



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Predictores biomecánicos de dilatación en aorta ascendente en  
población con válvula aórtica bicúspide mediante resonancia magnética  
4D flow

Presentada por

Lydia Dux-Santoy Hurtado

Para optar al grado de Doctor

Directores:

Dr. Artur Evangelista Masip

Dr. José Fernando Rodríguez Palomares

Tutor:

Dr. David García-Dorado García

Barcelona, 2018



*A mi yaya María.*

***Él modeló cada corazón,  
y comprende todas sus acciones.***

*(Salmo 33:15)*





# AGRADECIMIENTOS

Hace poco una amiga me dijo algo que me hizo ver que los agradecimientos no son una parte “secundaria” de la tesis doctoral. Un amigo le había dicho que escribir los agradecimientos había sido metodológicamente un trabajo científico, porque le había obligado a recorrer los pasos que le habían permitido realizar la tesis. Esto es lo que quiero hacer al escribir estos agradecimientos, porque la verdad es que esta tesis no ha sido posible únicamente por los materiales, los métodos y los resultados obtenidos, sino también -y sobre todo- por las personas que he encontrado en este tiempo y que me han acompañado para que esta tesis no sea sólo el resultado de un esfuerzo científico, sino un camino humano.

Gracias José, gracias Artur, gracias Andrea, gracias Filipa, gracias Augusto, gracias Raquel, gracias Gisela, Giuliana, Laura, Alex, Teresa, Aroa... Gracias a todos los compañeros de la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Vall d'Hebron. Creo que este tiempo ha sido un aprendizaje para todos. Recuerdo los primeros meses, cuando mi querido José pensaba que implementar y calcular las cosas era cuestión de magia, “dicho y hecho”, como si la tecnología estuviese ya preparada para lo que queríamos hacer, como si nosotros supiésemos qué estábamos haciendo... Ha sido un largo camino, lleno de “sustos” (‘¡todas las adquisiciones tienen aliasing!’... menos mal que no era así) y de satisfacciones. ¡Al final nos entendimos y sin ti este trabajo hubiese sido imposible! Te lo agradezco, de verdad (¡y lo sabes!). Gracias José y Artur por vuestra ayuda continua, por hacer de nosotros un equipo, por saber que estar y trabajar juntos suma profesional y personalmente. Gracias porque fue muy importante que viniese Andrea. Gracias Andrea por tu curiosidad infinita por conocer, por tu ayuda desde el minuto -1, por tus sugerencias, críticas, correcciones, etc. Y gracias sobre todo porque has sido un grandísimo compañero, por tu sentido del humor, por tus interpretaciones “suigeneris” de los gráficos, por comer a la 1h. 😊, por las pizzas y mucho más, ¡gracias! Gracias Filipa, ¡gracias por ser mi “re-presentante”!, gracias por tu compañía “a través del espejo”, por nuestro fondo de escritorio (¡Batman oriental!), por tantas conversaciones, por tu sonrisa, por tu sensibilidad, tu disponibilidad... ¡y por llevarme a comer comida oriental de vez en cuando! Gracias Raquel por haber estado con nosotros, por la paciencia en encontrar la aorta y “filetearla”, por haberme hecho correr sobre una cinta, por haberme acompañado en los primerísimos pasos... Gracias

Augusto por tus cursos exprés de estadística, por estar siempre disponible a responder a nuestras preguntas. Gracias Gisela por acompañarnos caminando en 4D y por recordarnos que no hay sólo bicúspides, ¡que también hay Marfan! ¡Gracias a los voluntarios sanos! Gracias a todos.

Gracias a Marina Huguet y a los técnicos de la Clínica del Pilar. Esto del 4D flow ha sido una aventura para todos... Gracias por tantas adquisiciones, pruebas, instalaciones y reinstalaciones... Gracia por vuestra simpatía, ¡sin ella no hubiese sido lo mismo pasar horas y horas ahí abajo encerrados!

Gracias a mis amigos, gracias a Dani, Mariona y los peques, Laura, Laia, Pachi, Marta, Skyron, Ana, Javier Prades, ¡gracias a los “chicos del coro”!... Bueno, perdonadme si no escribo todos los nombres, pero si me pongo a pensar no termino. Gracias a todos y a cada uno de vosotros. Gracias por vuestra amistad y vuestra compañía en estos años. Seguramente pensabais que esta tesis no terminaría nunca. Y sinceramente, yo también lo pensaba, pero me he empeñado en terminarla para poder escribir vuestros nombres en los agradecimientos... Vamos, Skyron, ¡sí se puede!

Gracias a mi familia y sobre todo a mi yaya María. Yaya, sin ti, sin todo lo que has hecho y haces por mí, pero sobre todo por quién eres para mí, esta tesis no habría ni siquiera empezado... No sé cuántas veces te he tenido que explicar que “hace 10 años que he terminado la carrera”, que esto es otra cosa... Pero lo sé, te hace ilusión verme “presentar cosas”. A mí no tanta, porque me desmayo. En todo caso, aquí está y es para ti. Gracias.

Y gracias, gracias, gracias a las Suorine. Menudo añito que os he dado... Gracias por haberme dado desde el inicio la posibilidad de concluir este trabajo y por haberme acompañado y acompañarme hasta el final. Gracias por ayudarme a ver que nuestro valor no está en lo que hacemos, sino en el corazón que ponemos en lo que hacemos. Gracias por vivir para la obra de Otro. Gracias por existir.

Y gracias a Dios por haberos puesto a todos vosotros en mi camino.

Keep calm & follow the flow, porque *“Él modeló cada corazón y comprende todas sus acciones”* (Salmo 33:15).

Lydia

Milano a 26 de Junio de 2018

## LISTA DE ABREVIATURAS

AoAsc	Aorta ascendente
AoDesc	Aorta descendente
ASC	Área de superficie corporal
CRM	Cardiorresonancia magnética
DA	Distensibilidad aórtica
EAO	Estenosis aórtica
Eh	Producto del módulo de Young por el grosor de pared (parámetro biomecánico)
HTA	Hipertensión arterial
IAo	Insuficiencia aórtica
IRF	Flujo rotacional en el plano, por sus siglas en inglés (in-plane rotational flow)
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
RL-VAB	Válvula aórtica bicúspide con fusión de las cúspides derecha e izquierda
RN-VAB	Válvula aórtica bicúspide con fusión de las cúspides derecha y no coronaria
SdV	Seno de Valsalva
SFRR	Ratio de flujo retrógrado en sístole (systolic flow reversal ratio)
SM	Síndrome de Marfan
TC	Tomografía computarizada
VAB	Válvula aórtica bicúspide
VAT	Válvula aórtica tricúspide
VOP	Velocidad de la onda de pulso (pulse wave velocity)
WSS	Tensión de corte, por sus siglas en inglés (wall shear stress)
$WSS_{mag,avg}$	Magnitud de la tensión de corte vectorial promediada en la circunferencia aórtica
$WSS_{ax,avg}$	Tensión de corte axial promediada en la circunferencia aórtica
$WSS_{circ,avg}$	Tensión de corte circunferencial promediada en la circunferencia aórtica



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
ÍNDICE .....	9
RESUMEN .....	13
ABSTRACT.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 La válvula aórtica bicúspide.....	23
1.1.1 Epidemiología de la válvula aórtica bicúspide .....	23
1.1.2 Morfotipos valvulares de VAB.....	23
1.1.3 Curso clínico de la VAB .....	24
1.1.4 Implicaciones valvulares de la VAB.....	25
Insuficiencia aórtica.....	25
Estenosis aórtica .....	25
1.1.5 Implicaciones vasculares de la VAB.....	26
Epidemiología de la dilatación .....	26
Patrones de dilatación aórtica .....	27
1.2 Teorías de la dilatación en VAB .....	31
1.2.1 Factores genéticos en la VAB .....	31
1.2.2 Factores hemodinámicos en la dilatación aórtica y VAB .....	34
1.3 Biomecánica y hemodinámica aórtica.....	37
1.3.1 Fisiopatología de la dilatación .....	37
1.3.2 Biomecánica aórtica y sus marcadores .....	40
1.3.3 Hemodinámica aórtica y sus marcadores.....	44
1.4 Cardiorresonancia magnética en la evaluación de la hemodinámica y la biomecánica aórtica .....	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	53
2.1 Hipótesis de estudio.....	55
2.2 Objetivos del estudio.....	56
2.2.1 Objetivo principal .....	56
2.2.2 Objetivos secundarios.....	57
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	59
3.1 Población de estudio.....	61

3.2	Protocolo de cardio-resonancia magnética .....	63
3.3	Análisis de adquisiciones de cardio-resonancia magnética.....	64
3.3.1	Procesamiento de las adquisiciones de 4D flow .....	64
3.3.2	Análisis de biomecánica aórtica .....	65
3.3.3	Análisis de la hemodinámica aórtica .....	66
	Parámetros de flujo .....	66
	Tensión de cizallamiento en la pared aórtica (wall shear stress).....	68
3.4	Dilatación de la aorta ascendente y del arco proximal .....	70
3.4.1	Morfotipos de dilatación de aorta ascendente .....	70
3.4.2	Dilatación del arco aórtico .....	70
3.5	Análisis estadístico .....	71
4.	RESULTADOS .....	73
4.1	Biomecánica aórtica .....	76
4.1.1	Características demográficas .....	76
4.1.2	Parámetros biomecánicos .....	77
	Biomecánica aórtica en pacientes bicúspide, trivalva y síndrome de Marfan.....	77
	Biomecánica aórtica según el fenotipo de fusión bicúspide .....	80
	Comparación con datos in-vivo .....	81
4.1.3	Biomecánica de la aorta ascendente y dilatación en VAB.....	82
4.1.4	Determinantes biomecánicos de la dilatación de la aorta ascendente en VAB84	
4.2	Dinámica del flujo y dilatación de la aorta ascendente.....	86
4.2.1	Características demográficas .....	86
	Prevalencia de la dilatación de la aorta ascendente.....	87
4.2.2	Dinámica del flujo en aorta ascendente .....	88
	Dinámica del flujo en VAB y VAT .....	90
	Dinámica del flujo según el fenotipo VAB.....	91
	Dinámica del flujo según la presencia de rafe .....	94
	Dinámica del flujo según la dilatación .....	95
4.2.3	Determinantes de dilatación de la aorta ascendente.....	98
4.3	Dinámica del flujo y dilatación del arco aórtico .....	100
4.3.1	Características demográficas .....	100
4.3.2	Dinámica del flujo en el arco aórtico.....	101
	Dinámica del flujo en el arco aórtico en VAB y VAT .....	101
	Dinámica del flujo en el arco aórtico según el fenotipo VAB .....	102
	Dinámica del flujo en el arco aórtico según la dilatación.....	105

4.3.3	Determinantes de dilatación del arco aórtico .....	108
4.3.4	Distribución del flujo en la aorta torácica .....	109
5.	DISCUSIÓN.....	113
5.1	Dilatación de la aorta ascendente y el arco proximal .....	116
5.1.1	Definición de la dilatación aórtica.....	116
5.1.2	Prevalencia de la dilatación .....	118
5.2	Biomecánica aórtica y dilatación en los pacientes con válvula aórtica bicúspide.....	120
5.2.1	Análisis regional de la biomecánica aórtica.....	120
5.2.2	Biomecánica aórtica en pacientes bicúspide, trivalva y síndrome de Marfan.....	121
	Relación entre la rigidez aórtica y el fenotipo bicúspide .....	123
5.2.3	Parámetros biomecánicos asociados con la dilatación de la aorta ascendente.....	123
	Propiedades biomecánicas de la aorta según el grado de dilatación .....	124
5.3	Dinámica del flujo y dilatación aórtica en bicúspide.....	126
5.3.1	Dinámica del flujo aórtico .....	127
	Parámetros de flujo .....	127
	Tensión de corte regional (WSS).....	131
5.3.2	Determinantes de dilatación .....	135
	Variables clínicas y dilatación.....	136
	Variables de flujo y dilatación .....	137
5.3.3	Flujo en aorta torácica .....	140
5.4	Seguimiento con técnicas de imagen en válvula aórtica bicúspide.....	143
5.5	Análisis de las adquisiciones de 4D flow en la actualidad .....	144
6.	LIMITACIONES.....	148
7.	RESUMEN DE RESULTADOS .....	152
7.1	Resultados relacionados con el objetivo principal.....	154
7.2	Resultados relacionados con los objetivos secundarios .....	158
8.	CONCLUSIONES.....	161
9.	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.....	165
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	175
11.	ANEXOS .....	203
11.1	Listado de publicaciones y conferencias derivadas de la presente tesis .....	205
11.2	Publicaciones en revista.....	210





## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar, utilizando la técnica cardio-resonancia magnética (CRM) 4D flow, la biomecánica aórtica regional y las características del flujo en la aorta ascendente (AoAsc) y el arco aórtico de los pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB) y su implicación los distintos morfotipos de dilatación que manifiestan estos pacientes.

**Introducción:** La VAB es la anomalía cardíaca más frecuente y se asocia a distintos morfotipos de dilatación según las cúspides fusionadas. En algunos pacientes VAB la dilatación involucra el arco aórtico proximal, región que ha sido poco estudiada. Algunos estudios sostienen que la dilatación en bicúspide se relacionaría con alteraciones biomecánicas intrínsecas en la pared, si bien los datos al respecto no son concluyentes. Otros estudios han relacionado la dilatación en VAB con alteraciones en el flujo, pero los determinantes de flujo asociados a cada morfotipo de dilatación y el papel de la tensión de corte (wall shear stress, WSS) vectorial (axial y circunferencial) son poco conocidos.

**Materiales y métodos:** Se realizaron adquisiciones de CRM 4D flow y 2D SSFP en un total de 136 pacientes VAB, 60 sujetos con válvula aórtica tricúspide (VAT) (25 voluntarios sanos, 35 VAT dilatados) y 44 pacientes con síndrome de Marfan (SM). Los pacientes se clasificaron según la dilatación ( $z$ -score  $> 2$ ) predominante en AoAsc (morfotipo no dilatado, raíz o ascendente) y según la dilatación del arco proximal. Se caracterizó la biomecánica aórtica regional en AoAsc y aorta descendente (AoDesc) en esta población, mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP) calculada con 4D flow y la distensibilidad aórtica (DA) calculada con CRM 2D. Se calcularon distintos parámetros de flujo (velocidad, ángulo del jet, desplazamiento normalizado, flujo rotacional en el plano (IRF), ratio de flujo retrógrado en sístole (SFRR)) y el WSS axial y circunferencial en la AoAsc y el arco aórtico, así como mapas superficiales de WSS. Se compararon las características biomecánicas de los VAB con poblaciones control VAT y SM, según la dilatación. Asimismo, se estudiaron los parámetros de flujo diferenciando el fenotipo VAB y su relación con los diferentes morfotipos aórticos y la dilatación del arco proximal, mediante análisis univariado y multivariado.

**Resultados:** Un 76.5% de los pacientes VAB presentaron fusión de las cúspides derecha-izquierda (RL), mientras que en un 23.5% la fusión fue derecha-no coronárica (RN). El morfotipo de la AoAsc según el fenotipo VAB fue: no dilatado en el 25.6% RL y el 17.4% RN, raíz en 12.8% RL y 4.3% RN, y ascendente en 61.5% y 78.3% RN. La dilatación del arco proximal afectó a un 56.8% de los VAB, principalmente al fenotipo RN (85.7% RN vs 46.9%

RL,  $p < 0.001$ ). En el fenotipo RL, la dilatación del arco se relacionó con el sexo masculino, la estenosis aórtica ligera-moderada y la hipertensión arterial.

El análisis biomecánico reportó VOP y DA similares en los pacientes con VAB y los sujetos VAT ( $p > 0.05$ ) tanto en la AoAsc como en la AoDesc. Sin embargo, los pacientes con SM presentaron una rigidez aórtica notablemente mayor que los VAB tanto en AoAsc como en AoDesc, incluso en ausencia de dilatación aórtica ( $p < 0.05$  en VOP y DA para VAB vs SM no dilatados;  $p = 0.001$  en VOP y  $p < 0.05$  en DA para VAB vs SM dilatados). La VOP en AoAsc presentó un patrón bifásico en los pacientes VAB, con una disminución progresiva en los primeros grados de dilatación y un aumento posterior entorno al diámetro de 50 mm. En el análisis multivariado, únicamente la VOP se relacionó de forma independiente con la dilatación en VAB.

En comparación con los controles VAT, los pacientes con VAB presentaron similar magnitud de WSS en la AoAsc, pero menor WSS axial y mayor WSS circunferencial ( $p < 0.001$  para ambos, a todos los niveles aórticos). Los distintos fenotipos VAB presentaron diferentes perfiles de velocidad y dirección del jet de salida, coincidentes con la ubicación del máximo WSS axial en pico sistólico. En los pacientes con fenotipo RL-VAB, los perfiles de velocidad y las regiones de WSS axial máximo se distribuyeron homogéneamente en la pared aórtica anterior-derecha; mientras que los pacientes RN-VAB presentaron mayor variabilidad, con un jet de salida principalmente dirigido a la pared posterior y que se desplaza anteriormente en la AoAsc medio-distal. Asimismo, los RN-VAB presentaron mayor IRF que los RL-VAB a todos los niveles de la AoAsc ( $p < 0.05$  proximal-medial y  $p < 0.005$  distal) y mayor WSS circunferencial en la AoAsc media y distal ( $p < 0.05$ ). El WSS axial fue mayor en el fenotipo RL en la AoAsc proximal y media ( $p < 0.05$ ). Entre los parámetros de flujo, el desplazamiento y el WSS axial en la AoAsc proximal se relacionaron de forma independiente con el morfotipo raíz, mientras que el WSS circunferencial y el SFRR en la AoAsc media se relacionaron con el morfotipo ascendente.

El análisis del flujo en el arco aórtico mostró la persistencia de un flujo rotacional incrementado (IRF y WSS circunferencial) y de un mayor desplazamiento del flujo ( $p < 0.05$ ) en el arco proximal de los VAB comparados con los voluntarios sanos. El IRF fue mayor en el fenotipo RN-VAB que en el RL a todos los niveles del arco ( $p < 0.001$  en arco proximal,  $p < 0.05$  en arco distal), así como también el WSS circunferencial ( $p < 0.001$  en arco proximal). Los pacientes VAB con arco dilatado comparados con los no dilatados presentaron también mayor IRF ( $p < 0.005$  proximal-medio,  $p = 0.01$  distal) y SFRR ( $p < 0.001$  todos los niveles) en el arco, y mayor desplazamiento normalizado en el arco proximal ( $p < 0.05$ ). En el análisis multivariado,

los parámetros de flujo rotacional IRF y SFRR se relacionaron con la dilatación del arco proximal, junto con el sexo masculino y el fenotipo RN-VAB. En las regiones generalmente preservadas por la dilatación (arco aórtico distal y aorta descendente), los parámetros de flujo convergieron progresivamente a los valores en los voluntarios sanos.

**Conclusión:** No existe en los VAB una alteración intrínseca de la biomecánica aórtica que pueda justificar la dilatación aórtica, si bien la VOP detecta un aumento de la rigidez en torno a los 50 mm. La diferente expresión de la dilatación en la AoAsc y el arco se relaciona con características específicas del flujo: el incremento del WSS axial en la AoAsc proximal podría determinar el morfotipo raíz en los RL-VAB, mientras que el morfotipo ascendente en el fenotipo RN podría relacionarse con el incremento del WSS circunferencial en la AoAsc media y distal que, extendido al arco, se relacionaría con la dilatación a este nivel. La evaluación de estos parámetros podría permitirnos identificar pacientes VAB con mayor riesgo de aortopatía y eventos asociados.



## ABSTRACT

**Purpose:** Using 4D flow cardiac magnetic resonance (CMR) we aimed to analyze regional aortic biomechanics and flow characteristics in the ascending aorta (AscAo) and in the aortic arch of bicuspid aortic valve (BAV) patients and their relations with different aortic dilation morphotypes.

**Background:** BAV is the most common congenital heart defect and it is associated with different dilation morphotypes depending on the fused cusps. In some BAV patients, dilation involves the proximal aortic arch, a region that has been little studied. Some studies argue that BAV aortopathy may be related to intrinsic biomechanical alterations in the aortic wall, although data are not conclusive. Other studies have related BAV dilation with altered flow dynamics, but the flow determinants associated with each dilation morphotype and the role of vectorial wall shear stress (WSS) (axial and circumferential components) are poorly understood.

**Materials and methods:** CMR 4D flow and 2D SSFP acquisitions were performed in a total of 136 BAV patients, 60 subjects with tricuspid aortic valve (TAV) (25 healthy volunteers, 35 dilated AscAo) and 44 patients with Marfan syndrome (MS). Patients were classified according to the predominant pattern of dilation in the AscAo ( $z$ -score $>2$ ) (non-dilated, root or ascending morphotype) as well as according to the presence of proximal arch dilation. We characterized the regional aortic biomechanics in the ascending and descending aorta (DescAo) in this population, using pulse wave velocity (PWV) obtained from 4D flow data, and aortic distensibility (AD) calculated from 2D cine CMR. Different flow parameters were calculated in the thoracic aorta of BAV patients: velocity, jet angle, normalized displacement, in-plane rotational flow (IRF), systolic flow reversal ratio (SFRR) and axial and circumferential WSS. Peak-systolic axial and circumferential regional WSS maps were also estimated. BAV biomechanics were compared with TAV and MS groups, taking into account aortic dilation. Flow parameters were studied comparing BAV phenotypes, and multivariable adjusted linear regression analysis were used to identify independent correlates of root and ascending morphotypes and arch dilation.

**Results:** BAV phenotype was RL in 76.5% BAV, and RN in 23.5%. The AscAo morphotype was non-dilated in 25.6% RL and 17.4% RN, root in 12.8% RL and 4.3% RN, and ascending in 61.5% and 78.3% RN. Proximal aortic arch dilation was present in 56.8% of BAV, mainly affecting the RN phenotype (85.7% RN vs 46.9% RL,  $p < 0.001$ ). In the RL phenotype, arch dilation was related to male sex, mild-moderate aortic stenosis and arterial hypertension. The biomechanical analysis reported similar PWV and AD in BAV and TAV ( $p > 0.05$ ) in both

ascending and descending aorta. However, MS patients had significantly higher aortic stiffness than BAV in both AscAo and DescAo, even in the absence of aortic dilation ( $p < 0.05$  for both PWV and AD comparing non-dilated BAV vs non-dilated MS;  $p = 0.001$  in PWV and  $p < 0.05$  in AD comparing dilated BAV vs MS). AscAo PWV showed a biphasic pattern in BAV patients: first decreased and then increased throughout AscAo dilation, with a clear turning point at around 50 mm. In the multivariate analysis, only PWV was independently related to BAV dilation.

Compared with TAV controls, patients with BAV had a similar magnitude WSS in the AscAo, but lower axial and higher circumferential WSS ( $p < 0.001$  for both, at all aortic levels). Different BAV phenotypes presented different velocity profiles and outflow jet direction that matched the location of the maximum peak-systolic axial WSS. RL-BAV velocity profiles and maximum axial WSS regions were homogeneously distributed in the right-anterior aortic wall; whereas RN-BAV patients showed greater variability, with main proximal-posterior distribution shifting anteriorly at mid-distal AscAo. RN-BAV patients compared to RL presented higher IRF at all AscAo levels ( $p < 0.05$  proximal-medial, and  $p < 0.005$  distal) and higher circumferential WSS in the mid-distal AscAo ( $p < 0.05$ ). Moreover, axial WSS was higher in the RL-phenotype at proximal and mid AscAo ( $p < 0.05$ ). Displacement and axial WSS in the proximal AscAo were independently associated with the root-morphotype, while circumferential WSS and SFRR in the mid AscAo were associated with the ascending morphotype.

