campos de velocidades de alta resolución 3D mediante la RMN 4D,

se ha logrado la visualización del flujo excéntrico a lo largo del todo el ciclo cardiaco pudiendo este último ser caracterizado mediante la manipulación de distintas herramientas. Diversos autores han estudiado la excentricidad del flujo en la válvula aórtica bicúspide^{55 98 109} y su relación con la dilatación aórtica. No obstante, fueron Sigovan y colaboradores quienes cuantificaron de manera cuantitativa la excentricidad del flujo en la aorta ascendente, con una clasificación en 3 grados (ausencia de excentricidad, excentricidad leve y excentricidad marcada)¹¹⁰.



$$FlowDisplacement = \frac{Distance(C_{vel}, AoC)}{AoDiameter}$$

Figura 15. Cálculo del desplazamiento sistólico del flujo normalizado 2D (figura obtenida de Burriss et al.¹¹¹)

Posteriormente, Sigovan y colaboradores han correlacionado la excentricidad mediante un parámetro más cuantitativo, “*el desplazamiento sistólico normalizado del flujo aórtico*”. Este se calcula midiendo la distancia entre el centroide anatómico del vaso, en un solo corte, y el centroide de la velocidad del flujo anterógrado en el pico sistólico, normalizado por el diámetro aórtico en ese mismo segmento aórtico¹¹¹ (figura 12). Sin embargo, este parámetro se obtiene a partir de un solo plano pudiendo obtenerse con una

secuencia CF 2D y no permite una aproximación tridimensional del desplazamiento sistólico del flujo aórtico. Los mismos autores publicaron a mediados del 2015 la comparación del método 2D ya descrito^{110 111} con una aproximación 3D que permite capturar el desplazamiento sistólico del flujo máximo que se produce a lo largo de la aorta ascendente (figura 13)¹¹².

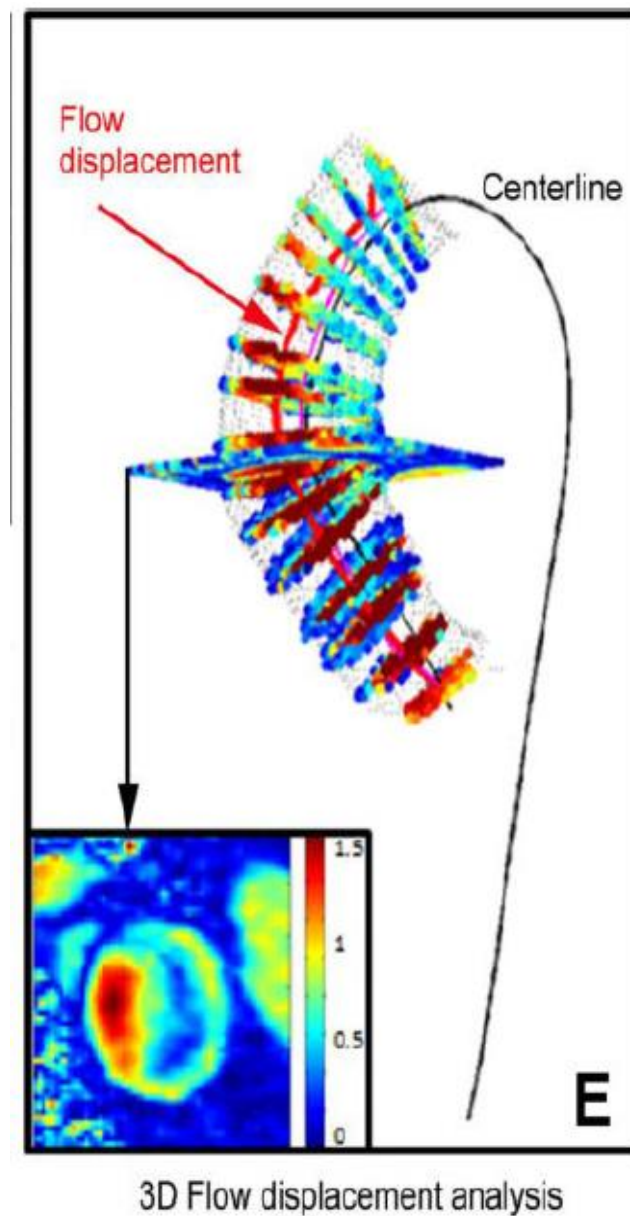


Figura 16. Análisis del desplazamiento sistólico del flujo normalizado 3D (figura obtenida de Sigovan et al. ¹¹²)

5.5.2.3.2.2.-Vorticidad

La adquisición volumétrica con codificación de la velocidad en los 3 planos del espacio (x,y,z) y con resolución temporal es una herramienta que nos permite una visualización intuitiva y cualitativa del fenómeno reológico a través de los denominados “Streamlines” y “Pathlines”^{113 114} (figura 14 y 17).

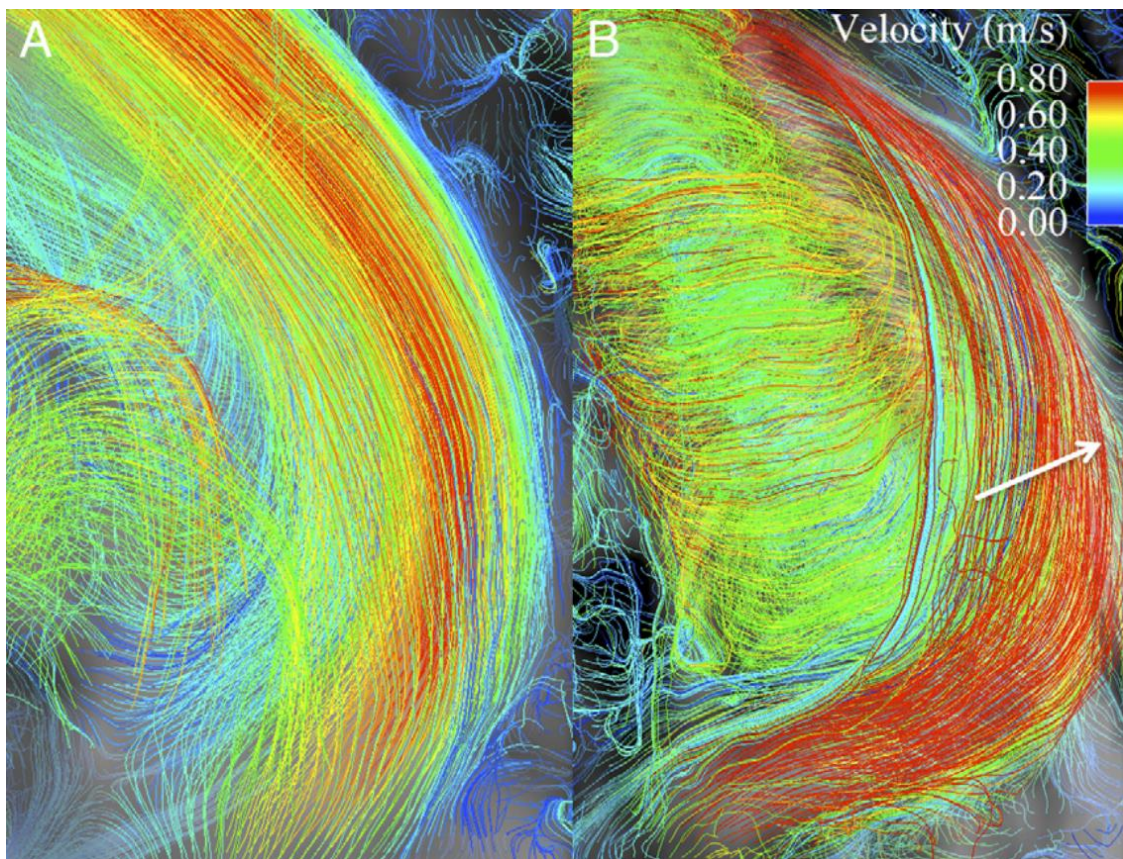


Figura 17. Streamlines en pico sistólico en la aorta ascendente en dos sujetos con VAB A y B. Se observa flujo helicoidal en ambos casos, más marcado en caso B (imagen obtenida de Hope et al.⁹⁸)

Varios estudios de RMN 4D han demostrado que la presencia de patrones de flujo en forma de vórtices en las cavidades cardíacas^{115 116} en la aorta torácica⁸¹ y en la arteria pulmonar¹¹⁷ son fisiológicos, pero también se han asociado a diferentes patologías, tales como el aneurisma de la aorta ascendente¹¹⁸⁻¹²⁰, la hipertensión pulmonar¹²¹, la VAB⁵⁶ y las cardiopatías congénitas¹²².

El primer intento de cuantificar el flujo helicoidal lo realizaron Hope *et al.*¹¹⁹ utilizando una aproximación visual. Se cuantificaron el número de vórtices, inicio, fin, ángulo y tamaño. Sin embargo, la subjetividad de los mismos lo hacía incompatible con su aplicación clínica. Otro método más objetivo denominado “Índice del flujo helicoidal” fue propuesto en base a los “*pathlines*”¹²³. Dicho método se basa en el cálculo de la helicidad de cada *pathline*, y para obtener una medida global de la helicidad se realiza el cálculo de la media de todos los *pathlines* observados. Sin embargo, los *pathlines* pueden no representar todo el lumen aórtico y su cuantificación en la diástole puede ser difícil. Otros autores también han propuesto otros métodos semi-automáticos^{117 124}, entre los que destaca el método propuesto por Von Spiczak *et al.*¹²⁵, el cual se basa en el término “**Vorticidad**” $\vec{\omega}$ definido como la curva de la velocidad de un campo vectorial \vec{v} ¹²⁶.

$$\vec{\omega} = \nabla \vec{v}$$

$$\nabla \vec{v} = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right) (v_x, v_y, v_z) = \left(\frac{\partial v_z}{\partial y} - \frac{\partial v_y}{\partial z}, \frac{\partial v_x}{\partial z} - \frac{\partial v_z}{\partial x}, \frac{\partial v_y}{\partial x} - \frac{\partial v_x}{\partial y} \right).$$

Así, se obtiene un vector de vorticidad en cada punto del campo vectorial. Esto nos describe la tendencia de un elemento de un fluido a girar sobre su mismo eje (figura 15 A). Además, la vorticidad nos da información de la forma global del vortex (con su valor máximo en el centro del vortex), debido al perfil tangencial de la velocidad en el interior del mismo y su primera derivada (Ecuación de Lamb-Oseen) (figura 15B). El trabajo de Von Spiczak *et al.*¹²⁵ permite mediante un método semi-automático cuantificar de manera objetiva la vorticidad.

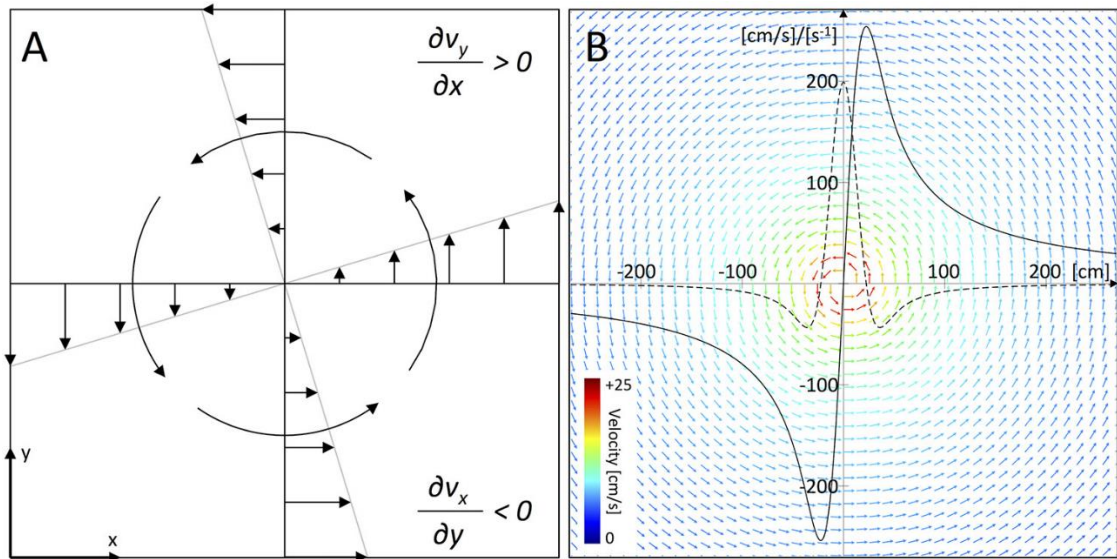


Figura 18. Se define la vorticidad en un campo vectorial como la tendencia de un elemento de un fluido a girar sobre su mismo eje (A:figura obtenida de Von Spiczak et al ¹²⁵); Aproximación teórica de un vórtex planar definido por la Ecuación de Lamb-Oseen (B :figura obtenida de Majda et al. ¹²⁶)

5.5.2.3.2.3.-Estrés de cizallamiento de la pared aórtica o “Wall Shear Stress”

El estrés de cizallamiento de la pared aórtica o “*Wall Shear Stress*” (WSS) representa la fuerza tangencial que se ejerce en la capa más interna de la pared aórtica provocado por la proximidad del flujo. La velocidad del flujo a través de un vaso no es idéntica en cada uno de sus puntos¹²⁷, siendo máxima en su centro con la subsiguiente disminución de la misma a medida que se va acercando a las paredes del vaso. El gradiente de velocidad que existe en una misma sección del vaso es consecuencia de las fuerzas de fricción que se ejercen entre la capa más interna del vaso y la zona más periférica del torrente sanguíneo (figura 19).

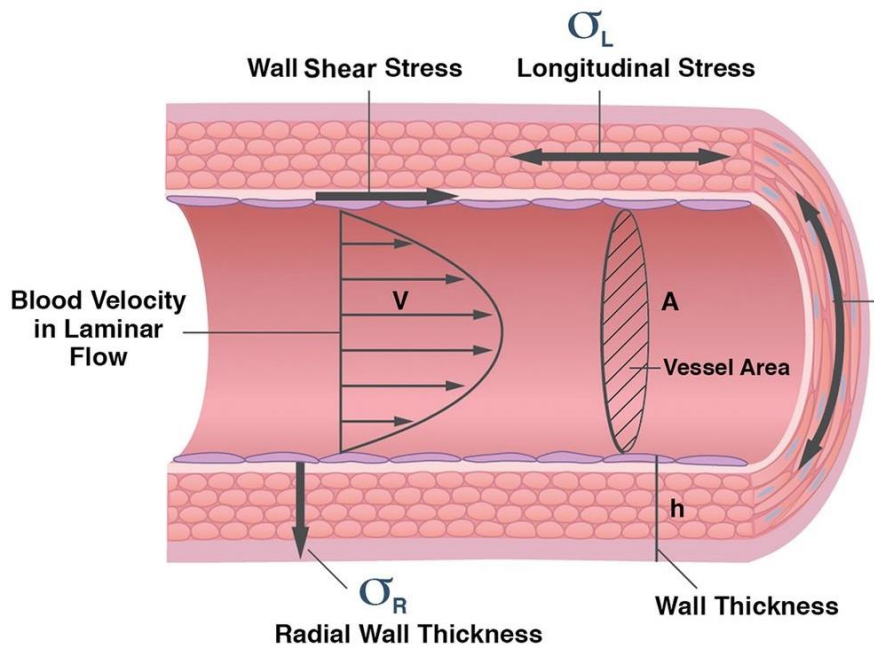


Figura 19. Esquema de la sección de un vaso ilustrando flujo sanguíneo y el Wall Shear Stress (figura obtenida de Lamy et al. ¹²⁸)

Estas fuerzas de fricción surgen de la propiedad de viscosidad del fluido. Así, el WSS es el resultado del producto de la viscosidad del fluido y el gradiente espacial de velocidad perpendicular a la pared del vaso y su unidad de medición. Existen varios métodos que permiten calcular el WSS, si bien actualmente no existe un consenso sobre la técnica más adecuada para calcular este parámetro basándonos en un fluido no Newtoniano, como es el flujo sanguíneo. En primer lugar, se encuentra el método 2D basado en la ecuación de Poiseuille (figura 20), donde μ es la viscosidad de la sangre, Q es el flujo y r el radio del segmento del vaso ¹²⁹.

$$WSS = \frac{4\mu Q}{\pi r^3}$$

El método *Poiseuille* solo tiene en cuenta los parámetros de la fórmula mencionada y tiene la ventaja de que se aplica en ámbito 2D, pero no tiene en cuenta las asimetrías del perfil de la velocidad. Oshinski et al. fueron los primeros en calcular el WSS utilizando un ajuste lineal¹³⁰.

En segundo lugar, se encuentra el método 3D que permite el análisis de flujos geométricos complejos con velocidades en los 3 ejes del espacio. Köhler et al. fueron los primeros en aplicar un polinomio de quinto orden para ajustar un método para el cálculo del WSS en un modelo *ex vivo*¹³¹. La visualización del WSS con los métodos 3D permite una aproximación más intuitiva sobre reconstrucciones tridimensionales (figura 20).

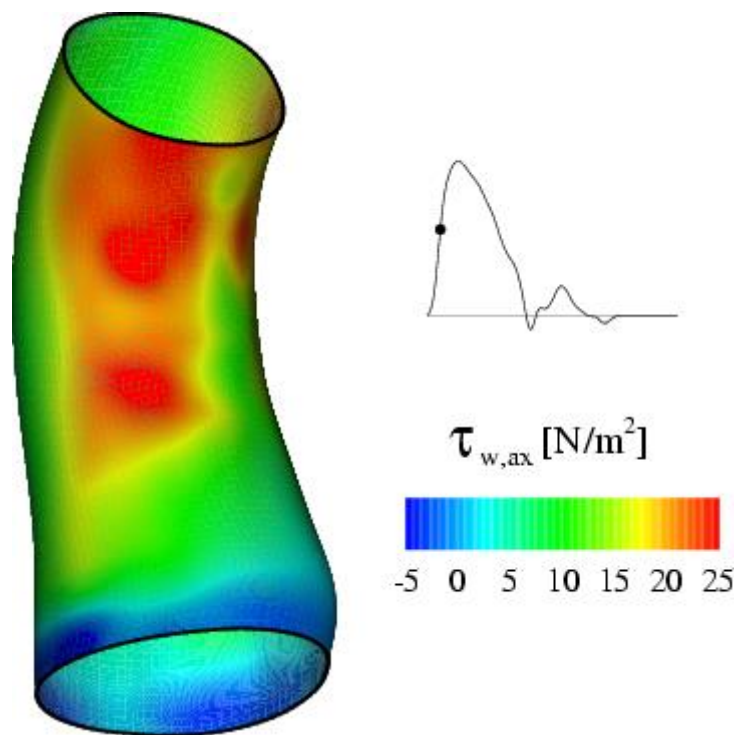


Figura 20. Reconstrucción tridimensional de la aorta ascendente con representación gráfica del WSS con código de colores (figura obtenida de Leuprecht et al.¹³²)

6.-HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA

6.1-Histología

La pared aórtica está formada por tres capas: íntima, media y adventicia (figura 21). La *íntima* es la capa más interna, en contacto con la luz vascular, y está constituida por el endotelio. Éste es un epitelio formado por una monocapa de células escamosas de forma poligonal, cuyo eje mayor se orienta longitudinalmente¹³³.

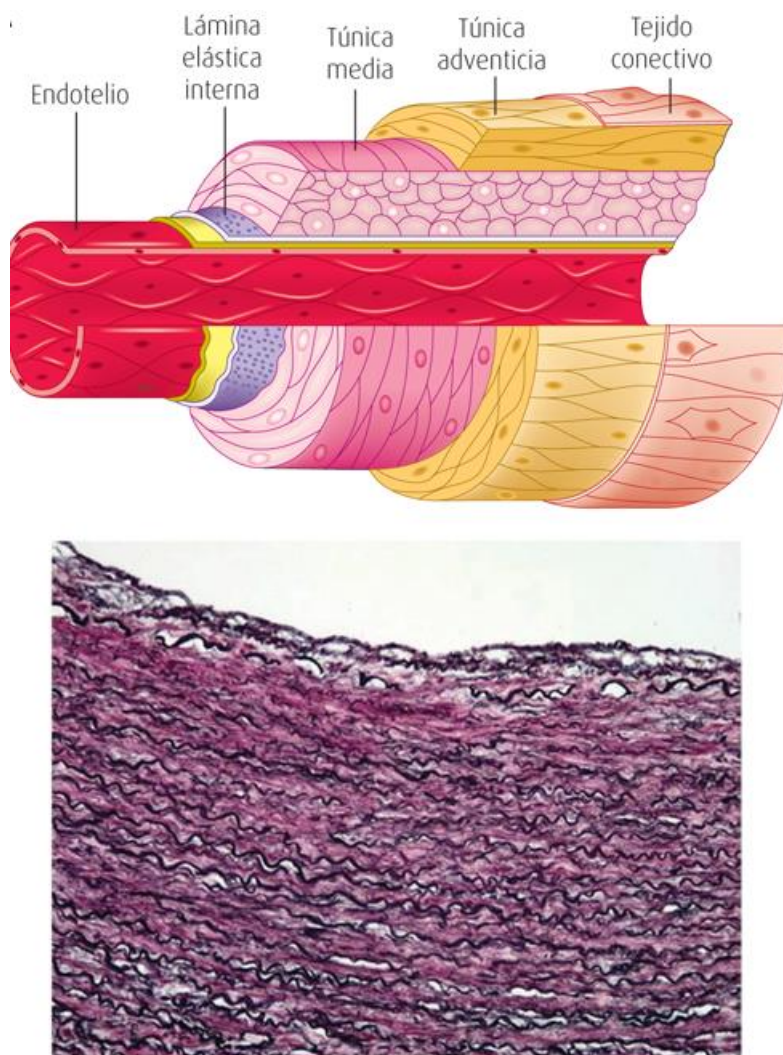


Figura 21. Representación gráfica de la estructura normal de la pared aórtica (parte superior). Muestra histológica de la pared aórtica donde se pueden observar las distintas capas que la constituyen (figura obtenida de Saavedra et al. ¹³⁴)

La capa *media* es el principal elemento de la pared aórtica. Está comprendida entre las láminas elástica interna y externa y tiene una estructura laminar concéntrica¹³³. En condiciones normales, las células presentes en la capa media son las células musculares lisas encargadas de la síntesis de todos los elementos de la matriz extracelular (colágeno y la elastina), la cual confiere las propiedades mecánicas de la aorta. Funcionalmente la capa media se organiza en forma de *unidades lamelares*¹³³. Cada una de estas unidades está constituida por una lámina de elastina concéntrica, elementos celulares y el espacio extracelular. La composición de la capa media varía a lo largo de toda la aorta, de forma que el contenido en elastina (y el número de láminas elásticas) es mayor en la aorta ascendente y va disminuyendo progresivamente conforme nos alejamos de la raíz aórtica¹³⁵.

La *adventicia* es la capa más externa de la pared aórtica constituida por tejido fibroso laxo que se continúa con el tejido conectivo perivasculare¹³³. En su espesor se encuentran fibroblastos y algunas células musculares lisas, así como algunas fibras elásticas aisladas. Las fibras de colágeno de la adventicia se disponen longitudinalmente. Esta capa contiene además los *vasa vasorum* y pequeñas terminaciones nerviosas conocidas como *vasa nervorum*¹³³.

6.2-Histopatología

Como consecuencia del envejecimiento fisiológico, la aorta experimenta marcados cambios. A nivel macroscópico la aorta se dilata y se hace más tortuosa. Las alteraciones que se producen tanto a nivel microscópico como macroscópico tienen como consecuencia la disminución de la distensibilidad¹³⁶. Los cambios microscópicos secundarios al envejecimiento se objetivan tanto a nivel de la capa íntima como a nivel de la capa media. En la histopatología de los aneurismas de la aorta ascendente hay una serie de

cambios que se producen a nivel de la capa media, que además pueden observarse como parte del envejecimiento de la aorta. Dichos cambios afectan a todos sus elementos constituyentes: componente celular, fibras elásticas y colágeno. Las alteraciones histopatológicas más observados en la dilatación aórtica son:

a) Necrosis quística de la media (degeneración mucoide)

Se define como la acumulación de material basófilo de aspecto quístico sin una pared verdadera, que constituye vacíos estructurales que se rellenan de sustancia fundamental (condroitín sulfato). Éstos aparecen como consecuencia de la degeneración y fragmentación de los distintos elementos de la capa media (figura 21)¹³⁷.

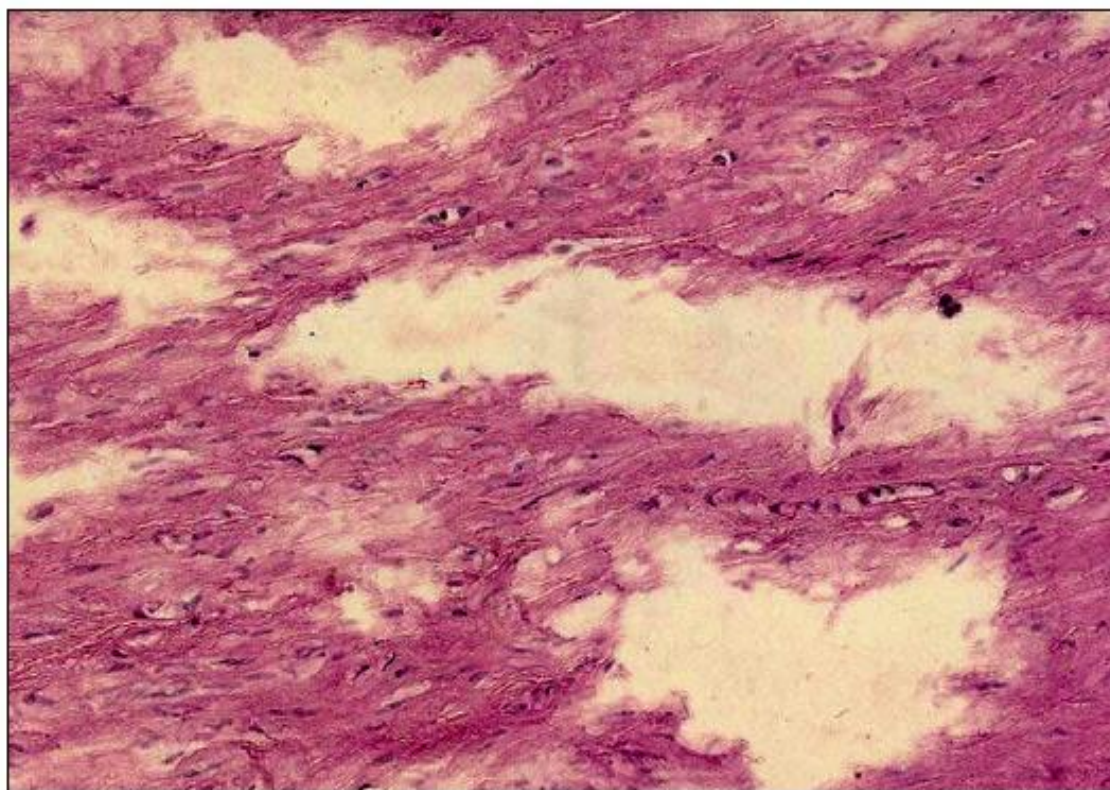


Figura 21. Detalle histológico que muestra áreas de degeneración quística de la capa media (Hematoxilina-eosina, 40x)(imagen obtenida de Rizzo et al.²¹)

b) Fragmentación de las fibras elásticas

La concentración de fibras de elastina en la aorta ascendente disminuye con la edad, así como el número de pacientes que desarrollan dilatación aórtica. La pérdida de éstas se produce a expensas del aumento de otros componentes de la capa media¹³⁸. Como consecuencia, se produce el detrimento de la estabilidad de las fibras elásticas que favorece su fragmentación (figura 22)¹³⁸.