Flow analysis in the aortic arch showed the persistence of an increased rotational flow (IRF and circumferential WSS) and a greater flow displacement ( $p < 0.05$ ) in the proximal arch of the BAV compared with healthy volunteers. RN-BAV patients presented higher IRF than RL at all arch levels ( $p < 0.001$  proximal arch,  $p < 0.05$  distal arch), as well as higher circumferential WSS in the proximal arch ( $p < 0.001$ ). BAV patients with a dilated compared with non-dilated arch also showed higher IRF ( $p < 0.005$  proximal-mid arch,  $p = 0.01$  distal arch) and SFRR ( $p < 0.001$  all levels) in the arch, and greater normalized displacement in the proximal arch ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis, IRF and SFRR were related to proximal arch dilation, together with male sex and RN-BAV phenotype. In regions mainly preserved from dilation (distal aortic arch and DescAo), flow parameters tend to converge to values in healthy volunteers.

**Conclusions:** BAV patients do not present intrinsic alterations of aortic biomechanics that can justify AscAo dilation, although PWV detects an increase in aortic stiffness when aortic diameter is larger than 50 mm. Different AscAo dilation morphotypes and aortic arch dilation are related to specific characteristics of the flow: an increased axial WSS in the proximal AscAo could determine the root morphotype in the RL-phenotype, while in RN-BAV the ascending

morphotype could be related to the increased circumferential WSS in the mid-distal AscAo that extended to the arch it is related to dilation at this level. The clinical evaluation of these parameters could allow BAV patients at a higher risk of aortopathy and related events.





# 1. INTRODUCCIÓN



## **1.1 La válvula aórtica bicúspide**

### **1.1.1 Epidemiología de la válvula aórtica bicúspide**

La válvula aórtica normal está constituida por tres cúspides o valvas: cúspide no coronaria; la cúspide izquierda, de donde se origina la arteria coronaria izquierda; y la cúspide derecha, de donde se origina la arteria coronaria derecha. En la válvula aórtica bicúspide (VAB) dos de estas cúspides se encuentran fusionadas, dando lugar a una válvula con dos cúspides de desigual tamaño (1) (Figura 1 a). El tamaño de la cúspide resultado de la fusión es mayor, pero menor que el que resultaría de la combinación de dos cúspides normales (2).

La VAB es la enfermedad congénita cardíaca más común, con una prevalencia del 0.5-2% en la población general (1) y con predominancia 3:1 en varones (3). Se asocia con complicaciones adicionales relacionadas con la válvula aórtica (regurgitación, estenosis, endocarditis infecciosa) y otras anomalías vasculares como la dilatación de aorta ascendente (AoAsc) y la coartación aórtica (1,4,5). Las manifestaciones clínicas de la VAB son heterogénea y los mecanismos causales involucrados en la aortopatía asociada a la misma son todavía poco conocidos, es por ello, por lo que su investigación se ha potenciado en los últimos años (5).

### **1.1.2 Morfotipos valvulares de VAB**

Se distinguen distintos fenotipos de VAB según las cúspides fusionadas (Figura 1 b): fenotipo de fusión de las cúspides izquierda y derecha (RL, por sus siglas en inglés), que es el más frecuente, con una prevalencia del 71-80%; fenotipo de fusión de las cúspides derecha y no coronaria (RN, por sus siglas en inglés), presente en el 15-24% de los pacientes con VAB; y fenotipo de fusión izquierda y no coronaria (LN, por sus siglas en inglés), que representa tan solo el 1-3% de los pacientes (6–9). Además, la mayor parte de los pacientes con VAB (75.6-93%) presentan un rafe entre las cúspides fusionadas (7–9).

La presencia y localización del rafe en la BAV se utiliza para definir el tipo de bicúspide en una clasificación, menos empleada, establecida por Sievers et al. (7). En esta clasificación el número de rafe (ausente, uno o dos) define el tipo principal de la BAV,

mientras que su localización y el estado funcional de la bicúspide (presencia y predominio de estenosis o insuficiencia aórtica) definen los subtipos.

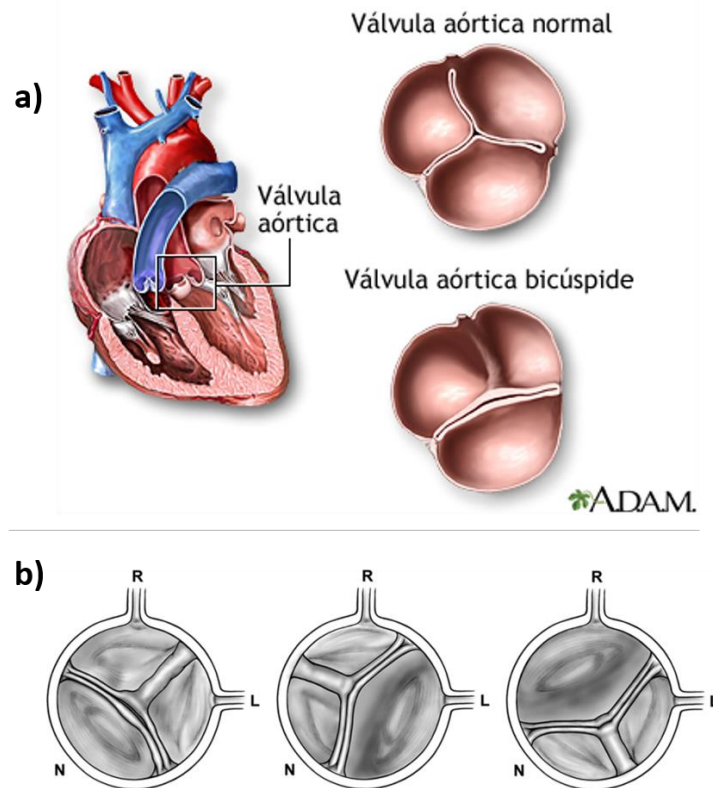


Figura 1. Válvula aórtica. a) Localización y representación de una válvula aórtica normal y una válvula aórtica bicúspide (VAB). b) Fenotipos de fusión VAB. De izquierda a derecha: fusión de las cúspides derecha e izquierda (RL-VAB), derecha y no coronárica (RN-VAB) e izquierda y no coronárica (LN-VAB). Imagen adaptada de Michelena et al. (5).

### 1.1.3 Curso clínico de la VAB

La presentación clínica de la VAB es muy variable. En algunos casos, la VAB va acompañada de valvulopatía severa ya en la infancia, mientras que otros pacientes conservan una válvula normofuncionante a edad avanzada. En general, la VAB en niños es generalmente asintomática, con sólo el 2% de los niños afectados de valvulopatía significativa en la adolescencia (10), y los síntomas aparecen típicamente en la edad adulta.

Las manifestaciones clínicas asociadas a la VAB no se limitan a la función de la válvula aórtica, sino que afectan también a la aorta torácica que puede desarrollar dilatación aneurismática e incluso disección aórtica.

### **1.1.4 Implicaciones valvulares de la VAB**

La insuficiencia (IAo) y la estenosis (EAo) aórtica son entidades de gran relevancia clínica en la VAB. Se desarrollan con frecuencia en estos pacientes y son la causa más común de la cirugía de reemplazo valvular en VAB. Concretamente, la IAo es causante del 15-29% de las intervenciones de cirugía de válvula aórtica, mientras que la EAo lo es del 61-67% (11–13). En presencia de rafe aumenta la prevalencia de la disfunción valvular (8,9) y de eventos asociados a cirugía de reemplazo de válvula aórtica (9).

#### **Insuficiencia aórtica**

La IAo es relativamente frecuente en pacientes con VAB, si bien la prevalencia de IAo pura reportada en distintos estudios es muy variable (14,15). En el estudio ecocardiográfico de Olmsted County (12), un 59% de los 416 pacientes con VAB mostraron algún grado de IAo en el momento de diagnóstico. Por su parte, los estudios de Tzemos et al. (13) y Evangelista et al. (8) reportaron una prevalencia de IAo moderada o severa en el 21% de 642 pacientes VAB y en el 23.6% de 852 pacientes VAB respectivamente.

Generalmente coexiste con la EAo en los pacientes con VAB, aunque la IAo es más habitual en población pediátrica (16) y en pacientes jóvenes (8), en los pacientes de sexo masculino (8,17,18) y en presencia de prolapso de la sigmoidea (8). Otros mecanismos asociados a la IAo son la fibrosis y retracción de los bordes de las comisuras (19), la dilatación de la raíz aórtica (20) o la destrucción valvular asociada a endocarditis infecciosa (21).

#### **Estenosis aórtica**

La prevalencia de EAo reportada en distintos estudios es similar, afectando a un 22-23% de los pacientes VAB (8,12,13).

El pequeño orificio resultante de la fusión de los velos en la VAB puede hacer que la EAo se presente desde la infancia, incrementando el riesgo de eventos cardíacos (22). Su progresión, no obstante, se asocia principalmente con la edad (8,23), de modo que a edades avanzadas la mayor parte de los pacientes VAB presentan EAo (8). El

desarrollo de la EAo en la edad adulta se debe principalmente a la calcificación de los velos (24), que ocurre de forma de forma similar en los pacientes con VAB y con válvula aórtica tricúspide (VAT) (25) aunque progresa más rápidamente en VAB (26). Este parece ser un proceso activo, que se inicia por una disfunción del endotelio y que provoca inflamación, deposición de lipoproteínas, calcificación y osificación en la base de los velos (26). La aceleración del proceso en VAB puede deberse, en parte, a un movimiento de plegado y desplegado anormal de la VAB y al flujo turbulento asociado a la misma (27). La presencia de EAo moderada-severa en VAB se ha relacionado, asimismo, con factores de riesgo convencionales (edad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes y pacientes fumador) y con un diámetro mayor en AoASc (8).

Aunque algunos estudios clínicos no han encontrado diferencias en la prevalencia de EAo entre los fenotipos de fusión VAB (6,28), otros estudios han reportado una mayor prevalencia de la EAo, así como de la calcificación valvular, en los pacientes con RN-VAB (8,9,29,30). Esta asociación se ha encontrado también en población pediátrica, donde la EAo es dos veces más frecuente en presencia de RN-VAB (16).

### **1.1.5 Implicaciones vasculares de la VAB**

#### **Epidemiología de la dilatación**

La dilatación aórtica es común en pacientes con VAB, incluso en población pediátrica (31–33) y en pacientes con válvula aórtica normofuncionante (8). La dilatación afecta a todos los segmentos de la raíz aórtica y la AoAsc proximal (34–36), pudiendo extenderse al arco aórtico principalmente en los pacientes con fenotipo RN-VAB (4,8).

La prevalencia reportada en distintos estudios oscila entre un 16-78% de pacientes VAB con dilatación del SdV y un 33-76% con dilatación de AoAsc (1,4,8,18,37–39), variabilidad que depende de la población de estudio, las técnicas de imagen, los diámetros utilizados para definir la dilatación y la propia heterogeneidad de la enfermedad. Además, el crecimiento de la dilatación es considerablemente mayor en los pacientes VAB que en los VAT, con una tasa de 0.2-1.9 mm/año (3,31,40,41). Existen numerosos factores de riesgo asociados a la progresión de la dilatación aórtica, como son la edad, la HTA, el sexo masculino, la presencia de valvulopatía significativa, el diámetro aórtico basal o el fenotipo RL-VAB (1,39).

La dilatación puede dar lugar a complicaciones asociadas, como son el aneurisma, la disección y la rotura aórtica (2,4). La disección y la rotura aórtica son, por la alta mortalidad asociada, las complicaciones más temidas. No obstante, la prevalencia real de la disección en pacientes con VAB es una cuestión debatida. Si bien algunos estudios han reportado una prevalencia de disección de hasta el 5% en VAB (42,43), estudios de cohorte más recientes con seguimiento a largo término, reportan una menor prevalencia (12,13). Así, en el estudio de Toronto (13), que incluyó 642 pacientes con VAB y seguimiento medio de 9 años, se produjeron únicamente 5 disecciones (3 en AoAsc y 3 en AoDesc). Por su parte, en la serie de Olmsted County (12), con 416 pacientes VAB seguidos una media de 16 años, únicamente se produjeron 2 disecciones, resultando una incidencia de 3.1 casos por 10.000 paciente y año, con mayor riesgo asociado a la edad y la presencia de aneurisma basal. La baja incidencia de disección reportada más recientemente refleja, probablemente, las mejoras en el seguimiento de los pacientes VAB, que son sometidos a cirugía más precozmente (4).

Además, en los pacientes con VAB, aunque el crecimiento del aneurisma es más rápido, la disección o la rotura aórtica presentan tasas de incidencia similares a aneurismas de otra etiología y se producen a diámetros similares (40,44). Se ha reportado, sin embargo, que a diámetros inferiores a 50 mm los pacientes con VAB presentan un mayor riesgo de disección que los VAT incluso tras cirugía de reemplazo de válvula aórtica (45). En este sentido, Svensson et al. (46) reportaron que en 40 pacientes VAB con disección aórtica, los diámetros aórticos estimados en el momento de cirugía fueron menores a 55 mm en un 22.5% de los pacientes y a 50 mm en un 12.5%. Por tanto, además de a la edad y el tamaño aórtico, otros factores de riesgo como la rigidez arterial (47), el sexo masculino (48), la historia familiar (49) o la presencia de coartación aórtica (48) se asocian a la disección aórtica en VAB.

### **Patrones de dilatación aórtica**

La presentación de la aortopatía bicúspide es variable, según las regiones aórticas involucradas en la dilatación. Los hallazgos de los distintos estudios ecocardiográficos y de tomografía computarizada (TC) presentados permiten definir tres morfotipos de dilatación VAB principales (4), que se han relacionado con los diferentes fenotipos VAB



independientemente del rafe (8,9), y con características clínicas (8,30) y perfiles de riesgo diferenciados (18,30).

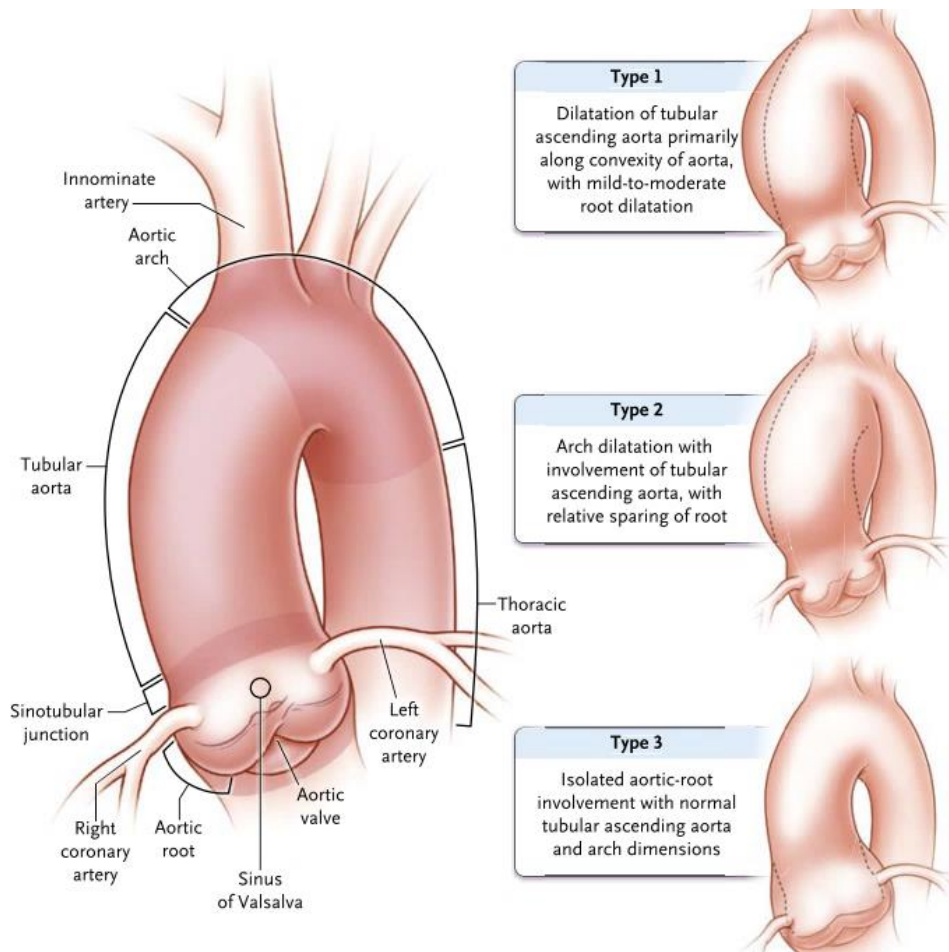


Figura 2. Representación de los principales morfotipos de aortopatía bicúspide y sus características. Imagen adaptada de Verma y Siu (4).

Como muestra la Figura 2, estos morfotipos son: tipo 1, implica la dilatación de la porción tubular de la AoAsc con dilatación ligera-moderada de la raíz aórtica, y se ha relacionado con el fenotipo RL-VAB, una edad de diagnóstico más tardía (>50 años) y la presencia de EAo (6,50–52); tipo 2, es la dilatación de la AoAsc tubular extendida al arco con preservación de la raíz aórtica, relacionada con el fenotipo de fusión RN-VAB (6,8,50–53); y tipo 3, es un patrón infrecuente en que la dilatación afecta exclusivamente a la raíz, que se ha asociado con edad joven (<40 años), sexo masculino y presencia de IAo (3,52) y que podría ser una forma genética de VAB con mayor riesgo (30,52).

La clasificación de la aortopatía en distintos patrones de dilatación ha sido abordada en distintos estudios (6,29,53–55), si bien ninguno de los esquemas propuestos ha sido ampliamente adoptado.

El primer método de clasificación fue propuesto por Della Corte et al. (39,54). Este método clasifica la forma aórtica en morfotipo no dilatado y morfotipos dilatados raíz o ascendente, en función de la región aórtica dilatada de forma exclusiva o predominante. Siguiendo esta clasificación, un 26% de los pacientes VAB presentan aorta no dilatada, un 60% morfotipo ascendente y un 14% morfotipo raíz (18).

Un segundo método, propuesto por Schaefer et al. (6), clasifica la morfología aórtica con independencia de la dilatación en tres categorías: forma N (normal), se caracteriza porque el diámetro del SdV es mayor que el de la unión sinotubular y mayor o igual que el de la AoAsc; forma A (ascendente), donde el diámetro del SdV es mayor que el de la unión sinotubular pero menor que el de la AoAsc; forma E (“effaced”, borrado), el diámetro del SdV es igual al de la unión sinotubular con independencia del diámetro de AoAsc. Un 26% de los pacientes VAB presentan aorta tipo N, un 60% tipo A y un 14% tipo E (18). Una modificación de este método para considerar la presencia de dilatación (diámetro aórtico >40mm), propuesta por Jackson et al. (56), no obtuvo diferencias en la forma aórtica entre los distintos fenotipos de fusión VAB.

En el método presentado por Park et al. (55), la morfología aórtica se clasifica según la presencia o ausencia de dilatación en la raíz y/o en la AoAsc, identificando un morfotipo normal (aorta no dilatada) y tres morfotipos dilatados: tipo 1, cuando la dilatación se localiza exclusivamente en el tracto ascendente; tipo 2, cuando la dilatación involucra la raíz y la AoAsc, con independencia de qué región se encuentra más dilatada; tipo 3, cuando la dilatación afecta únicamente a la raíz. La aplicación de esta clasificación en otro estudio (18) reportó un 35% de los pacientes con aorta normal, un 45% aorta tipo 1, un 13% tipo 2 y un 7% tipo 3.

Existen además otros métodos de clasificación menos extendidos que incluyen la valoración del arco aórtico (29,53) y que precisan de técnicas de imagen avanzadas (CRM o TC).

Con objeto de identificar cuál de los métodos propuestos proporciona una mejor descripción anatómico-clínica con poder pronóstico de la aortopatía bicúspide, Della Corte et al. (18) compararon su método (39,54) con los métodos de Schaefer (6) y Park (55) en una extensa población VAB (en 696 pacientes, 668 de ellos con medidas aórticas completas) y evaluaron su poder pronóstico en un subgrupo de 150 pacientes con seguimiento medio de 5 años. Si bien los tres esquemas de clasificación lograron identificar grupos significativamente distintos con relación a distintas variables demográficas y clínicas (fenotipo VAB, edad, sexo, superficie corporal, valvulopatía, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, HTA), únicamente el método de Della Corte et al. (39,54) mostró un valor pronóstico en la estratificación de la aortopatía VAB, relacionando el morfotipo raíz con una dilatación más rápida.

En el presente trabajo utilizaremos la clasificación de Della Corte et al. (39,54), dada su sencillez y su probado valor clínico y pronóstico (18).

## 1.2 Teorías de la dilatación en VAB

La composición de la pared aórtica en pacientes BAV con aorta dilatada se caracteriza por presentar una disminución en la concentración de fibrilina, fragmentación de las fibras de elastina y apoptosis celular (57,58). El procesamiento anormal de la fibrilina-1 provoca la separación de las células de músculo liso de la matriz extracelular, lo que conduce a la liberación de metaloproteinasas. La disrupción de la matriz extracelular que resulta de este proceso, junto con la fragmentación de la elastina, conducen a un aumento prematuro de la apoptosis celular y la alteración de la capa media, afectando la integridad estructural y la flexibilidad de la aorta (1–3,57).

Existen dos teorías principales que explican el desarrollo de la aortopatía bicúspide (52): la teoría genética, según la cual las alteraciones que presenta la pared aórtica en VAB, que hacen que sea intrínsecamente más débil, se deben a mutaciones genéticas asociadas a la VAB; y la teoría hemodinámica, que postula que el debilitamiento de la pared y la dilatación son consecuencia de un estrés de pared anormal secundario a las alteraciones en el flujo debidas a la VAB. Probablemente el desarrollo de la dilatación está asociado tanto a causas genéticas como hemodinámicas, pero se desconoce cuál es la contribución específica de cada una de ellas (4). Si bien es cierto que los factores genéticos podrían tener un efecto modulador en el grado de dilatación aórtica, no hay datos definitivos en la actualidad que permitan establecer las mutaciones específicas asociadas a la aortopatía bicúspide (59). Sin embargo, cada vez existen más evidencias del rol causal de los factores hemodinámicos implicados en dicha aortopatía (60).

A continuación, detallaremos la información más relevante que se ha establecido en cuanto a dichos factores etiológicos.

### 1.2.1 Factores genéticos en la VAB

La expresión clínica asociada a la presencia de BAV es muy heterogénea, con diferencias en las malformaciones valvulares, la expresión de la aortopatía o en los distintos defectos cardíacos congénitos y otros síndromes genéticos que pueden acompañarla (59). Esta heterogeneidad dificulta conocer los determinantes genéticos que dan lugar a la VAB y a otras complicaciones asociadas.