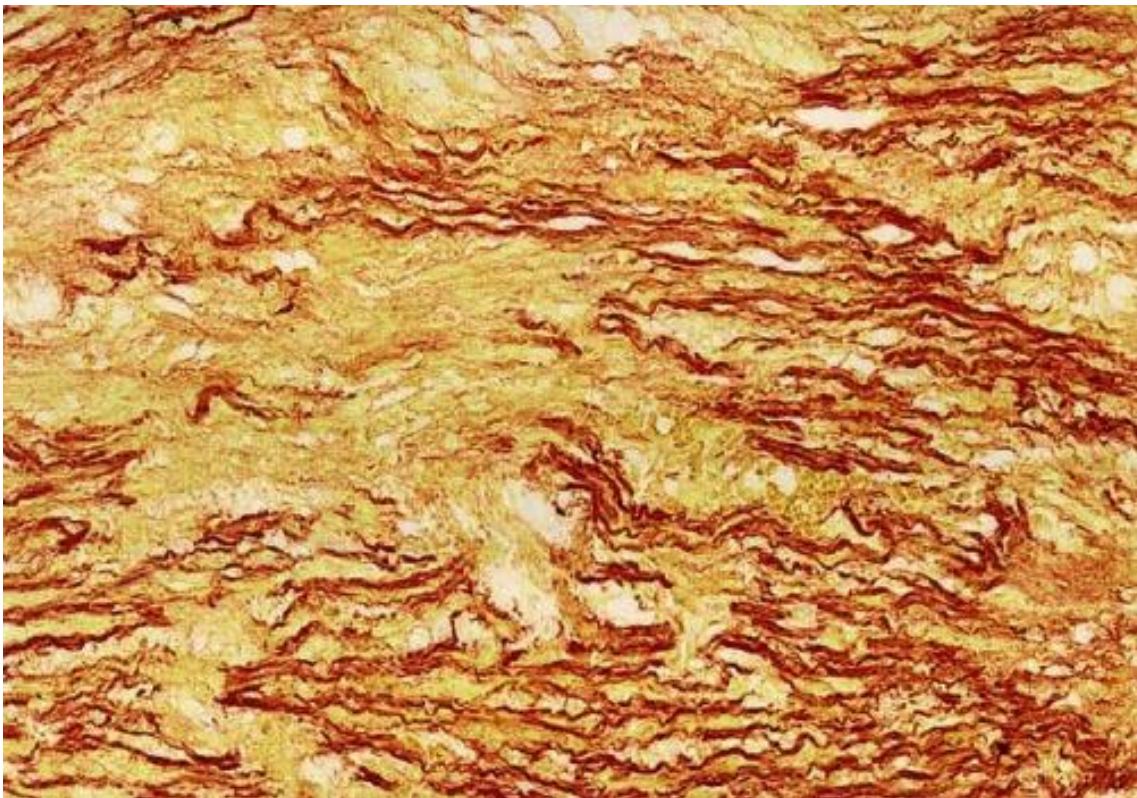


Figura 22. Fragmentación de las fibras elásticas en la capa media (tinción con Orceína, 60x) (imagen obtenida de Rizzo et al.²¹)

c) Fibrosis

Se denomina fibrosis al aumento de las fibras de colágeno en un tejido. La fibrosis se produce fundamentalmente a partir de los 45 años y afecta en menor grado que los cambios que se originan en la capa media en pacientes afectados de dilatación aórtica¹³⁷.

7.-Tratamiento médico

El tratamiento médico tiene un valor muy limitado en la patología de los aneurismas torácicos. El control de la hipertensión arterial (HTA) sistémica, cuando está presente, reduce de manera significativa el stress que se produce en la pared aórtica. Sin embargo, no hay una clara correlación entre la presencia de HTA y la tasa de crecimiento de los aneurismas torácicos¹³⁹.

En el caso de la disección crónica tipo A, la HTA se considera un factor de riesgo para la dilatación aórtica y para la reintervención. El uso de beta bloqueantes disminuye la progresión de la dilatación aórtica en pacientes afectados de síndrome de Marfan, y podría disminuir la progresión de la dilatación en pacientes con disección aórtica crónica en ausencia de este síndrome^{140 141}.

El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IEACs) es otro fármaco que ha demostrado la ralentización de la progresión de la dilatación aórtica en pacientes con síndrome de Marfan^{142 143}. En el caso de las estatinas, aunque sí han demostrado la disminución de la mortalidad a largo plazo en pacientes con aneurisma de aorta abdominal, no han demostrado su beneficio en el caso de los aneurismas torácicos¹⁴⁴. Por otra parte, no existe evidencia de ensayos clínicos que hayan confirmado que el abandono del consumo tabáquico modifique la progresión de la dilatación aórtica.

8.-Indicación quirúrgica

La indicación del tratamiento quirúrgico de los aneurismas torácicos se basa fundamentalmente en el tamaño, velocidad de crecimiento y la sintomatología. La historia natural publicada por Elefteriades² marcó unas recomendaciones para la cirugía electiva de la aorta ascendente de 55 mm, y de 65 mm en la aorta torácica descendente, en pacientes no afectados de síndrome de Marfan u otros síndromes familiares.

Estas recomendaciones se basan en la incidencia de complicaciones (rotura o disección aórtica) secundarias a esta patología que crecen exponencialmente al alcanzar diámetros aórticos superiores a 60 mm en aorta ascendente, siendo su incidencia del 31%. En el caso de la aorta torácica descendente, el riesgo de complicación aórtica llega al 43% cuando se alcanzan los 70 mm².

Desde la publicación de Elefteriades, los puntos de corte para la recomendación de cirugía electiva han ido variando a lo largo del tiempo.

Posiblemente, la mayor controversia en cuanto a la indicación de sustitución de aorta ascendente es la que afecta a los portadores de una VAB. Esto se refleja en el cambio del punto de corte en el que las guías clínicas han establecido la recomendación de sustitución de aorta ascendente a lo largo de los últimos años.

En la tabla 4 se reflejan los distintos puntos de corte en función de los cuales se recomienda la cirugía electiva de sustitución de aorta ascendente en pacientes portadores de VAB sustraídos de las guías clínicas tanto europeas como americanas de la última década.

TABLA 4. RECOMENDACIONES SOBRE LA CIRUGÍA DE SUSTITUCIÓN DE AORTA ASCENDENTE EN PACIENTES CON VAB				
SOCIEDAD CIENTÍFICA	AÑO	UMBRAL PARA CIRUGÍA PROFILÁCTICA	RECOMEN-DACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
ESC/EACTS Valvular Heart Disease	2007 ¹⁴⁵	≥ 50 mm	IIa	C
	2012 ¹⁴⁶	≥ 55 mm	IIa	C
		≥ 50 mm con FR adicional* ≥ 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	IIa IIa	C C
ESC Aortic Disease	2014 ¹⁴⁷	≥ 55 mm	IIa	C
		≥ 50 mm con FR adicional**	IIa	C
		> 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	IIa	C
ACC/AHA Valvular Heart Disease	2008 ¹⁴⁸	> 50 mm > 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I I	C C C
	2014 ¹⁴⁹	≥ 55 mm ≥ 50 mm con FR adicional*** > 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I IIa IIa	B C C
ACC/AHA/AAT S/STS Thoracic Aortic Disease	2010 ¹⁵⁰	> 40-50 mm	I	C
		> 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I	C C
STS Aortic Valve/Ascending Aorta	2013 ¹⁵¹	> 50 mm	I	B
		> 45 mm con historia familiar de disección.	I	B
ACC/AHA Guidelines Clarification	2016 ¹⁵²	≥ 55 mm > 50 mm con FR*** > 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I IIa IIa	B B C

Tabla 4. En la siguiente tabla se reflejan los distintos puntos de corte por los cuales se recomienda la cirugía electiva de sustitución de aorta ascendente en pacientes portadores de VAB sustraídos de las guía clínicas tanto europeas como americanas.

*: Coartación de aorta, hipertensión arterial, historia familiar de disección o progresión rápida (> 2 mm/año en mediciones consecutivas, en el mismo segmento y con la misma técnica).

** : Los mismos que los recogidos en *, salvo porque se considera rápida progresión un aumento > 3 mm/año.

***: Historia familiar de disección aórtica o rápida progresión (> 5 mm/año)

ESC: European Society of Cardiology; EACTS: European Association of Cardiothoracic Surgery; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; AATS: American Association of thoracic Surgery; STS: Society of Thoracic Surge

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral es que las alteraciones reológicas secundarias a la valvulopatía aórtica son suficientes para inducir una dilatación importante de la aorta ascendente. Para demostrar esta hipótesis desarrollamos un modelo de animal grande (cerdo) de estenosis aórtica supravalvular asimétrica seguido mediante resonancia magnética y posterior análisis de la composición de la pared de aorta.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar los factores predictores de dilatación aórtica en un modelo *in vivo* de animal grande de estenosis aórtica supravalvular asimétrica, con seguimiento longitudinal de imagen avanzada.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Desarrollar un modelo *ex vivo* de estenosis aórtica asimétrica.
- 2- Desarrollar un modelo *in vivo* de estenosis aórtica supravalvular asimétrica.
- 3- Analizar los cambios histopatológicos producidos en la aorta ascendente de un modelo *in vivo* de estenosis aórtica supravalvular asimétrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los experimentos de la presente tesis doctoral han sido realizados en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, en el Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, y bajo la supervisión del Dr. Borja Ibáñez Cabeza, Director Del Departamento de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III.

En relación con la experimentación animal incluida en esta Tesis Doctoral, se han respetado las normas de la *directiva 2010/63/UE del Parlamento y del Consejo Europeo, de 22 de Septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos*, y al *Real Decreto 53/2013, sobre la protección de los animales utilizados para experimentación*. El diseño del estudio en animales, se ha adherido estrictamente al principio de las 3Rs (Reducción; Refinamiento; Reemplazo), así como a la experiencia en este tipo de modelos.

1.- EXPERIMENTO 1: MODELO *EX VIVO* DE ESTENOSIS AÓRTICA ASIMÉTRICA

Se desarrolló un modelo *ex vivo* que permitirá analizar los efectos reológicos de un *banding* asimétrico sobre una estructura vascular en condiciones no fisiológicas.

1.1.-Descripción de la instalación y componentes del “objeto de prueba” o “phantom” de flujo aórtico

El “phantom” o fantoma de flujo aórtico consta fundamentalmente de un circuito cerrado al que se le interpone un segmento de aorta torácica descendente. El siguiente esquema ilustra cada uno de los componentes del circuito (figura 23).

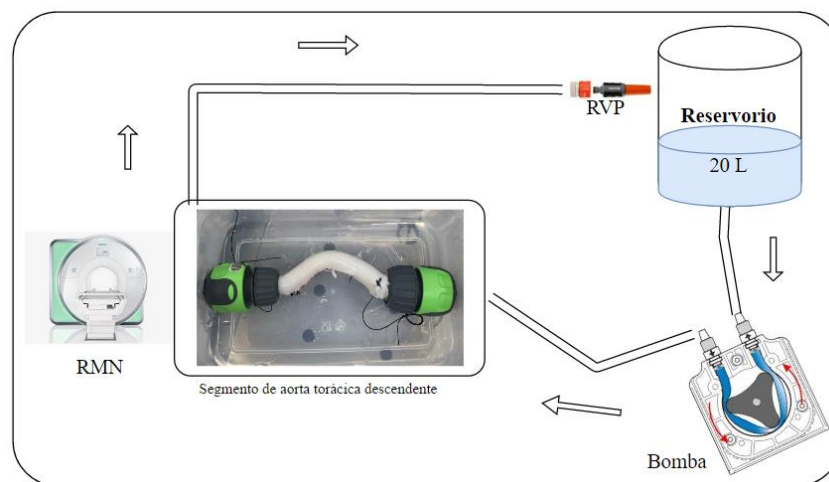


Figura 23. Esquema del circuito del modelo “ex vivo”; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; RVP: Resistencia vascular periférica (figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

El circuito está compuesto por los siguientes componentes:

- 1- Una bomba peristáltica de alta precisión (*Cole-Parmer Masterflex L/S modelo 77202-60*), la cual proporciona un flujo continuo de hasta 2200ml/min.
- 2- Un reservorio de 20 l de capacidad
- 3- Un segmento de aorta torácica descendente

- 4- Un regulador de flujo en el terminal del circuito que actúa simulando la resistencia vascular periférica (RVP)
- 5- Tubos de Poliuretano (PU) y conexiones de Policloruro de Vinilo (PVC) que interconectan y aseguran la hermeticidad del circuito

Se utilizó agua destilada para rellenar el reservorio y 10 ml de contraste (DOTAREM 0,5 mmol/ml). Un monitor de presión invasiva nos permitió determinar el número de revoluciones por minuto de la bomba y la regulación del caudal (RVP) de salida del circuito, parámetros específicos para así obtener una presión del circuito de 100 mmHg.

1.2.-Segmentos de aorta torácica y *bandings* asimétricos

Segmentos aórticos

Se obtuvieron 3 segmentos de aorta torácica (figura 24) de 3 cerdos distintos de raza *Large White* de 75 Kg. Los segmentos se prepararon mediante la disección y ligadura de las distintas ramas intercostales por medio de suturas de seda trenzada 3-0 y de polipropileno de 4-0 para asegurar la hermeticidad del segmento a utilizar.



Figura 24. 3 segmentos de aorta torácica descendente de 3 animales distintos (fotografía original tesis doctoral Ayaon et al.)

Preparación de un “banding” asimétrico

Para la confección de una estenosis aórtica asimétrica se realizó un “banding” con una cinta de “Dacrón” de 2 cm de ancho. Una vez obtenida la medición del perímetro aórtico, este se redujo un 30% del diámetro original con el circuito presurizado. La reducción y fijación del *banding* se efectuó con 3 puntos de polipropileno de 4-0 (figura 25E) y en un mismo sector de la circunferencia aórtica. En la figura 25 A, B y C se puede constatar que el orificio originado por este *banding* no es un orificio circunferencial sino ovoideo, con deformidad de una de las semicircunferencias coincidente con la fijación del *banding*.

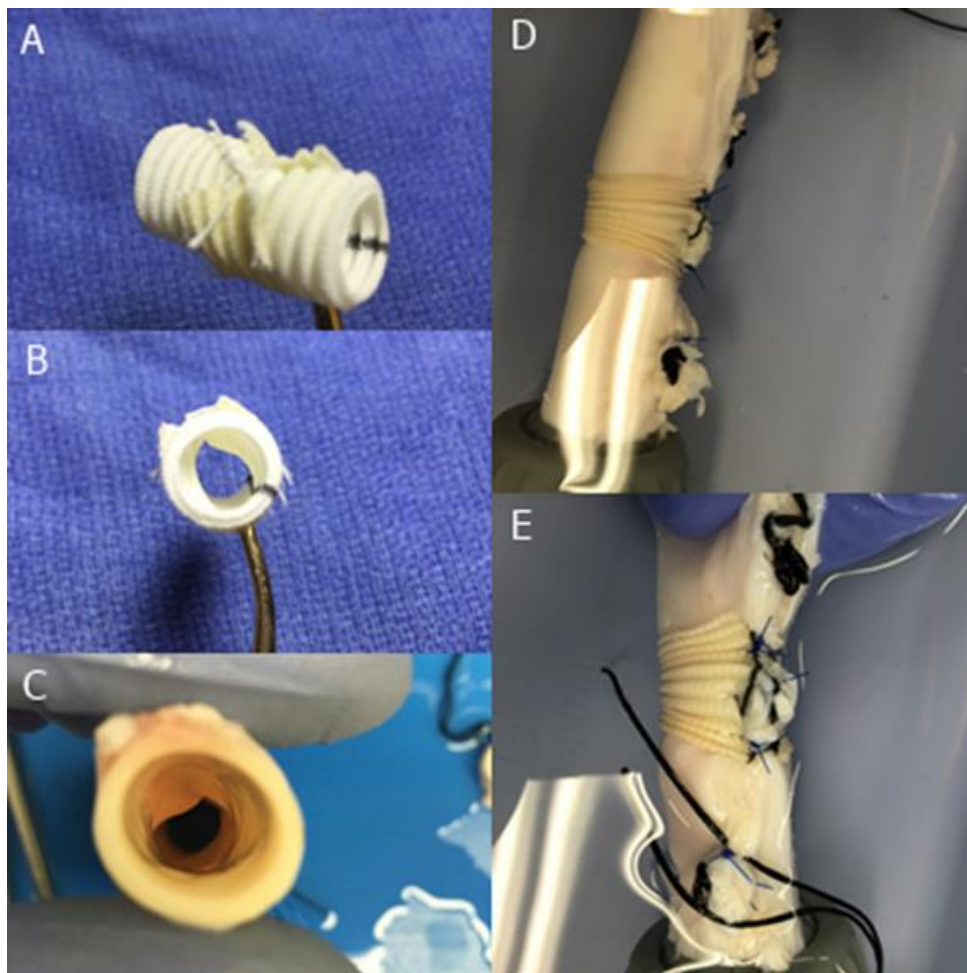


Figura 25. A) *Banding* esquemático realizado sobre tubo de Dacrón de 8mm; B) Imagen trasversal que muestra la forma ovoidea del *banding* realizado sobre tubo de Dacrón de 8 mm; C) Imagen trasversal de la aorta torácica a nivel del *banding* realizado; D&E) Visión anterior e inferior del *banding* realizado en el modelo ex vivo (fotografías originales tesis doctoral Ayaon et al.)

1.3.-Protocolo RMN

Se efectuaron adquisiciones de 3 segmentos de aorta a los cuales no se les realizó ningún *banding* asimétrico (*Phantom control A, B y C*). Posteriormente, se realizó un *banding* asimétrico con una reducción del 30% del diámetro a los 3 segmentos de aorta de diferentes animales. Estos segmentos se interpusieron en el circuito descrito (*banding A, banding B y banding C*). Una vez estabilizadas las condiciones hemodinámicas descritas, se procedió a la adquisición de las imágenes de RMN.

Para el experimento 1 se utilizó un equipo de RMN Philips de 3 Teslas *Acheieva TX* (*Philips Medical Systems, Best, Netherlands*) con una bobina multifase de 32 canales.

Se aplicó el siguiente protocolo para la secuencia CF 3D que nos permitirá realizar mediciones tanto cuantitativas como cualitativas:

La secuencia CF 3D nos permitirá un estudio de las velocidades en los 3 ejes. La cobertura de la matriz volumétrica fue 240 x 240 x 45 mm³, con una resolución espacial de adquisición de 1 x 1 x 1 mm³ con 45 cortes y reconstruida a 1 x 1 x 1 mm³. Un simulador de electrocardiograma permitirá la adquisición retrospectiva a una velocidad de 300 lpm. La resolución temporal fue de 10 fases de 19 ms. El tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE) fueron 5.1 y 3.3 ms, respectivamente. El tiempo de escaneado total varió entre 762 y 854 s.

1.4.-Análisis de datos de RMN

La secuencia de CF 3D nos permitió el análisis de datos tanto de manera cualitativa como cuantitativa. Para ello se utilizó un software comercial "Gtflow 3.0.13" (*Gyrotools LLC, Zurich*).

Análisis cuantitativo

Esta secuencia nos permite elegir un corte en la localización deseada y a continuación obtener los datos de velocidad máxima y gradiente medio en mmHg (*Ecuación modificada de Bernoulli*). Con el *software Gtflow 3.0.13* podremos, a través de un método automático, calcular la vorticidad máxima, mínima y media del ROI seleccionado mediante el método propuesto por Von Spiczak *et al.*¹²⁵. Utilizando la secuencia CF 3D adquirida, se realizaron cortes a una distancia fija de 2 cm pre y postbanding en cada una de los segmentos de aorta para obtener los parámetros mencionados (figura 26). En el caso de las aortas control, se realizaron dos cortes antes y después del mismo lugar donde posteriormente se localizarían los *bandings*.

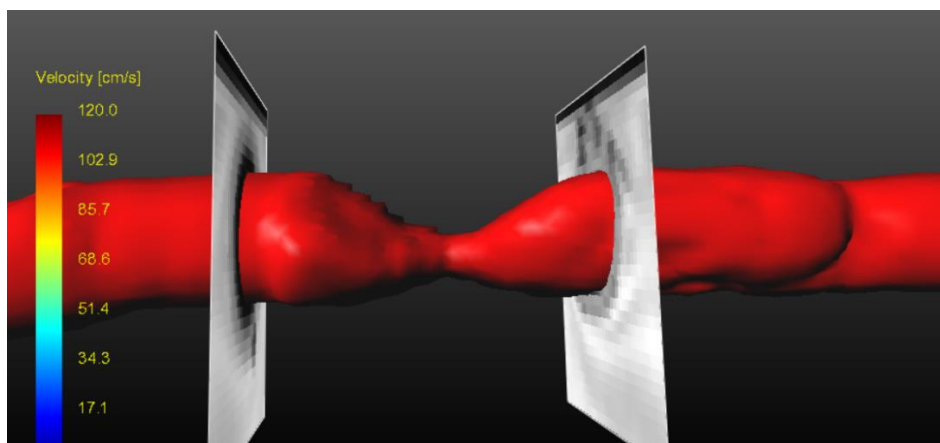


Figura 25. Esquema de una modelo ex vivo de aorta con banding y la localización de los cortes donde se realizaron las mediciones cuantitativas (figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

Análisis cualitativo

Con el *software Gtflow 3.0.13* se realizaron reconstrucciones tridimensionales del segmento de aorta torácica interpuesto en el circuito con el objeto de analizar, de manera cualitativa mediante “Streamlines”, las características del flujo y calificarlo de flujo laminar o flujo helicoidal tanto antes como después de la localización del *banding*.

1.5.-Reproducibilidad

Con el fin de valorar la reproducibilidad del modelo *ex vivo*, se realizó una segunda adquisición y consecuente medición tras desmantelar y montar el circuito 3 semanas después del primer experimento (segunda medición 2). Se acondicionaron los mismos parámetros de presión del circuito y el mismo grado de estenosis del *banding* que en el experimento inicial. La reproducibilidad se evaluó en los dos modelos: en el modelo *phantom control 1* y en el *banding 1*. Se compararon los cambios entre la primera y segunda medición.

2.-EXPERIMENTO 2: MODELO *IN VIVO* DE ESTENOSIS

AÓRTICA ASIMÉTRICA

Con el objetivo de confirmar los hallazgos del modelo *ex vivo* se desarrolló un modelo *in vivo*, aplicando el mismo tipo de *banding* asimétrico que en el experimento 1 (sección 1.2 de este apartado), pero bajo unas condiciones reológicas totalmente fisiológicas.

2.1.-Diseño del estudio

Se utilizaron para este experimento 5 cerdos de raza *Large White* a los que se realizó el *banding* descrito en el experimento 1 (sección 1.2 de este apartado), restrictivo, asimétrico y supravalvular en la aorta ascendente. Se llevó a cabo un estudio de RMN con la secuencia CF 4D, previa realización del *banding*, y otro estudio al cabo de un periodo de 10 días con el objeto de permitir una recuperación del animal tras el procedimiento quirúrgico y, a su vez, reducir los artefactos postquirúrgicos en la adquisición de las imágenes. De este modo, los cambios reológicos inmediatos producidos por el *banding* asimétrico en la aorta ascendente se verán reflejados y podrán ser analizados.

En la presente tesis doctoral se han respetado las normas de la directiva 2010/63/UE del Parlamento y del Consejo Europeo del 22 de Septiembre de 2010 relativas a la protección de los animales utilizados para fines científicos, así como el Real Decreto 53/2013 sobre la protección de los animales utilizados para experimentación. El diseño del estudio fue aprobado por los comités éticos correspondientes al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

2.2.-Procedimiento quirúrgico

Se efectuó un *banding* provocando una estenosis supra valvular (descrito en el experimento 1, sección 1.2 de este apartado) a cerdos de raza *Large White* de 4 semanas de edad (peso entre 10-14 kg). La sedación fue inducida mediante la administración intramuscular de ketamina(20mg/kg), xylacina (2 mg/kg) y midazolán (0,5mg/kg), siendo mantenida posteriormente con sevoflorane. Una perfusión continua de fentanilo fue utilizada como analgésico durante el procedimiento quirúrgico. Se aseguró la vía aérea mediante la intubación orotraqueal, al tiempo que se mantenía el soporte respiratorio con ventilación mecánica. El acceso se logró mediante una toracotomía lateral derecha a través del 4º espacio intercostal. Tras la apertura del pericardio y exposición de las estructuras vasculares, se realizó una medición directa del perímetro aórtico y se provocó una estenosis con una banda de dacrón de 10 mm de ancho, con lo que se redujo el diámetro aórtico al 70% de su tamaño original. Esta banda se fijó en la cara anterior y adventicial de la aorta ascendente a 3 cm por encima del anillo valvular mediante un punto de polipropileno de 4-0. En ningún caso esta estenosis provocó un frémito palpable. Este *banding* sigue los mismos principios del *banding* asimétrico descrito en el el experimento 1 (sección 1.2 de este apartado). No se procedió al cierre de la apertura pericárdica. Se cerró el espacio intercostal, así como el plano muscular, tejido celular subcutáneo y piel. Previa recuperación de la anestesia, se administró buprenorfina (0,01 mg/kg) al animal por vía intramuscular como analgesia postoperatoria.

2.3.-Protocolo RMN

Se realizaron dos adquisiciones de RMN, una inmediatamente anterior a la realización de la estenosis supra valvular asimétrica, y otra a los 10 días siguientes al procedimiento

quirúrgico. Los animales fueron anestesiados con una inyección intramuscular de quetamina, xilacina y midazolán, utilizando las dosis descritas previamente y manteniendo la sedación con una perfusión intravenosa de midazolán(0,2mg/kg/h). Todos los estudios fueron adquiridos con un equipo *Philips 3-Teslas Achieva TX* (*Philips Medical System, Best, Netherlands*) con una bobina multifase de 32 canales.

La aplicación del protocolo siguiente para adquirir la secuencia CF 3D nos permitirá realizar mediciones tanto cuantitativas como cualitativas del flujo aórtico:

Con la secuencia CF 3D examinaremos las velocidades en los 3 ejes en el volumen tridimensional adquirido. La cobertura de la matriz volumétrica fue de 280 x 280 x 40 mm³, con una resolución espacial de adquisición de 2 x 2 x 4 mm³ con 45 cortes y reconstruida a 0.88 x 0.88 x 2 mm³. La adquisición fue sincronizada con el electrocardiograma para permitir una adquisición retrospectiva en un volumen 3D sagital oblicuo de la aorta ascendente, arco y aorta descendente. La secuencia de adquisición se basó en una secuencia TFE (Turbo Field Echo) degradado con un TR/TE 3.9 ms/2.3 s, un ángulo de inclinación del vector o *flip angle* (FA) de 10° y un factor de TFE de 3. La resolución temporal fue de 20 fases de 66 ms. Las 3 direcciones de codificación de velocidad se aplicaron a los 3 ejes FH (foot-to-head), LR (left-to-right) y AP (anterior-to-posterior), con una velocidad de codificación de 200 cm/s. Las imágenes 3D fueron adquiridas con un “*SENSE factor*” de 1.6 en la dirección AP. El tiempo de escaneo total varió entre de 282 y 375s.

2.4.-Análisis de datos de RMN

Para el análisis de los datos reológicos tanto cuantitativos como cualitativos se utilizó la secuencia de CF 3D con software “Gtflow 3.0.13”(Gyrotools LLC, Zurich).

Análisis cuantitativo

Esta secuencia nos permite elegir un corte en la localización deseada y a continuación obtener los datos de velocidad máxima y gradiente medio (mmHg) calculados ambos con la *Ecuación modificada de Bernoulli*. Con el software *Gtflow 3.0.13* podremos calcular, a través de un método automático, la vorticidad máxima, mínima y media del ROI seleccionado mediante el método propuesto por Von Spiczak *et al.*¹²⁵. Utilizando la secuencia CF 3D adquirida, se realizaron 2 cortes, uno a 5 mm previo al *banding* aórtico y otro a la altura del tronco braquicefálico derecho, para obtener los parámetros mencionados (figura 26). Los estudios de resonancia realizados antes del procedimiento quirúrgico se utilizaron como grupo control sobre los mismos sujetos.

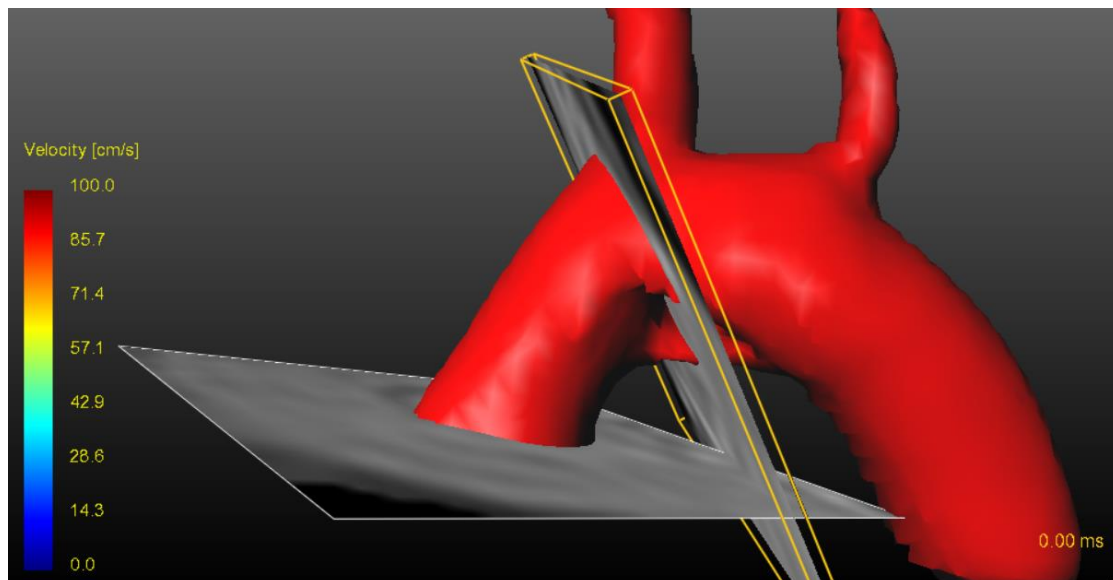


Figura 26. Localización de los cortes ortogonales donde se realizaron las medidas cuantitativas de los parámetros reológicos del experimento 2(figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

Análisis cualitativo

Con el *software Gtflow* 3.0.13 se realizaron reconstrucciones tridimensionales de la aorta torácica ascendente, troncos supraaórticos y aorta torácica descendente con el fin de analizar la presencia de una estenosis asimétrica que genere un flujo helicoidal al final de la aorta ascendente, utilizando como referencia el tronco braquiocefálico derecho. Para ello utilizaremos los “Streamlines” y compararemos el estudio previo realizado antes del procedimiento quirúrgico con el estudio realizado en los primeros 10 días.

3.-EXPERIMENTO 3: MODELO *IN VIVO* DE ANEURISMA DE AORTA ASCENDENTE

Con el objetivo de analizar los factores predictores de dilatación aórtica en un modelo *in vivo* de animal grande de estenosis aórtica asimétrica, se llevó a cabo un seguimiento con estudios de imagen avanzada de RMN y un análisis histológico al final del seguimiento para estudiar los cambios producidos en la pared aórtica.

3.1.-Diseño del estudio

Para este experimento fueron necesarios 24 cerdos de raza *Large White* que se aleatorizaron (2:1) a un *banding* supra valvular asimétrico (n=16) o a una cirugía de *sham* (n=8). El tamaño muestral fue calculado en base a un estudio piloto previo para establecer el modelo de estenosis aórtica asimétrica con seguimiento longitudinal a las 18 semanas. La media del diámetro aórtico era de 50 ± 20 para los animales con *banding*, y de 33 ± 8 mm para aquellos con cirugía de *sham*. Teniendo en cuenta una potencia del 0.80, un nivel de significación del 0.05 y un ratio de asignación de 2 (*banding vs sham*) se calculó un tamaño muestral de 24 animales (16 *bandings* vs 8 *shams*). Se utilizó un ratio 2:1, ya que la mortalidad esperada era superior (aproximadamente el doble) en el grupo *banding*. Una de las principales ventajas de la raza *Large White* es el rápido crecimiento de estos animales que se traduce en una menor tasa de mortalidad a lo largo del seguimiento, dado que, a medida que se va desarrollando el animal, la estenosis aórtica relativa va aumentando. Se realizó un seguimiento longitudinal de imágenes de RMN a las 6 y 18 semanas del procedimiento de *banding* aórtico. Las mediciones que se realizaron a las 6 semanas se utilizaron como posibles parámetros reológicos predictores de la dilatación aórtica a las 18 semanas.

3.2.-Procedimiento quirúrgico

Se realizó un *banding* provocando una estenosis supra valvular mediante el procedimiento descrito en el experimento 1, sección 1.2 de este apartado, a cerdos de raza *Large White* de 4 semanas de edad (peso entre 10-14 kg). La sedación fue inducida mediante la administración intramuscular de ketamina(20mg/kg), xylacina (2 mg/kg) y midazolán (0,5mg/kg), y a continuación mantenida con sevoflorane. Una perfusión continua de fentanilo fue utilizada como analgésico durante el procedimiento quirúrgico. Se administró una dosis única de cefuroxima al inicio de la cirugía como profilaxis antibiótica. Se aseguró la vía aérea mediante intubación orotraqueal, manteniendo el soporte respiratorio con ventilación mecánica. El acceso se realizó mediante una toracotomía lateral derecha a través del 4º espacio intercostal. Tras apertura del pericardio y exposición de las estructuras vasculares, se efectuó una medición directa del perímetro aórtico y se realizó una estenosis con una banda de dacron de 10 mm de ancho, reduciendo el diámetro aórtico al 70% de su tamaño original. Esta banda se fijó en la cara anterior y adventicial de la aorta ascendente, 3 cm por encima del anillo valvular, mediante un punto de polipropileno de 4-0. En ningún caso esta estenosis provocó un frémito palpable. Este *banding* sigue los mismos principios del *banding* asimétrico descrito en el experimento 1, sección 1.2 de este apartado. En el caso del grupo control o *sham* se realizó el mismo procedimiento excluyendo la aplicación de la banda de dacrón. No se procedió al cierre de la apertura pericárdica. Se cerró el espacio intercostal, así como el plano muscular, tejido celular subcutáneo y la piel. Previa recuperación de la anestesia se administró al animal por vía intramuscular buprenorfina(0,01 mg/kg) como analgesia postoperatoria.

3.3.-Protocolo RMN

Se realizaron estudios de RMN a las 6 y 18 semanas tras el procedimiento quirúrgico. Solo aquellos animales que completaron el protocolo del estudio se incluyeron en el análisis. Los animales fueron anestesiados con una inyección intramuscular de quetamina, xilacina y midazolán, y se mantuvo la sedación con una perfusión intravenosa de midazolán (0,2mg/kg/h). Todos los estudios fueron adquiridos con un equipo *Philips 3-Teslas Achieva TX (Philips Medical System, Best, Netherlands)* con una bobina multifase de 32 canales.

Función y masa ventricular izquierda

Para evaluar la función y masa ventricular izquierda se analizó la secuencia eco de gradiente en modo cine de “precesión libre en estado estacionario”, (SSFP) o “*steady-state free precession*”. Se adquirieron de 13 a 15 cortes en eje corto con una cobertura desde la base del corazón hasta el ápex, con un campo de visión de 280 x280 mm, un grosor del corte de 8 mm, TR/TE 2,8/1,4, FA de 45°, tamaño del voxel de 1,8x1x8 mm, 25 número de fases y 3 el número de excitaciones.

Dimensiones aórticas

Para la medición de los diámetros aórticos la secuencia “Turbo Field Echo” (TFE) permite un contraste adecuado de la pared aórtica lo que facilita la medición del diámetro aórtico. Las secuencias de pulso fueron TR/TE/FA 2,9ms/1,47ms/60°, con un factor de imagen en paralelo de 2, una resolución de 1,7mm x1,7 mm y 48 cortes de 2,5 mm de grosor y con un gap de 0 mm. El volumen de adquisición total fue de 280 x 280 x 112,5 mm².

Parámetros reológicos en la aorta ascendente

Se ejecutó el siguiente protocolo para la secuencia CF 3D, que nos permitirá realizar mediciones tanto cuantitativas como cualitativas del flujo aórtico:

La secuencia CF 3D nos permitirá analizar las velocidades en los 3 ejes del volumen tridimensional adquirido. La cobertura de la matriz volumétrica fue de 280 x 280 x 40 mm³, con una resolución espacial de adquisición de 2 x 2 x 4 mm³ con 45 cortes reconstruida a 0.88 x 0.88 x 2 mm³. La adquisición fue sincronizada con el electrocardiograma para permitir una adquisición retrospectiva, en un volumen 3D sagital oblicuo, de la aorta ascendente, arco y aorta descendente. La secuencia de adquisición se basó en una secuencia TFE (Turbo Field Echo) degradado con un TR/TE 3.9 ms/2.3 s, un ángulo de inclinación del vector o *flip angle* (FA) de 10° y un factor de TFE de 3. La resolución temporal fue de 20 fases de 66 ms. Las 3 direcciones de codificación de velocidad se aplicaron a los 3 ejes FH (foot-to-head), LR (left-to-right) y AP (anterior-to-posterior) con una velocidad de codificación de 200 cm/s. Las imágenes 3D fueron adquiridas con un “*SENSE factor*” de 1.6 en la dirección AP. El tiempo de escaneado total fue de 282-375s.

3.4.-Análisis de datos de RMN

Todas las imágenes de RMN fueron evaluadas por dos observadores con simple ciego al tipo de procedimiento quirúrgico.

3.4.1.-Función y masa ventricular izquierda

Las imágenes de resonancia se analizaron utilizando el software “*Qmass MR 7.5*” (Medis, Leiden, Netherlands). El trazado de los límites del ventrículo izquierdo se realizó en cada una de las imágenes cine en la telediástole para obtener el volumen

telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), y en la telesístole para obtener el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI). En el trazado de la cavidad ventricular se incluyeron los músculos papilares. Para calcular el volumen de un determinado corte se multiplicó el área de la cavidad (determinado por el borde endocárdico) por el grosor del corte (o el grosor del corte más la separación entre cortes, si se ha utilizado). La diferencia entre el VTDVI y VTSVI es el volumen latido. A partir del VTDVI y del volumen latido se estima la FEVI (volumen latido [ml] / VTDVI [ml] \times 100). Los bordes epicárdicos se trazaron en las imágenes telediastólicas. Se calculó la masa ventricular izquierda con la diferencia entre el volumen del trazado epicárdico y el trazado endocárdico multiplicado por la densidad miocárdica (1.05g/ml). Los valores de la masa del VI y los volúmenes ventriculares fueron normalizados por la superficie corporal del sujeto a estudio. La superficie corporal fue calculada con la “fórmula de Brody¹⁵³”.

3.4.2.-Dimensiones aórticas

Utilizando la secuencia TFE, se realizaron mediciones de la aorta ascendente entre el *banding* aórtico y el tronco braquicefálico derecho. En el caso de los animales con cirugía de *sham*, el diámetro máximo se registró a 10 mm del tronco braquicefálico derecho, ya que era la zona donde se midieron los diámetros mayores de los animales con *banding*. Las mediciones fueron normalizadas por la superficie corporal calculada con la “fórmula de Brody¹⁵³”.

3.4.3.-Parámetros reológicos predictores de la dilatación aórtica

En este experimento se utilizaron únicamente parámetros cuantitativos que nos permitiesen construir un modelo predictivo de dilatación aórtica. Para ello se analizaron parámetros reológicos cuantitativos a las 6 semanas del *banding* aórtico y exclusivamente en el grupo al que se le realizó el *banding* aórtico (n = 14).

3.4.3.1-Desplazamiento sistólico del flujo aórtico y gradiente aórtico

Se llevó a cabo una segmentación del lumen aórtico en pico sistólico, utilizando para ello la secuencia CF 3D mediante el software “Extended MR Workspace 2.6.3.5, Philips Medical System Nederlands B.V., 2013”, que nos permitió, en un ámbito tridimensional, posicionar manualmente 6 planos equidistantes y consecutivos (S1-S6) con una cobertura completa de la aorta ascendente post *banding*, estando S1 localizado inmediatamente distal al *banding* aórtico y S6 a la altura del tronco braquicefálico. En cada uno de estos planos se calculó el desplazamiento sistólico del flujo normalizado por su diámetro según el método Sigovan¹¹⁰. Básicamente, este se calcula midiendo la distancia entre el centroide anatómico del vaso, en cada uno de los cortes (S1-S6), y el centroide de la velocidad del flujo anterógrado en el pico sistólico normalizado por el diámetro aórtico en ese mismo segmento aórtico. El valor máximo obtenido de los distintos cortes se utilizó como parámetro reológico de excentricidad. La velocidad máxima fue medida posicionando un plano ortogonal al flujo aórtico e inmediatamente distal al *banding* aórtico. Para ello se utilizó un software dedicado “*Q-Flow application*” (*Extended MR WorkSpace 2.6.3.5, Philips Medical Systems Nederland B.V., 2013*). El gradiente pico (mmHg) se calculó utilizando la *ecuación modificada de Bernoulli*.

3.4.3.1.-Vorticidad

La secuencia CF 3D nos permite elegir un corte en la localización deseada y, a continuación, realizar mediciones cuantitativas de diferentes parámetros reológicos. Para ello se utilizó el software “Gtflow 3.0.13” (*Gyrotools LLC, Zurich*).

Mediante un método automático podremos calcular la vorticidad máxima, mínima y media (1/s) del ROI seleccionado, por el método propuesto por Von Spiczak *et al.*¹²⁵.

Con la secuencia CF 3D adquirida, se posicionaron manualmente 6 cortes equidistantes y consecutivos (S1-S6) con una cobertura completa de la aorta ascendente post *banding* (descrito en el apartado 3.4.3.1). El valor máximo obtenido de los distintos cortes se utilizó como valor de vorticidad (figura 27).

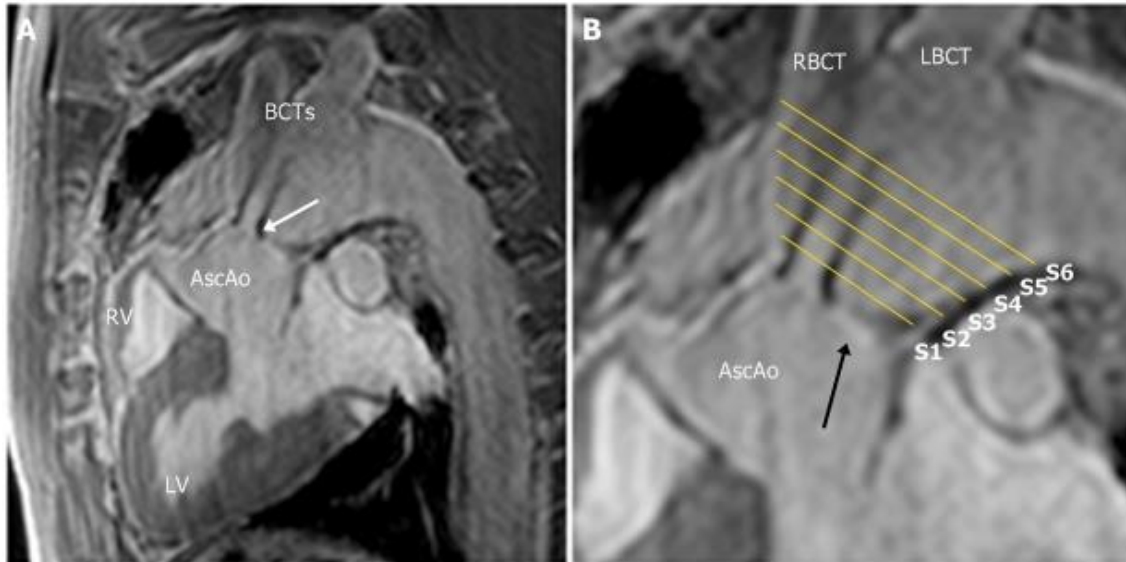


Figura 27. Localización de los 6 cortes equidistantes y consecutivos (S1-S6)¹⁵⁴ con una cobertura completa de la aorta ascendente post *banding*. La flecha negra ilustra la localización del *banding*. La flecha blanca, la salida del jet de la estenosis aórtica asimétrica. AscAo: aorta ascendente; BCTs: troncos braquiocefálicos; RBCT: tronco braquiocefálico derecho; LBCT: tronco braquiocefálico izquierdo; TDA: aorta torácica descendente; RV: ventrículo derecho; LV: ventrículo izquierdo (figura original tesis doctoral Ayaon et al.)

3.5.-Estudio Histológico

Al final del seguimiento todos los animales fueron sacrificados. Se tomaron muestras de tejido de la aorta ascendente a 14 de ellos de manera aleatoria. El tejido aórtico fue disecado y se obtuvieron muestras de secciones de la aorta ascendente de animales a los que se realizó un *banding* (n=10) y a los que se les practicó una cirugía de *sham* (n=4). Las muestras se obtuvieron de tal manera que se pudiera distinguir anatómicamente la pared anterior (convexidad) y la pared posterior (concavidad) para su subsiguiente comparación. Las muestras fueron fijadas con formaldehído al 10% durante 48 h a 4°C, seguido de etanol al 70% durante 24 h a 4 grados. Ambas secciones, anterior y posterior,

fueron incluidas en parafina en su totalidad. De los bloques tisulares se obtuvieron secciones de 5 μ de espesor que fueron teñidas con *Hematoxilina-Eosina* para el análisis general de la arquitectura histológica. También fueron teñidas con la tinción de *Verhoeff-Van Gieson* para el análisis de la disposición de las fibras elásticas. Las imágenes microscópicas fueron escaneadas utilizando el “*Nanozoomer-RS C110730®*” (*Hamamatsu, Japan*). El análisis de las imágenes se llevó a cabo con el “*NDP.view 2.4.26*” (*Hamamatsu Phototonics K. K.*). La necrosis quística de la media se definió como la acumulación de material basófilo de aspecto quístico sin una pared verdadera, la cual constituye vacíos estructurales que se rellenan de sustancia fundamental (condroitín sulfato). Se aplicaron los criterios de *Schlatmann and Becker*¹³⁷ para clasificar el grado de degeneración quística de la media y la fragmentación de las fibras elásticas (grado 0-3). El grosor de la media se midió en mm en las muestras con la tinción de *Verhoeff-Van Gieson*.

4.-Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de las variables se analizó con el test Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresan mediante porcentajes y las continuas como media \pm desviación estándar o mediana con rango intercuartílico (RIQ), en el caso de que no sigan una distribución normal.

En los experimentos 1 y 2 se compararon las medias de los parámetros reológicos cuantitativos del grupo *phantom banding* con el *phantom control* mediante la medida del efecto. Para poder analizar el cambio producido se compararon los cambios antes y después del *banding* en los 3 segmentos de aorta como medidas intrasujeto (*tests* no paramétricos) a través del “*t test*” para muestras dependientes. También se compararon las medias de las variables cuantitativas como muestras independientes, comparando la zona *prebanding* y *postbanding* mediante el “*t test*” para muestras independientes.

En el caso de las variables categóricas de los experimentos 1 y 2 (presencia de flujo helicoidal), se utilizó la *prueba de simetría relativa aplicando el test χ^2 válido para muestras pequeñas*. Con ellos se persigue estudiar las medidas intrasujeto de los 3 segmentos de aorta antes y después de realizar el *banding*, y así analizar el cambio que este último ha producido.

Sin embargo, para el experimento 3 las medias de las variables cuantitativas se compararon con el grupo *sham* tanto a las 6 como a las 18 semanas mediante la *T de Student* en el caso de tener una distribución normal, y mediante el test de *Wilcoxon rank-sum* en caso contrario. Para detectar las variables predictoras se utilizó un regresión lineal simple con el fin de detectar las variables reológicas predictoras de la dilatación aórtica (gradiente medio, desplazamiento sistólico y vorticidad medidos a las 6 semanas) utilizando el diámetro aórtico indexado a las 18 semanas como variable dependiente.

Para el análisis histológico se utilizó el test *Wilcoxon rank* para comparar el grosor de la media entre el segmento anterior y posterior de la pared aórtica. Sin embargo, para comparar los grados de degeneración quística de la media y la fragmentación de las fibras elásticas se utilizó el test de *Kruskal-Wallis* entre los animales con *banding* y a los que se les practicó una cirugía de *sham*. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico de STATA (Stata v.13.1, StataCorp, College Station, TX, EE. UU.).

RESULTADOS

RESULTADOS

1.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1

La instalación y calibración del circuito para el experimento 1, junto con su preparación en el equipo de RMN, se llevó a cabo en aproximadamente 45 min. El tiempo de desinstalación fue de 25 min. En la tabla 5, se muestran todas las mediciones realizadas en los 3 segmentos aórticos previa realización del *banding* “*phantom control*”, y tras realización del *banding* “*phantom banding*”.

1.1.-Análisis de la velocidad y gradiente pico

Región prebanding: La media de la **velocidad máxima**, objetivada en la secuencia de CF 3D en el grupo *phantom control* en la zona *prebanding*, era de $0,17 \pm 0,02$ m/s, frente a $0,23 \pm 0,02$ m/s en el grupo *phantom banding* ($p:0.035$). De modo análogo, la media del **gradiente pico**, cuya media en el grupo *phantom control* en la zona *prebanding* era de $0,12 \pm 0,3$ mmHg frente a $0,21 \pm 0,4$ mmHg en el grupo *phantom banding* ($p:0.038$), evidenció, a su vez, diferencias estadísticamente significativas.

Región postbanding: La media de la **velocidad máxima** en la zona *postbanding* era de $0,17 \pm 0,02$ m/s en el grupo *phantom control* y de $0,31 \pm 0,1$ m/s en el grupo *phantom banding* ($p:<0.001$). La media del **gradiente pico** en la zona *postbanding* era de $0,11 \pm 0,3$ mmHg frente a $0,38 \pm 0,02$ mmHg en el grupo *phantom banding* ($p:<0.001$), objetivándose así diferencias significativas.

Cuando analizamos el cambio producido tras la aplicación del *banding*, este era significativo tanto en la velocidad máxima ($p: 0.007$) como en el gradiente pico ($p: 0.006$). En las figuras 28 y 29 se pueden observar estas diferencias en términos de velocidad máxima ente los dos grupos en las dos regiones.

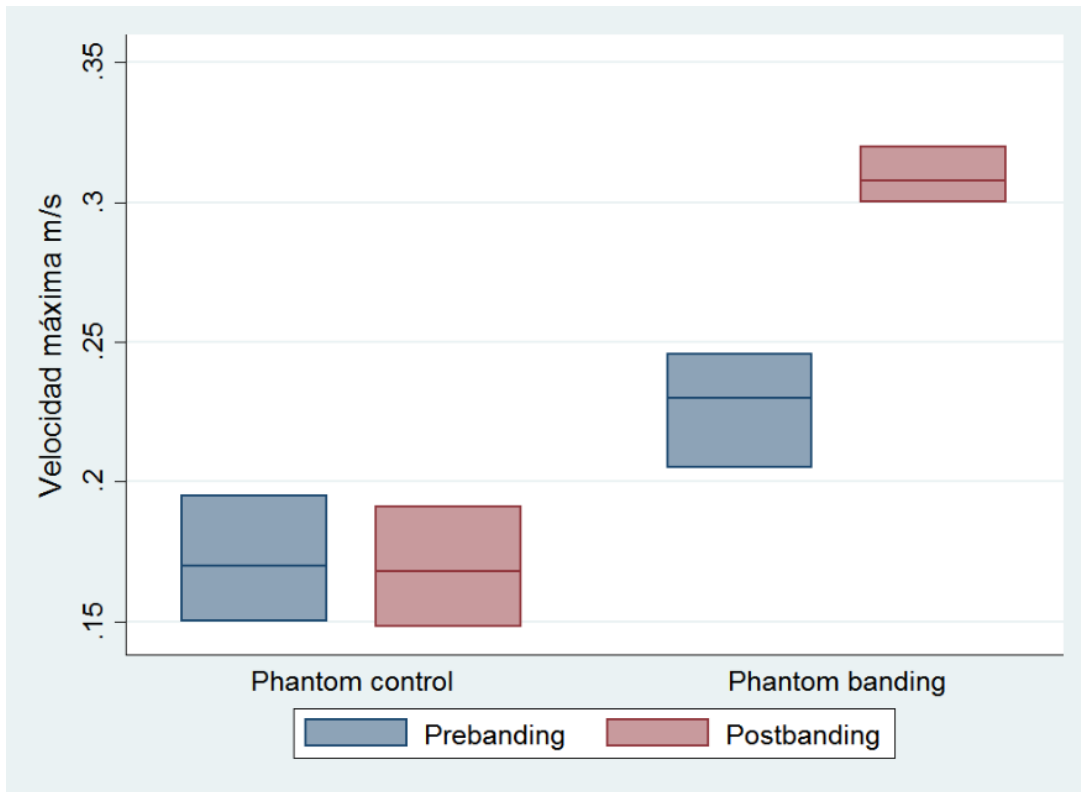


Figura 28. Boxplot de la velocidad máxima entre el grupo phantom control y el grupo phantom banding.