La VAB se presenta con mayor frecuencia en pacientes afectados de algunos síndromes genéticos o enfermedades cardíacas congénitas como el síndrome de Turner (61), el síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo, la coartación de aorta o algunos defectos del septo ventricular (62,63). Los mecanismos genéticos que explican estas asociaciones son desconocidos, pero algunas relaciones indican que la VAB podría formarse por un defecto del cromosoma X o por mutaciones en los mismos genes que producen la hipoplasia de ventrículo izquierdo (59). Aunque en más del 80% de los pacientes con VAB no se conocen casos de VAB entre sus familiares (59), distintos estudios han documentado que la VAB podría tener un carácter familiar con un patrón autosómico (64,65). De hecho, la prevalencia de la VAB en familiares de primer grado de pacientes con VAB es hasta 10 veces mayor que en la población general (1). Los estudios familiares no han logrado identificar un modelo de gen único (64,65), sino que han asociado la VAB a mutaciones en distintos genes con diferentes patrones de herencia (66). Hasta el momento sólo se han identificado algunas de estas vías, con genes asociados principalmente localizados en los cromosomas 3p22 (TGFB2), 5q15-21, 9q22.33 (TGFB1), 9q34-35 (NOTCH1), 10q23.3 (ACTA2), 13q33-qter, 15q25-q26.1, 17q24 (KCNJ2) y 18q (59).

El gen NOTCH1 es el único identificado en casos de VAB aislada, aunque es responsable tan solo de una pequeña parte de los casos de VAB (67). Las mutaciones en este gen provocan un desarrollo anormal de la válvula aórtica, que puede dar lugar a una VAB con calcificación estenótica, pero sin otras enfermedades aórticas o extracardíacas asociadas (67,68). Otras mutaciones genéticas observadas en pacientes con VAB pueden implicar una afectación de la pared aórtica, como son las mutaciones en el gen ACTA 2 (69), en los genes TGFB1 o TGFB2 (70) o en el gen FBN 1 (71). Sin embargo, no todos los estudios han identificado mutaciones en estos genes (72–75).

La existencia de causas genéticas comunes en la aortopatía y la VAB podría explicar la mayor prevalencia de dilatación en los pacientes VAT que son familiares de primer grado de los pacientes con VAB (66,76). No obstante, esta mayor prevalencia se ha demostrado sólo en la dilatación de la raíz aórtica (72,76) y no en la dilatación de AoAsc (77). Por tanto, si bien el morfotipo de dilatación raíz podría representar una forma

genética de VAB (52), no existen evidencias suficientes en la dilatación de AoAsc en VAB, que podría ser secundaria a alteraciones en el flujo.

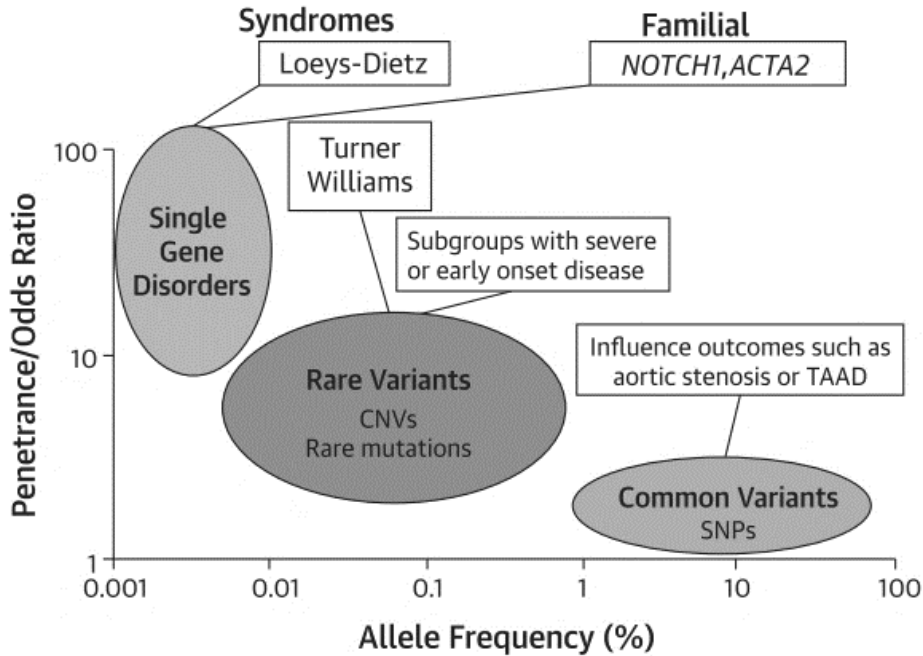


Figura 3. Espectro genético de patología en presencia de válvula aórtica bicúspide. La frecuencia alélica representa la proporción de individuos afectados por una variación genética. Mientras que la penetrancia de enfermedad es alta cuando existe defecto de gen único, las variantes genéticas comunes presentan una baja penetrancia. Imagen adaptada de Prakash et al. (59).

Como hemos visto, las alteraciones genéticas no son capaces de explicar por completo la manifestación de complicaciones en presencia de VAB. De hecho, pocos pacientes con VAB presentan defectos de un único gen, que se relacionan con síndromes genéticos con VAB o formas familiares de VAB y que sí presentan una alta penetrancia (Figura 3). Sin embargo, la penetrancia es muy baja en las mutaciones más frecuentes (polimorfismos de nucleótido único) en los genes que regulan la calcificación o el tejido conectivo. Si bien estas mutaciones pueden modificar la progresión de la enfermedad en VAB, es improbable que sean causantes en sí mismas (59). Por tanto, es necesario considerar la contribución de otros mecanismos para explicar la dilatación en la población VAB.

Como veremos a continuación, las alteraciones en la pared aórtica VAB pueden deberse no sólo con causas genéticas, sino también a la respuesta del endotelio a las

fuerzas hemodinámicas sobre la pared. Esta es la base de la teoría hemodinámica de la dilatación en VAB.

### **1.2.2 Factores hemodinámicos en la dilatación aórtica y VAB**

La superficie luminal de los vasos sanguíneos y su capa endotelial se encuentran expuestas al efecto de la tensión hemodinámica ejercida por el flujo sanguíneo (78). Esta tensión ejerce sobre la pared una fuerza de fricción que, definida por unidad de área, recibe el nombre de tensión de corte en la pared (WSS, por sus siglas en inglés, wall shear stress). Su efecto sobre los vasos sanguíneos se ha probado en distintas patologías vasculares como la aterosclerosis (79), los aneurismas intracraneales (80) o la dilatación post-estenótica (81). La tensión de corte se ha relacionado, asimismo, con el remodelado vascular (82,83), por el cual el diámetro se adapta a las variaciones en el flujo o la viscosidad de la sangre para mantener la tensión de corte promedio en el vaso (82). Esta capacidad de adaptación está regulada por el endotelio y desaparece al destruirse la capa endotelial (82,84).

Los mecanismos de respuesta del endotelio al WSS no son plenamente conocidos (85). La respuesta del endotelio a condiciones de WSS bajo y oscilatorio o elevado puede desencadenar distintas vías de iniciación y crecimiento de los aneurismas (80). Aunque estos mecanismos se han descrito principalmente en aneurismas intracraneales (80), existen rasgos comunes con los aneurismas aórticos (86). La Figura 4 recoge los mecanismos hemodinámicos que se han relacionado con el desarrollo de los aneurismas. La iniciación de los aneurismas se ha asociado con un WSS elevado, al que las células endoteliales responden iniciando una cascada bioquímica (mecanotransducción) que lleva a la producción local y activación de metaloproteinasas, que inducen daños en la lámina elástica interna y apoptosis. El crecimiento del aneurisma puede asociarse, por su parte, a distintas vías (WSS bajo y oscilatorio o WSS elevado). El primer mecanismo (WSS bajo y oscilatorio) induce una respuesta inflamatoria en el endotelio, que podría estar asociada con el crecimiento y la ruptura de los aneurismas ateroscleróticos (80,85) (Figura 4 derecha). Por su parte, un WSS elevado protege de la aterosclerosis, pero es probablemente el responsable de la degradación de la pared en las regiones donde impacta el flujo (80,87) (ver Figura 4 izquierda). Este segundo mecanismo se ha relacionado con la dilatación en VAB.

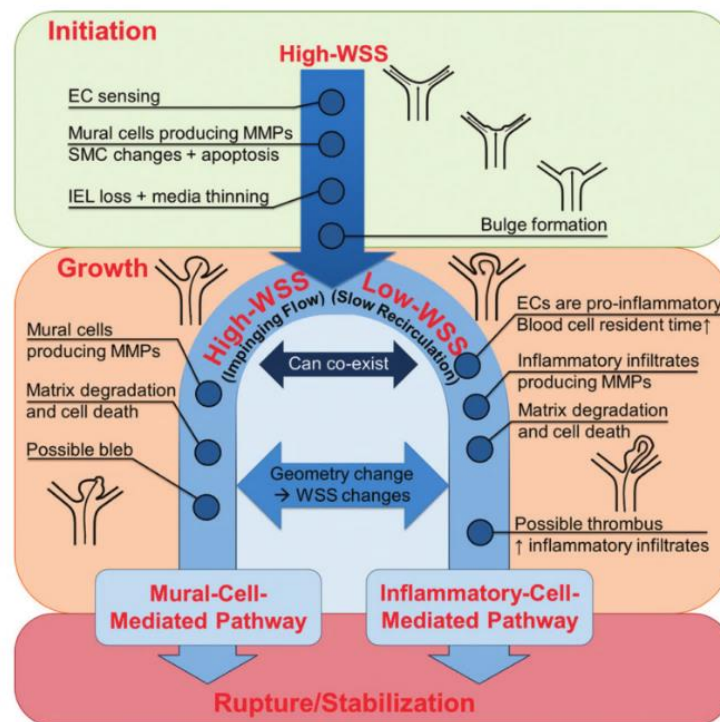


Figura 4. Posibles mecanismos en la iniciación, crecimiento y rotura de aneurismas. Distintos mecanismos pueden producir el crecimiento del vaso, mediante una tensión de corte elevada (impinging flow) y la consecuente degradación de la matriz extracelular, o bien a través de un mecanismo inflamatorio inducido por una baja tensión de corte. Adaptado de Meng et al. (80).

Recientemente se ha probado que, a diferencia de lo que sucede en otras etiologías (88), en los pacientes con VAB existen diferencias regionales en la severidad de la degradación de la matriz extracelular de la pared aórtica (89,90), incluso en ausencia de dilatación (91). Concretamente, la matriz extracelular presenta mayor degradación típicamente en la cara anterior de la aorta (91), que es precisamente la región principalmente afectada por la dilatación en la mayoría de los pacientes (fenotipo RL-VAB). Este hecho indica que un flujo dirigido hacia la pared anterior en estos pacientes contribuye a la degradación en esta región (Figura 5) (4,60). Las alteraciones en el flujo asociadas a la VAB explicarían, asimismo, la presencia de dilatación de la AoAsc en pacientes con válvula aórtica normofuncionante (27,92–94). La asociación de los diferentes fenotipos de fusión VAB con distintas alteraciones en el flujo (93,94) y morfotipos de dilatación (92) apoya también la teoría hemodinámica.

En este sentido cabe destacar un estudio reciente en que Guzzardi et al. (60) que relaciona las alteraciones en el WSS con la aortopatía VAB. Este estudio comparó la histología en muestras de tejido aórtico correspondientes a regiones de WSS elevado



y en muestras de tejido control de los mismos pacientes, extraídas en cirugía aórtica en 20 pacientes con VAB. Se observó que las muestras de las regiones de WSS elevado presentan mayor severidad en la degradación de la matriz extracelular (menos elastina, fibras más delgadas y mayor distancia entre láminas elásticas), niveles más altos de metaloproteinasas de matriz y TGF-B y una tendencia (si bien no alcanzó significatividad) a mayores concentraciones de MMP-2 y MMP-3 (Figura 5).

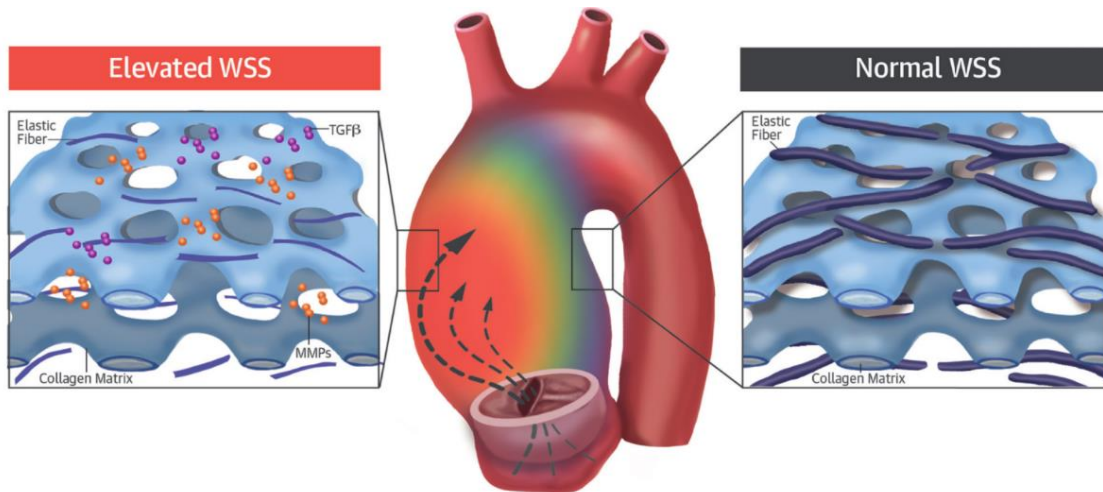


Figura 5. Relación entre el WSS elevado y el remodelado regional en la aortopatía VAB. La severidad de la degradación de la matriz extracelular es mayor en las zonas de WSS elevado. Adaptado de Guzzardi et al. (60).

Como hemos visto, los datos genéticos en la base de la aortopatía bicúspide no son concluyentes. Sin embargo, cada vez son más los estudios que apoyan el papel de las fuerzas hemodinámicas sobre la respuesta endotelial y la biomecánica aórtica, y su contribución en la dilatación. A continuación, presentaremos las principales características de la biomecánica y la hemodinámica aórtica, cuyo análisis y relación con la dilatación en VAB será objeto de la presente tesis doctoral.

## **1.3 Biomecánica y hemodinámica aórtica**

### **1.3.1 Fisiopatología de la dilatación**

La aorta tiene dos funciones principales: conducir la sangre oxigenada hacia los vasos periféricos y amortiguar el flujo pulsátil que recibe de la eyección ventricular y que debe alcanzar como flujo continuo en el sistema periférico. Para ello, durante la sístole la aorta se distiende acomodando hasta un 60% del volumen eyectado por el ventrículo izquierdo y almacenando parte de la energía de la contracción ventricular. En la diástole utiliza parte de esta energía para contraerse y propagar el flujo sanguíneo hacia el sistema periférico (95) (función Windkessel).

Las propiedades biomecánicas de la pared arterial son esenciales para mantener la correcta función de la aorta y, además, deben presentar una resistencia mecánica suficiente para resistir las fuerzas generadas por la presión sanguínea. Estas propiedades están determinadas por la composición y distribución de distintos componentes (colágeno, elastina y células de músculo liso) en la pared, especialmente en la llamada capa media (95) (ver Figura 6 b). Mientras que las células de músculo liso contribuyen activamente, contrayéndose, en el cambio del diámetro del vaso o la tensión de la pared, la elastina y el colágeno tienen una contribución pasiva a través de sus propiedades mecánicas. La elastina es una proteína de gran elasticidad y longevidad: puede estirarse hasta un 300% de su longitud en reposo sin romperse (96) y su vida media alcanza los 40 años (97). El colágeno, presente tanto en la capa media como en la adventicia, es un componente más rígido que limita la expansión del vaso y protege de la rotura (95).

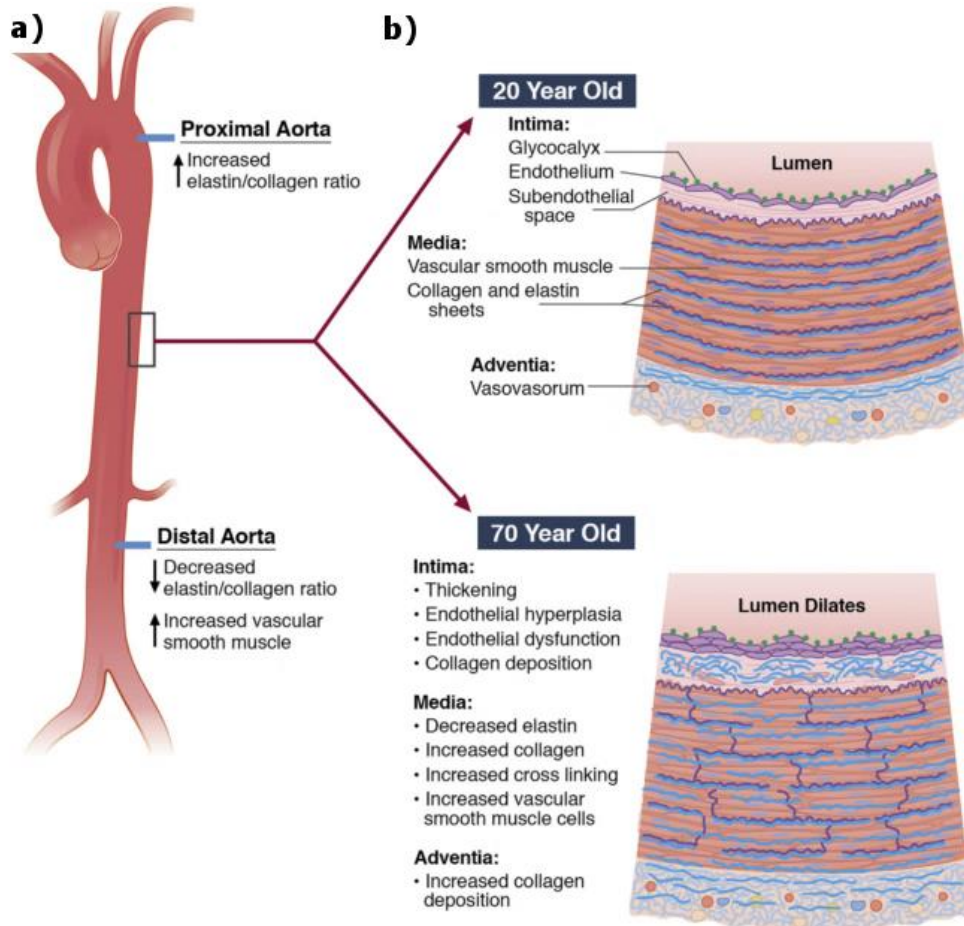


Figura 6. Composición de la pared aórtica, mostrando a) la diferente composición a nivel proximal y distal y b) los cambios estructurales asociados al envejecimiento en las diferentes capas de la pared, que conllevan un aumento de la rigidez aórtica. Adaptado de Whitlock and Hundley (98).

La composición de la pared no es heterogénea a lo largo de toda la aorta, sino que se adapta para facilitar su función: mientras que la aorta proximal predomina la elastina, permitiendo su distensión, el predominio del colágeno en la aorta abdominal hace que ésta sea más rígida (99) (ver Figura 6 a). En la aorta sana, estos componentes se distribuyen en la capa media en distintas capas concéntricas (llamadas unidades lamelares), cada una de las cuales está formada por una lámina de elastina concéntrica y los elementos adyacentes (células de músculo liso, fibras de colágeno y espacio extracelular) (ver Figura 6 b superior). La relación entre componentes con distintas propiedades elásticas explica el comportamiento viscoelástico (respuesta no lineal al ser sometida a distintas presiones) de la pared aórtica: mientras que a baja presión la rigidez arterial está dominada principalmente por la elastina, al ser sometida a presiones altas domina el colágeno. Este comportamiento es clave en la función

elástica de la aorta, y la protege de la formación de aneurismas o de la rotura aórtica (100).

Los cambios estructurales y funcionales en la pared aórtica son responsables del aumento de la rigidez arterial, que es precisamente una de sus manifestaciones más precozmente detectables (101). El aumento de la rigidez se asocia, entre otros factores, a la edad (ver Figura 6 inferior), la HTA o a desórdenes del tejido conectivo como el síndrome de Marfan (SM) y constituye un marcador precoz de riesgo cardiovascular (101,102).

La ratio entre la amplificación de presión y la presión de pulso (sistólica menos diastólica) se ha utilizado con frecuencia como estimador indirecto de la rigidez arterial (103). Como permite explicar la teoría de propagación de flujo, el aumento de la rigidez puede dar lugar a un aumento de la presión de pulso y de la poscarga del ventrículo izquierdo (102). En la sístole, la contracción ventricular genera una onda de presión que se propaga en sentido anterógrado a lo largo de la aorta hasta que encuentra ramas o resistencias periféricas, por la variación en el diámetro o en la rigidez. En estas zonas, la desadaptación de impedancias genera una onda reflejada que viaja retrógradamente por la aorta, en dirección al corazón (Figura 7, panel I). Al encontrarse ambas ondas, la anterógrada y la retrógrada, se genera una onda de presión aumentada. Dado que los puntos de reflexión se encuentran generalmente próximos a las arterias periféricas, la amplificación de la presión de pulso aumenta distalmente (“amplificación periférica”) (Figura 7, panel II). En sujetos sanos jóvenes, la onda de presión se propaga más lentamente dada la mayor elasticidad de la aorta, de modo que la onda reflejada alcanza la aorta proximal durante la diástole. Al aumentar la rigidez aórtica la onda de presión se propaga más rápidamente, y la onda reflejada alcanza la aorta proximal en la sístole temprana, provocando el aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo y de la presión de pulso central (Figura 7, panel III) (102,104).

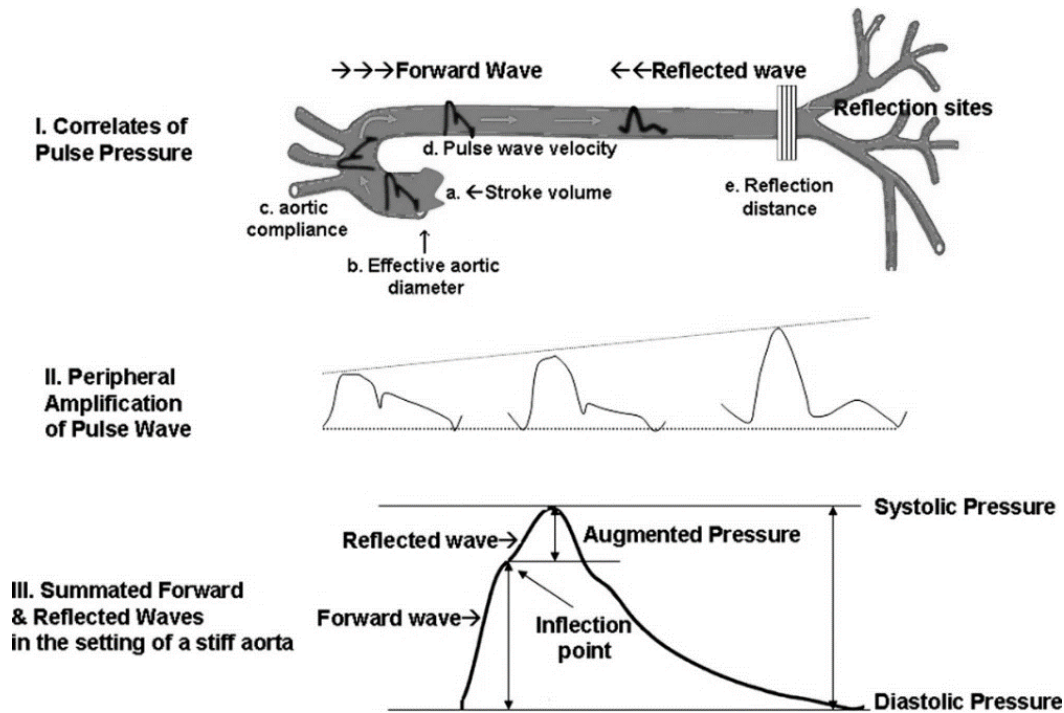


Figura 7. I. La presión de pulso resulta de la suma de la onda de pulso anterógrada y la reflejada. Por tanto, depende del volumen sistólico, la elasticidad y diámetro aórtico, la velocidad de la onda de pulso (VOP, pulse wave velocity) y la distancia del punto de reflexión. II. La amplitud de la onda de presión crece periféricamente, al aproximarse al punto de reflexión. III. En la aorta rígida, la VOP es mayor y la onda reflejada alcanza la aorta proximal en la sístole temprana, sumándose a la onda anterógrada en el punto de inflexión. La presión sistólica y la presión de pulso aumentan. Imagen adaptada de Vasan et al. (102)

Dada la importancia de las propiedades biomecánicas de la aorta en su correcta función y como indicadores de riesgo, su adecuada caracterización es de gran interés clínico. A continuación, describimos algunos de los marcadores que nos permiten evaluar la biomecánica aórtica.