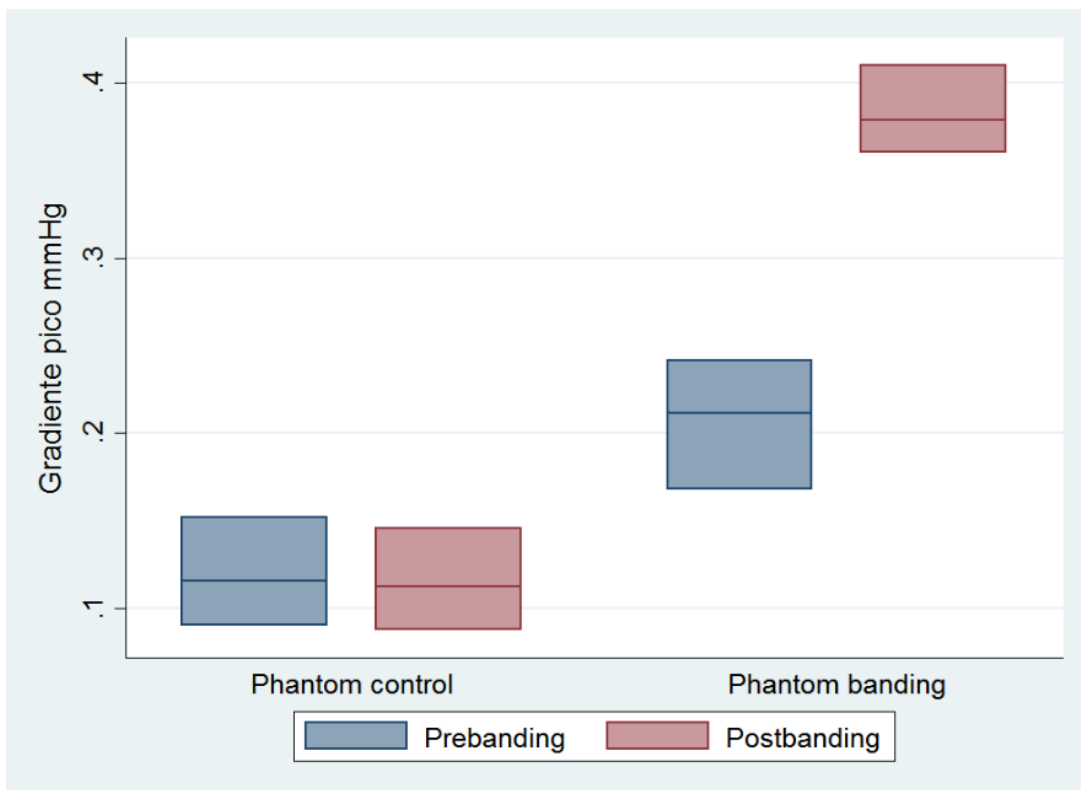


Figura 29. Boxplot del gradiente pico entre el grupo phantom control y el grupo phantom banding

1.2.-Análisis cuantitativo de la vorticidad

Región prebanding: Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la media de la **vorticidad máxima**, la cual era de $104,32 \pm 11$ 1/s en la zona *prebanding* del grupo *phantom control* y de $146,1 \pm 10$ 1/s en el grupo *phantom banding* ($p: 0.008$). La media de la **vorticidad media** era también superior en el grupo *phantom banding* en la zona *prebanding*, siendo de $25,6 \pm 4,7$ 1/s en el grupo *phantom control* frente a $36,03 \pm 3,6$ 1/s del grupo *phantom banding* ($p: 0.038$).

Región postbanding: En relación a la región *postbanding*, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la media de la **vorticidad máxima**, la cual era de $102,57 \pm 7,6$ 1/s en la zona *postbanding* del grupo *phantom control* y de $376,2 \pm 7,5$ 1/s en el grupo *phantom banding* ($p < 0.001$). La media de la **vorticidad media** era también superior en el grupo *phantom banding* en la zona *postbanding*, siendo de $25,93 \pm 4,7$ 1/s en el grupo *phantom control* frente a $87,91 \pm 14,4$ 1/s del grupo *phantom banding* ($p: 0.002$).

Si analizamos el cambio producido en la vorticidad por la aplicación del *banding*, observamos diferencias tanto en la vorticidad máxima ($p < 0.001$) como en la vorticidad media ($p: 0.002$). En las figuras 30 y 31 se pueden constatar las diferencias en términos de vorticidad máxima y media entre los dos grupos en las dos regiones.

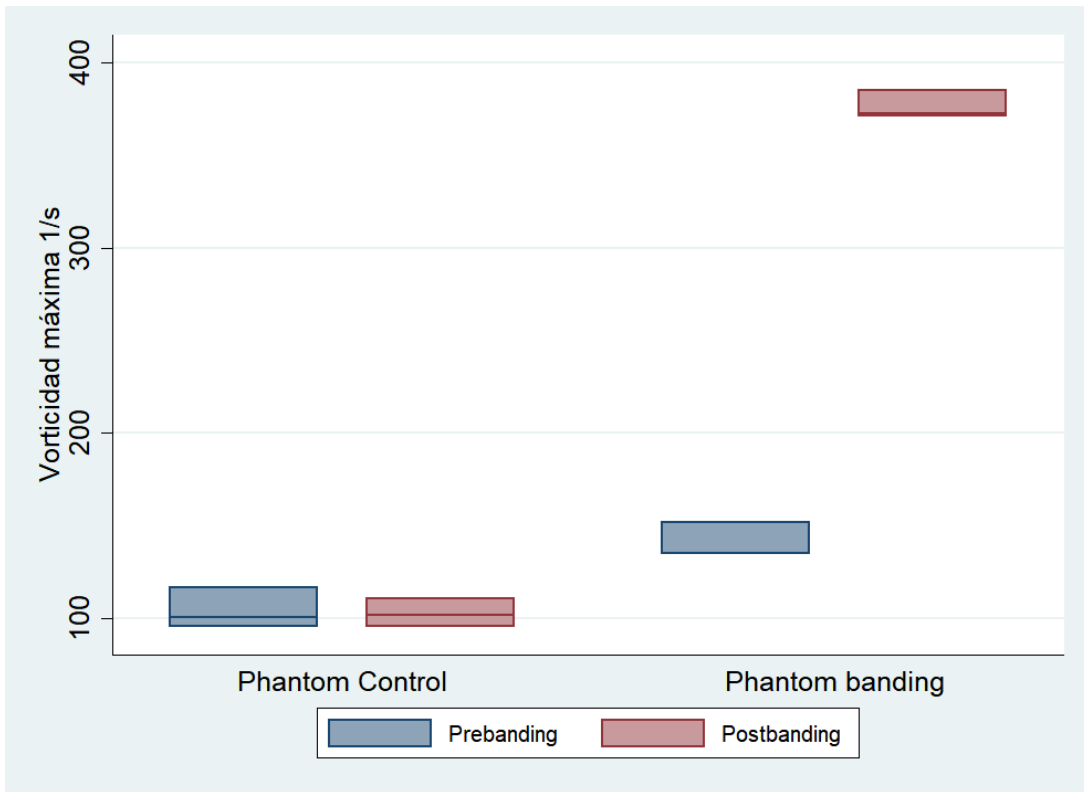


Figura 30. Boxplot de la vorticidad máxima entre el grupo phantom control y el grupo phantom banding

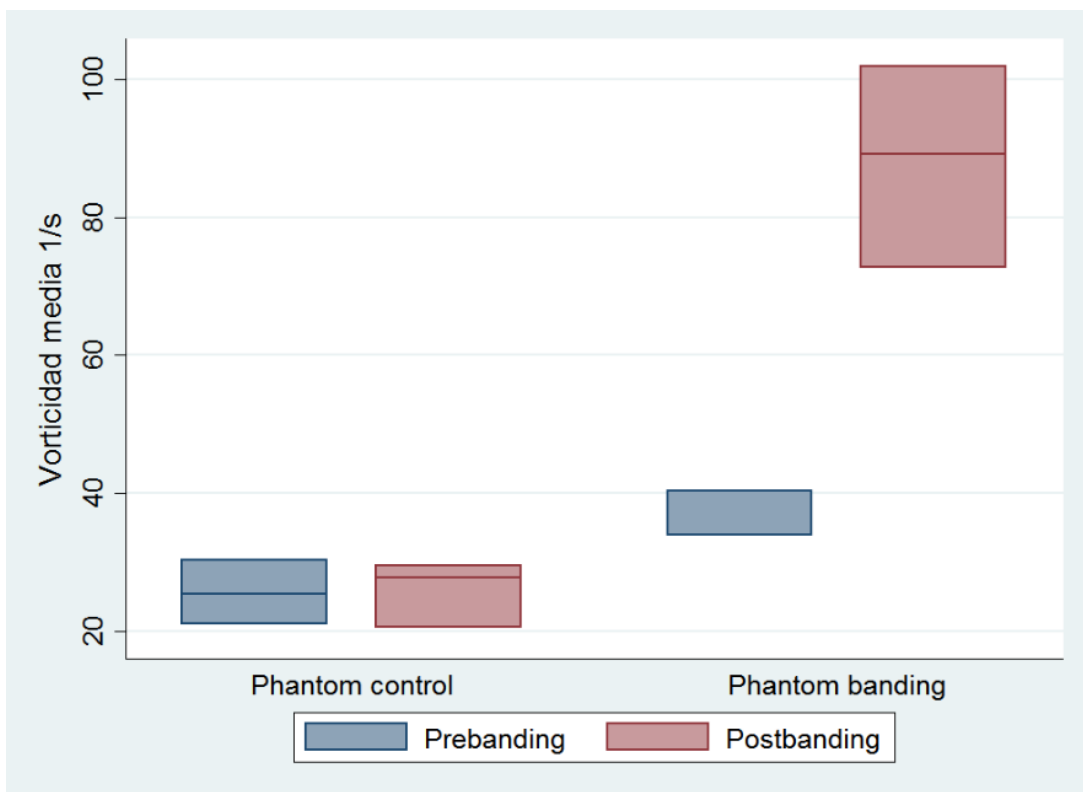


Figura 31. Boxplot de la vorticidad media entre el grupo phantom control y el grupo phantom banding

1.3.-Análisis cualitativo de la vorticidad

Se analizó la presencia de flujo helicoidal en las distintas regiones *prebanding* y *postbanding*, objetivándose este únicamente en el grupo *phantom banding* y en la región *postbanding*, resultando estadísticamente significativa esta diferencia ($p:0.014$).

En la figura 32 se puede observar un caso de *phantom control* donde se observa el flujo laminar.

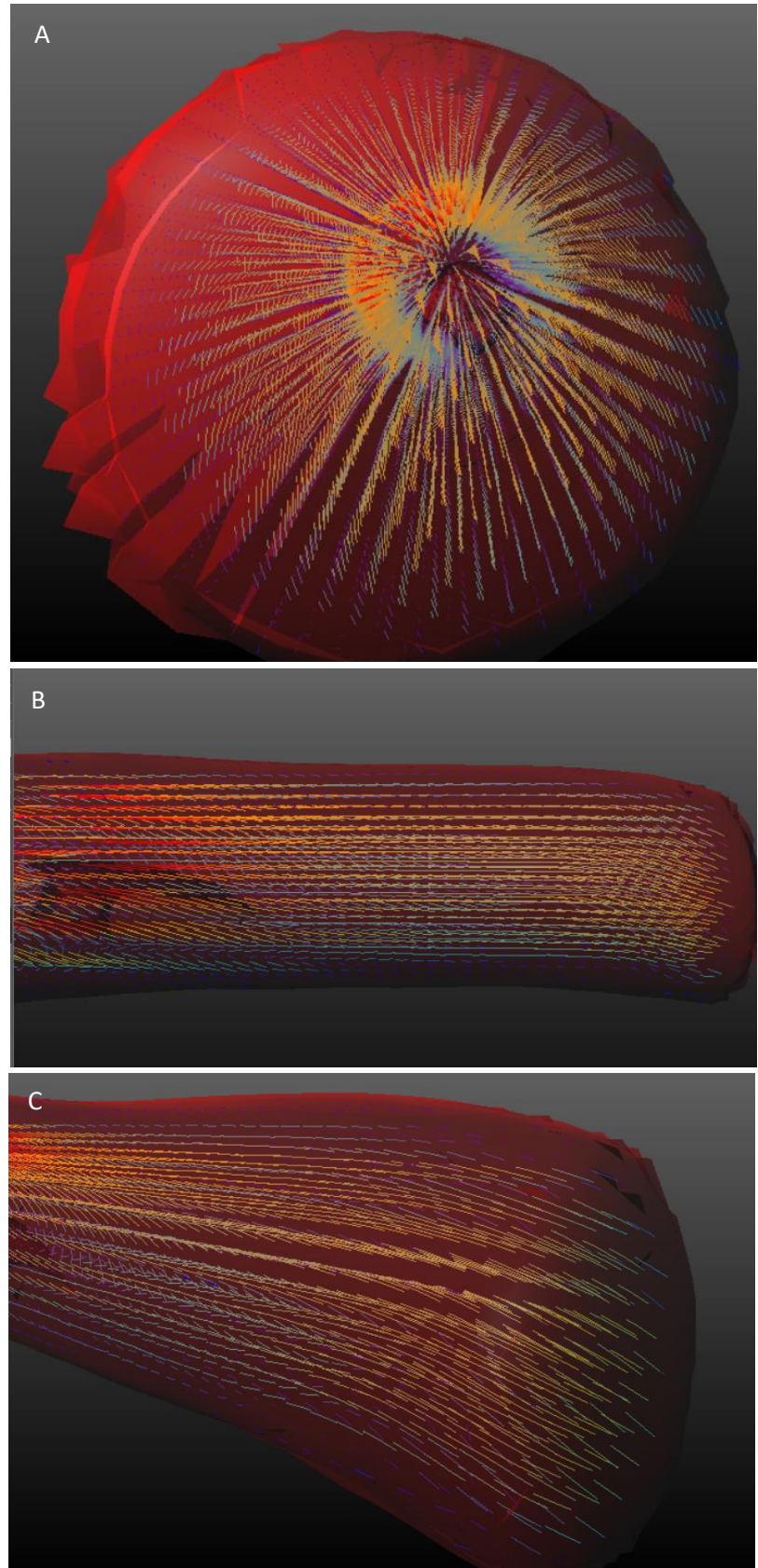


Figura 32: Reconstrucción 3D de la RMN 4D del experimento 1; A) Visión transversal; B) Visión lateral; C) Visión oblicua de un caso de *phantom control* donde se objetiva el flujo laminar

Paralelamente, en las figuras 33 y 34 se puede observar un caso de *phantom banding* donde se objetiva un flujo helicoidal tras la estenosis realizada por el *banding*.

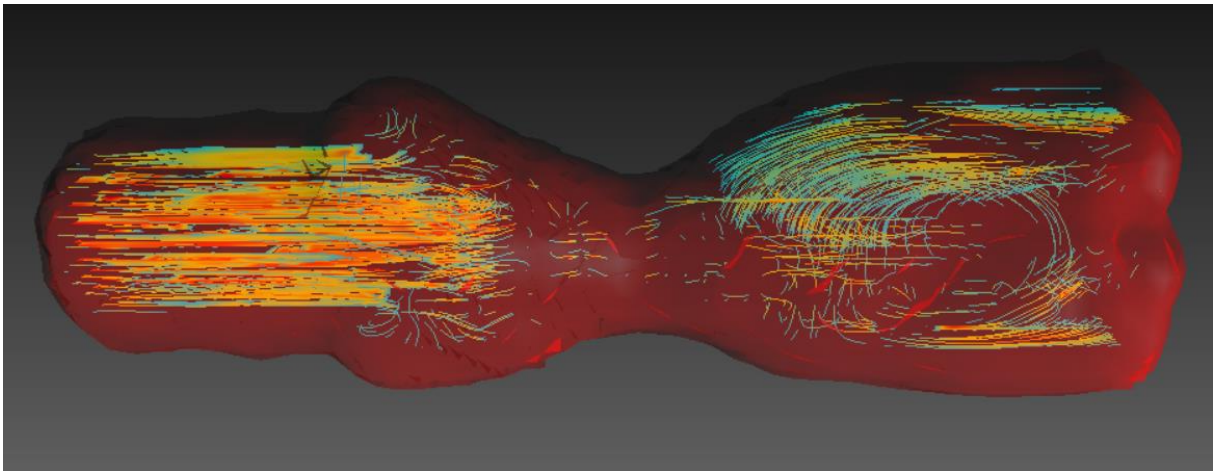


Figura 33. Reconstrucción 3D de la RMN 4D del experimento 1 donde los streamlines permiten objetivar el cambio de un flujo laminar previo al banding, y un flujo helicoidal posterior al banding en un caso de *phantom banding*

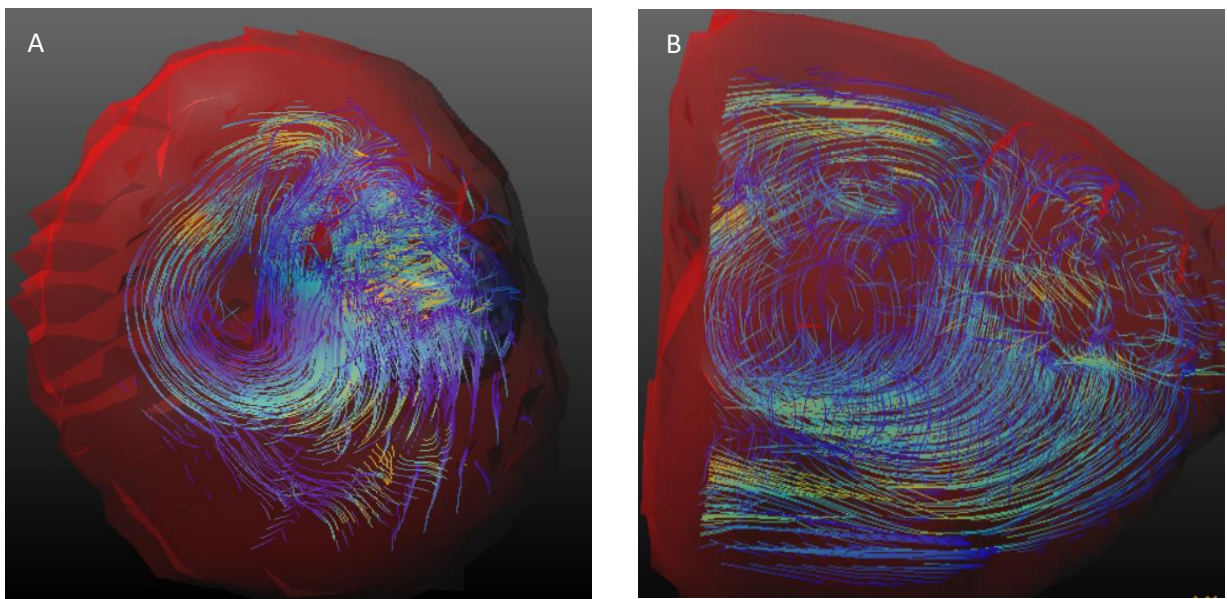


Figura 34. Reconstrucción 3D de la RMN 4D del experimento 1; A) Visión transversal de la región postbanding de un caso *phantom banding*, donde se objetivan los *streamlines* que tienen una dirección no paralela a la dirección del flujo. B) Visión lateral. En esta figura se objetiva el flujo helicoidal

Tabla 5. Datos de las mediciones de la velocidad máxima, gradiente máximo, vorticidad máxima y media del experimento 1

	Velocidad máxima (m/s)		Gradiente máximo (mmHg)		Vorticidad máxima (1/s)		Vorticidad media (1/s)		Presencia de flujo Helicoidal	
	<i>Prebanding</i>	<i>Postbanding</i>	<i>Prebanding</i>	<i>Postbanding</i>	<i>Prebanding</i>	<i>Postbanding</i>	<i>Prebanding</i>	<i>Postbanding</i>	<i>Prebanding</i>	<i>Postbanding</i>
	<i>Phantom control 1</i>									
Medición 1	0,195	0,191	0,150	0,145	30,340	110,565	30,340	29,501	No	No
Medición 2	0,192	0,189	0,148	0,149	29,259	111,461	29,259	30,258	No	No
% de cambio respecto a medición 1	2,64	1,05	1,4	2,7	3,6	0,81	3,6	2,5	No	No
<i>Phantom control 2</i>	0,151	0,148	0,091	0,0876	20,931	95,354	20,931	20,514	No	No
<i>Phantom control 3</i>	0,171	0,115	0,168	0,112	25,460	101,890	25,460	27,850	No	No
<i>Phantom banding 1</i>	0,210	0,320	0,170	0,410	40,260	384,850	40,260	101,810	No	Si
<i>Phantom banding 2</i>										
Medición 1	0,24	0,31	0,24	0,38	152,52	370,90	33,84	89,22	No	Si
Medición 2	0,26	0,33	0,26	0,41	155,25	378,56	31,24	92,36	No	Si
% de cambio respecto a medición 1	8,3	6,4	8,3	7,8	1,8	2,3	7,71	3,5	No	Si
<i>Phantom banding 3</i>	0,23	0,30	0,21	0,36	34,56	372,79	34,56	72,69	No	Si

Tabla 5. Datos de las mediciones de la velocidad máxima, gradiente máximo, vorticidad máxima y media del experimento 1

2.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2

Para este experimento se realizaron 5 cirugías de *banding* a 5 animales distintos. El peso medio fue de $19,4 \pm 0,5$ kg y el perímetro aórtico medio en la zona donde se realizó el *banding* fue de $48,8 \pm 2,5$ mm. La mortalidad asociada al procedimiento fue de un solo caso (20%). A los 4 animales supervivientes se les realizaron con éxito dos adquisiciones de RMN CF 3D en dos tiempos diferentes, actuando el estudio preoperatorio como control (“**grupo control**”) y el estudio realizado tras la cirugía de *banding* (“**grupo banding**”) como grupo de intervención, obteniéndose así 4 parejas de casos (n=8).

2.1.-Análisis de la velocidad y gradiente pico

Región *prebanding*: La media de la **velocidad máxima**, objetivada en la secuencia de CF 3D en el grupo *control* en la zona *prebanding* era de $1,06 \pm 0,09$ m/s, frente a $0,85 \pm 0,49$ m/s en el grupo *banding* (p:0.43). Hallazgos semejantes fueron encontrados en la variable **gradiente pico**, cuya media en el grupo control en la zona *prebanding* era de $4,6 \pm 0,7$ mmHg frente a $3,7 \pm 2,5$ mmHg en el grupo *banding* (p:0,50), sin evidenciarse diferencias significativas.

Región *postbanding*: La **velocidad máxima** en la zona *postbanding* era de $0,79 \pm 0,11$ m/s en el grupo *control*, y de $2,24 \pm 0,36$ m/s en el grupo *banding* (p:<0.001). Estas diferencias significativas también se objetivaron en la media del **gradiente pico** en la zona *postbanding*, que era de $2,5 \pm 0,3$ mmHg en el grupo control frente a $20,5 \pm 3,23$ mmHg en grupo *banding* (p: 0.001).

Cuando analizamos el cambio producido tras la aplicación del *banding* se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en la velocidad máxima (p: 0,035) como en el gradiente pico (p: 0.026) (figuras 35 y 36).

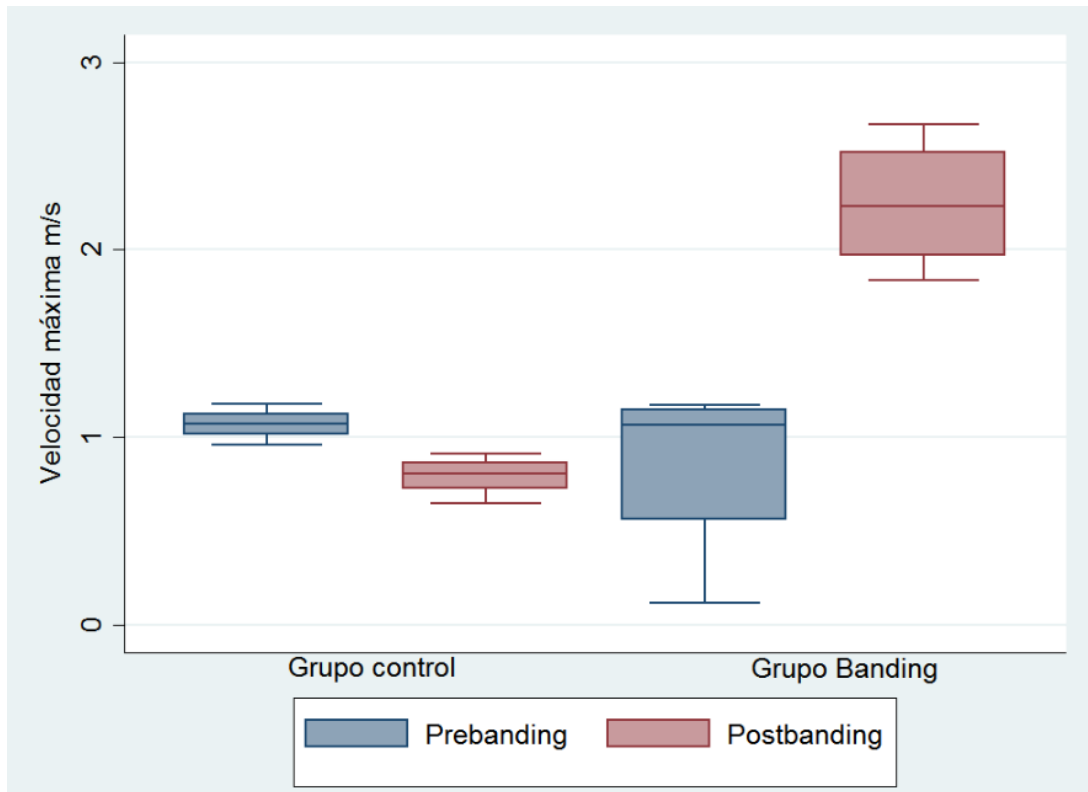


Figura 35. Boxplot de la velocidad máxima entre el grupo control y el grupo banding

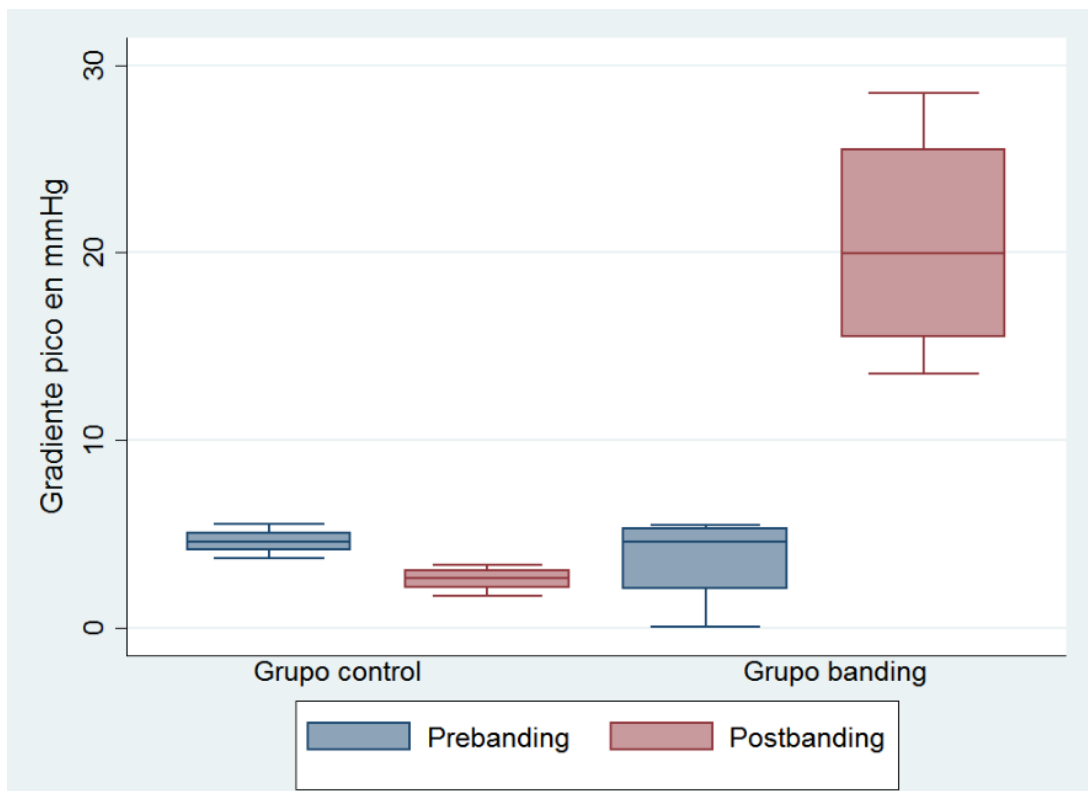


Figura 36. Boxplot del gradiente pico entre el grupo control y el grupo banding

2.2.-Análisis cuantitativo de la vorticidad

Región prebanding: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de la **vorticidad máxima**, la cual era de $442,9 \pm 31$ 1/s en la zona *prebanding* del grupo control y de $440,9 \pm 24$ 1/s en el grupo *banding* ($p: 0.92$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la media de la **vorticidad media**, siendo ésta de $171,2 \pm 23$ 1/s en el grupo control frente a $175,0 \pm 14$ 1/s del grupo *banding* ($p: 0.78$).

Región postbanding: Sin embargo, en la región *postbanding* sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de la **vorticidad máxima**, la cual era de $331,4 \pm 58$ 1/s, en el grupo control y de 1366 ± 431 1/s en el grupo *banding* ($p < 0.003$). La media de la **vorticidad media** era también inferior en el grupo control, siendo de $131,6 \pm 12$ 1/s en el grupo control frente a 266 ± 15 1/s del grupo *banding* ($p: < 0.001$).

Si analizamos el cambio producido en la vorticidad por la aplicación del *banding*, observamos diferencias estadísticamente significativas tanto en la vorticidad máxima ($p: 0.027$) como en la vorticidad media ($p: 0.01$).

En las figuras 37 y 38 se pueden apreciar estas diferencias significativas entre ambos grupos y las distintas regiones.

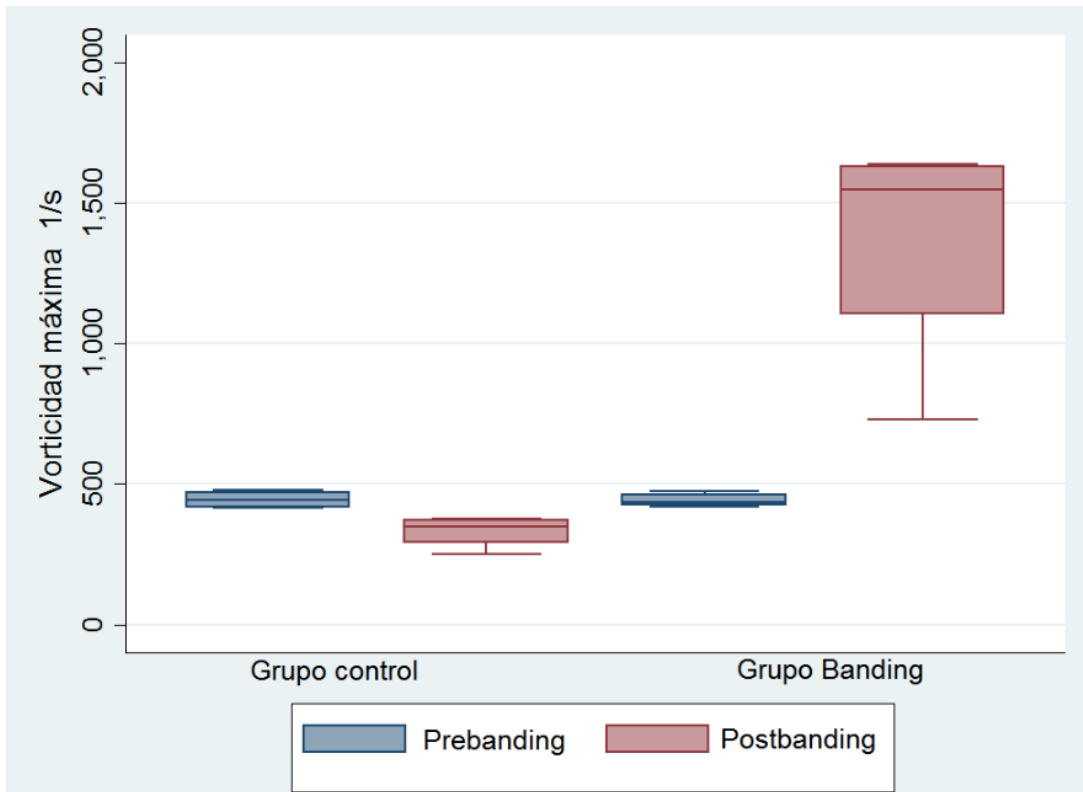


Figura 37. Boxplot de la vorticidad máxima entre el grupo control y el grupo banding

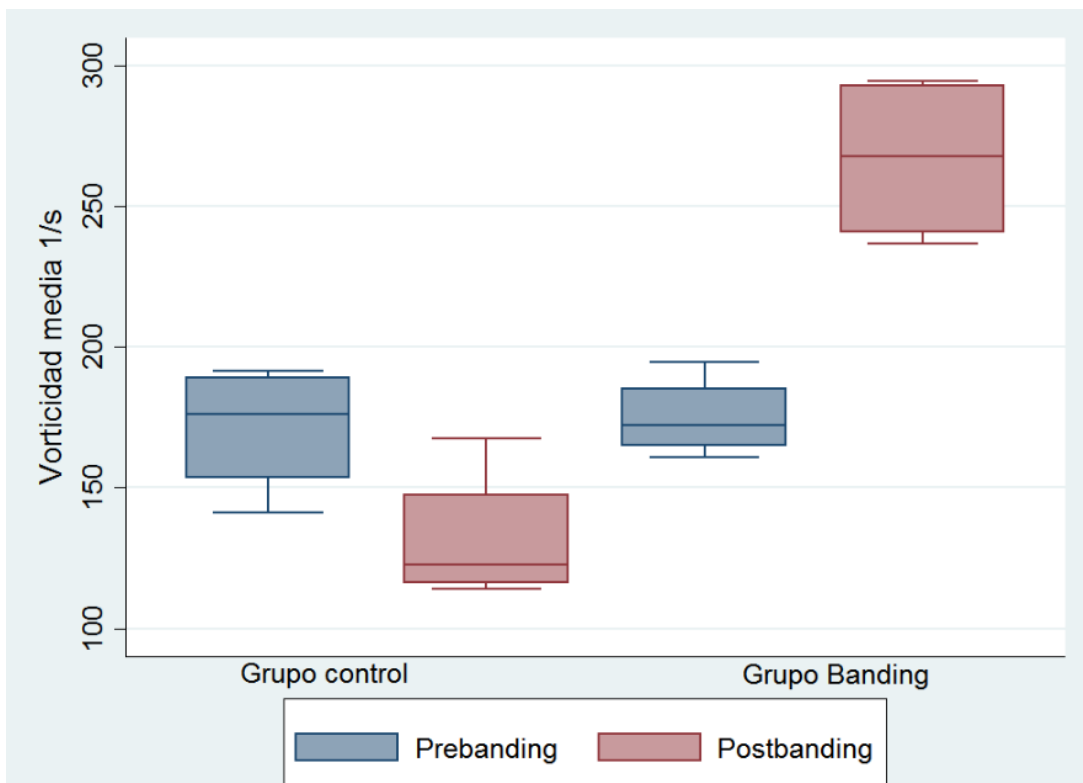


Figura 38. Boxplot de la vorticidad media entre el grupo control y el grupo banding

2.3.-Análisis cualitativo de la vorticidad

Se analizó la presencia de flujo helicoidal en la región *postbanding*. Esta solamente se objetivó tras la aplicación del *banding* y en la región *postbanding*, siendo estadísticamente significativa esta diferencia ($p:0.004$). En la figura 39 se muestra un caso del grupo control donde se observa un flujo laminar a lo largo de toda la aorta ascendente y arco aórtico, a diferencia de la figura 4 en la que se puede observar la presencia de flujo helicoidal posterior al *banding* que se extiende a todo el arco aórtico.

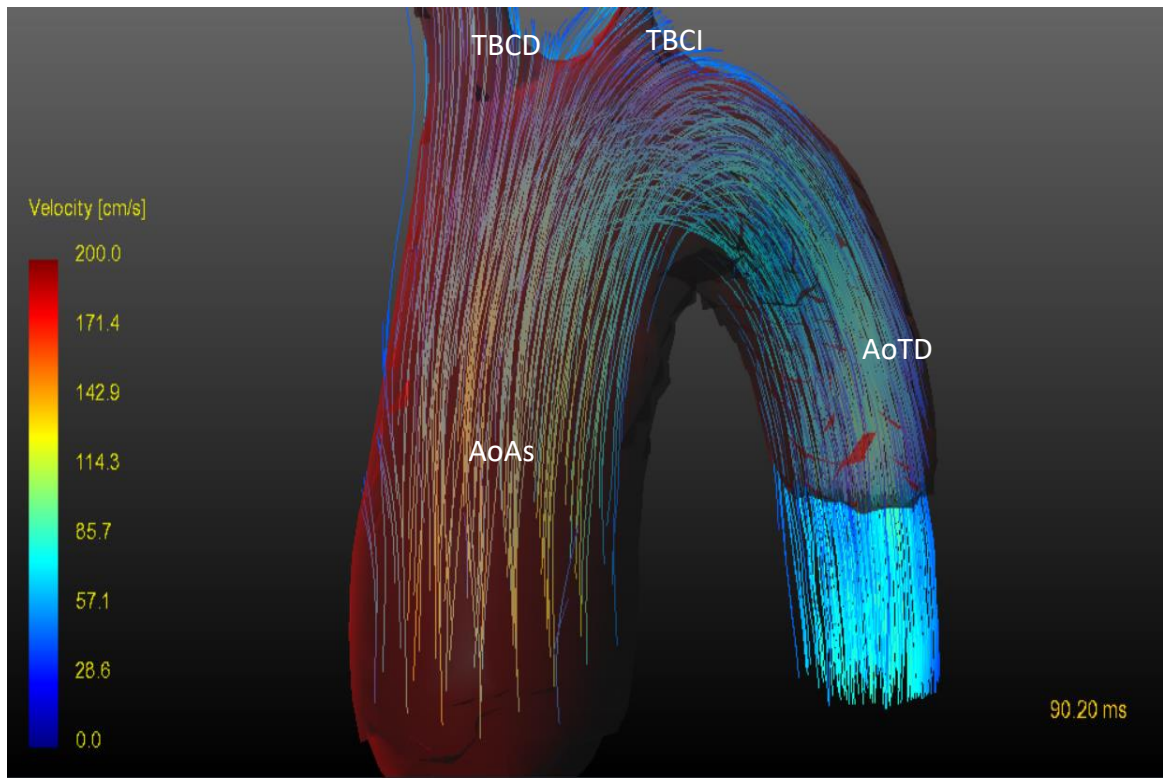
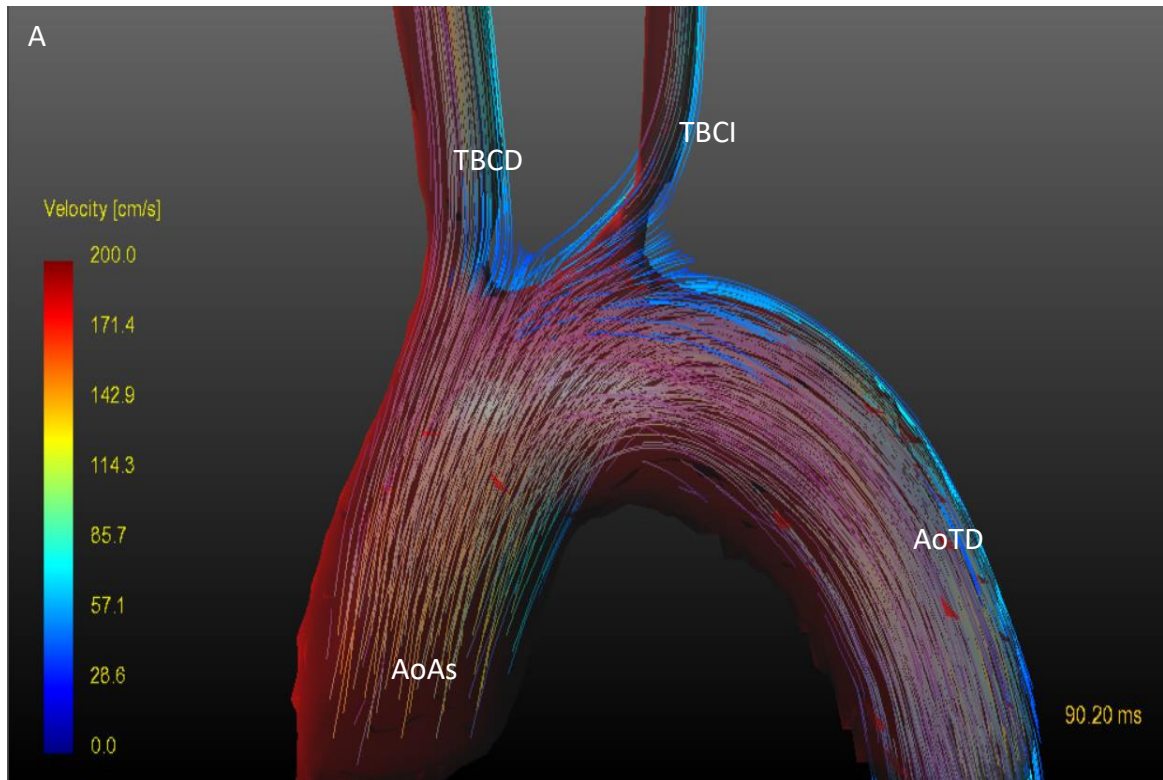


Figura 39. Reconstrucción 3D de la RMN 4D del experimento 2 en un sujeto control. Los streamlines muestran la ausencia de flujo helicoidal en la aorta ascendente, arco aórtico y aorta torácica descendente. A) Visión sagital; B) Visión coronal oblicua; AoAs: Aorta ascendente; TBCD: Tronco braquiocefálico derecho; TBCI: Tronco braquiocefálico izquierdo; AoTD: Aorta torácica descendente

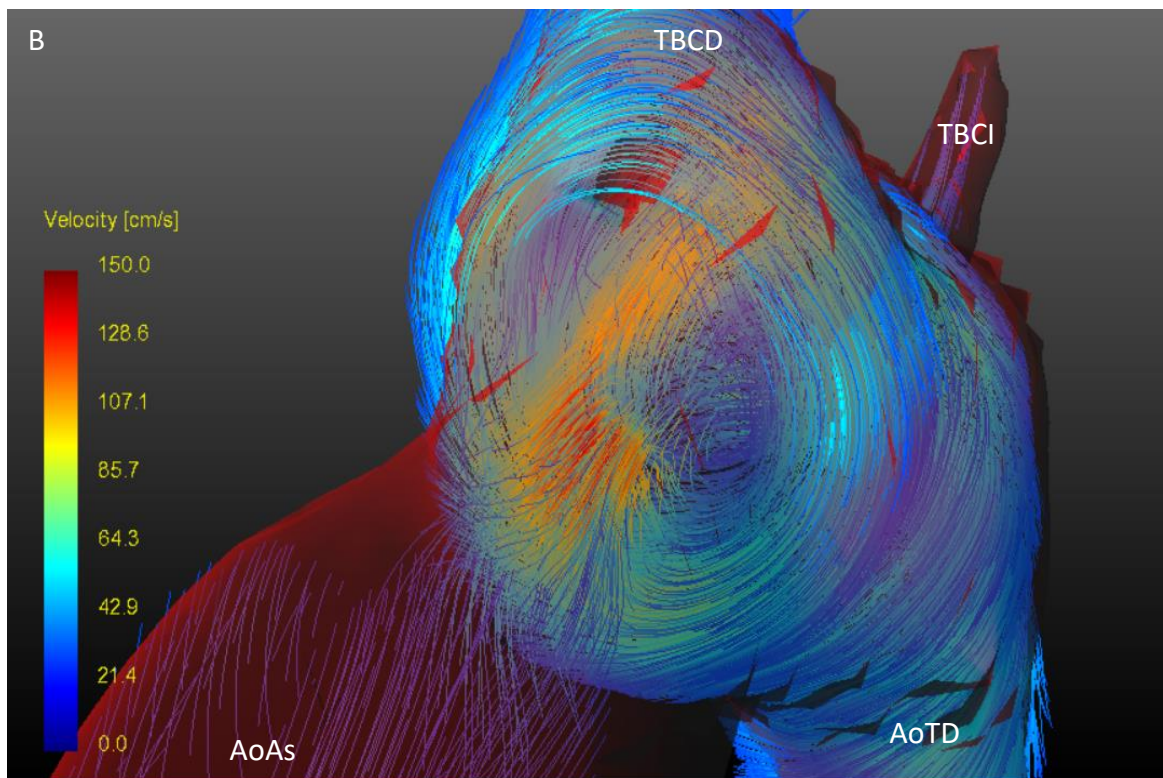
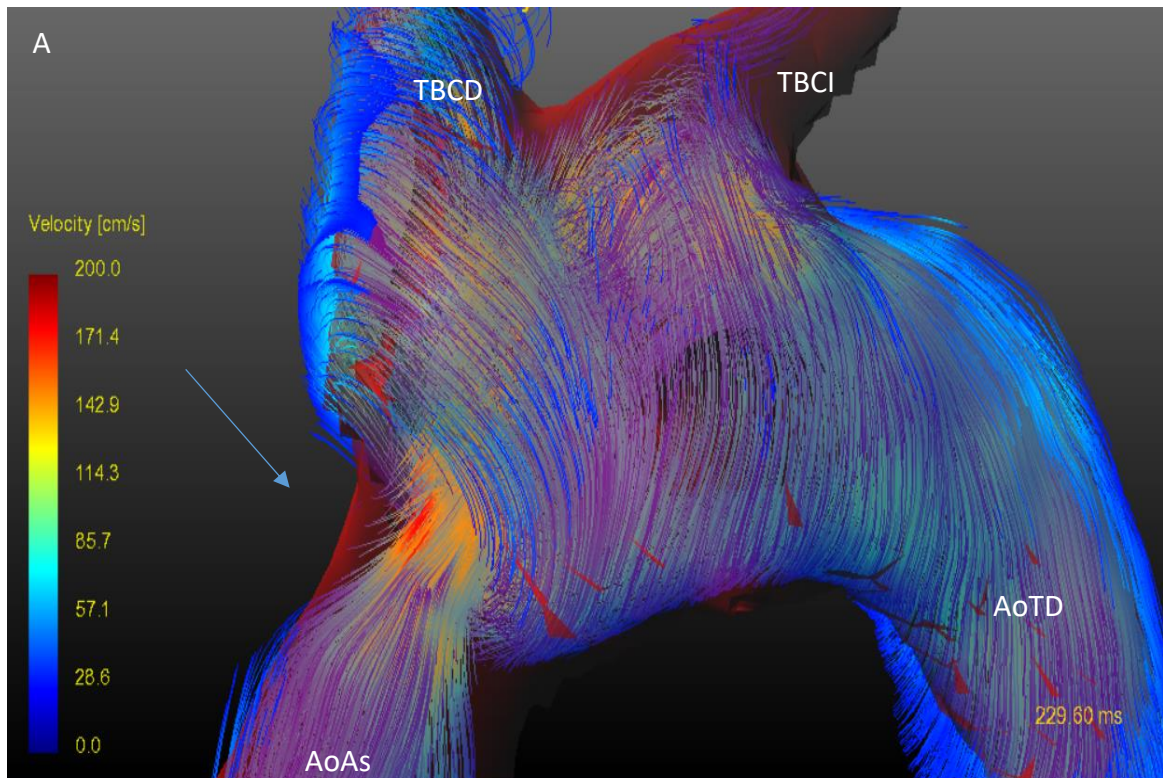


Figura 40. Reconstrucción 3D de la RMN 4D del experimento 2 en un sujeto con banding. La flecha azul indica la localización del banding. Los streamlines muestran la presencia de flujo helicoidal distal al banding aórtico. A) Visión sagital B) Visión coronal oblicua. AoAs: Aorta ascendente; TBCD: Tronco braquiocefálico derecho; TBCI: Tronco braquiocefálico izquierdo; AoTD: Aorta torácica descendente

3.-RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 3

En el grupo *sham* la mortalidad fue del 25%. Los dos casos fueron muertes intraoperatorias por sangrado incoercible. En el grupo *banding* también hubo dos casos de *exitus* (14%), pero se desarrollaron durante el seguimiento. El primer animal fue sacrificado por signos graves de insuficiencia cardíaca, y el segundo animal presentó una muerte súbita. Ambos animales fallecieron en la granja y no fue posible practicarles una necropsia. El resto de los sujetos del estudio no presentaron signos de insuficiencia cardíaca en el seguimiento. Solo aquellos animales que completaron el seguimiento fueron incluidos en el estudio. Por lo tanto, un total de 20 animales completaron el protocolo del estudio de imagen de RMN (14 *banding* vs 6 *sham*), siendo ésta la población sujeta al análisis estadístico.

3.1.- Función y masa ventricular izquierda

Los resultados de los estudios de RMN a las 6 y 18 semanas del seguimiento dirigidos a valorar la función ventricular se resumen en la tabla 6. El grupo *banding* presentó mayor masa ventricular izquierda indexada en los dos momentos del estudio ($p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el VTDVI. A las 18 semanas el grupo *banding* presentaba una reducción significativa del VTSVI y persistencia de hipertrofia del VI ($p: 0.02$) con aumento de la FEVI ($p < 0.01$) comparado con el grupo *sham*. A las 6 semanas los animales del grupo *banding* presentaban una dilatación aórtica evidente, cuya localización era distal al *banding* aórtico.

Tabla 6. Datos demográficos y de función ventricular a las 6 y 18 semanas del seguimiento entre el grupo *banding* y el grupo *sham*

	6 semanas			18 semanas		
	<i>Sham</i> (n = 6)	<i>Banding</i> (n = 14)	<i>P</i> -valor	<i>Sham</i> (n = 6)	<i>Banding</i> (n = 14)	<i>P</i> -valor
Peso, kg	27.3(3.2)	26.9(5.5)	0.09	64.6(6.4)	64.2(5.6)	0.43
SC, m²	0.78(0.05)	0.77(0.06)	0.18	1.36(0.08)	1.35(0.07)	0.44
VTDVI, ml/ m²	103(13.7)	102(13.8)	0.93	113.5(9.2)	113.2(13.6)	0.48
VTSVI, ml/m²	49.4(9.0)	46(8.6)	0.22	50.5(10.7)	39.4(7.9)	<0.01
Masa del VI, g/m²	52.4(10.3)	69.8(14.4)	0.01	50.6(2.9)	67.1(20.1)	0.02
FEVI, %	55.1(3.9)	58.9(5.0)	0.06	55.8(6.7)	65.2(5.1)	<0.01

*Tabla 6. Datos demográficos y de función ventricular a las 6 y 18 semanas del seguimiento entre el grupo *banding* y el grupo *sham*. SC: Superficie corporal; VTDVI: Volumen télediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo*

3.2.-Diámetro aórtico

La media del diámetro aórtico a las 6 semanas era significativamente superior en el grupo *banding* respecto del grupo *sham* ($34,3 \pm 4,8$ vs $21,4 \pm 2,7$ mm, respectivamente; $p < 0.001$). A las 18 semanas el grupo *banding* manifestaba una dilatación importante y significativamente superior al grupo *sham* con una media de $50,0 \pm 8,5$ mm en el grupo *banding* frente a $38,0 \pm 8,3$ mm en el grupo *sham* ($p: 0.00015$)(figura 41).