### 1.3.2 Biomecánica aórtica y sus marcadores

La pared aórtica, como material elástico, se deforma al ser sometida a una tensión (fuerza por unidad de área) en cualquier dirección (radial, circunferencial o longitudinal). La relación entre la fuerza por unidad de área (tensión,  $\sigma$ ) y la deformación relativa del material (strain,  $\epsilon$ ) permite definir el módulo de Young o módulo elástico del material ( $E = \sigma/\epsilon$ ). La relación tensión/deformación de la pared aórtica, como sucede en la mayoría de los materiales biológicos, no es lineal. Por ello, sus propiedades elásticas se definen con el llamado módulo de Young incremental ( $E_{inc}$ ), definido por la pendiente local en la curva tensión-deformación. A mayor tensión y deformación aumenta la rigidez de la pared aórtica (mayor  $E_{inc}$ ). La medida de la

elasticidad de la pared aórtica puede realizarse *ex-vivo*, en condiciones no fisiológicas, mediante pruebas mecánicas sobre muestras de tejido extraídas en cirugía (105,106).

Para medir esta rigidez arterial *in-vivo* se han propuesto distintos marcadores, que pueden obtenerse de forma no invasiva utilizando técnicas de imagen. Entre ellos destacan la compliancia, la distensibilidad y la velocidad de la onda de pulso (VOP, pulse wave velocity en inglés) (101). La distensibilidad aórtica (DA) es el parámetro más utilizado en la cuantificación de la biomecánica aórtica (47,94,107). La VOP, y en particular la VOP carótido-femoral, se considera el gold-standard en la medida no invasiva de la rigidez, dada su precisión, reproducibilidad y poder predictivo de eventos cardiovasculares (101,103,108).

La compliancia y la distensibilidad son marcadores de elasticidad local y su medida se basa en los cambios en el tamaño (diámetro o área) y en la presión a un determinado nivel del vaso. La compliancia arterial se define como el cambio absoluto que se produce en el área o el diámetro del vaso para un determinado incremento de presión a un determinado nivel del vaso a lo largo del ciclo cardíaco (Figura 8 a), mientras que la distensibilidad mide el cambio relativo (103). Al aumentar la rigidez, la aorta pierde capacidad de distenderse y contraerse en respuesta a los cambios de volumen y presión (Figura 8 b), reduciendo la variación del área a lo largo del ciclo cardíaco (Figura 8 c). Por tanto, el aumento de la rigidez aórtica se traduce en una reducción de la compliancia y la distensibilidad.

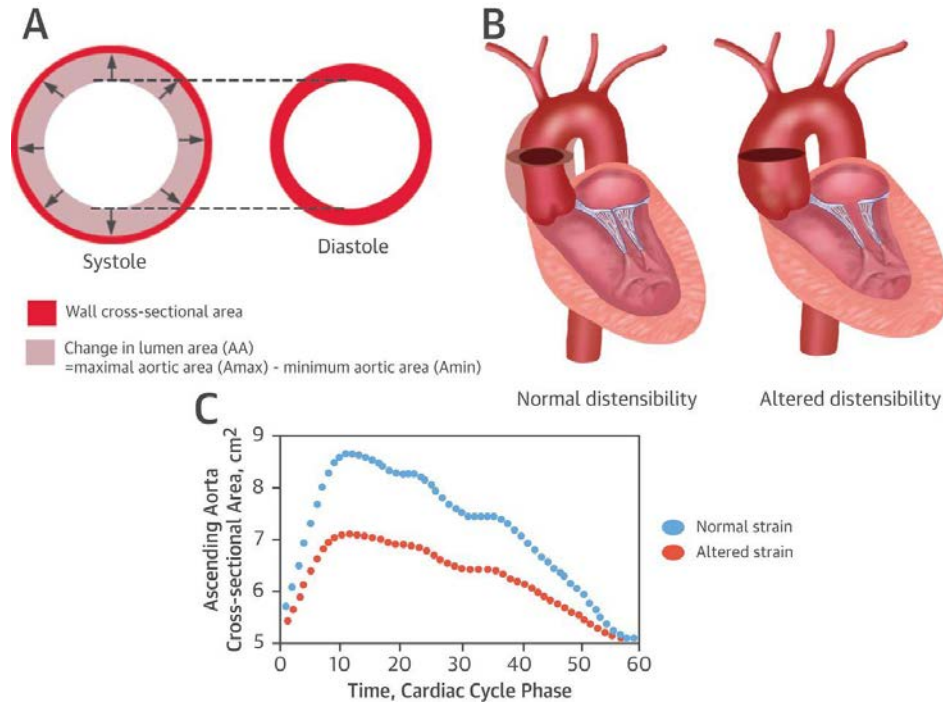


Figura 8. La aorta sana se distiende durante la sistole y se contrae en diástole para acomodar el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo y conducir la sangre oxigenada al sistema periférico. (A) este proceso conlleva un cambio de área que, junto con la presión, define la distensibilidad. (B) La aorta rígida pierde la capacidad de distenderse y contraerse y (B) pierde distensibilidad, ya que los cambios en el área son menores. Adaptado de Redheuil et al. (109).

La VOP es, por su parte, el único marcador regional de elasticidad, que evalúa la velocidad con que se propaga la onda de presión a lo largo de la arteria. A mayor rigidez, mayor es la VOP. Asumiendo un tamaño del vaso (radio  $r$ ) y espesor de pared ( $h$ ) constantes, la ecuación de Moens-Korteweg permite definir la VOP como:

$$VOP = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2r\rho}}$$

donde  $\rho$  es la densidad de la sangre. Las VOP se expresa típicamente en centímetros/segundo o metros/segundo.

El cálculo de la VOP puede realizarse dividiendo la distancia entre dos puntos del árbol arterial por el tiempo de tránsito de la onda de pulso (Figura 9). Generalmente, la medida del tiempo de tránsito se realiza tomando como referencia el tramo ascendente inicial de la onda de pulso, para evitar la presencia de ondas reflejadas. La ecuación de Bramwell-Hill permite obtener un índice de rigidez local a partir de la VOP, posibilitando su comparación con la DA (110).

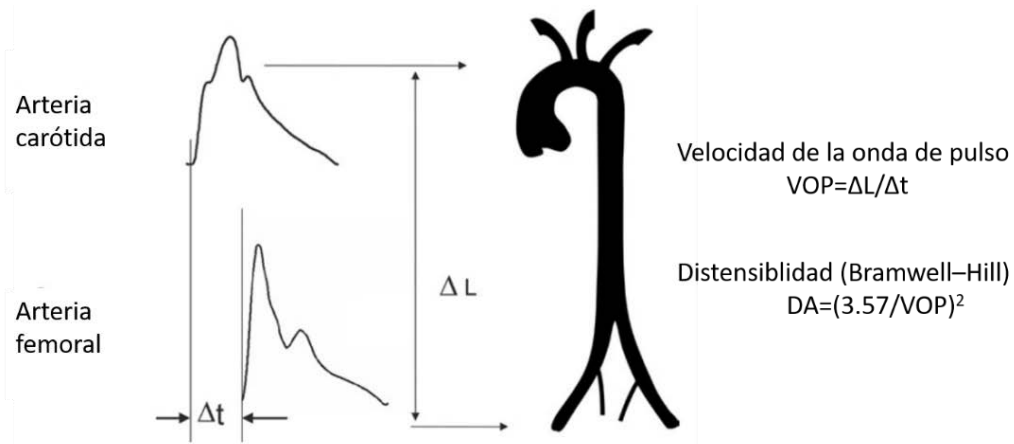


Figura 9. Cálculo de la velocidad de la onda de pulso (VOP) carótido-femoral y derivación de la DA a partir de la misma. Imagen adaptada de Laurent et al. (103)

La tonometría y la ecocardiografía se han utilizado ampliamente para la medida de la VOP carótido-femoral y de la DA, respectivamente. Cada técnica está sujeta a distintas limitaciones metodológicas (101). En el cálculo de la VOP carótido-femoral, por ejemplo, la distancia carótido-femoral se estima generalmente como la distancia entre los transductores de presión medida directamente sobre el paciente (111). Además, las estimaciones limitan la precisión de los marcadores, dado que desprecian el fenómeno de amplificación de la onda de pulso. Esta limitación está presente al considerar la VOP carótido-femoral como un estimador de la VOP de toda la aorta torácica o la presión braquial en lugar de la presión aórtica local en el cálculo de la DA (101,103). La ecocardiografía Doppler ha mostrado, además, una buena correlación con la tonometría en el cálculo de la VOP (112).

Distintos estudios han evaluado la biomecánica en VAB mediante estas técnicas (47,113–116). Estos estudios han reportado una menor DA en la raíz aórtica y la AoAsc proximal de pacientes VAB comparados con controles VAT (47,113), que se relaciona con el diámetro aórtico (114). Por su parte, se han reportado valores similares de VOP carótido-femoral en VAB no dilatados y controles, pero mayores en los VAB dilatados (115,116).

Como se ha explicado anteriormente, la pared aórtica y sus propiedades biomecánicas pueden verse afectadas por la respuesta endotelial a las fuerzas hemodinámicas que continuamente actúan sobre ella. En la VAB, las alteraciones en estas fuerzas



hemodinámicas pueden contribuir a la dilatación aórtica. Por ello, como veremos a continuación, su evaluación es de gran relevancia.

### 1.3.3 Hemodinámica aórtica y sus marcadores

El flujo aórtico es complejo. La curvatura de la aorta, sumada a la entrada del flujo en forma de remolino desde el ventrículo izquierdo, da lugar a un flujo aórtico con una importante componente helicoidal, principalmente en la AoAsc (117) (Figura 10 a) que presenta también patrones secundarios de flujo retrógrado en la sístole tardía (118,119) en los sujetos sanos (Figura 10 b). Este flujo helicoidal fisiológico, presente tanto en la aorta como en las cavidades cardíacas, podría contribuir a reducir la disipación de energía (120) y favorecer una tensión de corte más uniforme en la pared arterial mejorando el transporte de solutos entre el flujo y la pared del vaso (121).

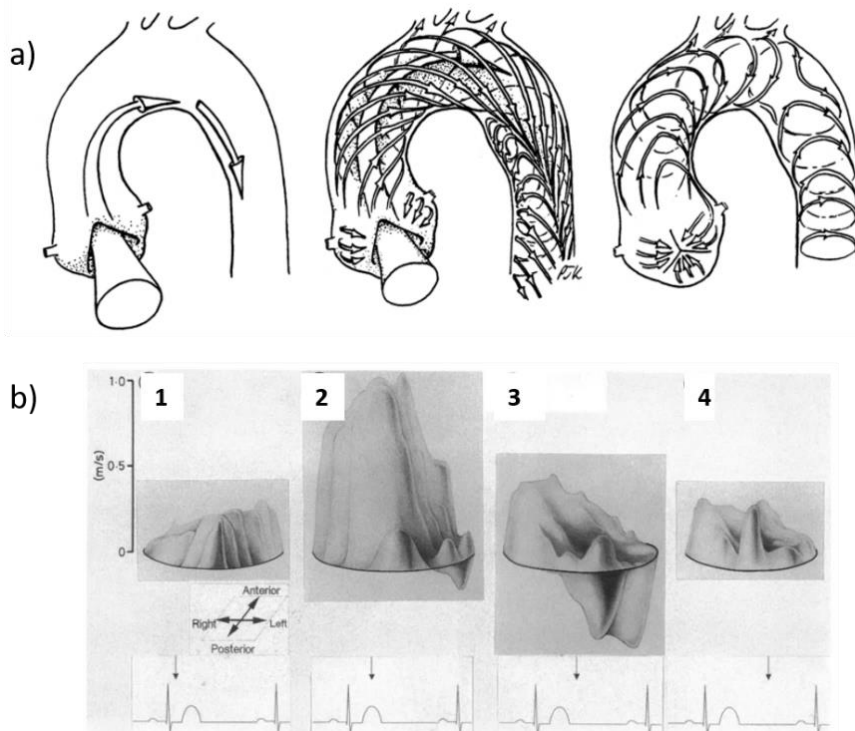


Figura 10. a) Representación esquemática del flujo en la aorta en voluntarios sanos, ilustrando el desarrollo de un flujo helicoidal en la sístole media (imagen central) y de zonas de recirculación de flujo en la zona de la válvula aórtica. Imagen adaptada de Kilner et al. (117). b) Representación 3D de los perfiles de velocidad en la aorta ascendente en un voluntario sano en distintas fases del ciclo cardíaco. Se observa un flujo ligeramente excéntrico (1), con presencia de flujo retrógrado al final de la sístole (2). Imagen adaptada de Klipstein et al. (119).

En los pacientes con VAB se han descrito distintas alteraciones en el flujo que podrían relacionarse con la dilatación aórtica. La presencia de un orificio estrechado en la válvula aórtica en VAB, como sucede en la EAO, facilita la generación de un flujo aórtico

turbulento (122) (Figura 11). El número de Reynolds permite, bajo numerosas asunciones, definir la presencia de este flujo turbulento (123), si bien también se han propuesto parámetros avanzados como la energía cinética turbulenta (124).

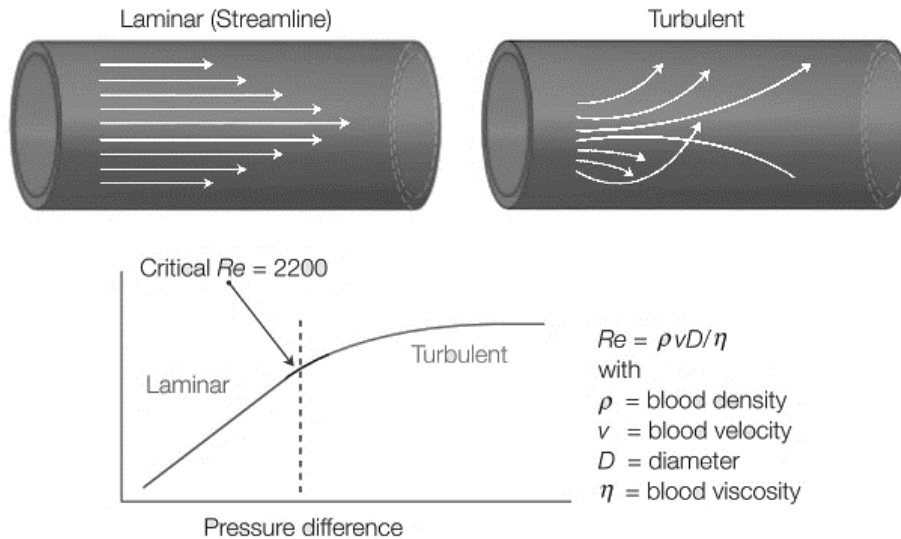


Figura 11. Representación de un flujo laminar y un flujo turbulento. Bajo ciertas condiciones (vaso recto, cilíndrico, recto) el número de Reynolds ( $Re$ ) que marca la transición del flujo laminar a turbulento se sitúa en torno a  $Re=2200$ . Sin embargo, en geometrías más complejas la inestabilidad del flujo y la transición a la turbulencia puede darse a  $Re$  muchos más bajos. Imagen adaptada de Westerhof et al. (125).

La caracterización del flujo en VAB ha permitido observar que estos pacientes presentan velocidades aórticas más altas (34), mayor flujo rotacional (93,94) y mayor flujo retrógrado en sístole (126) que los VAT, así como un perfil de velocidades excéntrico (127). La excentricidad del flujo se define como la dirección del jet aórtico que llega desde el ventrículo izquierdo y puede evaluarse midiendo el ángulo que forma la dirección del jet con el eje central aórtico (128) (Figura 12 a) o, preferiblemente, como el desplazamiento de las velocidades máximas respecto del centro aórtico (normalizado por el diámetro) (129) (Figura 12 b). Esta excentricidad, que podría contribuir en la formación del flujo rotacional (94), se ha relacionado con la dilatación aórtica en VAB (130). Asimismo, el flujo bicúspide da lugar a un WSS incrementado y asimétrico que puede contribuir en el desarrollo de la aortopatía VAB (60).

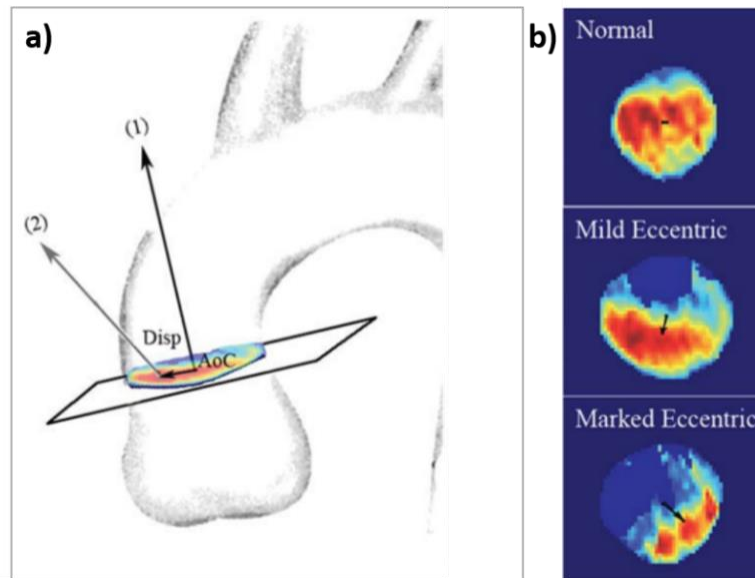


Figura 12. Representación de los marcadores de excentricidad del flujo aórtico. a) El ángulo del jet se define como el ángulo que forma el jet sistólico (2) con el vector normal a la aorta en un determinado plano (1). b) El desplazamiento de la velocidad máxima respecto del centro de la aorta permite definir distintos grados de excentricidad. Imagen adaptada de Sigovan et al. (129).

Dada su complejidad, la evaluación del flujo aórtico en VAB ha sido muy limitada hasta la llegada de la CRM. En la práctica clínica, la técnica más utilizada para evaluar el flujo aórtico es la ecocardiografía Doppler (108). Esta técnica se utiliza generalmente para la medida de la velocidad máxima y media en la aorta y la estimación de los gradientes de presión medio y máximo a través de la ecuación de Bernouilli simplificada (108,131) y permite evaluar la excentricidad del jet (128). No obstante, las medidas ecocardiográficas se apoyan en numerosas simplificaciones (aorta como tubo rígido, recto y uniforme, sangre como fluido newtoniano, flujo laminar y estable, perfil de velocidad parabólico) que limitan su validez en la descripción de flujos complejos como el VAB (132). Además, la ecocardiografía permite evaluar el flujo aórtico en la AoAsc proximal pero el acceso a la AoAsc distal y al arco aórtico, que pueden estar afectados por la dilatación en VAB (53), es limitado (punto ciego) (108). Por su parte, dada su complejidad, el análisis de las fuerzas hemodinámicas se ha limitado a unos pocos estudios ecocardiográficos (127) o a estudios de simulación (133).

Como veremos a continuación, la introducción de la CRM, especialmente de las secuencias de flujo 4D, brinda nuevas posibilidades en la evaluación de la biomecánica y posibilita una evaluación mucho más detallada del flujo aórtico.

## **1.4 Cardiorresonancia magnética en la evaluación de la hemodinámica y la biomecánica aórtica**

El interés por conocer y evaluar las condiciones fisiológicas y patológicas del flujo cardíaco ha crecido en los últimos años, impulsada en buena parte por las posibilidades que brindan las nuevas técnicas de imagen y las simulaciones de dinámica de fluidos (134). En particular, las secuencias de CRM 4D flow permiten una evaluación sin precedentes de la hemodinámica aórtica e introducen nuevas posibilidades en la cuantificación de parámetros biomecánicos.

La visualización de los perfiles de velocidad (119) o de mapas de velocidad 2D (135) y 3D (117) en la aorta, así como la cuantificación del flujo anterógrado y retrógrado (118), ha sido abordada en algunos estudios pioneros de CRM. No obstante, estas técnicas limitan la cuantificación o visualización del flujo en distintos instantes temporales a una serie de cortes anatómicos predefinidos. El desarrollo de secuencias volumétricas en el tiempo (time-resolved) ha sido introducido en distintas implementaciones posteriores (136,137) y utilizado para describir el flujo aórtico por primera vez por Bogren et al. (136), dando lugar a las secuencias de resonancia conocidas como 4D flow.

Las secuencias de 4D flow permiten adquirir un volumen de interés a lo largo del ciclo cardíaco con codificación de la velocidad en las tres direcciones del espacio (134,138) (Figura 13 izquierda), brindando una opción única de visualización y cuantificación del flujo cardiovascular. Su preprocesado incluye la corrección de errores de offset, aliasing o corrientes eddy y permite obtener una imagen anatómica angiográfica 3D que facilita su segmentación (Figura 13 centro). La cuantificación incluye aspectos básicos como la velocidad del flujo hasta parámetros de gran complejidad como la tensión de corte en la pared de los vasos o la biomecánica aórtica (134) (Figura 13 derecha). Además, la cobertura volumétrica de la secuencia hace posible definir de forma retrospectiva los planos de análisis necesarios dentro del volumen adquirido y ofrece nuevas posibilidades para el control de la calidad de los datos a través del principio de conservación de masa (134). La resolución espacial de la adquisición es típicamente de  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 - 3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , mientras que la resolución temporal es de 30-

40 ms (134), en un tiempo de adquisición razonable para su uso en entorno clínico (5-8 min) (134).

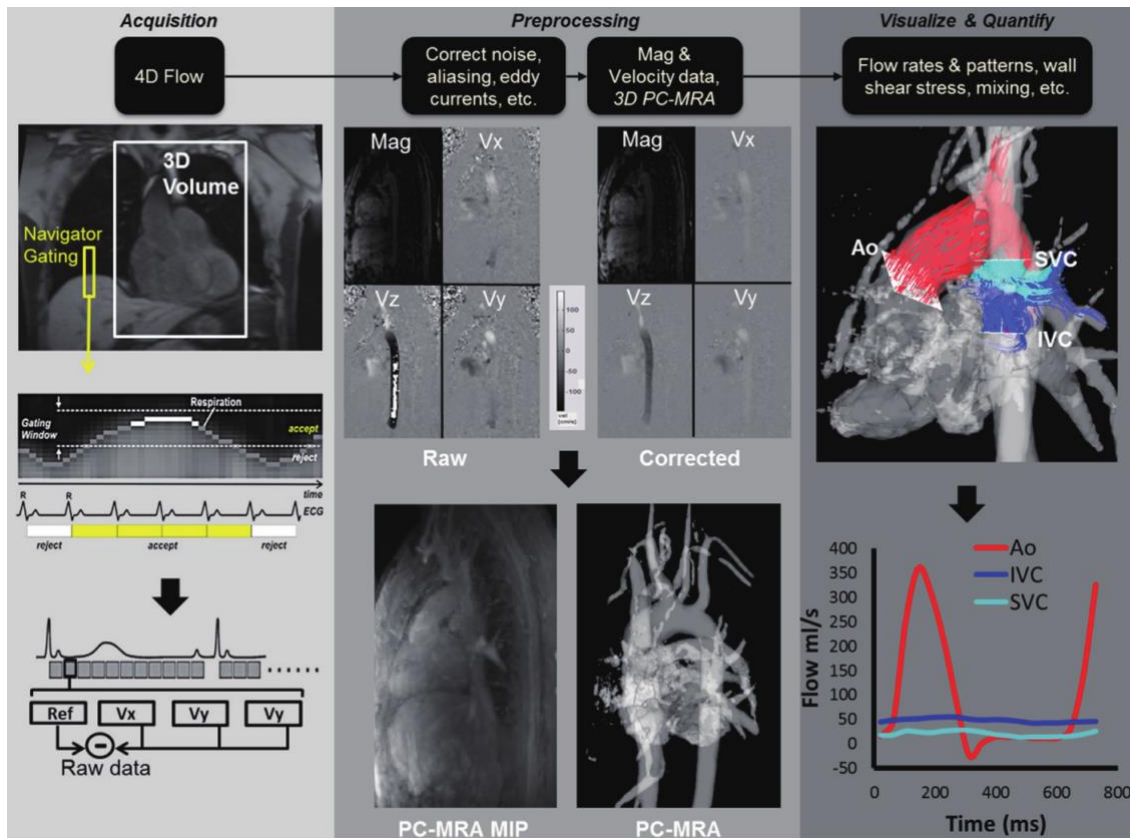


Figura 13. Adquisición, preprocesado y análisis de una secuencia de 4D flow. Adquisición (izquierda). Se adquiere un volumen de interés, utilizando gating por ECG y preferiblemente un navegador respiratorio, y se obtienen 4 sets de datos en cada fase temporal (referencia y con codificación de velocidad en las tres direcciones del espacio) a partir de los cuales se derivan los volúmenes de velocidad en cada dirección (vx,vy,vz). Preprocesado (centro). El preprocesado incluye la corrección de errores debidos al ruido, aliasing y corrientes eddy y el cálculo de una reconstrucción angiográfica 3D PC-MRA. Análisis (derecha). Las regiones de interés para el análisis pueden definirse retrospectivamente dentro del volumen adquirido. Permite cuantificar numerosos parámetros de flujo y otros avanzados como la tensión de corte. Ao. Aorta, IVC. Vena cava inferior. SVC: vena cava superior. Imagen adaptada de Stankovic et al. (139).

El flujo aórtico en pacientes con VAB ha sido uno de los más estudiados mediante las adquisiciones de CMR 4D flow. En el año 2008, Hope et al. (140) publicaron el primer caso de un paciente con VAB estudiado con 4D flow, permitiendo visualizar el flujo helicoidal característico de la VAB (Figura 14).

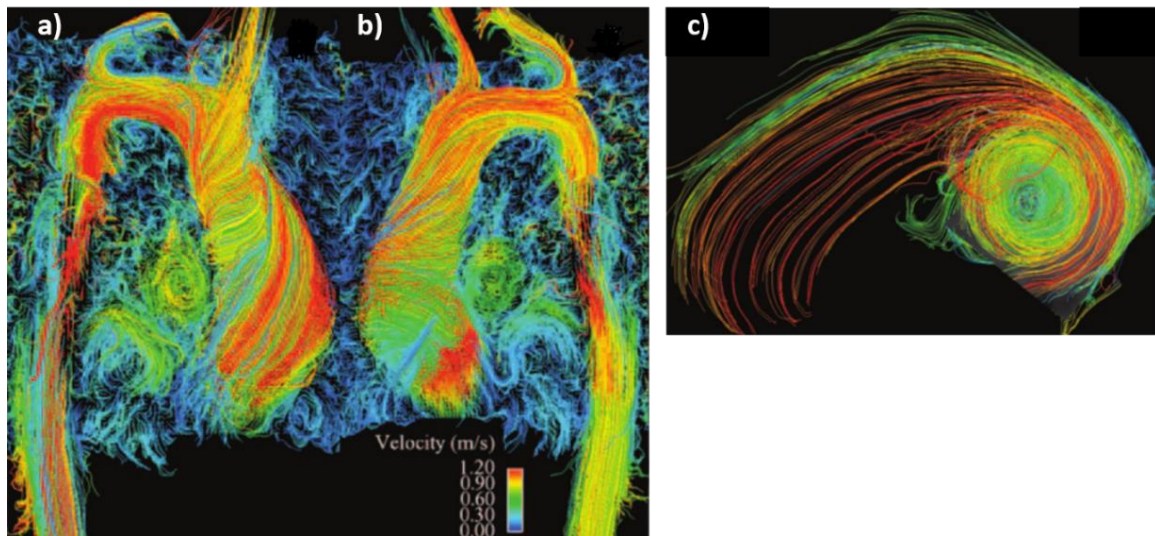


Figura 14. Adquisición de CRM 4D flow en un paciente con válvula aórtica bicúspide donde se visualiza el flujo helicoidal característico de estos pacientes. a) y b) vista sagital derecha e izquierda, respectivamente. c) corte doble-oblicuo en la aorta ascendente. Imagen adaptada de Hope et al. (140).

Desde entonces distintos estudios han abordado las características del flujo en VAB, comparando con población VAT (93,141,142) y diferenciando en algunos casos el flujo según el fenotipo VAB (92,94). Estos estudios han permitido observar que, a diferencia de los sujetos VAT, los pacientes VAB presentan típicamente un jet excéntrico y flujo helicoidal (93), que se relaciona con un incremento regional de la magnitud de WSS (92,141,143). Además, los VAB presentan mayor WSS circunferencial que los VAT (142), particularmente incrementado en los pacientes con fenotipo RN-VAB (94), que se ha sugerido como potencial indicador de riesgo (dilatación, disección, ruptura) independiente del diámetro aórtico (94,142). Asimismo, los diferentes morfotipos de dilatación característicos de cada fenotipo VAB se han asociado con un incremento en el desplazamiento del centro de velocidades al nivel de la dilatación (92). Este desplazamiento se ha relacionado también con el crecimiento del diámetro aórtico en AoAsc en un pequeño estudio de seguimiento en VAB (144). La relación del WSS con la aortopatía VAB ha sido reportada recientemente en un estudio que ha mostrado, utilizando mapas de magnitud de WSS (145), que las regiones de máximo WSS se corresponden con zonas de desregulación de la matriz extracelular y de degeneración de las fibras elásticas en muestras de tejido extraídas en cirugía (60) (Figura 15). Otros estudios han utilizado la CRM 4D flow en población VAB para evaluar la viabilidad de distintas implementaciones, confirmando la mayor helicidad en los pacientes VAB que



en los sujetos VAT (146,147), las diferencias en la dirección del jet entre los fenotipos VAB (148) o la relación entre la excentricidad y el diámetro aórtico local (149).

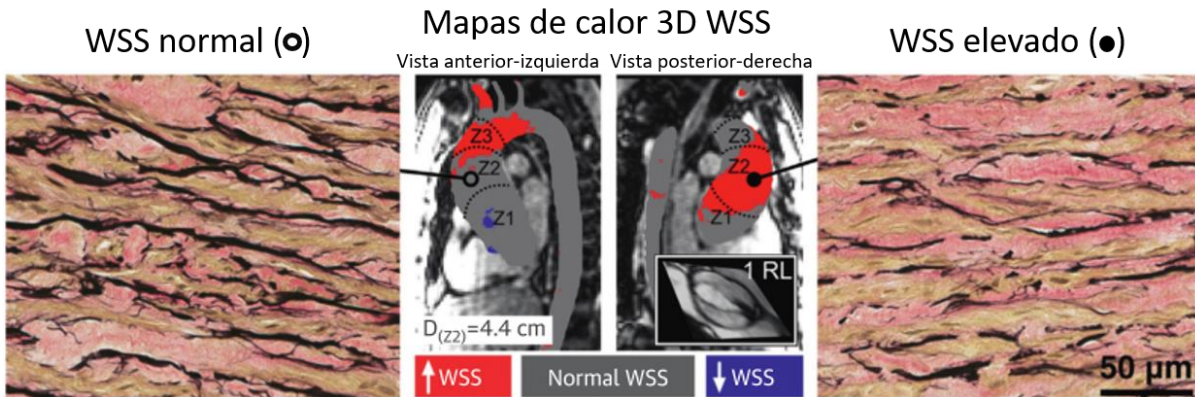


Figura 15. Muestras de tejido aórtico en regiones de tensión de corte (WSS) normal y elevado en un paciente con válvula aórtica bicúspide. Las regiones de WSS elevado presentaron menos fibras elásticas, más delgadas y alejadas entre sí que en las regiones de WSS normal. Los mapas de calor 3D WSS representan en gris las regiones con WSS dentro del 95% de intervalo de confianza comparado con voluntarios sanos, y en rojo y en azul las regiones con WSS más elevado o deprimido respecto de los controles trivalva. Imagen adaptada de Guzzardi et al. (60).

En cuanto a la evaluación de la biomecánica aórtica, el uso de la CRM 4D flow para el cálculo de la VOP se ha limitado a hasta la fecha a unos pocos estudios de viabilidad y validación (150,151). Por su parte, el uso de la CRM 2D ha permitido definir valores de normalidad en la VOP y la DA en pacientes sanos (152), mostrando un crecimiento progresivo en la rigidez aórtica con la edad (Tabla 1, aumento de la VOP y disminución de la DA) (153) y una mayor rigidez en los hombres (154).

	Rango de edad (años)					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
DA en AoAsc ( $\text{kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ )	74±23	61±23	31±18	18±7	12±7	10±6
DA en AoDesc ( $\text{kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ )	72±18	70±24	38±17	29±13	18±8	17±6
VOP en arco (m/s)	3.5±0.5	3.9±1.1	5.6±1.4	7.2±2.3	9.7±2.9	11.1±4.6

Tabla 1. Valores normales de distensibilidad en aorta ascendente y descendente y de velocidad de onda de pulso en arco evaluadas mediante CRM 2D (media±desviación estándar), reportados por Redheuil et al. (153).

Sin embargo, la evaluación de la biomecánica aórtica en VAB mediante CRM 2D arroja resultados contradictorios: mientras que un estudio reportó menor elasticidad en la aorta VAB (incremento de la VOP y DA reducida en la unión sinotubular) que en población control (155), otro estudio no reportó diferencias (94). En estos estudios, no obstante, la evaluación del tiempo de tránsito para el cálculo de la VOP se realizó entre la AoAsc y la AoDesc a nivel de la pulmonar, perdiendo las posibles diferencias

regionales debidas al carácter local de la dilatación en VAB. El uso de la CRM 4D flow para la evaluación de la VOP posibilita, por el carácter volumétrico de la técnica, la evaluación de la biomecánica regional.

Como hemos visto, en los últimos años ha crecido considerablemente el conocimiento relativo a la dinámica del flujo en VAB. La dilatación aórtica en estos pacientes se ha relacionado con alteraciones histológicas en la pared secundarias a un WSS anormal. La existencia de una alteración primaria en la pared aórtica en estos pacientes no se ha definido con claridad. Aunque distintos parámetros de flujo han sido relacionados con la dilatación aórtica, se desconoce cuál de ellos presenta una mayor relevancia. Asimismo, la contribución específica de las componentes axial y circunferencial del WSS en la dilatación no ha sido abordada. Un análisis de la biomecánica aórtica regional y de las características del flujo en los diferentes morfotipos de dilatación puede contribuir a identificar los mecanismos de dilatación. Este análisis será objeto de la presente tesis.





## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1 Hipótesis de estudio

Como hemos visto, la técnica de CRM 4D flow ha permitido caracterizar con detalle el flujo aórtico en los pacientes VAB. Sin embargo, todavía existe discusión respecto de las causas genéticas o hemodinámicas de la aortopatía VAB (52). La teoría genética sostiene que los pacientes con VAB presentan una debilidad intrínseca de la pared aórtica, similar a los pacientes con SM, que favorece su dilatación (58), mientras que la teoría hemodinámica sostiene que la dilatación es secundaria al efecto de las fuerzas hemodinámicas sobre la pared del endotelio secundarias a las alteraciones en el flujo en VAB (60).

Por el momento, ningún estudio ha abordado un análisis regional de la biomecánica aórtica en VAB, que podría permitirnos evaluar si existen alteraciones intrínsecas (primarias) en la pared de la AoAsc que justifiquen su dilatación. De otra parte, todavía es escaso el conocimiento relativo a las características del flujo que determinan la dilatación en AoAsc y, en particular, a la contribución específica del WSS axial y circunferencial en los distintos morfotipos que expresa la aortopatía VAB (4).

Además, diversos estudios anatómicos mediante técnicas de imagen han demostrado que la extensión de la aortopatía en pacientes VAB se extiende desde la raíz aórtica hasta el cayado aórtico y sugieren que dichas alteraciones no se extienden más allá del arco aórtico distal. Un conocimiento por tanto del estudio de las características del flujo en el cayado aórtico y aorta descendente torácica permitiría ahondar en la hipótesis sobre si la aortopatía asociada a VAB está más relacionada con propiedades biomecánicas intrínsecas o bien con patrones de flujo. Además, podría ayudarnos a identificar potenciales marcadores de riesgo de dilatación en VAB, así como a identificar posibles grupos de riesgo en la población.

En la presente tesis doctoral abordaremos, utilizando la novedosa técnica CRM 4D flow, el análisis regional de la biomecánica aórtica en VAB y realizaremos una caracterización completa del flujo aórtico y del WSS en toda la aorta torácica (desde la unión sinotubular hasta el diafragma) con objeto de evaluar su implicación en los distintos patrones de dilatación.

## 2.2 Objetivos del estudio

### 2.2.1 Objetivo principal

El **objetivo principal** de la presente tesis es analizar, utilizando la técnica de resonancia magnética 4D flow, la biomecánica aórtica regional y las características del flujo en la aorta ascendente y el arco aórtico de los pacientes con válvula aórtica bicúspide y su implicación en los distintos morfotipos de dilatación que manifiestan estos pacientes.

Este objetivo se compone de los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar mediante CRM 4D flow si existen alteraciones biomecánicas regionales intrínsecas en los pacientes con válvula aórtica bicúspide (n=136) que justifiquen la dilatación aórtica, comparando con sujetos tricúspide (n=25 voluntarios sanos, n=35 tricúspide con aorta dilatada) y con pacientes con síndrome de Marfan (n=44).
2. Caracterizar de forma detallada el flujo aórtico en la aorta ascendente (n=101) en pacientes con válvula aórtica bicúspide, diferenciados por fenotipo de fusión, y su relación con los diferentes morfotipos de dilatación (raíz o ascendente).
3. Caracterizar de forma detallada el flujo aórtico en el arco aórtico (n=111) en pacientes con válvula aórtica bicúspide, diferenciados por fenotipo de fusión, y su relación con la dilatación del arco proximal que presentan algunos pacientes con VAB.
4. Establecer si existe una relación entre los patrones de flujo a lo largo de toda la aorta torácica y la extensión de la aortopatía descrita en los pacientes con válvula aórtica bicúspide.
5. Determinar qué parámetros de flujo y de biomecánica pueden constituir nuevos marcadores de riesgo en los pacientes con válvula aórtica bicúspide, más allá del diámetro aórtico, así como identificar qué pacientes podrían beneficiarse de un seguimiento más exhaustivo.

### **2.2.2 Objetivos secundarios**

Además, nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

1. Implementar un workflow optimizado para el análisis de las adquisiciones de CRM 4D flow en la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Vall d' Hebron.
2. Establecer si la evaluación de la biomecánica aórtica mediante CRM 4D flow (velocidad de la onda de pulso) es superior a la evaluación mediante CRM 2D (distensibilidad aórtica).
3. Analizar la relación de las variables demográficas y clínicas con la dilatación en los pacientes con VAB, incluyendo la presencia de rafe en la VAB.



## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**





### 3.1 Población de estudio

Entre octubre de 2014 y junio de 2017 se incluyeron de forma prospectiva 160 pacientes con válvula aórtica bicúspide seguidos por ecocardiografía en la unidad de imagen cardíaca del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión

- Válvula aórtica bicúspide
- Edad > 18 años (con independencia de su sexo o raza)
- Ritmo sinusal

#### Criterios de exclusión

- Valvulopatía severa (regurgitación aórtica >III o velocidad aórtica  $\geq 3$  m/s)
- Diámetros aórticos > 60 mm
- Fenotipo VAB distinto de RL o RN
- Paciente con diagnóstico de enfermedad cardiovascular o cardiopatía congénita
- Pacientes con hipertensión arterial no controlada
- Pacientes con enfermedad que implica desórdenes en el tejido conectivo
- Pacientes con coartación de aorta
- Paciente con contraindicación de CRM (marcapasos, implantes cocleares, embarazo)
- Incapacidad de dar el consentimiento informado

Tras considerar los criterios de inclusión y exclusión, un total de 144 pacientes con VAB fueron finalmente incluidos en el estudio. De ellos, 8 fueron excluidos del análisis por baja calidad de la adquisición de CRM. Por tanto, finalmente 136 pacientes VAB se incluyeron en el análisis. Asimismo, se incluyeron 25 voluntarios sanos y 35 pacientes VAT con AoAsc dilatada ( $z$ -score $>2$ ) como población control, así como 44 pacientes con SM para el análisis de la biomecánica aórtica.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Investigación-Hospital Universitario Vall d'Hebron y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

### **3.2 Protocolo de cardio-resonancia magnética**

Los estudios CRM se realizaron en un escáner clínico GE 1.5T Signa (GE Healthcare, Waukesha, WI, EE. UU.). El protocolo incluyó secuencias cine bSSFP que se utilizaron para evaluar el fenotipo BAV, los diámetros aórticos (mediante reconstrucción multiplanar doble-oblicua) y la distensibilidad aórtica y una adquisición de 4D flow con gating cardíaco retrospectivo en respiración libre. No se utilizó contraste intravenoso para minimizar el riesgo del paciente.

Las adquisiciones de resonancia 4D flow se realizaron con una secuencia de contraste de fase PC-VIPR (156). El volumen de adquisición se estableció para incluir toda la aorta torácica, con un tiempo de adquisición de 8-10 minutos por paciente, dependiendo de la frecuencia cardíaca. Las adquisiciones se realizaron con una bobina cardíaca de ocho canales (HD Cardiac, GE, Healthcare, Waukesha, WI) utilizando los siguientes parámetros: velocidad de codificación (VENC) 200 cm/s, campo de visión 400x400x400 mm<sup>3</sup>, matriz de exploración 160x160x160 (tamaño de voxel de 2.5x2.5x2.5 mm<sup>3</sup>), ángulo de excitación 8°, tiempo de repetición 4.2-6.4 ms y tiempo de eco 1.9-3.7 ms. Este conjunto de datos se reconstruyó a la resolución temporal nominal de cada paciente (5xTR) 21 ms-32 ms. Las reconstrucciones se realizaron offline, corrigiendo los errores de fase debidos a gradientes concomitantes y a corrientes parásitas, y los errores de trayectoria del espacio k 3D radial adquirido (157,158).

Las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se tomaron en posición decúbito supina inmediatamente después del estudio de CRM.

### 3.3 Análisis de adquisiciones de cardio-resonancia magnética

#### 3.3.1 Procesamiento de las adquisiciones de 4D flow

Para cada paciente, se segmentó la aorta torácica de forma semi-automática a partir de angiografía derivada del 4D flow (138) y se obtuvo la línea central de la aorta.

Posteriormente, se distribuyeron un número de planos de análisis ortogonales a la línea central de la aorta y equidistantes entre sí, variable según el análisis. Así, se distribuyeron un total de 100 planos para el cálculo de la VOP en el análisis de la biomecánica aórtica. Por su parte, para el análisis del flujo (parámetros de flujo y tensión de corte en la pared) se distribuyeron distintos planos de análisis en tres regiones aórticas diferenciadas: 8 en AoAsc (de la unión sinotubular a pre-tronco braquiocefálico), 4 en arco aórtico (de tronco braquiocefálico a arteria subclavia izquierda) y 8 en AoDesc (post-arteria subclavia izquierda hasta el nivel del diafragma) (Figura 16 a).

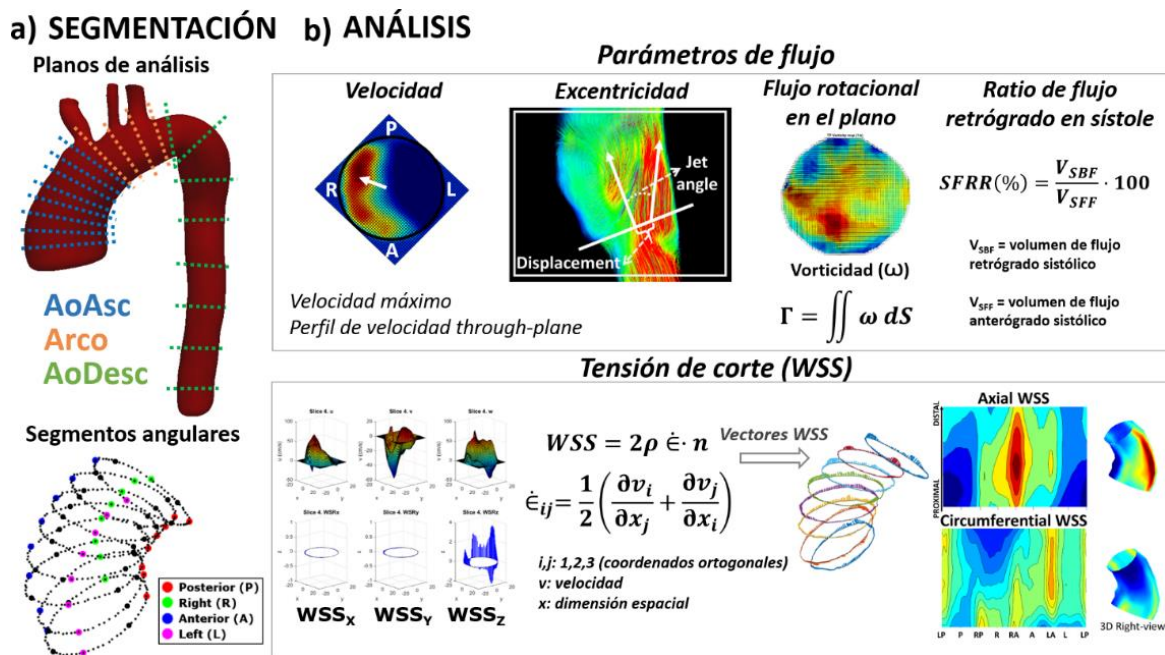


Figura 16. Análisis del flujo mediante 4D flow. a) Se distribuyeron planos de análisis doble oblicuos en la aorta ascendente (AoAsc), el arco aórtico y la aorta descendente (AoDesc) y se diferenciaron distintas regiones angulares en la pared aórtica. b) El análisis comprendió distintos parámetros de flujo y la tensión de corte, incluyendo mapas superficiales de WSS.