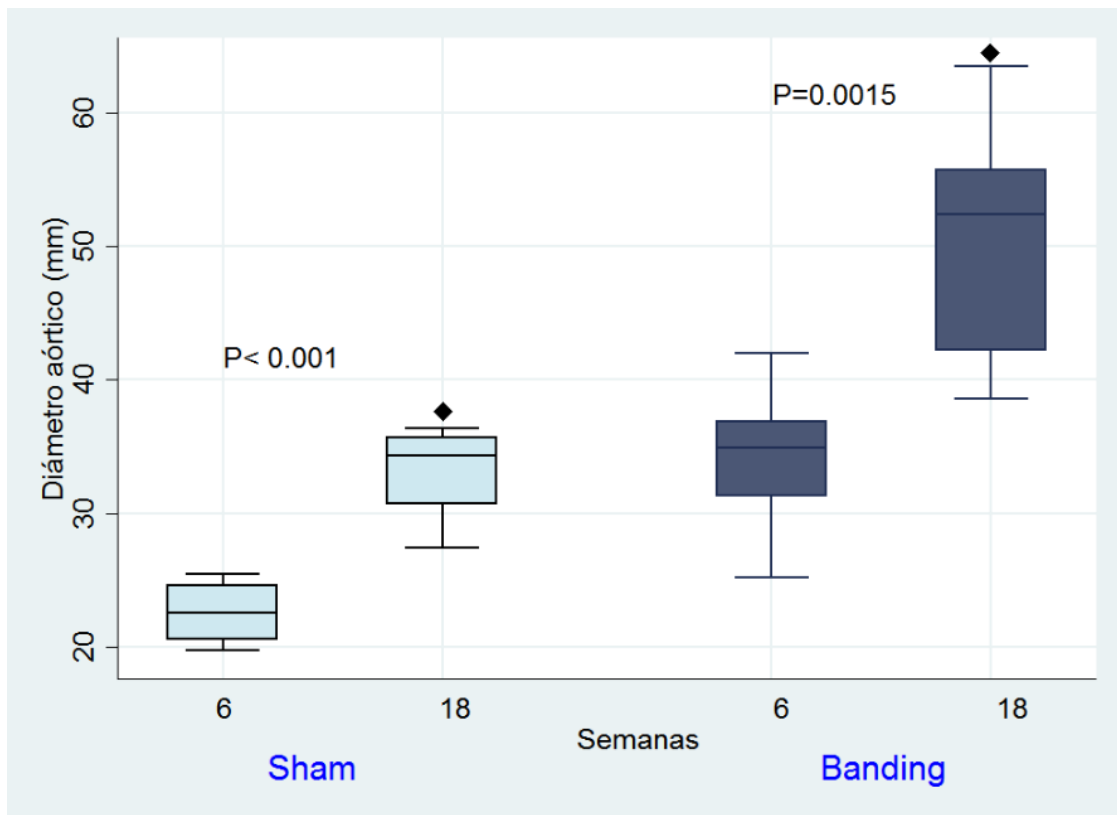


Figura 41. Boxplot del diámetro aórtico entre el grupo control y el grupo *banding* en los dos tiempos del estudio, a las 6 y a las 18 semanas de seguimiento

3.3.-Parámetros reológicos predictores de la dilatación aórtica

Gradiente aórtico, desplazamiento sistólico normalizado del flujo aórtico y vorticidad.

3.3.1.-Gradiente aórtico

En el grupo *banding* (n=14) se analizaron los parámetros predictores de dilatación aórtica y no se encontraron diferencias significativas entre el gradiente pico trans-aórtico a las 6 semanas y el diámetro aórtico a las 18 semanas. (Coeficiente de regresión= 0,19; Error standard = 0,09; IC al 95% -0,01 a 0,04; R= 0,5; p: 0.06) (figura 42).

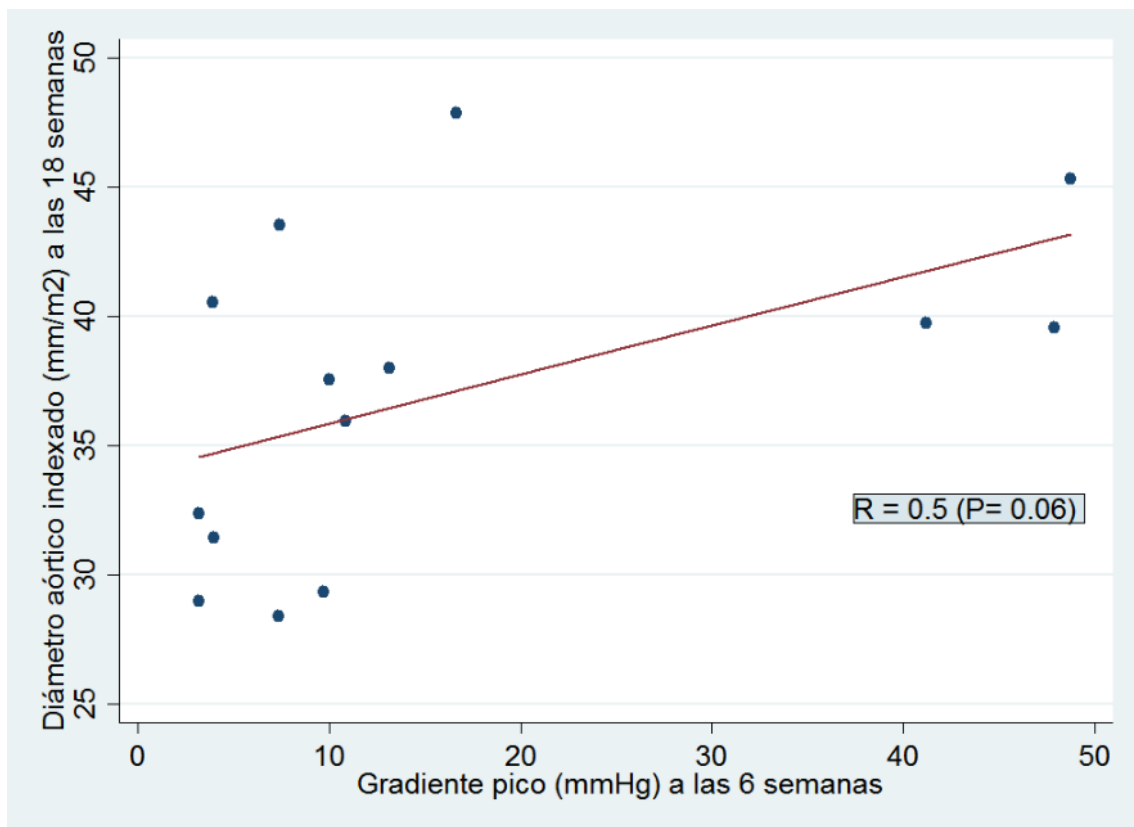


Figura 42. Scatter plot de la regresión lineal entre el gradiente pico a las 6 semanas y el diámetro aórtico indexado a las 18 semanas

3.3.2.- Desplazamiento sistólico normalizado del flujo aórtico

Sin embargo, el desplazamiento sistólico del flujo aórtico a las 6 semanas fue de $0,22 \pm 0,02$ mm y se correlacionaba de manera significativa con el diámetro aórtico a las 18 semanas (Coeficiente de regresión= 45,9; Error standard = 17,8; IC al 95% 7,8 a 84,7; $R = 0,59$; $p: 0,02$) (figura 43).

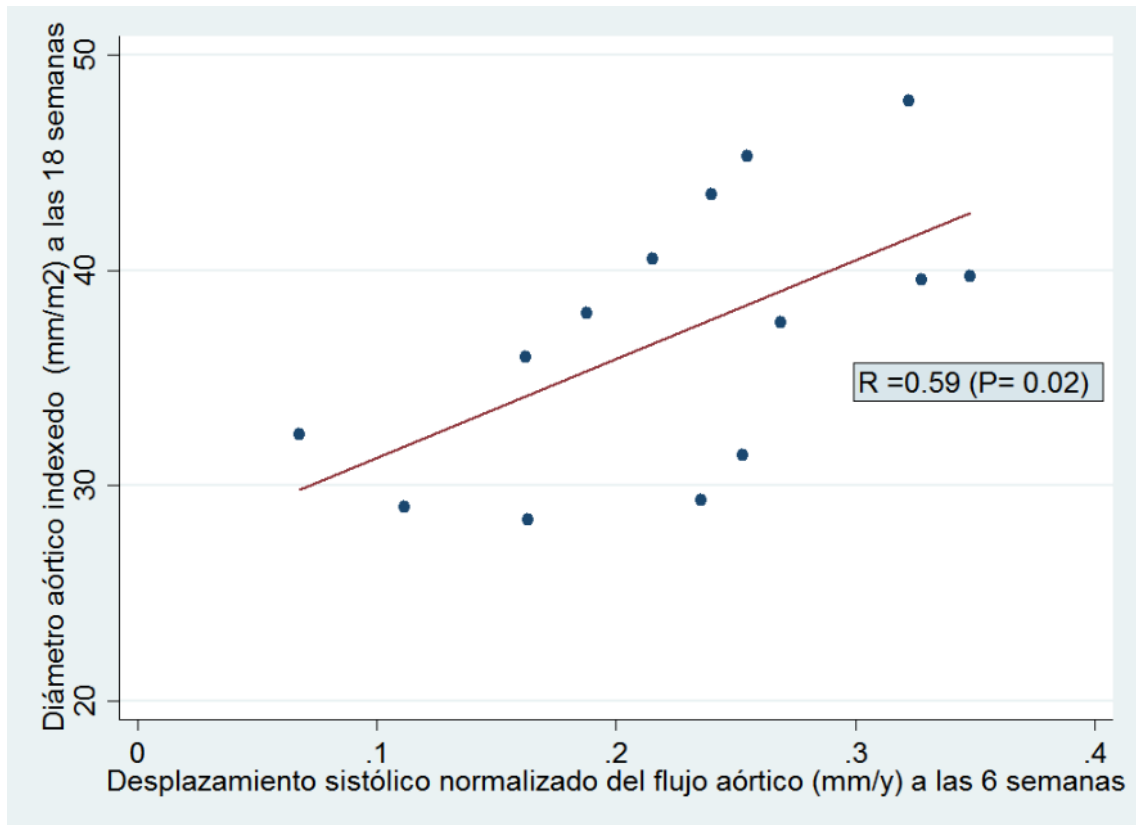


Figura 43. Scatter plot de la regresión lineal entre el desplazamiento sistólico normalizado del flujo aórtico a las 6 semanas y el diámetro aórtico indexado a las 18 semanas

3.3.3.- Vorticidad

Si analizamos la vorticidad como parámetro cuantitativo se observa que este parámetro reológico cuantificado a las 6 semanas presenta una correlación positiva con el diámetro aórtico a las 18 semanas. La media de la vorticidad máxima a las 6 semanas era de $1098,1 \pm 862,4$ 1/s y la media de la vorticidad media era de $249,4 \pm 118,3$ 1/s.

El análisis de regresión nos muestra que la vorticidad máxima es un predictor de dilatación aórtica (Coeficiente de regresión= 0,005; Error standard = 0,001; IC al 95% 0,002 a 0,008; R= 0,69; $p < 0.001$) (figura 44), resultados que se reiteran con la vorticidad media como parámetro reológico predictor de dilatación aórtica (Coeficiente de regresión= 0,03; Error standard = 0,01; IC al 95% 0,015 a 0,58; R= 0,59; $p: 0.002$) (figura 45).

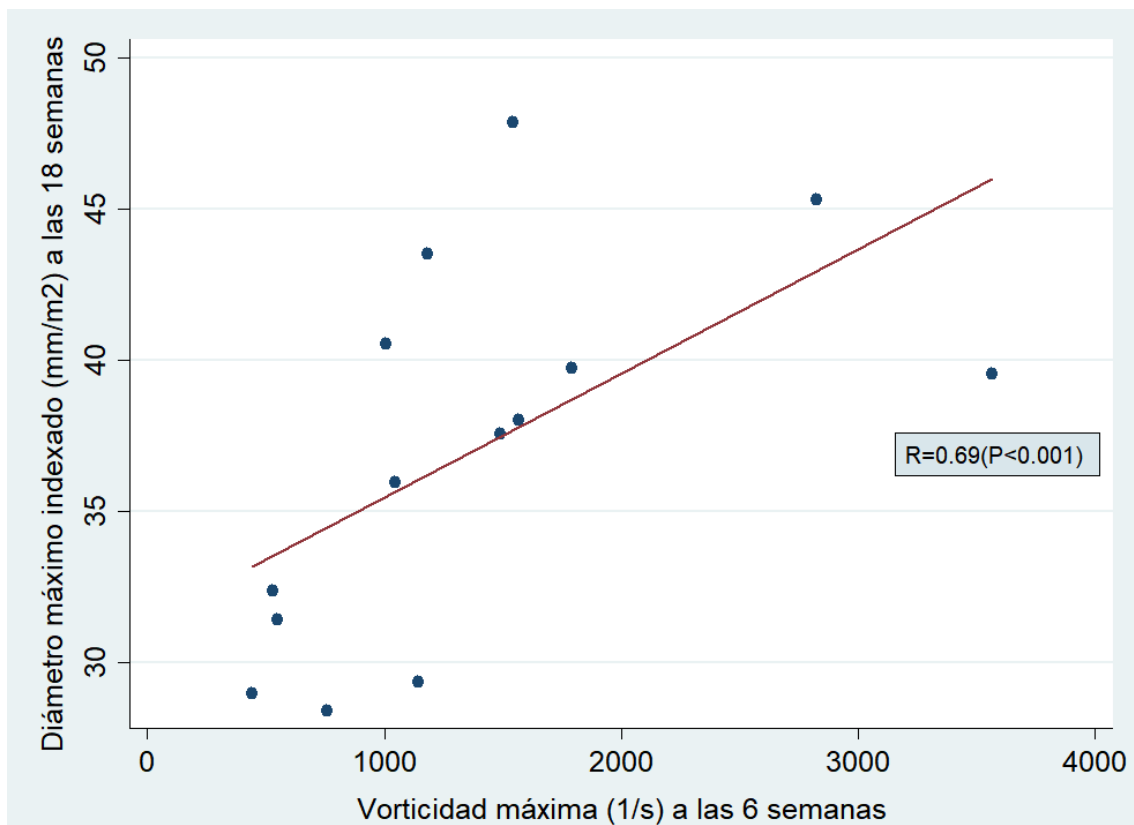


Figura 44. Scatter plot de la regresión lineal entre la vorticidad máxima a las 6 semanas y el diámetro aórtico indexado a las 18 semanas

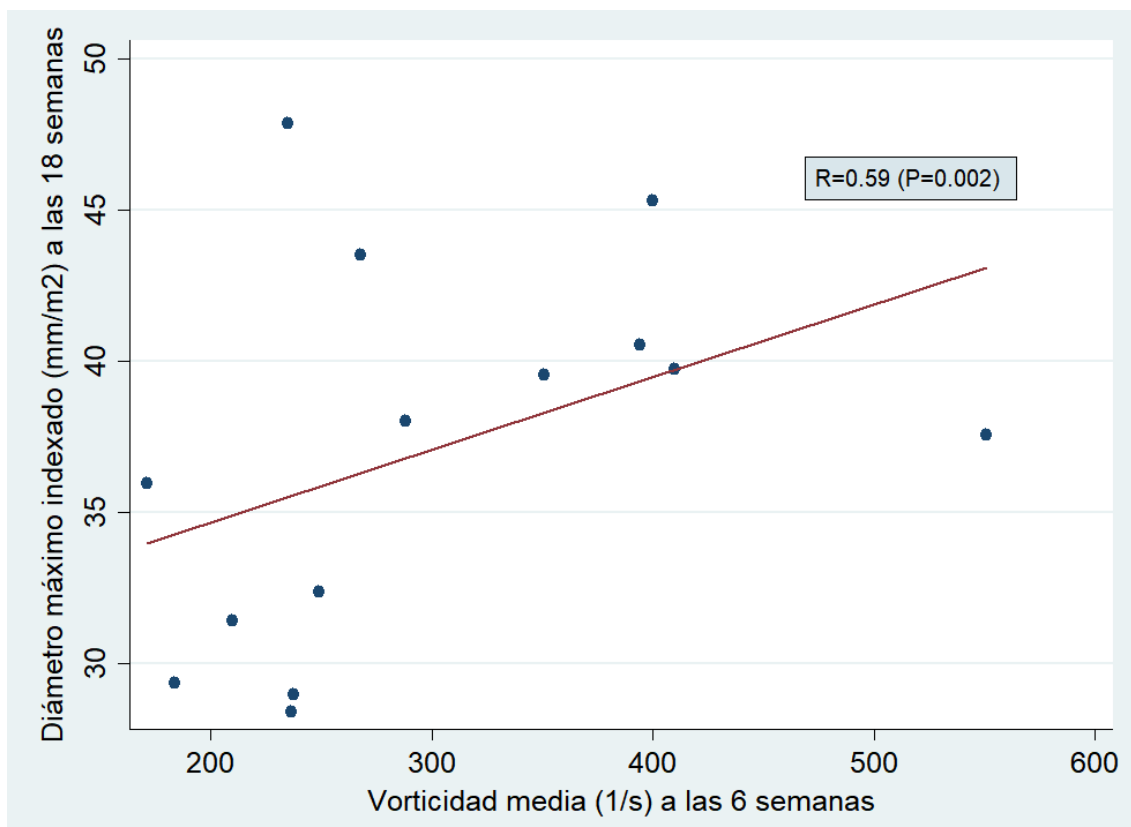


Figura 45. Scatter plot de la regresión lineal entre la vorticidad media a las 6 semanas y el diámetro aórtico indexado a las 18 semanas

3.4.-Análisis histológico de la pared aórtica

Los resultados del análisis histológico fueron congruentes con los hallazgos clásicos encontrados en los aneurismas torácicos en el caso del grupo *banding* y a diferencia del grupo *sham*. En los animales con *banding* asimétrico realizado, el segmento de pared aórtica anterior tenía menor grosor que el segmento de la pared posterior, resultando estas diferencias estadísticamente significativas ($1,5 \pm 0,4$ vs $2,0 \pm 0,3$ mm; $p:0.005$), a diferencia del grupo *sham* en el que no se encontraron diferencias significativas entre el segmento anterior y posterior en términos de grosor. Además, tampoco se encontraron diferencias entre el grosor de la pared posterior del grupo *banding* y del grupo *sham*. Por el contrario, el segmento anterior de la pared aórtica era significativamente más fino en el grupo *banding* (tabla 7) ($p:0.03$).

Tabla 7. Análisis del grosor de la pared aórtica			
Grosor de la pared aórtica (mm)	Anterior	Posterior	P-valor [†]
<i>Banding</i> n = 10	1,5 ± 0,4	2,0 ± 0,3	0.005
<i>Sham</i> n = 4	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,5	0.067
P-valor*	0.03	0.67	

*Tabla 7. Análisis del grosor de la pared aórtica. Resultados expresados en media ± desviación estándar. *P-valor para la comparación del grosor de la pared anterior y de la posterior tanto en el grupo banding como el grupo sham; †P-valor para la comparación del grosor entre la pared anterior y la posterior tanto en el grupo banding como el grupo sham*

Por otra parte, el grupo *banding* presentaban un mayor grado de necrosis quística de la media que el grupo *sham* tanto en el segmento de la pared anterior (p<0.001) como en la posterior (p=0.004). Datos similares fueron encontrados relativos a la fragmentación de las fibras elásticas tanto en la pared anterior (p:0.01) como en la pared posterior (p:0.03) (figura 46).

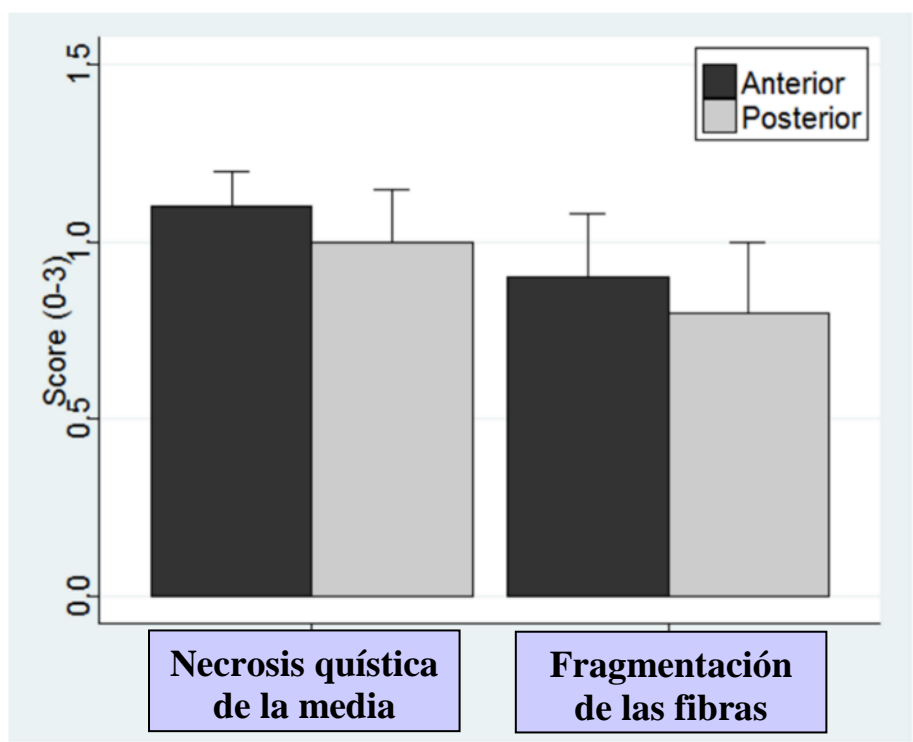


Figura 46. Grado histológico propuesto por Schlatmann and Becker¹³⁷, score 0 (sin signos de necrosis quística de la media o fragmentación de las fibras elásticas) hasta el score 3 (grado más alto). La figura representa la media (caja) y la desviación standard (bigote)

En la figura 47 se pueden observar dos muestras histológicas con la tinción H&E y tinción de Van Gieson, que muestran los hallazgos encontrados en un espécimen *sham* (A y B) y en un espécimen al que se le realizó un *banding* (C y D).

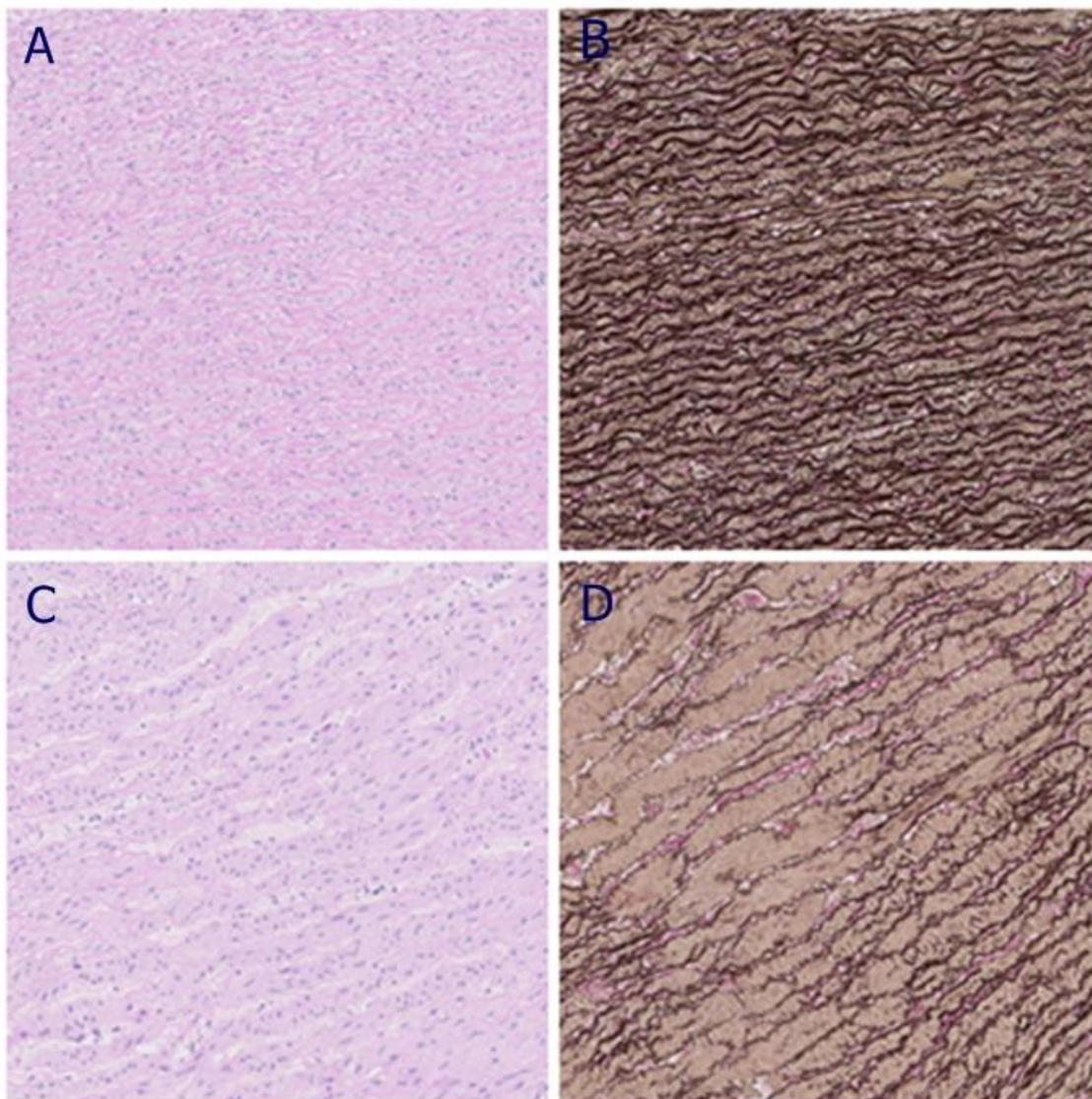


Figura 47. Apariencia histológica de la pared aórtica de dos casos del experimento 3 con la tinción de H&E y la tinción Gieson $\times 10$ (A) H&E $\times 10$; (B) Tinción Van Gieson $\times 10$: caso sham donde puede verse la ausencia de necrosis quística y de la integridad de las fibras elásticas; (C) H&E $\times 10$; (D) Tinción Van Gieson $\times 10$ de la pared anterior de un caso del grupo banding, el cual desarrolló dilatación aórtica y en el que se puede objetivar un score 1 de fragmentación de las fibras elásticas y un score 2 de necrosis quística de la media

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Existe una asociación clara entre la patología valvular aórtica, tanto en su forma tricúspide como bicúspide³, y el desarrollo de la dilatación aórtica. Sin embargo, no parece que exista una clara relación entre el grado de estenosis y el desarrollo de la aortopatía³. La VAB se considera una de las principales causas etiológicas⁶ de los aneurismas torácicos. En los últimos años se ha mantenido una gran controversia en lo referente a la patogénesis de la alteración proximal de la aorta ascendente. Actualmente se postulan dos teorías que intentan explicar la aortopatía de la misma.

La primera es la “**teoría genética**”, que implica la presencia de un defecto genético subyacente que produce una anomalía estructural inherente a la pared arterial. La dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente han sido documentadas en niños con VAB^{40 41 155}, sugiriendo que la aortopatía en la VAB es un proceso que se inicia en edades tempranas de la vida. La dilatación progresiva de la aorta también puede ocurrir en pacientes con VAB normofuncionante e incluso en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica^{42 43 45 156}, lo que implica una “debilidad intrínseca” de la pared aórtica. Además, la presencia de disfunción valvular aislada no conlleva necesariamente una mayor velocidad de progresión de la dilatación aórtica en pacientes con VAB^{46 47 156}, lo que sugiere la existencia de otros factores. Se han descrito alteraciones histológicas en aortas de pacientes con VAB que demuestran la existencia de una aceleración en la degeneración de la capa media consistente en la alteración de la matriz, alteración del colágeno, mayor fragmentación de la elastina, acumulación de mucopolisacáridos y mayor apoptosis de las células musculares lisas^{43 48}.