Los puntos de la pared aórtica y los datos de velocidad 3D de cada corte se exportaron para su análisis en software propio desarrollado en Matlab (MathWorks Inc, Natick, MA, USA) en el marco del presente trabajo.

### 3.3.2 Análisis de biomecánica aórtica

En el cálculo de la DA se utilizaron los cortes doble-oblicuo adquiridos en AoAsc y AoDesc a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar con la secuencia de CRM cine bSSFP (Figura 17 a). Para ello, se trazaron los contornos aórticos a lo largo del ciclo cardíaco de forma semiautomática, con mínima interacción del usuario, utilizando el software ARTFUN (INSERM U678, París, Francia). Con las áreas máxima ( $A_{max}$ ) y mínima ( $A_{min}$ ) obtenidas y la PAS y PAD medidas inmediatamente después de la adquisición, se calculó la DA como:

$$DA = \frac{A_{max} - A_{min}}{A_{min} \cdot (PAS - PAD)}$$

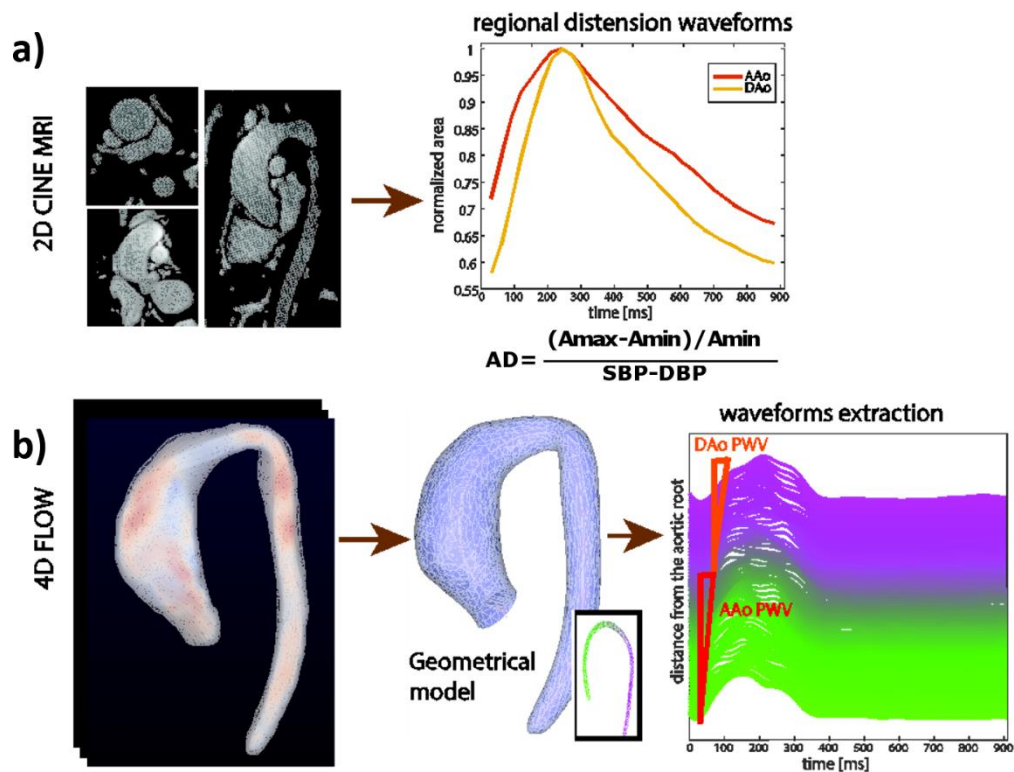


Figura 17. Caracterización de la biomecánica aórtica mediante a) la distensibilidad aórtica, utilizando secuencias de CMR cine bSSFP y b) la velocidad de onda de pulso, utilizando CMR 4D flow. AAO=aorta ascendente, AD=distensibilidad aórtica, DAAo=aorta descendente PWV=pulse wave velocity (velocidad de la onda de pulso).  $A_{max}$ =área máxima,  $A_{min}$ =área mínima, SBP=presión arterial sistólica, DBP=presión arterial diastólica.

Por su parte, la VOP se calculó a partir de la secuencia de CMR 4D flow, utilizando el método *wavelet* (159) para el cálculo del tiempo de tránsito de la onda de pulso entre los planos de análisis previamente fijados (100 planos) (Figura 17 b).

Además, con objeto de obtener un parámetro biomecánico independiente del diámetro, se utilizó la ecuación de Moens-Korteweg (101) para calcular el producto del grosor de la pared arterial y el módulo de Young incremental ( $Eh=E_{inc}\cdot h$ ) como:

$$Eh = \rho \cdot \frac{VOP^2}{D}$$

donde  $\rho$  es la viscosidad de la sangre y  $D$  el diámetro aórtico máximo.

### 3.3.3 Análisis de la hemodinámica aórtica

Se realizó un análisis detallado del flujo en la AoAsc y el arco aórtico, dado que AoAsc y arco proximal son las regiones principalmente afectas por la aortopatía VAB (Figura 16 b). Además, con objeto de explicar por qué la dilatación afecta principalmente a estas regiones, respetando arco distal y AoDesc, se analizó la distribución de los parámetros de flujo a lo largo de toda la aorta torácica (desde la unión sinotubular hasta el diafragma).

#### Parámetros de flujo

Para cada corte se calcularon velocidad (magnitud) máxima, ángulo del jet, desplazamiento normalizado y flujo rotacional en el plano en pico sistólico, así como la ratio de flujo retrógrado en sístole (SFRR) (Figura 16 b). Los parámetros de flujo se promediaron alrededor del pico sistólico (1 fase temporal anterior y 2 posteriores) para mitigar el ruido.

Los parámetros que indican la excentricidad del flujo, ángulo del jet y desplazamiento normalizado del centro de velocidades, se obtuvieron como describen Sigovan et al. (129). Así, se definió el **ángulo del jet** como el ángulo formado entre el vector medio del flujo anterógrado en pico sistólico y el vector normal al plano de análisis. Por su parte, el **desplazamiento normalizado** se calculó como la distancia del “centro de velocidades” del flujo anterógrado al centro del lumen, normalizada por el diámetro

aórtico a ese nivel. Este centro de velocidades ( $C_{vel,x}$ ,  $C_{vel,y}$ ,  $C_{vel,z}$ ) se definió como la posición media de los píxeles del lumen ( $r_{x,i}$ ,  $r_{y,i}$ ,  $r_{z,i}$ ) ponderada por su velocidad ( $v_i$ ):

$$(c_{vel,x}, c_{vel,y}, c_{vel,z}) = \left( \frac{\sum_i r_{x,i} |v_i|}{\sum_i |v_i|}, \frac{\sum_i r_{y,i} |v_i|}{\sum_i |v_i|}, \frac{\sum_i r_{z,i} |v_i|}{\sum_i |v_i|} \right)$$

donde  $i$ =número de píxeles del lumen.

El **flujo rotacional en el plano** (IRF) se calculó utilizando la circulación ( $\Gamma$ ), un parámetro utilizado en dinámica de fluidos para cuantificar la rotación del flujo, tal y como propusieron Hess et al. (160). Para ello se calculó la vorticidad ( $\omega$ ) en cada plano de análisis doble-oblicuo y se obtuvo la  $\Gamma$  como la integral de la vorticidad con respecto al área de la sección transversal,  $\Gamma = \iint \omega dS$ . El IRF se definió como la componente a través del plano del vector  $\Gamma$ . El signo del IRF indica el sentido de la rotación del flujo (signo positivo para rotación en sentido antihorario y negativo para el sentido horario). El flujo rotacional en los voluntarios sanos se utilizó para establecer los valores normales de flujo rotacional (media  $\pm$  2 SD).

Además, se obtuvieron las curvas de velocidad de flujo anterógrado y retrógrado en cada corte, que se integraron en las fases sistólicas para obtener la **ratio de flujo retrógrado en sístole** (SFRR) (161) (Figura 18):

$$SFRR (\%) = \frac{\int_0^{T_s} v_{SBF}(t) dt}{\int_0^{T_s} v_{SFF}(t) dt} \cdot 100$$

Donde  $v_{SFF}$  y  $v_{SBF}$  representan las velocidades de flujo anterógrado y retrógrado respectivamente, y  $T_s$  es el intervalo de tiempo sistólico.



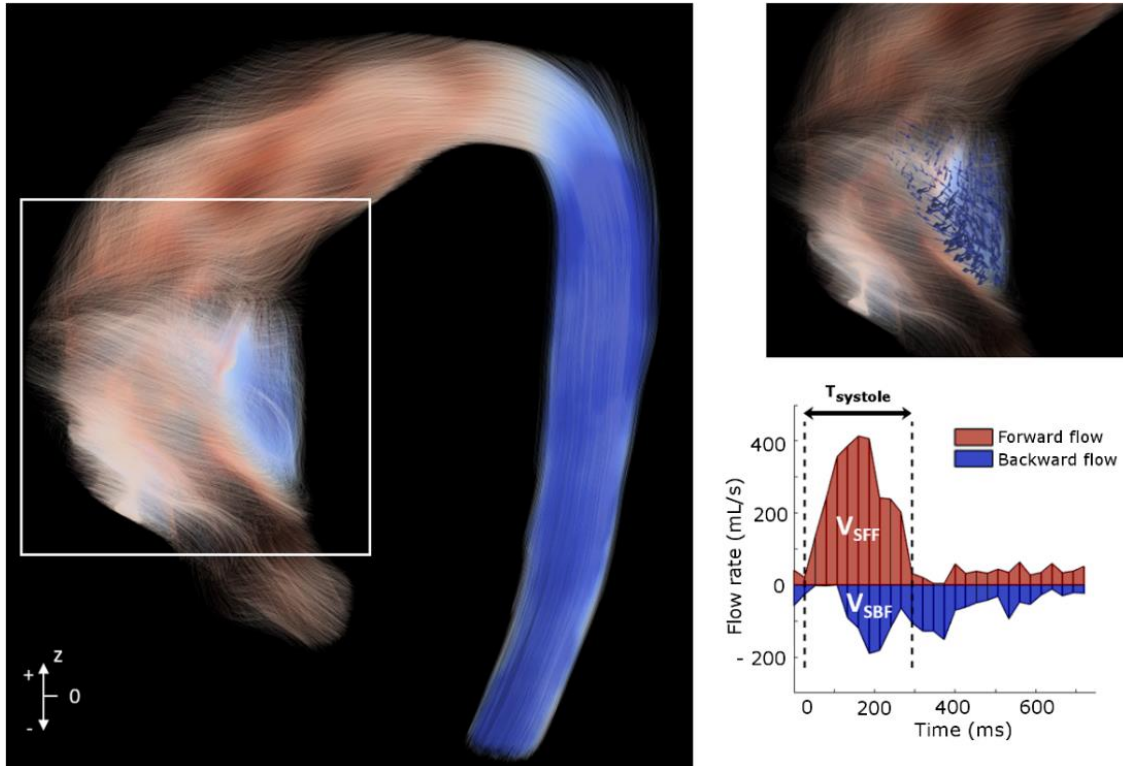


Figura 18. Flujo retrógrado en sístole. Se definió la ratio de flujo retrógrado en sístole como el porcentaje de flujo retrógrado sobre el anterógrado en las fases sistólicas.

### Tensión de cizallamiento en la pared aórtica (wall shear stress)

Para el cálculo del **WSS vectorial** se siguió el método propuesto por Stalder et. al (162), el más utilizado en estudios precedentes. Los vectores de WSS en pico sistólico en la pared aórtica se obtuvieron ajustando los datos de velocidad 3D con superficies B-spline y calculando la derivada de la velocidad en el contorno (162) (Figura 16b inferior):

$$WSS = 2\rho \dot{\epsilon} \cdot n$$

donde  $\epsilon$  es el tensor de deformación en la pared, relacionado directamente con las derivadas locales en el contorno aórtico a través de:

$$\dot{\epsilon}_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right)$$

donde  $i,j=[1,2,3]=3$  coordenadas ortogonales,  $v$  son las componentes de la velocidad y  $x$  son las dimensiones espaciales. El WSS vectorial se descompuso en sus componentes axial (a través del plano) y circunferencial (en el plano) (Figura 16b

inferior). Para cada corte, se obtuvo el valor promedio en el contorno de magnitud de WSS ( $WSS_{mag,avg}$ ) y WSS axial ( $WSS_{ax,avg}$ ) y circunferencial ( $WSS_{circ,avg}$ ).

Además, para cada plano de análisis se obtuvo el **WSS regional** medio en 8 regiones circunferenciales (anterior/anterior-izquierda/izquierda/posterior-izquierda/posterior/posterior-derecha/derecha/anterior-derecha) definidas utilizando la curvatura aórtica interna como referencia (Figura 19). Utilizando estos valores regionales, se obtuvieron mapas punto-a-punto de WSS promedio y mapas de significatividad estadística (valor p) para cada fenotipo de fusión VAB y en función de la dilatación. Los mapas promedio de WSS y los mapas de significatividad estadística se visualizaron mediante interpolación bilineal.

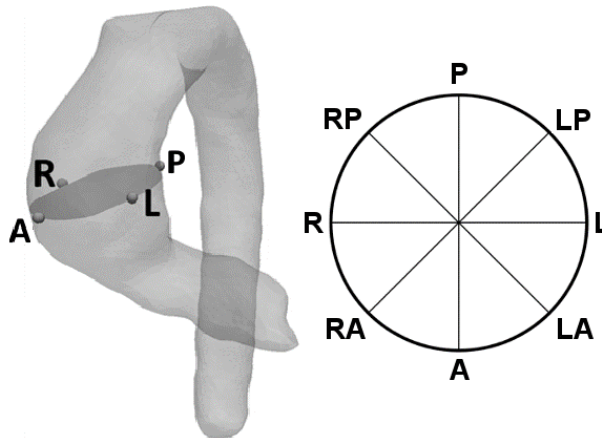


Figura 19. Segmentos angulares utilizados en el análisis regional de la tensión de corte, WSS. Las distintas regiones son (por sus siglas en inglés): A, anterior; L (left), izquierda; P, posterior; R (right), derecha.

### 3.4 Dilatación de la aorta ascendente y del arco proximal

#### 3.4.1 Morfotipos de dilatación de aorta ascendente

Para determinar la presencia de dilatación, los diámetros aórticos en la población bicúspide y tricúspide se ajustaron mediante transformación logarítmica descrita por Campens et al. (163), que considera el sexo, la edad y el área de superficie corporal del paciente para definir el z-score a nivel del SdV (zsinus) y de la AoAsc (zAoAsc) (Tabla 2). En la población con síndrome de Marfan, por su parte, el z-score en la raíz aórtica (nivel del seno de Valsalva) se calculó con la transformación propuesta por Devereux et al. (164), dado que proporciona mejores resultados a este nivel al basarse en una mayor población. La dilatación aórtica se definió con un punto de corte de 2 desviaciones estándar ( $z\text{-score} > 2$ ) (8).

		Sexo	Z-score
zsinus	(164)	Hombres	$(SdV\_diam \text{ (mm)} - 10 * (1.976 + edad \cdot 0.009 + ASC \cdot 0.461)) / 0.261$
		Mujeres	$(SdV\_diam \text{ (mm)} - 10 * (1.889 + edad \cdot 0.009 + ASC \cdot 0.461)) / 0.261$
	(163)	Hombres	$\lg_{10}(SdV\_diam \text{ (mm)} - (1.108 + 0.136 * \lg_{10}(edad) + 0.099 * ASC)) / 0.0381$
		Mujeres	$\lg_{10}(SdV\_diam \text{ (mm)} - (1.100 + 0.129 * \lg_{10}(edad) + 0.091 * ASC)) / 0.0421$
zAoAsc	(163)	Hombres	$\lg_{10}(AoAsc\_diam \text{ (mm)} - (1.033 + 0.188 * \lg_{10}(edad) + 0.070 * ASC)) / 0.0431$
		Mujeres	$\lg_{10}(AoAsc\_diam \text{ (mm)} - (1.001 + 0.177 * \lg_{10}(edad) + 0.086 * ASC)) / 0.0453$

Tabla 2. Ecuaciones para el cálculo del z-score en el seno de Valsalva (zsinus) y la aorta ascendente (zAoAsc). Edad en años. Área de superficie corporal en m<sup>2</sup>, calculada según Dubois y Dubois (165). La formulación de Campens et al. (163) se ha utilizado en la población bicúspide y tricúspide, mientras que Devereux et al. (164) se ha utilizado en los pacientes con síndrome de Marfan.

Siguiendo la clasificación de Della Corte et al. (18), los pacientes VAB se clasificaron según la región predominantemente dilatada en tres morfotipos: aorta no dilatada ( $z\text{sinus} \leq 2$  y  $z\text{AoAsc} \leq 2$ ), morfotipo raíz ( $z\text{sinus} > 2$  y  $z\text{sinus} > z\text{AoAsc}$ ) y morfotipo ascendente ( $z\text{AoAsc} > 2$  y  $z\text{AoAsc} > z\text{sinus}$ ).

#### 3.4.2 Dilatación del arco aórtico

El diámetro del arco aórtico proximal se midió al nivel del tronco braquiocefálico, en un corte doble oblicuo sobre la segmentación realizada en angiografía derivada de 4D flow. Para determinar la presencia de dilatación del arco proximal, se obtuvo el diámetro esperado a este nivel en función de la edad del paciente, utilizando las fórmulas de regresión de Hager et al. (166). El arco se consideró dilatado cuando el diámetro medido superó al esperado.

### 3.5 Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la distribución de la normalidad de las variables. Las diferencias entre grupos para los parámetros continuos se evaluaron mediante la prueba t de Student si presentaban una distribución normal y mediante la prueba U de Mann-Whitney si no presentaban una distribución normal. Para comparaciones múltiples se utilizó ANOVA con corrección de Bonferroni. Las variables categóricas se analizaron mediante el test chi-cuadrado.

Se utilizó un análisis de regresión logística y lineal con un procedimiento de selección directa para evaluar las relaciones entre las variables demográficas y de flujo y la dilatación de la aorta ascendente (morfotipos raíz y ascendente) y del arco proximal. Las variables se introdujeron en el modelo si  $p < 0.25$  en los análisis univariados (167). Para preservar la distinción entre valores negativos, cero y positivo en la regresión logística, las variables con valores positivos y negativos se transformaron logarítmicamente siguiendo el procedimiento descrito por Whittaker et al. (168). En el análisis de regresión en la dilatación de AoAsc morfotipo raíz se comparó con los demás grupos (no dilatado y ascendente), y el ascendente con el no dilatado y el raíz, como se ha descrito anteriormente (8). Para evitar la multicolinealidad, se excluyeron de la regresión logística las variables con resultado en el test de tolerancia  $< 0.1$  o variación del factor de inflación (VIF)  $> 5$ , como sucede en algunas variables de flujo calculadas a distintos niveles aórticos. Las variables finalmente incluidas en el modelo fueron las que demostraron un mejor valor predictivo (i.e. mayor área bajo la curva (AUC) Característica Operativa del Receptor (ROC)). En este análisis, se realizaron curvas ROC para evaluar la relación entre las variables obtenidas en el análisis multivariado y los morfotipos aórticos.

Se consideró estadísticamente significativo un valor p bilateral  $< 0.05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 19.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, Illinois, EE. UU.).



## **4. RESULTADOS**



A continuación, se recogen los resultados de los diferentes análisis realizados en la presente tesis con objeto de evaluar las causas de la dilatación aórtica en los pacientes con VAB. Estos análisis son:

- 1) Estudio de la biomecánica aórtica regional en los pacientes VAB, comparados con sujetos VAT y SM, con objeto de valorar si existen alteraciones mecánicas en la pared aórtica de los pacientes VAB, similares a los pacientes con SM, que justifiquen su dilatación (como postularía la teoría genética) o si, por el contrario, su comportamiento biomecánico es similar a los controles tricúspide.
- 2) Análisis del flujo en la AoAsc en los pacientes VAB, diferenciando según el fenotipo valvular y los morfotipos de dilatación, con objeto de determinar si existen características de flujo diferenciadas que puedan relacionarse con el desarrollo de los diferentes morfotipos de dilatación.
- 3) Análisis de flujo en el arco aórtico en los pacientes VAB y su relación con la dilatación del arco proximal, con objeto de determinar la contribución de las alteraciones en el flujo en la dilatación a este nivel.
- 4) Estudio del flujo en toda la aorta torácica, para valorar si existe relación entre la extensión de las alteraciones en el flujo y la extensión de la aortopatía.



## 4.1 Biomecánica aórtica

El análisis de la biomecánica aórtica se comparan los pacientes con VAB con grupos VAT y SM con el fin de valorar si los pacientes con VAB presentan alteraciones intrínsecas en la pared aórtica, como sucede en los pacientes con SM, o por el contrario son similares a los VAT. Dado que la dilatación en los pacientes con VAB afecta principalmente a la aorta ascendente, evaluamos las propiedades biomecánicas diferenciando las regiones de aorta ascendente y descendente. El resultado del análisis nos permitirá esclarecer las causas de la dilatación aórtica en los pacientes VAB, indicando si se relaciona con alteraciones primarias en la pared aórtica o bien es consecuencia de un flujo aórtico alterado. Además, nos permitirá evaluar si los pacientes con VAB merecen, de forma similar a los pacientes con SM, un abordaje quirúrgico precoz (como podrían sugerir las guidelines, en presencia de factores de riesgo adicionales) o deben ser intervenidos de forma similar a los VAT.

### 4.1.1 Características demográficas

En el análisis de la biomecánica aórtica se incluyeron un total de 136 pacientes con VAB (diámetros aórticos  $\leq 60$ mm), 60 sujetos con VAT (25 voluntarios sanos y 35 con dilatación de AoAsc) y 44 pacientes con SM. Las características demográficas de la población incluida, diferenciadas según la presencia de dilatación en la AoAsc, se recogen en la Tabla 3.

	VAT		VAB		SM	
	No dilatados	Dilatados	No dilatados	Dilatados	No dilatados	Dilatados
<b>N</b>	25	35	30	106	27	17
<b>Edad (años)</b>	44.8 $\pm$ 17.1	51.7 $\pm$ 14.1*	49.2 $\pm$ 15.4*	50.3 $\pm$ 14.4	35.5 $\pm$ 2.3*†	38.4 $\pm$ 3.2§
<b>Hombres (%)</b>	62.5	71.4	69.2	62.6	63	35
<b>ASC (m<sup>2</sup>)</b>	1.8 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.1
<b>RL-BAV/RN-BAV</b>	-	-	25/5	79/27	-	-
<b>PAS (mm Hg)</b>	135.2 $\pm$ 21.7	127.1 $\pm$ 14.6	134.2 $\pm$ 18.8	137.3 $\pm$ 15.5	131.2 $\pm$ 3.1	127.2 $\pm$ 4.3
<b>PAD (mm Hg)</b>	67.7 $\pm$ 13.0	67.4 $\pm$ 12.3	73.9 $\pm$ 8.7*	77.1 $\pm$ 9.0†§	74 $\pm$ 2	71 $\pm$ 3
<b>Diám. SdV (mm)</b>	30.6 $\pm$ 3.9§	40.5 $\pm$ 6.7*	33.8 $\pm$ 3.5*	37.5 $\pm$ 5.1†	33.3 $\pm$ 3.6	42.2 $\pm$ 4.7‡§
<b>Diám. AoAsc (mm)</b>	30.2 $\pm$ 4.0§	50.8 $\pm$ 6.6*	35.8 $\pm$ 5.3*	47.8 $\pm$ 6.7†	32.4 $\pm$ 5.5 †	39.6 $\pm$ 6.6‡§

Tabla 3. Variables demográficas y clínicas en la población tricúspide (VAT), bicúspide (VAB) y con síndrome de Marfan (SM) según la presencia de dilatación de la aorta ascendente. Se indica la diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ) al comparar con \* voluntarios sanos (VAT no dilatados), † VAB no dilatados, ‡ pacientes con SM no dilatados y § VAT dilatados.

Los pacientes con VAB comparados con los VAT presentaron PAS similar ( $136\pm 17$  mm Hg vs.  $132\pm 18$  mm Hg,  $p=0.345$ ) pero mayor PAD ( $77\pm 9$  mm Hg vs.  $68\pm 12$  mm Hg,  $p<0.001$ ), con independencia de la dilatación, y sin diferencias con los pacientes con SM (PAS= $128\pm 17$  mm Hg y PAD= $73\pm 12$  mm Hg,  $p=0.068$  y  $p=0.288$ , respectivamente). Asimismo, los diámetros aórticos fueron mayores en los VAB ( $45.1\pm 8.1$  mm) que en los VAT ( $37.1\pm 11.0$  mm,  $p<0.001$ ) o los SM ( $35.5\pm 5.9$  mm,  $p<0.001$ ), incluso en ausencia de dilatación. Por su parte, los pacientes con SM ( $38\pm 13$  años) fueron más jóvenes que los VAT ( $47\pm 16$  años,  $p=0.014$ ) y los VAB ( $51\pm 14$  años,  $p<0.001$ ).

#### **4.1.2 Parámetros biomecánicos**

##### **Biomecánica aórtica en pacientes bicúspide, trivalva y síndrome de Marfan**

Se evaluaron las propiedades biomecánicas de la aorta mediante la DA obtenida con CRM 2D y la VOP derivada de CRM 4D flow. Asimismo, con objeto de evaluar más específicamente las propiedades biomecánicas de la pared, con independencia del diámetro aórtico, se derivó el parámetro Eh, que evalúa la rigidez de la pared como el producto del espesor de la misma por el módulo de Young.

##### ***Propiedades biomecánicas en aorta no dilatada***

La Tabla 4 muestra los resultados del análisis de las propiedades biomecánicas en los pacientes bicúspide, tricúspide y Marfan pacientes con aorta no dilatada.

					VAB vs VAT		VAB vs SM	
					No ajust.	Ajust. (edad, PAD, diám. AoAsc)	No ajust.	Ajust. (edad, diám. AoAsc)
					p	p	p	p
	N	VAT no dilatado	VAB no dilatado	SM no dilatado				
AoAsc	VOP [m/s]	5.4 [4.0-6.3]	4.35 [3.8-5.5]	6.81 [5.4-7.3]	0.121	0.353	<0.001	0.035
	DA [ $10^{-6}$ cm <sup>2</sup> /dyn]	4.2 [3.2-4.9]	1.8 [1.4-3.9]	2.0 [1.4-2.7]	0.001	0.418	0.572	0.015
	Eh [N/m]	840 [534-1182]	665 [516-977]	1800 [902-1638]	0.236	0.622	0.001	0.042
AoDesc	VOP [m/s]	7.4 [5.9-8.8]	8.2 [6.3-10.6]	10.1 [6.9-14.3]	0.207	0.157	0.240	0.015
	DA [ $10^{-6}$ cm <sup>2</sup> /dyn]	3.1 [2.6-3.7]	2.1 [1.6-2.6]	2.3 [1.7-2.7]	0.001	0.422	0.869	0.041
	Eh [N/m]	1328 [841-2026]	1577 [876-2851]	3419 [1177-5297]	0.250	0.100	0.176	0.016

Tabla 4. Análisis no ajustado y ajustado de las propiedades biomecánicas en aorta ascendente (AoAsc) y descendente (AoDesc) en voluntarios sanos (VAT no dilatados) y en pacientes con VAB y SM sin dilatación aórtica. Se muestra la mediana y el rango intercuartil [1r-3r cuartil] de cada parámetro y los valores p de la comparación.

Los pacientes VAB no dilatados presentaron una VOP similar a los VAT no dilatados, tanto en la aorta ascendente (4.35 vs 5.4 m/s, p=0.12) como en la descendente (8.2 vs 7.4 m/s, p=0.21). Sin embargo, la DA fue menor en los VAB no dilatados que en los VAT no dilatados en ambas regiones ( $1.8 \cdot 10^{-6}$  vs  $4.2 \cdot 10^{-6}$  y  $2.1 \cdot 10^{-6}$  vs  $3.1 \cdot 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/dyn, p=0.001, en AoAsc y AoDesc respectivamente). No obstante, las diferencias en DA desaparecieron al ajustar por edad, PAD y diámetros aórticos (p=0.4). Este resultado fue confirmado por el parámetro Eh, que reportó una rigidez similar en la pared de los VAB y los VAT no dilatados, tanto en aorta ascendente (665 vs 840 N/m, p=0.23) como en descendente (1577 vs 1328 N/m, p=0.25). Por su parte, los pacientes con SM comparados con los VAB presentar mayor rigidez en aorta ascendente y descendente, mostrando mayores VOP (6.81 vs 4.35 m/s, p=0.035 en AoAsc; 10.1 vs 8.2 m/s, p=0.015 en AoDesc) y Eh (1800 vs 665 N/m, p=0.042 en AoAsc; 3419 vs 1577 N/m, p=0.016 en AoDesc) y menor DA, tras ajustar por edad y diámetro de aorta ascendente (p<0.05).

Estos resultados muestran, por tanto, que en ausencia de dilatación los pacientes con VAB no se diferencian biomecánicamente de los VAT, presentando propiedades biomecánicas similares en la AoAsc ni en la AoDesc, mientras que son marcadamente distintos de los pacientes Marfan, cuya aorta es más rígida.

***Propiedades biomecánicas en aorta dilatada***

Análogamente, en presencia de dilatación los pacientes VAB también presentaron características similares a los VAT, al ajustar por edad, PAD y diámetro de AoAsc (Tabla 5). Este ajuste canceló las diferencias obtenidas por la DA ( $1.7 \cdot 10^{-6}$  vs  $0.9 \cdot 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{dyn}$ ,  $p=0.435$  en AoAsc;  $1.9 \cdot 10^{-6}$  vs  $1.1 \cdot 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{dyn}$   $p=0.352$  en AoDesc) y el Eh (3754 vs 3985 N/m,  $p=0.903$  en AoDesc). Por su parte, todos los parámetros biomecánicos reportaron una mayor rigidez en los pacientes con SM que en los VAB en la comparación ajustada, tanto en aorta ascendente (VOP= 8.6 vs 3.0 m/s,  $p=0.001$ ; DA= $1.9 \cdot 10^{-6}$  vs  $1.7 \cdot 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{dyn}$ ,  $p=0.032$ ; Eh=3443 vs 436 N/m,  $p<0.001$ ) y como en descendente (VOP= 12.4 vs 10.9 m/s,  $p<0.001$ ; DA= $2.2 \cdot 10^{-6}$  vs  $1.9 \cdot 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{dyn}$ ,  $p=0.011$ ; Eh=4819 vs 3754 N/m,  $p=0.018$ ). Observamos que los VAB dilatados presentan características biomecánicas comparables a los sujetos VAT dilatados, pero marcadamente distintas de los pacientes con SM cuya rigidez aórtica es mayor.

		VAT dilatado	VAB dilatado	SM dilatado	VAB vs VAT		VAB vs SM	
					No ajust.	Ajust. (edad, PAD, diám. AoAsc)	No ajust.	Ajust. (edad, ASC, PAS, PAD, diám. AoAsc)
		N			p	p	p	p
AoAsc	VOP	35	106	17	0.922	0.952	<0.001	0.001
	[m/s]	[2.3-3.9]	[2.4-3.8]	[6.9-9.5]				
	DA				0.016	0.450	0.928	0.032
	[10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyn]	[0.4-1.3]	[1.0-2.1]	[1.1-2.8]				
	Eh	454	436	3443	0.819	0.900	<0.001	<0.001
	[N/m]	[297-610]	[302-655]	[1720-4471]				
AoDesc	VOP	11.6	10.9	12.4	0.159	0.710	0.219	<0.001
	[m/s]	[9.7-16.5]	[8.4-13.2]	[8.4-14.9]				
	DA	1.1	1.9	2.2	0.004	0.352	0.620	0.011
	[10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyn]	[0.6-1.5]	[1.5-2.7]	[1.6-2.9]				
	Eh	3985	3754	4819	0.038	0.903	0.174	0.018
	[N/m]	[2902-8198]	[2742-5604]	[2002-6039]				

Tabla 5. Análisis no ajustado y ajustado de las propiedades biomecánicas en aorta ascendente (AoAsc) y descendente (AoDesc) en los VAT, VAB y SM con aorta dilatada. Se muestra la mediana y el rango intercuartil [1r-3r cuartil] de cada parámetro y los valores p de la comparación.

Nuestros resultados muestran, por tanto, que no existen diferencias biomecánicas en los pacientes con VAB comparados con los VAT, mientras que se diferencian notablemente de los pacientes con SM cuya rigidez aórtica es mayor.

### Biomecánica aórtica según el fenotipo de fusión bicúspide

Con objeto de evaluar si existen diferencias biomecánicas entre los fenotipos VAB que puedan justificar la diferente expresión de la dilatación, se compararon la VOP y la DA en función del fenotipo. Como recoge la Tabla 6, los distintos parámetros biomecánicos no reconocieron diferencias entre los fenotipos RL-VAB y RN-VAB ( $p > 0.05$ ).

		RL-VAB	RN-VAB	Valor p
<b>N</b>		104	32	
<b>Edad [años]</b>		52	47.6	0.211
<b>Hombres [%]</b>		63	62	0.980
<b>ASC [m<sup>2</sup>]</b>		1.84	1.88	0.279
<b>PAS [mmHg]</b>		136	138	0.674
<b>PAD [mmHg]</b>		77	77	0.936
<b>AoAsc</b>	<b>VOP [m/s]</b>	3.2 [2.5-4.1]	3.7 [2.7-4.3]	0.244
	<b>DA [10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/dyne]</b>	1.7 [1.0-2.2]	1.7 [1.0-3.9]	0.558
<b>AoDesc</b>	<b>VOP [m/s]</b>	10.4 [7.8;13.2]	8.9 [6.6;11.9]	0.062
	<b>DA [10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/dyne]</b>	1.9 [1.5-2.6]	2.2 [1.5-2.9]	0.316

Tabla 6. Demográficos y parámetros biomecánicos (velocidad de onda de pulso y distensibilidad) en la aorta ascendente y la aorta descendente en los pacientes con válvula aórtica bicúspide según el fenotipo de fusión.

### Comparación con datos in-vivo

Dado que el parámetro Eh caracteriza las propiedades biomecánicas propias de la pared aórtica (como material), nos propusimos compararlo con resultado in-vivo. A nuestro conocimiento, las características mecánicas in-vivo de la pared aórtica, en condiciones fisiológicas, han sido analizadas únicamente en un estudio previo, conducido por Choudhury et al (105). Este estudio no reportó diferencias biomecánicas significativas al comparar muestras de tejido aórtico en 6 pacientes VAB con AoAsc dilatada y 5 voluntarios sanos. Para comparar nuestros resultados con este estudio, seleccionamos un grupo de pacientes VAB (n=32) con diámetro medio igual al reportado y los comparamos con nuestros voluntarios sanos. Como recoge la Tabla 7, en línea con el resultado de Choudhury et al (105) los pacientes VAB comparados con los controles no presentaron diferencias en el Eh ( $p=0.058$ ), tras ajustar por edad ( $p<0.001$ ) y ( $p=0.006$ ).

	Voluntarios sanos	VAB	No ajustado	Ajustado por edad y PAD
			p	p
<b>N</b>	25	32		
<b>Eh en AoAsc [N/m]</b>	3.20 [2.51;4.11]	3.73 [2.72;4.27]	0.147	0.058

Tabla 7. Características mecánicas de la pared aórtica (Eh) de la aorta ascendente en pacientes con válvula aórtica bicúspide y voluntarios sanos seleccionados para su comparación con el estudio de Choudhury et al. (105).

### 4.1.3 Biomecánica de la aorta ascendente y dilatación en VAB

Asimismo, evaluamos la relación de los parámetros biomecánicos con la dilatación en la AoAsc (que es la región afectada por la dilatación). Para ello, dividimos la población VAB en quintiles en función del diámetro máximo de la AoAsc, estableciéndose diámetros de corte de 38.5, 43.0, 46.8 y 53.2 mm. La Tabla 8 recoge las características demográficas y los diferentes parámetros biomecánicos (VOP, DA y Eh) en los distintos quintiles.

	Quintiles de dilatación en VAB				
	1º quintil	2º quintil	3º quintil	4º quintil	5º quintil
<b>N</b>	28	27	27	27	27
<b>Diámetro medio y rango [mm]</b>	34 25.5-38.4	40.5 38.4-42.8	44.5 43-46.8	49.6 46.9-53.1	56.6 53.3-63.9
<b>Edad [años]</b>	46.5±2.7	45.5±2.9	48.1±2.6	53.8±2.4	60.5±2.4 *
<b>Hombres [%]</b>	54	67	63	70	62
<b>ASC [m<sup>2</sup>]</b>	1.79±0.14	1.84±0.24	1.84±0.21	1.88±0.17	1.90±0.21
<b>PAS [mmHg]</b>	131±16	139±16 *	135±15	137±18	142±18
<b>PAD [mmHg]</b>	72±7	79±9 *	75±9	78±9	80±10
<b>VOP [m/s]</b>	4.5 [3.6-5.5]	4.2 [3.5-4.8]	3.4 † [2.2-3.7]	2.6 † [2.2-3.0]	2.9 † [2.5-3.4]
<b>DA [10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/dyn]</b>	1.9 [1.6-3.2]	1.9 [1.5-4.0]	1.8 [1.4-2.7]	1.3 [0.8-1.8]	1.0 [0.6-1.5]
<b>Eh [N/m]</b>	699 [480-970]	674 [473-819]	495 * [216-568]	348 * [238-449]	428 * [349-658]

Tabla 8. Características demográficas y propiedades biomecánicas de la AoAsc en los pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB) según el grado de dilatación. Se indica la significatividad estadística en el análisis ajustado, comparando con el quintil inmediatamente inferior: \* si  $p < 0.1$ , † si  $p < 0.05$ .

La VOP en la AoAsc presentó una tendencia bifásica, con un decrecimiento desde el primer al cuarto quintil y un crecimiento posterior a partir del cuarto quintil (Figura 20 a y Tabla 8). Esta tendencia identifica un cambio en el comportamiento biomecánico entorno a los 50 mm (cuarto grado de dilatación en nuestro análisis), caracterizado por un marcado incremento en la rigidez aórtica a medida que crece el diámetro (Figura 20 c). Por su parte, la DA mostró valores similares en los tres primeros quintiles de dilatación, decreciendo posteriormente (Figura 20 b y Tabla 8) sin identificar un cambio en el comportamiento biomecánico de la aorta (Figura 20 d).

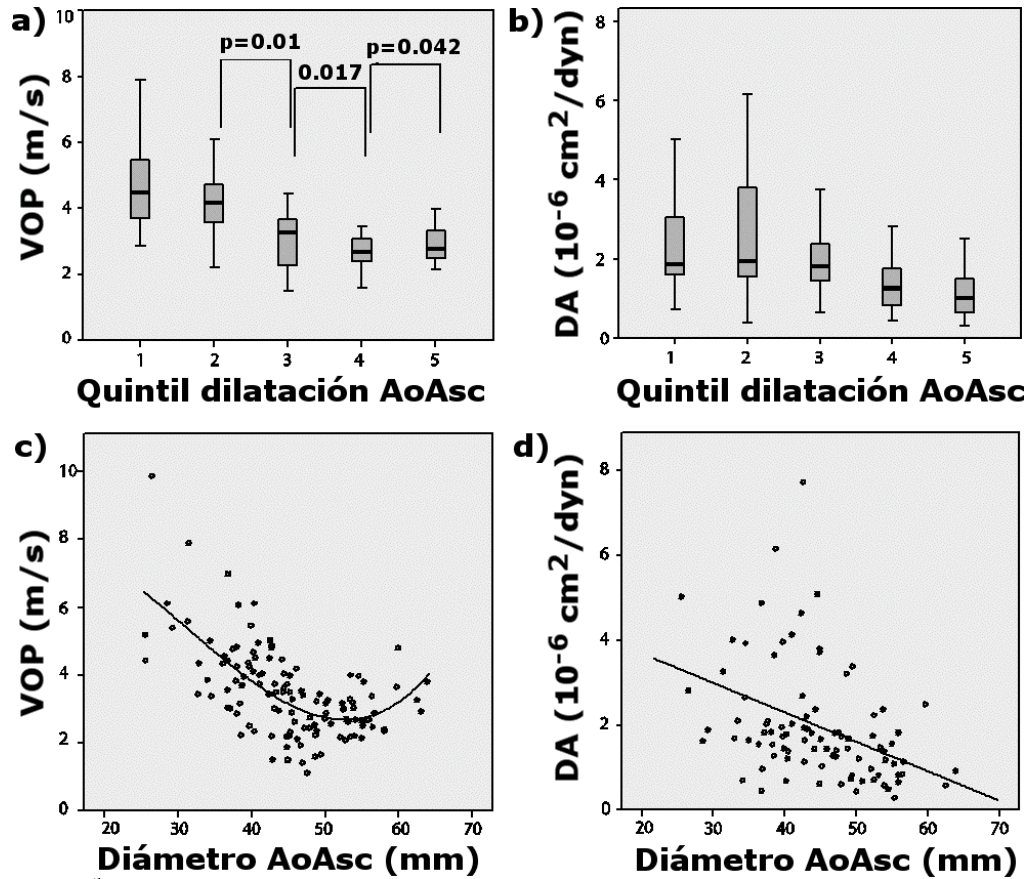


Figura 20. Velocidad de la onda de pulso (a y c) y distensibilidad aórtica (b y d) en la aorta ascendente en función de la dilatación aórtica. Boxplots (a y b) y gráficos de dispersión con las líneas de tendencia (c y d).

Para evaluar si la reducción observada en la VOP de la aorta ascendente en los primeros grados de dilatación se debe al aumento del diámetro o, por el contrario, podría relacionarse con diferencias en las propiedades biomecánicas de la pared aórtica asociadas a la VAB, analizamos el comportamiento del Eh (que describe las propiedades biomecánicas de la pared aórtica como material). En este análisis, el Eh manifestó una tendencia con el grado de dilatación similar a la VOP, es decir, un decrecimiento en los primeros grados de dilatación seguido de un aumento (mayor rigidez) en los últimos quintiles (Figura 20 c, Figura 21 y Tabla 8). Este resultado indicaría que la tendencia observada en la VOP, más que ser secundaria al aumento del diámetro, podría relacionarse con diferencias en el comportamiento biomecánico de la propia pared aórtica.



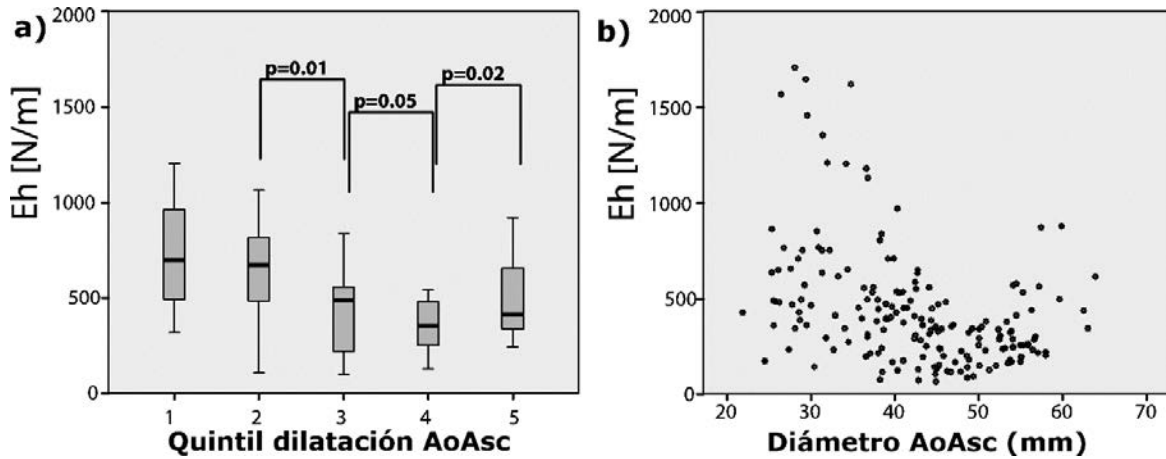


Figura 21. Índice  $E_h$  en la aorta ascendente según el grado de dilatación en los pacientes con válvula aórtica bicúspide. Boxplots (a) y gráficos de dispersión (b).

#### 4.1.4 Determinantes biomecánicos de la dilatación de la aorta ascendente en VAB

Con objeto de determinar los factores demográficos y biomecánicos principalmente asociados con la dilatación de la AoAsc en los pacientes con VAB, se realizaron análisis de regresión logística binaria bivariado y multivariado incluyendo la VOP (Tabla 9 Modelo 1) y la DA (Tabla 9 Modelo 2). Dado que la PAD presentó relación significativa con el diámetro en el análisis bivariado ( $p=0.046$ ), se incluyó en la regresión multivariada.

	Determinantes bivariados (no ajustados) de la dilatación aórtica			Determinantes multivariados (ajustados) de la dilatación		
	valor p	Odds Ratio	IC (95%)	valor	Odds Ratio	IC (95%)
Edad [años]	0.713	1.005	0.98 – 1.03			
Hombres [%]	0.934	1.036	0.45 – 2.41			
ASC [m <sup>2</sup> ]	0.626	1.650	0.22 – 12.4			
PAS [mmHg]	0.191	1.017	0.99 – 1.04			
<b>MODELO 1</b>						
PAD [mmHg]	0.046	1.051	1.00 – 1.10	0.336	1.031	0.97 – 1.09
VOP en AoAsc [m/s]	<0.001	0.287	0.17 – 0.49	<0.001	0.300	0.17 – 0.52
<b>MODELO 2</b>						
PAD [mmHg]	0.046	1.051	1.00 – 1.10	0.163	1.04	0.98 – 1.10
DA en AoAsc [10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyn]	0.099	0.764	0.56 – 1.05	0.231	0.817	0.59 – 1.14

Tabla 9. Determinantes demográficos y biomecánicos de la dilatación de aorta ascendente en válvula aórtica bicúspide. Modelo 1: relación de la velocidad de onda de pulso en aorta ascendente con la dilatación. Modelo 2: relación de la distensibilidad de la aorta ascendente con la dilatación.

En el análisis multivariado, la DA no se relacionó independientemente con la dilatación ( $p=0.23$ ) (Tabla 9 Modelo 2). Sin embargo, la VOP (Tabla 9 Modelo 1) sí presentó relación independiente con la dilatación de la AoAsc en los pacientes VAB ( $p<0.001$ ).