La segunda teoría postulada es la “**teoría hemodinámica**”, según la cual el estrés mecánico secundario a las anomalías hemodinámicas que actúan sobre la pared aórtica, como consecuencia del flujo excéntrico y turbulento en la VAB, produce la

subsecuente dilatación aneurismática de la aorta ascendente. La VAB determina *per sé* una morfología estenótica como consecuencia de la restricción en la apertura de los velos fusionados, al tiempo que produce un flujo turbulento en la raíz aórtica⁵²⁻⁵⁴, genera una alteración de la biomecánica y del flujo helicoidal, dando lugar a que este se distribuya de manera excéntrica en la aorta proximal, ocasionando una distribución heterogénea del estrés mecánico y favoreciendo así la dilatación y /o formación de aneurismas en la aorta ascendente. La teoría hemodinámica se ve definida por los distintos patrones de fusión de la VAB que determinan un jet de orientación específica en la aorta ascendente¹¹⁰.

Esta tesis doctoral se estructura en 3 experimentos diferentes. En todos ellos se ha utilizado la RMN debido a la capacidad de esta de permitir la traslacionalidad y posible aplicación de estos estudios en humanos. El *Experimento 1* tiene como objetivo responder a un objetivo secundario pero esencial para el objetivo principal: el desarrollo de un modelo *ex vivo* de estenosis aórtica asimétrica. El *Experimento 2* se limita a corroborar los datos del *Experimento 1*, pero bajo unas condiciones más reales en términos hemo-reológicos, a través de un modelo *in vivo* de estenosis aórtica supra-avalvular asimétrica. Finalmente, el *Experimento 3* analiza los diferentes factores reológicos predictores de dilatación aórtica mediante un seguimiento longitudinal de imagen avanzada en un modelo *in vivo* de aneurisma de aorta ascendente. Además, este último experimento permite estudiar los cambios histopatológicos producidos en la aorta ascendente.

Este modelo animal de aneurisma de aorta ascendente permite estudiar de manera aislada los posibles factores reológicos responsables y/o asociados a la dilatación aórtica en ausencia de otros agentes externos.

Los resultados del *Experimento 1* han demostrado que la aplicación de un *banding* aórtico, de una manera específica (asimétrico) sobre un modelo *ex vivo*, produce cambios reológicos constatados por RMN 4D que implican una mayor velocidad (p:0.007) y, en consecuencia, un gradiente (p:0.006), así como una mayor vorticidad tanto máxima (p:0.001) como media (p:0.002). Estos cambios también pudieron ser observados y analizados cualitativamente con la presencia de flujo helicoidal (figuras 33 y 34). El *Experimento 2* logró confirmar los hallazgos que se producen como consecuencia de un *banding* asimétrico en un entorno hemoreológico real sobre un modelo *in vivo*, donde existe un aumento significativo de la velocidad (p:0.035) y gradiente (p:0.026), así como de la vorticidad tanto máxima (p:0.027) como media (p:0.01), tal como ocurre en el *Experimento 1*. A diferencia del *Experimento 1*, el aumento de la velocidad y vorticidad solo fue estadísticamente significativo en la región *postbanding*.

En última instancia, el *Experimento 3* desarrollado también sobre un modelo hemoreológico real (modelo animal grande), con un seguimiento (18 semanas) de imagen avanzada, ha permitido caracterizar ciertos factores reológicos predictores de dilatación aórtica. En este sentido, este experimento verifica que en un modelo libre de predisposición genética a cualquier tipo de aortopatía, la aplicación de un aumento de gradiente de velocidad con flujo excéntrico es suficiente para inducir una dilatación de la aorta ascendente. Otro aspecto relevante a considerar es la existencia de una correlación predictiva entre el “desplazamiento sistólico del flujo”, cuantificado a las 6 semanas, y la dilatación aórtica (R=0,59; p:0.02). Así mismo, la vorticidad máxima fue otro factor reológico que presentaba una mayor capacidad predictiva del diámetro aórtico a las 18 semanas (R=0,69; p<0.001). Aunque el gradiente producido por el

banding fue significativamente mayor en el grupo *banding*, este no demostró ser un factor capaz de predecir la dilatación aórtica ($R=0,5$; $p:0.06$). Por otro lado, este experimento ha permitido objetivar que la dilatación aórtica conlleva cambios histopatológicos que concuerdan con los hallazgos clásicos observados en los aneurismas torácicos, como son la necrosis quística de la media y la fragmentación de las fibras elásticas, tanto en la pared anterior como en la posterior. Otro hecho significativo fue la constatación del desarrollo de un mayor adelgazamiento de la pared aórtica anterior hacia la cual el jet excéntrico se encontraba orientado.

La contribución de la genética en los aneurismas torácicos fue descrita por primera vez en 1991 tras la identificación y asociación del gen FBN1 como causa del síndrome de Marfan¹², así como el descubrimiento de la agregación familiar del síndrome de los aneurismas torácicos (AT) y del síndrome aórtico agudo a finales de los 90. Los aneurismas torácicos han sido clasificados en sindrómicos (aquellos asociados a anomalías en otros órganos) y no sindrómicos (aquellos que se limitan a la aorta torácica). Se ha descrito que la incidencia de pacientes afectados de AT no sindrómicos con antecedentes familiares puede ser de hasta el 20%¹⁵⁷. Este porcentaje podría estar sesgado, ya que no todos los familiares de pacientes afectados de AT son sometidos a pruebas de imagen de manera sistemática. A día de hoy, se han descrito hasta 29 genes asociados al desarrollo de AT; en su gran mayoría son proteínas relacionadas con la matriz extracelular, con células del músculo liso de la pared arterial o con el factor de crecimiento transformante β y su señalización celular¹⁵⁸. Aproximadamente un cuarto de los pacientes con aneurismas torácicos posee una mutación en uno de estos genes¹⁵⁹. En la mayoría de aquellos que son heredados, la mutación es autosómica dominante con penetrancia reducida y expresividad variable¹⁶⁰. Las mutaciones en el gen FBN1 y el

síndrome *Loeys-Dietz* con sus cuatro variantes (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* y *TGFB2*), suponen un 10% de los casos familiares de AT no sindrómicos¹⁵⁹. Se estima que las mutaciones en el gen *ACTA2* constituyen la causa del 12-21% de los casos de AT familiares, mientras que las mutaciones en otros genes solo suponen el 1-2% de los casos de aneurismas torácicos no sindrómicos¹⁵⁹. Recapitulando lo previamente expuesto, pero desde un punto de vista contrapuesto, cabría destacar que en el 80% de los casos de AT no sindrómicos, o bien no existe mutación genética, o no se han identificado los genes responsables. La identificación de aquellos pacientes afectados de la enfermedad aneurismática de la aorta torácica y su estratificación en aquellos que presentan un alto riesgo vendrá determinada en función de la teoría (genética o reológica) que consideremos tenga más relevancia en la etiopatogenia de la enfermedad aneurismática de la aorta torácica, siendo posible que finalmente la responsable de esta enfermedad sea la interacción de ambos factores reológicos y genéticos.

En los últimos años se han producido importantes avances en el estudio de los factores reológicos tanto a nivel de la aorta torácica como en otras localizaciones. El desarrollo de la RMN 4D ha permitido ahondar en estos factores y relacionarlos con el crecimiento y dilatación aórtica.

*Burris et al.*¹¹¹ pusieron de manifiesto por primera vez la correlación entre un parámetro reológico en la aorta ascendente y el crecimiento de la misma. Se analizaron una serie de 17 pacientes afectados de VAB con un patrón de fusión comisural común, el seno coronario izquierdo y el derecho (R-L), con al menos 1 año de seguimiento temporal y con un diámetro aórtico al inicio del seguimiento de 45mm. Con un seguimiento medio de $2,9 \pm 1,3$ años, estos autores lograron cuantificar el “desplazamiento sistólico del flujo aórtico” al inicio del estudio, y este demostró ser un parámetro predictor de dilatación aórtica ($R= 0,71$; $p<0.01$). Cada incremento del valor DSF de 0,1 se tradujo

en una predicción de crecimiento estimada de 0.36 mm/año. En contraste, el diámetro aórtico inicial no demostró ser un parámetro que permitiese predecir la dilatación aórtica. Burris *et al.*¹¹¹ pudieron concluir que un punto de corte del valor de DSF por encima de 0,2 implica un importante grado de excentricidad del flujo, lo cual podría constituir un marcador de alto riesgo de dilatación aórtica. En concordancia con estos resultados, en *el Experimento 3* de esta tesis doctoral se ha objetivado que el 60% de la muestra presentaba valores superiores a 0.22 de DSF a las 6 semanas y, en consecuencia, los animales presentaron mayor dilatación aortica al final del estudio. Sin embargo, los hallazgos de Burris *et al.*¹¹¹ demuestran que en una población de pacientes afectos de VAB los factores reológicos pueden predecir la dilatación, pero no se excluye el papel de la teoría genética, por la cual estos pacientes con VAB puedan tener una alteración basal que provoque esta debilidad y desencadene la aortopatía.

Otros autores como Shan *et al.*¹⁶¹ compararon mediante RMN 4D el *Wall Shear Stress* (WSS) en la aorta ascendente en una serie de 50 pacientes afectos de VAB tipo (R-L) y 15 pacientes con VAT. Los pacientes fueron clasificados en función de su valvulopatía aórtica predominante. Los patrones de flujo sistólico de los pacientes con VAB mostraron un flujo excéntrico acompañado de patrones helicoidales desde la raíz aórtica hasta el arco aórtico. En contraposición, los pacientes con VAT presentaban un jet central con patrones de flujo paralelos a la pared aórtica. Estas alteraciones se tradujeron en cambios en el WSS incluso entre los pacientes sin afectación valvular. Los pacientes afectos de VAB presentaban un WSS circunferencialmente más elevado que los pacientes con VAT tanto a nivel proximal (p:0.01) como en la porción media de la aorta ascendente (p: 0.009). Además, se objetivó una correlación positiva entre el diámetro aórtico y el WSS circunferencial medio en la aorta ascendente media tanto en los

pacientes afectados de VAB sin valvulopatía ($R = 0,56$; $p: 0.01$) como en los que presentaban algún grado de insuficiencia valvular aórtica ($R = 0,68$; $p:0.006$)¹⁶¹.

Otra serie relevante fue la estudiada por Piatti *et al.*¹⁶² que evaluó la contribución de la alteración reológica en pacientes también portadores de VAB, en especial la alteración del WSS. Esta serie estudió a cinco pacientes de una edad media de 25 ± 10 años afectados de VAB pero sin alteración estructural de la misma, y se les comparó con otros 5 sujetos con VAT. El seguimiento se llevó a cabo durante 3 años. Cuatro de los cinco pacientes con VAB presentaban un fenotipo R-L y 1 paciente con fenotipo de fusión comisural entre el seno coronario derecho y no coronario (R-NC). Los resultados de esta serie no objetivaron ningún remodelado significativo de la aorta ascendente durante el estudio; no obstante, se evidenció un aumento significativo del WSS entre un 27-46% del percentil 90 del grupo de control de sujetos sanos. En el caso del fenotipo R-NC este aumento del WSS era del 132%. En base a estos resultados, Piatti y colaboradores¹⁶² sugieren que los cambios del WSS podrían preceder a los cambios del remodelado en la aortopatía de la BAV¹⁶².

Youssefi *et al.*¹⁶³ realizaron un estudio en el que se compararon 5 grupos de pacientes: voluntarios sanos, pacientes con insuficiencia aórtica severa con VAT y afectados de VAB, y pacientes con estenosis aórtica severa con VAT y portadores de VAB. A su vez, en los pacientes que presentaban una VAB y estenosis aórtica severa se observaron dos fenotipos diferentes: el fenotipo R-L y R-NC. Ésta serie de 45 pacientes fue sometida a estudios de imagen RMN 4D para estudiar diferentes parámetros reológicos y evaluar las dimensiones aórticas. Los pacientes con VAB presentaban una aorta ascendente significativamente mayor y un flujo aórtico más excéntrico $78,9\% \pm 6,5$ en el grupo de VAB tipo R-NC comparado con $4,7\% \pm 2,1\%$ de los voluntarios sanos ($p < 0.05$). Además, el WSS medio era estadísticamente superior en el grupo de VAB con

estenosis aórtica severa y fenotipo R-NC $37,1 \pm 4$ dyn/cm² comparado con $9,8 \pm 5,4$ del grupo de control. Esta serie permitió a Youssefi *et al.*¹⁶³ caracterizar los factores reológicos de los pacientes afectados de VAB mostrando una excentricidad marcada con alta helicidad y, como consecuencia, un elevado WSS.

Otro grupo de trabajo, Mahadevia *et al.*¹⁶⁴, cuantificaron los factores reológicos que reflejan la excentricidad del flujo aórtico, el ángulo de flujo y el WSS regional en pacientes afectados de VAB tanto en el fenotipo R-L (n=15) como en el fenotipo R-N (n=15). Estos resultados se compararon entre pacientes que presentaban diámetros aórticos similares pero con VAT (n=30) y con voluntarios sanos (n=15). Mahadevia *et al.*¹⁶⁴ objetivaron una mayor excentricidad del flujo en pacientes con VAB traduciéndose en un WSS elevado ($p < 0.0125$) en la región anterior derecha de la pared aórtica en el fenotipo R-L y en la región posterior derecha en el fenotipo R-N en relación con el grupo control. El 87% de los pacientes con el fenotipo R-N presentaban dilatación aórtica, bien de manera aislada en la raíz aórtica (fenotipo de aortopatía tipo 1), bien en la aorta ascendente y arco aórtico (fenotipo de aortopatía tipo 3). En los pacientes afectados de VAB, las diferencias en el tipo de fenotipo de aortopatía estaban asociados a alteraciones del DSF en la aorta ascendente proximal y media. Estos marcadores reológicos ponen de manifiesto que los diferentes fenotipos valvulares, que se traducen en alteraciones en el WSS y DSF, son capaces de influir en el desarrollo del tipo de fenotipo de dilatación aórtica.

En esta misma línea, Bech-Hanssen *et al.*¹⁶⁵ analizaron prospectivamente el DSF calculado en la aorta ascendente en una serie de pacientes con insuficiencia aórtica al menos moderada con el objetivo de intentar buscar predictores de dilatación aórtica. La serie objeto de estudio fue de 62 sujetos, de los cuales 19 presentaban una VAT, 21 una VAB y 22 eran controles sanos sin afectación valvular ni dilatación aórtica. Los

hallazgos de este estudio demostraron que el fenotipo valvular no era predictor de la dilatación aórtica, sin embargo, sí lo era el DSF aórtico. Este era significativamente superior en el grupo con afectación valvular ($p:0.001$) y también era significativamente superior en el grupo con VAB respecto a los pacientes con afectación valvular, pero con VAT($p:0.04$). Bech-Hanssen *et al.*¹⁶⁵ demostraron que independientemente del mecanismo responsable del desplazamiento del flujo, este se asociaba a mayor dilatación aórtica.

Es importante señalar que en el *Experimento 3* de esta tesis doctoral, además de los parámetros reológicos más validados, y con el fin de determinar de manera más objetiva la vorticidad generada por el *banding* y su capacidad como parámetro predictivo de dilatación aórtica, se ha utilizado un método cuantitativo semi-automático descrito recientemente por Von Spiczak *et al.* La vorticidad objetivada por este método ha logrado demostrar en el *Experimento 3* tener mayor valor predictivo de dilatación aórtica como variable aislada ($R = 0,69$; $p < 0.001$) comparado con el gradiente de velocidad ($R = 0,5$; $p:0.06$) y el DSF aórtico ($R = 0,59$; $p:0.02$).

En contraposición, Kutty *et al.*⁵¹ describieron una serie de pacientes con dilatación del tronco de la arteria pulmonar en ausencia de alteraciones de la válvula pulmonar sugiriendo el mecanismo genético de los pacientes portadores de una VAB. No obstante, debemos señalar que esa ausencia de alteración fue caracterizada o definida mediante la ecocardiografía transtorácica que presenta grandes limitaciones, en especial para la determinación de la morfología de la válvula pulmonar. La RMN 4D nos permite ver otra dimensión reológica que antes permanecía oculta.

En esta misma línea, Bissell *et al.*¹⁶⁶ llevaron a cabo un estudio de imagen avanzada con RMN 4D de pacientes afectados de válvula pulmonar bicúspide. Se compararon las

alteraciones reológicas en el tronco de la arteria pulmonar en sujetos sanos, pacientes afectados de VAB pero con válvula pulmonar tricúspide y pacientes portadores de una válvula pulmonar bicúspide. Los hallazgos de este estudio demostraron que los sujetos con válvula pulmonar bicúspide presentaban dilatación de la arteria pulmonar, un patrón helicoidal característico y un incremento del DSF pulmonar en comparación con el DSF de los sujetos sanos. Los datos obtenidos son similares a los encontrados en diferentes estudios sobre la VAB. Esto sugiere la importancia del factor reológico en el desarrollo de los aneurismas arteriales y contradice lo expuesto por Kutty et al.⁵¹.

Los experimentos de esta tesis doctoral pretenden analizar la influencia de los factores reológicos en un modelo de flujo excéntrico pero en ausencia de los posibles factores genéticos existentes que puedan influenciar la patogénesis de los aneurismas aórticos.

Los resultados del *Experimento 3*, muestran que el DSF aórtico se dirigía fundamentalmente a la cara anterior o convexidad de la aorta ascendente con cierto grado de variabilidad, lo que explica las alteraciones histológicas encontradas en los especímenes del estudio, la necrosis quística de la media y, en menor grado, la fragmentación de las fibras elásticas observadas en los segmentos anteriores de la aorta ascendente. Estos hallazgos histológicos han sido observados en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica¹⁶⁷ en pacientes afectados de VAB. A su vez, otro hallazgo relevante ha sido el adelgazamiento de la pared aórtica, parámetro que ha sido descrito como factor independiente para el desarrollo de disección aórtica^{168 169}.

La necesidad de caracterizar factores que puedan servir de predictores de dilatación o disección aórtica viene dada por el criterio de gran parte de la comunidad científica del ámbito cardiovascular sobre la carencia del factor único del diámetro aórtico como predictor de eventos aórticos. El registro internacional del síndrome aórtico agudo

(IRAD)¹⁷⁰, con más de 591 casos de disección aórtica tipo A, mostró que la gran mayoría de los casos presentaban un diámetro inferior a 55 mm. Este dato sugiere la necesidad de buscar un predictor de disección aórtica diferente al diámetro aórtico, ya que la indicación de las guías clínicas sobre la cirugía profiláctica de sustitución de aorta ascendente va encaminada a evitar el evento de disección aórtica y se basa, a día de hoy, simplemente en los diámetros aórticos.

Masri¹⁷¹ *et al.* analizaron los resultados clínicos a largo plazo en una serie contemporánea de pacientes afectados de BAV (n=1890). La mitad de esta serie (n=918) fue sometida a un procedimiento quirúrgico sobre la válvula aórtica y/o aorta ascendente. La otra mitad (n=972) no presentaba indicación quirúrgica, y por ello se llevó a cabo un seguimiento clínico. El seguimiento total fue de 15 225 pacientes-año y el 74% de los pacientes tenían un seguimiento mayor a 7 años. Es interesante señalar que a los $8,1 \pm 2$ años de seguimiento solamente hubo 171 (9%) eventos clínicos, de los cuales 120 fueron muertes cardiovasculares, 49 muertes no cardíacas y 2 síndromes aórticos agudos. Las curvas de supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía eran significativamente mejores ($p < 0.001$) que los pacientes que no se sometieron a cirugía. La supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años fue respectivamente del 99%, 97%, 95% y 93% en los pacientes sometidos a cirugía y del 96%, 93%, 89% y 88% de los pacientes que se sometieron a manejo conservador. Esta serie muestra la alta prevalencia de dilatación aórtica en pacientes afectados de VAB (35% > 40 mm.) y demuestra que los pacientes sometidos a una cirugía de sustitución o reparación valvular presentaban una menor tasa de mortalidad y/o disección.

Varios grupos de trabajo han intentado determinar el crecimiento de la dilatación en pacientes con VAB y sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica aislada. Chatios *et al.*¹⁷² describieron una serie total de 448 pacientes con un seguimiento medio de 7,5

años. Los datos de este estudio mostraron que los pacientes afectados de VAB no presentaban una mayor tasa de dilatación aórtica después de haberse sometido a cirugía de sustitución valvular aórtica aislada, en comparación con los datos obtenidos de aquellos pacientes portadores de VAT. Otro estudio similar fue el desarrollado por Girdauskas *et al*¹⁷³, en el que se documenta una serie de 153 pacientes consecutivos afectados de VAB con estenosis aórtica y con dilatación leve a moderada de la aorta ascendente. El evento libre de intervención aórtica a los 10 y 15 años era de 97 % y 94%, respectivamente. Estos estudios parecen apuntar a que la restauración del flujo aórtico transvalvular podría frenar o bien ralentizar la progresión de la dilatación aórtica.

A pesar de la aportación positiva que suponen los resultados de esta tesis doctoral en el ámbito de la fisiopatología de los aneurismas aórticos, es conveniente señalar las limitaciones asociadas al estudio realizado. A pesar de conseguir demostrar mediante los *Experimentos 1 y 2* la excentricidad y vorticidad generada por el *banding* aórtico, este nunca dejará de ser una estenosis supra-avalvular, y los efectos generados por una estenosis valvular excéntrica en este modelo seguirán siendo desconocidos. No obstante, cabe destacar que los parámetros de excentricidad medidos por el DSF en este modelo (0,22 en el 60% de los animales) se asemejan a los puntos de corte (0,20) establecidos que se asocian a dilatación aórtica en estudios humanos en pacientes portadores de VAB¹¹¹.

Una limitación innata a los estudios experimentales es el tiempo de exposición del tejido aórtico a un flujo turbulento y excéntrico, que en este estudio fue de tan solo 18 semanas. En este corto período de tiempo, el tejido aórtico estuvo expuesto a todos los posibles factores reológicos que pudieran generar aortopatía. Es un hecho a constatar que todos los resultados histológicos mostraron un grado menos severo que el que

cabría esperar en los aneurismas torácicos para diámetros similares a los desarrollados por este modelo.

Los resultados derivados de esta tesis doctoral son datos que difícilmente podrían llevarse a cabo mediante un estudio clínico, y añaden evidencia al estado de conocimiento científico actual sobre la fisiopatología de los aneurismas torácicos. Estos resultados han de animar a proseguir el estudio en profundidad y más en detalle de todos los posibles factores reológicos que puedan caracterizar el “fenotipo maligno” de válvula aórtica asociado a aortopatía y su posible interacción con factores genéticos, ya que es el escenario real en el que los pacientes afectados de aneurismas torácicos se encuentran día a día.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En el modelo experimental de estenosis supravalvular aórtica con flujo excéntrico, el estímulo reológico es suficiente para inducir una dilatación aórtica.
2. La estenosis supravalvular desarrollada en este modelo experimental produce un flujo turbulento y excéntrico y, en consecuencia, un aumento significativo de la vorticidad.
3. El flujo turbulento y excéntrico, además de inducir dilatación de la aorta ascendente, determina modificaciones estructurales de la pared vascular que generan mayor grado de necrosis quística y de fragmentación de las fibras elásticas de la capa media.
4. El gradiente de velocidad calculado por resonancia magnética nuclear, mediante la secuencia contraste de fases no se comporta como predictor de la dilatación aórtica.
5. El desplazamiento sistólico del flujo aórtico y la vorticidad calculado por resonancia magnética nuclear, mediante la secuencia contraste de fases, se comportan como factores reológicos predictores de la dilatación aórtica.
6. Los factores reológicos podrían ayudar en la estratificación del riesgo de desarrollo de aneurismas aórticos torácicos en pacientes con valvulopatía aórtica.

BILIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholas T. Kouchoukos M, Eugene H. Blackstone, MD, Frank L. Hanley, MD and James K. Kirklin, MD. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 4th Edition. Philadelphia, : Elsevier Saunders 2013.
2. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: Indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;74(5):S1877-S80. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4
3. Crawford MH, Roldan CA. Prevalence of aortic root dilatation and small aortic roots in valvular aortic stenosis. *American Journal of Cardiology* 2001;87(11):1311-13. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01530-2
4. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83(1):81-5.
5. Olsson C, Thelin S, Stahle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection - Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* 2006;114(24):2611-18. doi: 10.1161/circulationaha.106.630400
6. Fazel SS, Miller DC. Bicuspid aortopathy or bicuspid aortopathies? the risk in generalizing Reply. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008;136(6):1604-06. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.027
7. Williams DS. Bicuspid aortic valve. *J Insur Med* 2006;38(1):72-4.
8. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2789-800. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.068
9. Huntington K, Hunter AGW, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30(7):1809-12. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00372-0

10. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(2):235-48. doi: 10.1586/14779072.6.2.235
11. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* 1991;13(3):452-58.
12. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan-syndrome caused by a recurrent denovo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352(6333):337-39. doi: 10.1038/352337a0
13. Singh KK, Rommel K, Mishra A, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Human Mutation* 2006;27(8):770-77. doi: 10.1002/humu.20354
14. PH. B. Disorders of collagen biosynthesis and structure. . In: Scriver CR BA, Sly WA, Valle D, eds., ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill.
15. Olson LJ SR, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. : *Mayo Clin Proc*, 1984;59:835.
16. He RM, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006;131(3):671-U65. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.018
17. *Diseases of the aorta including an atlas of angiographic pathology and surgical technique*, 1984.
18. Culliford AT, Ayvaliotis B, Shemin R, et al. Aneurysms of the descending aorta - surgical experience in 48 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1983;85(1):98-104.

19. Brown SL, Backstrom B, Busuttil RW. A new serum proteolytic-enzyme in aneurysm pathogenesis. *Journal of Vascular Surgery* 1985;2(3):393-99.
20. Busuttil RW, Rinderbriecht H, Flesher A, et al. Elastase activity - the role of elastase in aortic-aneurysm formation. *Journal of Surgical Research* 1982;32(3):214-17. doi: 10.1016/0022-4804(82)90093-2
21. Rizzo RJ, McCarthy WJ, Dixit SN, et al. Collagen types and matrix protein-content in human abdominal aortic-aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* 1989;10(4):365-73.
22. Akikusa B, Kondo Y, Muraki N. aortic-insufficiency caused by takayasu arteritis without usual clinical-features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1981;105(12):650-51.
23. Austen WG, Blennerh.Jb. Giant-cell aortitis causing an aneurysm of ascending aorta and aortic regurgitation. *New England Journal of Medicine* 1965;272(2):80-&. doi: 10.1056/nejm196501142720205
24. Dajani AS, Taubert K, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with kawasaki-disease - report from the committee on rheumatic-fever, endocarditis, and kawasaki-disease, council on cardiovascular-disease in the young, american-heart-association. *Circulation* 1994;89(2):916-22.
25. Tai YT, Fong PC, Ng WF, et al. Diffuse aortitis complicating behcets-disease leading to severe aortic regurgitation. *Cardiology* 1991;79(2):156-60. doi: 10.1159/000174874
26. Gomes MN, Choyke PL, Wallace RB. Infected aortic-aneurysms - a changing entity. *Annals of Surgery* 1992;215(5):435-42. doi: 10.1097/00000658-199205000-00005

27. Pasic M, Carrel T, Vonsegesser L, et al. Insitu repair of mycotic-aneurysm of the ascending aorta. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;105(2):321-26.
28. Brown SL, Busuttil RW, Baker JD, et al. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic-aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* 1984;1(4):541-47.
29. Oz MC, Brener BJ, Buda JA, et al. A 10-Year experience with bacterial aortitis. *Journal of Vascular Surgery* 1989;10(4):439-49.
30. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic-aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic-valve. *American Journal of Cardiology* 1991;67(8):781-82. doi: 10.1016/0002-9149(91)90544-u
31. Mann DL. Braunwald's Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 10. edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2015.
32. Maniglia R, Gregory JE. Increasing incidence of arteriosclerotic aortic aneurysms - analysis of 6000 autopsies. *Ama Archives of Pathology* 1952;54(3):298-305.
33. J C. Aortic aneurysm. In: . SN, ed. *Acta Chir Scand* . , 1964.
34. Svensjo S, Bengtsson H, Bergqvist D. Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm and dissection: An investigation based on autopsy. *British Journal of Surgery* 1996;83(1):68-71. doi: 10.1002/bjs.1800830122
35. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic-aneurysms - a population-based study. *Surgery* 1982;92(6):1103-08.
36. Vriza O, Driussi C, Bettio M, et al. Aortic Root Dimensions and Stiffness in Healthy Subjects. *American Journal of Cardiology* 2013;112(8):1224-29. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068

37. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal Limits in Relation to Age, Body Size and Gender of Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Persons \geq 15 Years of Age. *American Journal of Cardiology* 2012;110(8):1189-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063
38. Lam CSP, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course Longitudinal Data From the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122(9):884-U46. doi: 10.1161/circulationaha.110.937839
39. Kalsch H, Lehmann N, Mohlenkamp S, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *International Journal of Cardiology* 2013;163(1):72-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.039
40. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *American Journal of Cardiology* 2007;99(7):978-83. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.065
41. Fernandes S, Khairy P, Graham DA, et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart* 2012;98(13):1014-19. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301773
42. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, et al. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *Annals of Thoracic Surgery* 2007;83(4):1290-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.086
43. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending Aortic Dilatation Associated With Bicuspid Aortic Valve Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Implications. *Circulation* 2009;119(6):880-90. doi: 10.1161/circulationaha.108.795401

44. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117(21):2776-84. doi: 10.1161/circulationaha.107.740878
45. 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* 2002;106(19):462-62.
46. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82(1):19-22.
47. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102(19):35-39.
48. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99(16):2138-43.
49. Blunder S, Messner B, Aschacher T, et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms-Smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. *Atherosclerosis* 2012;220(2):355-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.035
50. Fedak PWM, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;126(3):797-806. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00398-2

51. Kutty S, Kaul S, Danford CJ, et al. Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 2010;96(21):1756-61. doi: 10.1136/hrt.2010.199109
52. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, et al. The congenitally bicuspid aortic valve: How does it function? Why does it fail? *Annals of Thoracic Surgery* 2004;77(1):177-84. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01249-9
53. Girdauskas E, Disha K, Borger M-A, et al. Relation of bicuspid aortic valve morphology to the dilatation pattern of the proximal aorta: focus on the transvalvular flow. *Cardiology research and practice* 2012;2012:478259-59. doi: 10.1155/2012/478259
54. Della Corte A, Bancone C, Conti CA, et al. Restricted cusp motion in right-left type of bicuspid aortic valves: A new risk marker for aortopathy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012;144(2):360-+. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.014
55. Hope MD, Hope TA, Crook SES, et al. 4D Flow CMR in Assessment of Valve-Related Ascending Aortic Disease. *Jacc-Cardiovascular Imaging* 2011;4(7):781-87. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.05.004
56. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, et al. Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease Flow Pattern Is a Major Contributor and Differs With Valve Fusion Type. *Circulation-Cardiovascular Imaging* 2013;6(4):499-507. doi: 10.1161/circimaging.113.000528
57. Earnest F, Muhm JR, Sheedy PF. Roentgenographic findings in thoracic aortic dissection. *Mayo Clinic Proceedings* 1979;54(1):43-50.
58. Eltzhig HK, Rosenberger P, Loeffler M, et al. Impact of Intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients un-

- dergoing cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2008;85(3):845-53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.015
59. Bryan AJ, Barzilai B, Kouchoukos NT. Transesophageal echocardiography and adult cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1995;59(3):773-79. doi: 10.1016/0003-4975(94)00818-3
60. Creswell LL, Kouchoukos NT, Cox JL, et al. Coronary-artery disease in patients with type-a aortic dissection. *Annals of Thoracic Surgery* 1995;59(3):585-90. doi: 10.1016/0003-4975(94)00880-9
61. Haberman D, Froullet C, Bassuk A, et al. The 64 multi detector row computed tomography in aortic pathology diagnostic
Angiotomografía computada multicorte 64 en patología de la arteria aorta. *Revista argentina de radiología* 2008;72(3):277-86.
62. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M, et al. Aortic-aneurysms - growth-rates measured with CT. *Radiology* 1992;185(1):249-52.
63. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: Simple prediction based on size. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;73(1):17-27. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03236-2
64. Pressler V, McNamara JJ. Thoracic aortic-aneurysm - natural-history and treatment. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1980;79(4):489-98.
65. Costello P, Ecker CP, Tello R, et al. Assessment of the thoracic aorta by spiral CT. *American Journal of Roentgenology* 1992;158(5):1127-30.
66. Petasnick JP. Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 1991;180(2):297-305.
67. Roberts WT, Bax JJ, Davies LC. Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application. *Heart* 2008;94(6):781-92. doi: 10.1136/hrt.2007.116392

68. Quint LE, Francis IR, Williams DM, et al. Evaluation of thoracic aortic disease with the use of helical CT and multiplanar reconstructions: Comparison with surgical findings. *Radiology* 1996;201(1):37-41.
69. Sommer T, Fehske W, Holzknicht N, et al. Aortic dissection: A comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology* 1996;199(2):347-52.
70. Gibbs k. The Physics of Magnetic Resonance Imaging
<http://www.schoolphysics.co.uk/age16-19/Atomic%20physics/Atomic%20structure%20and%20ions/text/MRI/index.html>: Keith Gibbs; 2016 [
71. Bloch F, Hansen WW, Packard M. The nuclear induction experiment. *Physical Review* 1946;70(7-8):474-85. doi: 10.1103/PhysRev.70.474
72. Larmor J. On a dynamical theory of the electric and luminiferous medium: *Philosophical Transactions of the Royal Society.*, 1987:205–300
73. Foltz WD, Jaffray DA. Principles of Magnetic Resonance Imaging. *Radiation Research* 2012;177(4):331-48. doi: 10.1667/rr2620.1
74. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Pane report. *European Heart Journal* 2004;25(21):1940-65. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.040
75. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American Heart Journal* 2004;147(2):218-23. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.005
76. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, et al. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation

- without contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;14(4):362-67. doi: 10.1002/jmri.1195
77. Marchal P, Lairez O, Cognet T, et al. Relationship between left ventricular sphericity and trabeculation indexes in patients with dilated cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2013;14(9):914-20. doi: 10.1093/ehjci/jet064
78. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002;15(5):463-67. doi: 10.1067/mje.2002.123374
79. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, et al. Measurement of flow with nmr imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1984;8(4):588-93. doi: 10.1097/00004728-198408000-00002
80. Firmin DN, Nayler GL, Klipstein RH, et al. In vivo validation of mr velocity imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1987;11(5):751-56. doi: 10.1097/00004728-198709000-00001
81. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, et al. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic-arch studied by 3-directional magnetic-resonance velocity mapping. *Circulation* 1993;88(5):2235-47.
82. Kvitting JPE, Ebbers T, Wigstrom L, et al. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: Implications for aortic valve-sparing surgery. *Journal of Thorac-*

- ic and Cardiovascular Surgery 2004;127(6):1602-07. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.10.042
83. Bogren HG, Mohiaddin RH, Yang GZ, et al. Magnetic-resonance velocity vector mapping of blood-flow in thoracic aortic-aneurysms and grafts. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;110(3):704-14. doi: 10.1016/s0022-5223(95)70102-8
84. Wigstrom L, Sjoqvist L, Wranne B. Temporally resolved 3D phase-contrast imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;36(5):800-03. doi: 10.1002/mrm.1910360521
85. Markl M, Chan FP, Alley MT, et al. Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2003;17(4):499-506. doi: 10.1002/jmri.10272
86. Roes SD, Hammer S, van der Geest RJ, et al. Flow Assessment Through Four Heart Valves Simultaneously Using 3-Dimensional 3-Directional Velocity-Encoded Magnetic Resonance Imaging With Retrospective Valve Tracking in Healthy Volunteers and Patients With Valvular Regurgitation. *Investigative Radiology* 2009;44(10):669-75.
87. Kozerke S, Hasenkam JM, Pedersen EM, et al. Visualization of flow patterns distal to aortic valve prostheses in humans using a fast approach for cine 3D velocity mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;13(5):690-98. doi: 10.1002/jmri.1097
88. Bogren HG, Buonocore MH, Valente RJ. Four-dimensional magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in patients with atherosclerotic coronary artery disease compared to age-matched normal subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004;19(4):417-27. doi: 10.1002/jmri.20018

89. Markl M, Draney MT, Miller DC, et al. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;130(2):456-63. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.056
90. Szolar DH, Sakuma H, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance flow and velocity measurements. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1996;6(1):78-89. doi: 10.1002/jmri.1880060117
91. Higgins CB, Sakuma H. Heart disease: Functional evaluation with MR imaging. *Radiology* 1996;199(2):307-15.
92. Meier D, Maier S, Bosiger P. Quantitative flow measurements on phantoms and on blood-vessels with mr. *Magnetic Resonance in Medicine* 1988;8(1):25-34. doi: 10.1002/mrm.1910080104
93. Kilner PJ, Manzara CC, Mohiaddin RH, et al. Magnetic-resonance jet velocity mapping in mitral and aortic-valve stenosis. *Circulation* 1993;87(4):1239-48.
94. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al. Pulmonary-artery distensibility and blood-flow patterns - a magnetic-resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial-hypertension. *American Heart Journal* 1989;118(5):990-99. doi: 10.1016/0002-8703(89)90235-4
95. Marin Rodriguez C, Sanchez Alegre ML, Lancharro Zapata A, et al. What radiologists need to know about the pulmonary-systemic flow ratio (Qp/Qs): what it is, how to calculate it, and what it is for. *Radiologia* 2015;57(5):369-79. doi: 10.1016/j.rx.2015.04.001
96. Firmin DN, Nayler GL, Kilner PJ, et al. The application of phase-shifts in nmr for flow measurement. *Magnetic Resonance in Medicine* 1990;14(2):230-41. doi: 10.1002/mrm.1910140209

97. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, et al. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2014;4(2):173-92.
98. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, et al. Bicuspid Aortic Valve: Four-dimensional MR Evaluation of Ascending Aortic Systolic Flow Patterns. *Radiology* 2010;255(1):53-61. doi: 10.1148/radiol.09091437
99. Toger J, Kanski M, Carlsson M, et al. Vortex Ring Formation in the Left Ventricle of the Heart: Analysis by 4D Flow MRI and Lagrangian Coherent Structures. *Annals of Biomedical Engineering* 2012;40(12):2652-62. doi: 10.1007/s10439-012-0615-3
100. Fluckiger JU, Goldberger JJ, Lee DC, et al. Left atrial flow velocity distribution and flow coherence using four-dimensional flow MRI: A pilot study investigating the impact of age and Pre- and Postintervention atrial fibrillation on atrial hemodynamics. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013;38(3):580-87. doi: 10.1002/jmri.23994
101. Odagiri K, Inui N, Miyakawa S, et al. Abnormal Hemodynamics in the Pulmonary Artery Seen on Time-Resolved 3-Dimensional Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging (4D-Flow) in a Young Patient With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal* 2014;78(7):1770-72. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0283
102. Schrauben E, Wahlin A, Ambarki K, et al. Fast 4D flow MRI intracranial segmentation and quantification in tortuous arteries. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;42(5):1458-64. doi: 10.1002/jmri.24900
103. Roldan-Alzate A, Frydrychowicz A, Nieszpodzany E, et al. In vivo validation of 4D flow MRI for assessing the hemodynamics of portal hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013;37(5):1100-08. doi: 10.1002/jmri.23906

104. Stankovic Z, Roessle M, Euringer W, et al. Effect of TIPS placement on portal and splanchnic arterial blood flow in 4-dimensional flow MRI. *European Radiology* 2015;25(9):2634-40. doi: 10.1007/s00330-015-3663-x
105. Bernstein MA, Shimakawa A, Pelc NJ. Minimizing te in moment-nulled or flow-encoded 2-dimensional and 3-dimensional gradient-echo imaging. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1992;2(5):583-88. doi: 10.1002/jmri.1880020517
106. Pelc NJ, Bernstein MA, Shimakawa A, et al. Encoding strategies for 3-direction phase-contrast mr imaging of flow. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1991;1(4):405-13. doi: 10.1002/jmri.1880010404
107. Kim WY, Walker PG, Pedersen EM, et al. Left-ventricular blood-flow patterns in normal subjects - a quantitative-analysis by 3-dimensional magnetic-resonance velocity mapping. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26(1):224-38. doi: 10.1016/0735-1097(95)00141-1
108. Napel S, Lee DH, Frayne R, et al. Visualizing 3-dimensional flow with simulated streamlines and 3-dimensional phase-contrast MR imaging. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1992;2(2):143-53. doi: 10.1002/jmri.1880020206
109. den Reijer PM, Sallee D, III, van der Velden P, et al. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010;12 doi: 10.1186/1532-429x-12-4
110. Sigovan M, Hope MD, Dyverfeldt P, et al. Comparison of Four-Dimensional Flow Parameters for Quantification of Flow Eccentricity in the Ascending Aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;34(5):1226-30. doi: 10.1002/jmri.22800

111. Burris NS, Sigovan M, Knauer HA, et al. Systolic Flow Displacement Correlates With Future Ascending Aortic Growth in Patients With Bicuspid Aortic Valves Undergoing Magnetic Resonance Surveillance. *Investigative Radiology* 2014;49(10):635-39.
112. Sigovan M, Dyverfeldt P, Wrenn J, et al. Extended 3D approach for quantification of abnormal ascending aortic flow. *Magnetic Resonance Imaging* 2015;33(5):695-700. doi: 10.1016/j.mri.2015.02.020
113. Wigstrom L, Ebbers T, Fyrenius A, et al. Particle trace visualization of intracardiac flow using time-resolved 3D phase contrast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999;41(4):793-99. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199904)41:4<793::aid-mrm19>3.0.co;2-2
114. Buonocore MH. Visualizing blood flow patterns using streamlines, arrows, and particle paths. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998;40(2):210-26. doi: 10.1002/mrm.1910400207
115. Wong KKL, Kelso RM, Worthley SG, et al. Cardiac Flow Analysis Applied to Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging of the Heart. *Annals of Biomedical Engineering* 2009;37(8):1495-515. doi: 10.1007/s10439-009-9709-y
116. Wong KKL, Tu J, Kelso RM, et al. Cardiac flow component analysis. *Medical Engineering & Physics* 2010;32(2):174-88. doi: 10.1016/j.medengphy.2009.11.007
117. Baechler P, Pinochet N, Sotelo J, et al. Assessment of normal flow patterns in the pulmonary circulation by using 4D magnetic resonance velocity mapping. *Magnetic Resonance Imaging* 2013;31(2):178-88. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.036
118. Markl M, Draney MT, Hope MD, et al. Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta - Visualization of 3-directional blood flow patterns

- in healthy volunteers and patients. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2004;28(4):459-68. doi: 10.1097/00004728-200407000-00005
119. Hope TA, Markl M, Wigstrom L, et al. Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;26(6):1471-79. doi: 10.1002/jmri.21082
120. Hope MD, Wrenn J, Sigovan M, et al. Imaging Biomarkers of Aortic Disease Increased Growth Rates With Eccentric Systolic Flow. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(4):356-57. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.072
121. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. Magnetic Resonance-Derived 3-Dimensional Blood Flow Patterns in the Main Pulmonary Artery as a Marker of Pulmonary Hypertension and a Measure of Elevated Mean Pulmonary Arterial Pressure. *Circulation-Cardiovascular Imaging* 2008;1(1):23-30. doi: 10.1161/circimaging.108.780247
122. Koehler B, Gasteiger R, Preim U, et al. Semi-Automatic Vortex Extraction in 4D PC-MRI Cardiac Blood Flow Data Using Line Predicates. *Ieee Transactions on Visualization and Computer Graphics* 2013;19(12):2773-82.
123. Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, et al. In Vivo Quantification of Helical Blood Flow in Human Aorta by Time-Resolved Three-Dimensional Cine Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Annals of Biomedical Engineering* 2009;37(3):516-31. doi: 10.1007/s10439-008-9609-6
124. Lorenz R, Bock J, Barker AJ, et al. 4D Flow Magnetic Resonance Imaging in Bicuspid Aortic Valve Disease Demonstrates Altered Distribution of Aortic Blood Flow Helicity. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71(4):1542-53. doi: 10.1002/mrm.24802

125. von Spiczak J, Crelier G, Giese D, et al. Quantitative Analysis of Vortical Blood Flow in the Thoracic Aorta Using 4D Phase Contrast MRI. *Plos One* 2015;10(9) doi: 10.1371/journal.pone.0139025
126. Majda AJ BA. *Vorticity and Incompressible Flow.*: Cambridge University Press 2002.
127. J. S. *The Physics of Heart and Circulation*: Bristol UK 1993.
128. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of Off-Pump and On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 1 Year. *New England Journal of Medicine* 2013;368(13):1179-88. doi: 10.1056/NEJMoal301228
129. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1999;282(21):2035-42. doi: 10.1001/jama.282.21.2035
130. Oshinski JN, Ku DN, Mukundan S, et al. Determination of wall shear stress in the aorta with the use of MR phase velocity mapping. *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1995;5(6):640-47.
131. Papathanasopoulou P, Zhao SZ, Kohler U, et al. MRI measurement of time-resolved wall shear stress vectors in a carotid bifurcation model, and comparison with CFD predictions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2003;17(2):153-62. doi: 10.1002/jmri.10243
132. A. Leuprecht KP, S. Kozerke, P. Boesiger. Zurich: Zurich University, *Institute of Biomed. Engineering*; 2016 [https://www.numerik.math.tugraz.at/biomech/cfd/selected_studies/ascending.html].
133. DW. F. *Sistemas vasculares sanguíneo y linfático. Tratado de Histología*. Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill, 1995.

134. Saavedra JS. *Biología celular y tisular 2e.*: McGraw-Hill Education.
135. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from usual pattern. *Circulation Research* 1969;25(6):677-&.
136. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *Journal of Hypertension* 2012;30:S3-S8. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353e501
137. Schlatmann TJM, Becker AE. Histologic changes in normal aging aorta - implications for dissecting aortic-aneurysm. *American Journal of Cardiology* 1977;39(1):13-20. doi: 10.1016/s0002-9149(77)80004-0
138. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *Journal of the Royal Society Interface* 2013;10(83) doi: 10.1098/rsif.2012.1004
139. Dapunt OE, Galla AD, Sadeghi AM, et al. The natural-history of thoracic aortic-aneurysms. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994;107(5):1323-33.
140. Genoni M, Paul M, Jenni R, et al. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;19(5):606-10. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00662-5
141. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic-blockade in marfans-syndrome. *New England Journal of Medicine* 1994;330(19):1335-41. doi: 10.1056/nejm199405123301902

142. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 2008;358(26):2787-95. doi: 10.1056/NEJMoa0706585
143. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *American Heart Journal* 2007;154(4):624-31. doi: 10.1016/j.ahj.2007.06.024
144. Diehm N, Becker G, Katzen B, et al. Statins are associated with decreased mortality in abdominal, but not in thoracic aortic aneurysm patients undergoing endovascular repair: propensity score-adjusted analysis. *Vasa-Journal of Vascular Diseases* 2008;37(3):241-49. doi: 10.1024/0301-1526.37.3.241
145. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease - The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28(2):230-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehl428
146. Taylor J. ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. Cardiologists and surgeons have joined forces to write the Valve Guidelines for the first time. *European Heart Journal* 2012;33(19):2371-72.
147. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases (vol 35, pg 2873, 2014). *European Heart Journal* 2015;36(41):2779-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehv178
148. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 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 (writing committee to revise

- the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) - Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(13):E1-E142. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.007
149. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(23):2440-92. doi: 10.1161/cir.0000000000000029
150. Hiratzka. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine (vol 121, pg e266, 2010). *Circulation* 2013;128(11):E177-E78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a7f655
151. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, et al. Aortic Valve and Ascending Aorta Guidelines for Management and Quality Measures. *Annals of Thoracic Surgery* 2013;95(6):S1-S66. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.083
152. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, et al. Surgery for Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valves: A Statement of Clarification From the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016;133(7):680-6. doi: 10.1161/cir.0000000000000331
153. Brody S. A comparison of growth curves of man and other animals. *Science* 1928;67:43-46. doi: 10.1126/science.67.1724.43
154. Ayaon-Albarran A, Fernandez-Jimenez R, Silva-Guisasola J, et al. Systolic flow displacement using 3D magnetic resonance imaging in an experimental model of ascending aorta aneurysm: impact of rheological factors(aEuro). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;50(4):685-92. doi: 10.1093/ejcts/ezw132
155. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, et al. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *American Journal of Cardiology* 2004;94(10):1337-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.130
156. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural History of Patients with Asymptomatic, Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. *Cardiology* 2007;107(4):450-51.
157. Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Archives of Surgery* 1999;134(4):361-67. doi: 10.1001/archsurg.134.4.361
158. Brownstein AJ, Ziganshin BA, Kuivaniemi H, et al. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Update and Clinical Implications. *Aorta (Stamford, Conn)* 2017;5(1):11-20. doi: 10.12945/j.aorta.2017.17.003
159. Milewicz D, Hostetler E, Wallace S, et al. Precision medical and surgical management for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections based on the causative mutant gene. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2016;57(2):172-77.

160. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections - Incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Annals of Thoracic Surgery* 2006;82(4):1400-06. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.098
161. Shan Y, Li J, Wang YS, et al. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017;153(6):1263-U036. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.059
162. Piatti F, Sturla F, Bissell MM, et al. 4D Flow Analysis of BAV-Related Fluid-Dynamic Alterations: Evidences of Wall Shear Stress Alterations in Absence of Clinically-Relevant Aortic Anatomical Remodeling. *Frontiers in Physiology* 2017;8 doi: 10.3389/fphys.2017.00441
163. Youssefi P, Gomez A, He TG, et al. Patient-specific computational fluid dynamics-assessment of aortic hemodynamics in a spectrum of aortic valve pathologies. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017;153(1):8-+. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.040
164. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, et al. Bicuspid Aortic Cusp Fusion Morphology Alters Aortic Three-Dimensional Outflow Patterns, Wall Shear Stress, and Expression of Aortopathy. *Circulation* 2014;129(6):673-82. doi: 10.1161/circulationaha.113.003026
165. Bech-Hanssen O, Svensson F, Polte CL, et al. Characterization of complex flow patterns in the ascending aorta in patients with aortic regurgitation using conventional phase-contrast velocity MRI. *The international journal of cardiovascular imaging* 2017 doi: 10.1007/s10554-017-1239-3
166. Bissell MM, Loudon M, Neubauer S, et al. Abnormal Haemodynamic Flow Patterns in Bicuspid Pulmonary Valve Disease. *Frontiers in Physiology* 2017;8 doi: 10.3389/fphys.2017.00374

167. Girdauskas E, Rouman M, Disha K, et al. Correlation between systolic transvalvular flow and proximal aortic wall changes in bicuspid aortic valve stenosis(aEuro). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014;46(2):234-39. doi: 10.1093/ejcts/ezt610
168. Shiran H, Odegaard J, Berry G, et al. Aortic wall thickness may be an independent risk factor for aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(13):E831-E31.
169. Shiran H, Odegaard J, Berry G, et al. Aortic Wall Thickness: An Independent Risk Factor for Aortic Dissection? *Journal of Heart Valve Disease* 2014;23(1):17-24.
170. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection - Observations from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Circulation* 2007;116(10):1120-27. doi: 10.1161/circulationaha.107.702720
171. Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016;151(6):1650-59. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.019
172. Charitos EI, Stierle U, Petersen M, et al. The fate of the bicuspid valve aortopathy after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014;45(5):E128-E35. doi: 10.1093/ejcts/ezt666
173. Girdauskas E, Disha K, Raisin HH, et al. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;42(5):832-37. doi: 10.1093/ejcts/ezs137

ANEXO

COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES,
PREMIOS CONCEDIDOS Y PUBLICACIONES EN REVISTAS DE ÍNDICE DE
IMPACTO

COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES, PREMIOS CONCEDIDOS Y PUBLICACIONES EN REVISTAS DE ÍNDICE DE IMPACTO

Los resultados han sido parcialmente difundidos en forma de comunicación oral tanto en el congreso de la Sociedad Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) como en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular:

- Systolic flow displacement using three-dimensional cardiac magnetic resonance imaging in an experimental model of ascending aortic aneurysm: Are we underestimating rheology?. A. Ayaon Albarrán, R. Fernández-Jiménez , J. Silva , J. Agüero Ramón-Llin, J. Sánchez González, F.J. Reguillo , L.C. Maroto Castellanos, B. Ibáñez . EACTS 29th Annual Meeting, 3-7 October 2015, Amsterdam.
- Desplazamiento sistólico del flujo mediante resonancia magnética 3D en un modelo experimental de aneurisma de aorta ascendente: El impacto de los factores reológicos. A. Ayaon Albarrán, R. Fernández-Jiménez , J. Silva , J. Agüero Ramón-Llin, J. Sánchez González, F.J. Reguillo , L.C. Maroto Castellanos, B. Ibáñez. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular. Junio 2016.

Durante el vigésimo noveno congreso de la Sociedad Europea de Cirugía Cardio Torácica (EACTS) la comunicación presentada recibió el premio **“Young Investigator’s Award”**.

Los resultados parciales de esta tesis doctoral fueron publicados en la Revista European Journal of Cardio-Thoracic Surgery bajo el título:

- **Systolic flow displacement using 3D magnetic resonance imaging in an experimental model of ascending aorta aneurysm: impact of rheological factors.** Ali Ayaon-Albarrán, Rodrigo Fernández-Jiménez, Jacobo Silva-Guisasola, Jaime Agüero Javier Sánchez-González, Carlos Galán-Arriola, Fernando Reguillo-Lacruz, Luis C. Maroto Castellanos and Borja Ibáñez. Eur J Cardiothorac Surg 2016; doi:10.1093/ejcts/ezw132.