## 4.2 Dinámica del flujo y dilatación de la aorta ascendente

El análisis biomecánico muestra, como hemos visto, que los pacientes con VAB presentan propiedades biomecánicas intrínsecas similares a los sujetos con VAT. Este resultado indica que son las alteraciones en el flujo, y no un daño intrínseco en la pared aórtica, las que producen la dilatación en los pacientes con VAB. En el análisis que sigue a continuación, evaluamos si existen diferencias en el flujo aórtico entre los fenotipos bicúspide que permitan explicar el desarrollo de los diferentes morfotipos de dilatación de la aorta ascendente. Asimismo, nos proponemos obtener los principales determinantes de flujo relacionados con los morfotipos dilatados.

### 4.2.1 Características demográficas

En el análisis de la dinámica del flujo en AoAsc, el diámetro aórtico de los pacientes incluidos se limitó a 50 mm con objeto de evitar alteraciones en el flujo secundarias a la dilatación. Se incluyeron, por tanto, un total de 101 pacientes con VAB, que se compararon con los voluntarios sanos (n=25).

Los pacientes VAB incluidos no presentaron diferencias demográficas con los voluntarios sanos. La Tabla 10 recoge las características demográficas de los VAB, diferenciando por fenotipo de fusión y morfotipo de dilatación. Los pacientes con fenotipo RL-VAB presentaron z-score mayor que los RN-VAB en el seno de Valsalva ( $1.41 \pm 1.29$  RL-VAB vs  $0.82 \pm 1.11$  RN-VAB,  $p=0.047$ ), así como mayor prevalencia de rafe entre las cúspides (75.0% RL-VAB vs 52.0% RN-VAB,  $p=0.045$ ). Por su parte, al comparar los VAB según el morfotipo de dilatación, observamos en el morfotipo raíz una mayor prevalencia de IAo moderada (45.5% no dilatado vs 70.0% raíz vs 53.6% ascendente,  $p=0.030$ ) y de pacientes fumadores (13.0% no dilatado vs 50.0% raíz vs 8.6% ascendente,  $p=0.030$ ) y mayor PAD en el morfotipo ascendente ( $p=0.041$ ).

	FENOTIPO VAB			MORFOTIPO AÓRTICO (solo VAB)			
	RL-VAB	RN-VAB	p	No dilatado	Raíz	Ascend.	p
<b>N</b>	78	23		24	11	66	
<b>Edad (años)</b>	48.4±13.1	46.9±16.0	0.659	49.4±14.7	41.9±17.5	48.7±12.7	0.286
<b>Hombres (%)</b>	62.8	65.2	0.834	62.5	81.8	60.6	0.399
<b>ASC (m<sup>2</sup>)</b>	1.8±0.2	1.9±0.2	0.278	1.8±0.2	1.8±0.2	1.9±0.2	0.272
<b>HTA (%)</b>	35.3	31.8	1.0	30.4	25.0	37.3	0.708
<b>Fumador (%)</b>	13.4	13.6	1.0	13.0	50.0	8.6	0.006
<b>Diabetes (%)</b>	6.0	0.0	0.568	8.7	0.0	3.4	0.479
<b>Dislipidemia</b>	19.4	9.1	0.341	17.4	12.5	17.2	0.942
<b>RL-VAB (%)/ RN-VAB (%)</b>	-	-		25.6/17.4	12.8/4.3	61.5/78.3	0.295
<b>Rafe (%)</b>	75.0	52.0	0.045	73.1	75.0	67.6	0.822
<b>Calcificación</b>	50.0	40.9	0.623	34.8	62.5	50.9	0.291
<b>Grado IAo (%)</b>			0.24				0.030
<b>0</b>	26.8	35.3		22.7	20.0	32.1	
<b>1</b>	21.1	5.9		31.8	10.0	14.3	
<b>2</b>	49.3	47.0		45.5	50.0	26.8	
<b>3</b>	2.8	11.8		0	20.0	26.8	
<b>Grado EAo (%)</b>			0.695				0.745
<b>Ausente</b>	92.9	90		95.7	100.0	89.5	
<b>Ligera</b>	5.7	10		4.3	0	8.8	
<b>Moderada</b>	1.4	0		0	0	1.8	
<b>PAS (mm Hg)</b>	134.2±17.3	142.0±17.8	0.062	133.3±20.8	136.9±18.0	136.9±16.5	0.685
<b>PAD (mm Hg)</b>	75.7±9.1	79.7±9.1	0.069	73.6±9.6	73.3±5.7	78.4±9.2	0.041
<b>Diám.SdV (mm)</b>	36.7±5.1	34.8±2.7	0.091	33.9±3.7	41.5±4.0	36.2±4.5	<0.001
<b>Diám.AoAsc (mm)</b>	39.9±7.5	40.3±6.1	0.796	32.1±3.9	36.6±6.1	43.4±5.6	<0.001
<b>z-score SdV</b>	1.41±1.29	0.82±1.11	0.047	0.59±0.74	3.16±1.02	1.21±1.16	<0.001
<b>z-score AoAsc</b>	2.87±1.71	3.03±1.4	0.683	0.81±1.09	2.49±0.95	3.75±1.10	<0.001

Tabla 10. Variables demográficas y clínicas en los pacientes con VAB según el fenotipo de fusión y el morfotipo de dilatación de la aorta ascendente.

### Prevalencia de la dilatación de la aorta ascendente

Un 76.2% de los pacientes con VAB presentaron dilatación de la aorta ascendente (morfotipo raíz o ascendente). Entre los pacientes con fenotipo RL, el 25.6% presentó morfotipo no dilatado, el 12.8% morfotipo raíz y el 61.5% morfotipo ascendente. Por su parte, el morfotipo aórtico en los pacientes con fenotipo RN fue de un 17.4% con morfotipo no dilatado, 4.3% raíz y 78.3% ascendente. Sólo tres de los pacientes con morfotipo raíz presentaron dilatación exclusiva de la raíz (z-score >2 en SdV, pero <2 en AoAsc), todos ellos hombres (edad media 40 años), fenotipo RL-VAB y distintos grados de insuficiencia aórtica sin presencia de estenosis.

### **4.2.2 Dinámica del flujo en aorta ascendente**

El resultado del análisis del flujo en la aorta ascendente proximal, media y distal se recoge en la Tabla 11.

## 4. RESULTADOS

	POBLACIÓN TOTAL			FENOTIPO VAB			MORFOTIPO AÓRTICO (solo VAB)				
	CONTROLES	VAB	P	RL-VAB	RN-VAB	p	No dilatado	Raíz	Ascendente	p	
	<b>N</b>	25	101		78	23		24	11	66	
<b>Prox</b>	<b>Magnitud velocidad máx. (cm/s)</b>	111.7±21.9	133.9±28.3	0.004	128.5±27.7	152.4±22.2	0.001	122.6±26.8	134.0±23.9	138.0±28.8	0.073
	<b>Velocidad through-plane (cm/s)</b>	97.3±19	113.0±23.8	0.020	111.2±24.4	119.3±21.2	0.112	106.8±26.1	113.4±22.0	115.2±23.2	0.343
	<b>Ángulo jet (°)</b>	6.87±3.50	21.87±8.62	<0.001	23.3±11.3	33.8±11.8	<0.0001	21.1±14.0	24.2±13.8	27.7±10.8	0.042
	<b>Desplaz. Norm.</b>	0.04±0.02	0.15±0.07	<0.001	0.15±0.06	0.12±0.06	0.045	0.10±0.06	0.12±0.05	0.16±0.05	<0.0001
	<b>IRF (cm<sup>2</sup>/s)</b>	-22.9±65.9	139.1±143.5	<0.001	123.0±128.4	193.4±178.3	0.024	54.2±124.3	162.3±162.4	166.1±136.5	0.001
	<b>WSS<sub>mag,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.52±0.09	0.56±0.16	0.764	0.55±0.15	0.57±0.17	0.789	0.53±0.14	0.55±0.18	0.56±0.15	0.608
	<b>WSS<sub>ax,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.41±0.11	0.18±0.12	<0.001	0.19±0.11	0.13±0.09	0.046	0.26±0.14	0.21±0.11	0.14±0.08	0.001
	<b>WSS<sub>circ,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	-0.03±0.11	0.30±0.20	<0.001	0.29±0.18	0.31±0.35	0.590	0.18±0.22	0.32±0.20	0.33±0.18	0.007
<b>Mid</b>	<b>Magnitud velocidad máx. (cm/s)</b>	93.1±24.3	118.8±31.1	0.002	116.8±32.3	125.8±26.0	0.232	110.4±22.7	114.5±30.1	122.6±33.5	0.282
	<b>Velocidad through-plane</b>	89.7±24.3	100.7±27.7	0.060	101.0±30.3	99.5±16.5	0.833	99.0±22.7	95.8±22.8	102.0±30.1	0.877
	<b>Ángulo jet (°)</b>	8.03±3.60	26.25±8.97	<0.001	28.3±12.0	30.1±8.8	0.384	23.0±10.6	25.4±10.3	31.4±11.0	0.001
	<b>Desplaz. Norm.</b>	0.03±0.01	0.09±0.06	<0.001	0.09±0.06	0.09±0.04	0.639	0.07±0.06	0.06±0.04	0.11±0.06	0.001
	<b>IRF (cm<sup>2</sup>/s)</b>	35.1±50.7	199.6±190.3	<0.001	186.2±177.4	245.0±227.4	0.046	101.1±94.4	190.8±200.2	236.9±203.5	0.003
	<b>WSS<sub>mag,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.54±0.15	0.58±0.21	0.516	0.57±0.21	0.59±0.22	0.907	0.55±0.16	0.56±0.21	0.59±0.23	0.888
	<b>WSS<sub>ax,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.46±0.14	0.29±0.14	<0.001	0.30±0.13	0.23±0.11	0.019	0.37±0.17	0.30±0.12	0.25±0.10	0.010
		<b>WSS<sub>circ,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.06±0.07	0.29±0.22	<0.001	0.27±0.20	0.34±0.26	0.038	0.17±0.17	0.28±0.24	0.33±0.21
	<b>SFRR (%)</b>	3.99±3.74	20.9±13.5	<0.001	21.4±14.6	19.2±8.7	0.777	12.3±12.7	15.0±11.7	25.0±12.3	<0.0001
<b>Dist</b>	<b>Magnitud velocidad máx. (cm/s)</b>	96.3±21.6	106.1±30.0	0.195	105.0±30.2	109.8±29.4	0.439	105.7±20.4	107.5±30.7	106.0±33.0	0.991
	<b>Velocidad through-plane (cm/s)</b>	87.4±18.1	85.6±23.6	0.886	86.7±23.3	81.8±24.7	0.388	91.1±19.0	88.3±22.4	83.1±25.1	0.374
	<b>Ángulo jet (°)</b>	10.80±3.72	24.03±10.63	0.001	25.1±10.8	20.4±9.5	0.138	19.5±6.6	24.1±9.1	25.6±11.6	0.051
	<b>Desplaz. Norm.</b>	0.03±0.01	0.06±0.04	0.027	0.06±0.04	0.05±0.03	0.749	0.05±0.03	0.06±0.05	0.06±0.04	0.813
	<b>IRF (cm<sup>2</sup>/s)</b>	36.6±35.3	120.9±140.0	0.013	96.2±117.8	204.7±176.1	0.002	60.7±70.8	106.1±178.3	145.2±146.7	0.005
	<b>WSS<sub>mag,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.58±0.13	0.50±0.18	0.053	0.48±0.16	0.53±0.20	0.333	0.48±0.15	0.53±0.18	0.49±0.18	0.767
	<b>WSS<sub>ax,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.36±0.13	0.24±0.12	0.001	0.25±0.12	0.22±0.10	0.356	0.28±0.16	0.27±0.11	0.22±0.09	0.082
		<b>WSS<sub>circ,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	0.07±0.05	0.22±0.19	<0.001	0.19±0.17	0.29±0.22	0.046	0.13±0.13	0.19±0.24	0.25±0.19
	<b>SFRR (%)</b>	2.63±3.47	10.9±9.0	<0.001	11.5±9.6	9.1±5.8	0.469	9.3±11.6	8.3±5.5	11.9±8.3	0.026

Tabla 11. Parámetros de flujo en aorta ascendente en voluntarios sanos y pacientes con VAB según su fenotipo y morfotipo aórtico. Se presenta la media ± desviación estándar.

## Dinámica del flujo en VAB y VAT

Comparados con los controles, los pacientes con VAB presentaron mayor velocidad a través del plano en la aorta ascendente proximal ( $113\pm 23$  vs  $97\pm 19$  m/s,  $p=0.004$ ) y mayor magnitud de la velocidad a nivel proximal ( $134\pm 28$  vs  $112\pm 22$  m/s,  $p=0.02$ ) y medio ( $119\pm 31$  vs  $93\pm 24$  m/s,  $p=0.002$ ). Por su parte, los VAB presentaron un jet más excéntrico que los controles a todos los niveles de la aorta ascendente, mostrando mayor desplazamiento normalizado ( $0.15\pm 0.07$  vs  $0.04\pm 0.02$ ,  $p<0.001$  proximal;  $0.09\pm 0.06$  vs  $0.03\pm 0.01$ ,  $p<0.001$  medio,  $0.06\pm 0.04$  vs  $0.03\pm 0.01$ ,  $p=0.013$  distal) (Figura 22) y ángulo del jet ( $21.9\pm 8.6^\circ$  vs  $6.9\pm 3.5^\circ$ ,  $p<0.001$  proximal;  $26.3\pm 8.9^\circ$  vs  $8.0\pm 3.6^\circ$ ,  $p<0.001$  medio;  $24.0\pm 10.6^\circ$  vs  $10.8\pm 3.7$ ,  $p=0.027$  distal) (Tabla 11).

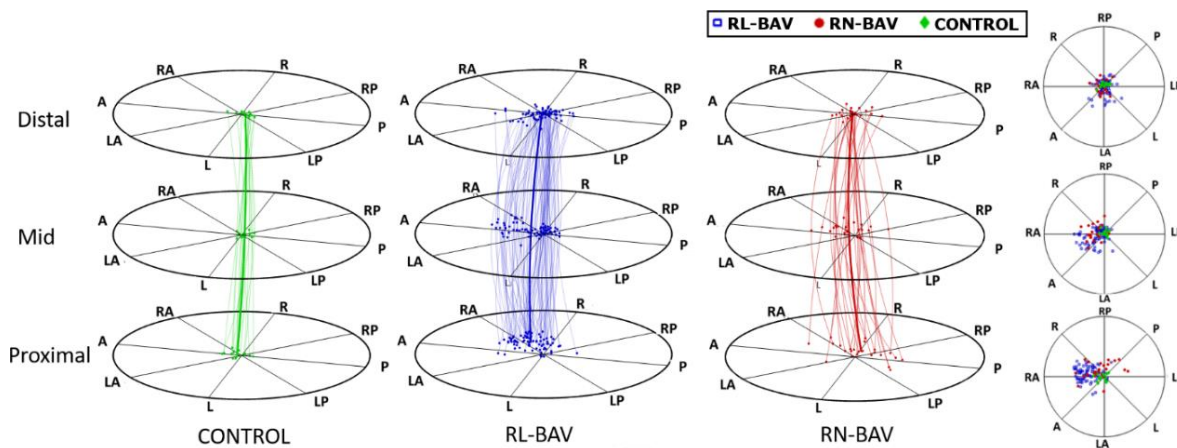


Figura 22. Desplazamiento del centro de velocidades en los controles trivalva y en paciente con VAB según su fenotipo a nivel proximal, medio y distal de la aorta ascendente.

Asimismo, los pacientes VAB comparados con los controles tricúspide presentaron mayor componente rotacional en el flujo a todos los niveles de la aorta ascendente, medida por el IRF ( $139.1\pm 143.5$  vs  $-22.9\pm 65.9$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p<0.001$  proximal;  $199.6\pm 190.3$  vs  $35.1\pm 50.7$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p<0.001$  medio;  $120.9\pm 140.0$  vs  $36.6\pm 35.3$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.013$  distal), así como mayor flujo retrógrado sistólico indicado por el SFRR ( $20.9\pm 13.5\%$  vs  $4.0\pm 3.7\%$ ,  $p<0.001$  medio;  $10.9\pm 9.0\%$  vs  $2.6\pm 3.5\%$ ,  $p<0.001$  distal). El incremento en el flujo rotacional se manifestó en un WSS circunferencial ( $\text{WSS}_{\text{circ,avg}}$ ) mayor en los VAB a todos los niveles ( $p<0.001$ ). Por su parte, el WSS axial ( $\text{WSS}_{\text{ax,avg}}$ ) fue mayor en los controles y la magnitud de WSS ( $\text{WSS}_{\text{mag,avg}}$ ) no mostró diferencias entre VAB y controles (Tabla 11).

Los VAB no dilatados comparados con los controles presentaron igualmente mayor ángulo del jet ( $21.1 \pm 14.0$  vs  $6.9 \pm 3.5^\circ$ ,  $p=0.04$  proximal;  $23.0 \pm 10.6$  vs  $8.0 \pm 3.6^\circ$ ,  $p<0.001$  medial) y desplazamiento normalizado ( $0.10 \pm 0.06$  vs  $0.04 \pm 0.02$ ,  $p=0.001$  proximal;  $0.07 \pm 0.06$  vs  $0.03 \pm 0.01$ ,  $p=0.027$  medial), IRF ( $54.2 \pm 124.3$  vs  $-22.9 \pm 65.9$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.033$  proximal;  $101.1 \pm 94.4$  vs  $35.1 \pm 50.7$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.018$  medial) y  $\text{WSS}_{\text{circ,avg}}$  ( $0.18 \pm 0.22$  vs  $-0.03 \pm 0.11$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.001$  proximal;  $0.17 \pm 0.17$  vs  $0.06 \pm 0.07$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.028$  medial) en la AoAsc proximal y medial, menor  $\text{WSS}_{\text{ax,avg}}$  a estos niveles ( $0.26 \pm 0.14$  vs  $0.41 \pm 0.11$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.002$  proximal;  $0.37 \pm 0.17$  vs  $0.46 \pm 0.14$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.041$  medial) y mayor SFRR en la AoAsc media ( $12.3 \pm 12.7$  vs  $4.0 \pm 3.7\%$ ,  $p=0.019$ ) y distal ( $92.3 \pm 11.6$  vs  $2.6 \pm 3.5\%$ ,  $p=0.037$ ). Ello sugiere que dichas alteraciones de flujo son secundarias a la valvulopatía bicúspide de base y no secundarias a la dilatación aórtica.

### **Dinámica del flujo según el fenotipo VAB**

Los pacientes con fenotipo RN presentaron mayor ángulo del jet ( $33.8 \pm 11.8$  vs  $23.3 \pm 11.3^\circ$ ,  $p<0.001$ ) y magnitud de velocidad ( $152.4 \pm 22.2$  vs  $128.5 \pm 27.7$   $\text{cm}/\text{s}$ ,  $p=0.001$ ) en la AoAsc proximal que los pacientes RL-VAB (Tabla 11). La dirección del flujo fue distinta en cada fenotipo VAB. Así, los pacientes RL-VAB mostraron un patrón de flujo dirigido a la cara anterior-derecha (55%) o derecha (28%) en la AoAsc proximal y discurriendo en esta misma región a nivel medio y distal de la AoAsc (Figura 22 y Figura 23 a). Por su parte, los pacientes RN-VAB presentaron mayor variabilidad en su patrón de flujo, con un jet dirigido principalmente hacia la pared posterior-derecha (78%) a nivel de la aorta ascendente proximal y con una componente rotacional que se manifiesta en el desplazamiento del jet en sentido anterior en el tercio medio y distal de la AoAsc (55% anterior-derecha y 20% anterior) (Figura 22 y Figura 23 b).



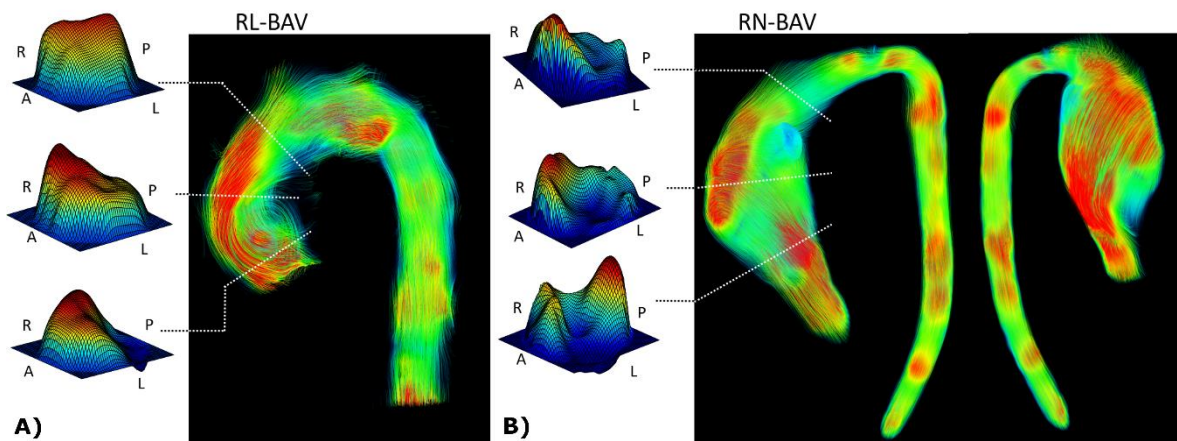


Figura 23. Perfiles de velocidad a través del plano y líneas de flujo sistólico, donde se observa a) un jet anterior en un paciente con fenotipo RL-VAB y b) un jet de salida posterior que se desplaza en dirección anterior en un paciente con fenotipo RN-VAB.

Debido a esta mayor rotación de flujo, los pacientes con fenotipo RN presentaron mayor IRF que los RL a todos los niveles de la aorta ascendente ( $193.4 \pm 178.3$  vs  $123.0 \pm 128.4$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.024$  proximal;  $245.0 \pm 227.4$  vs  $186.2 \pm 177.4$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.046$  medial;  $204.7 \pm 176.1$  vs  $96.2 \pm 117.8$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.002$  distal). Sin embargo, no hubo diferencias en el SFRR entre ambos fenotipos ( $p < 0.05$ ). En cuanto al WSS, el  $\text{WSS}_{\text{ax,avg}}$  fue mayor en el fenotipo RL-VAB en la aorta ascendente proximal ( $0.19 \pm 0.11$  vs  $0.13 \pm 0.09$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.046$ ) y media ( $0.30 \pm 0.13$  vs  $0.23 \pm 0.11$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.019$ ), mientras que el  $\text{WSS}_{\text{circ,avg}}$  fue más elevado en el fenotipo RN-VAB en la aorta ascendente media ( $0.34 \pm 0.26$  vs  $0.27 \pm 0.20$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.038$ ) y distal ( $0.29 \pm 0.22$  vs  $0.19 \pm 0.17$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p=0.046$ ). Los mapas de WSS (Figura 24) y de su diferencia estadística entre los fenotipos (Figura 25) mostraron también estas diferencias. Asimismo, estos mapas permitieron visualizar la correspondencia entre el incremento regional del WSS axial y la localización del centro de velocidades en cada fenotipo. Así, en los pacientes con fenotipo RL-VAB el máximo WSS axial se extendió en la cara anterior a todos los niveles de la aorta ascendente, mientras que en el fenotipo RN-VAB se extendió desde la pared posterior a la pared posterior-derecha en aorta ascendente proximal, hasta la pared anterior-derecha en la aorta ascendente media y distal reflejando la rotación del jet.

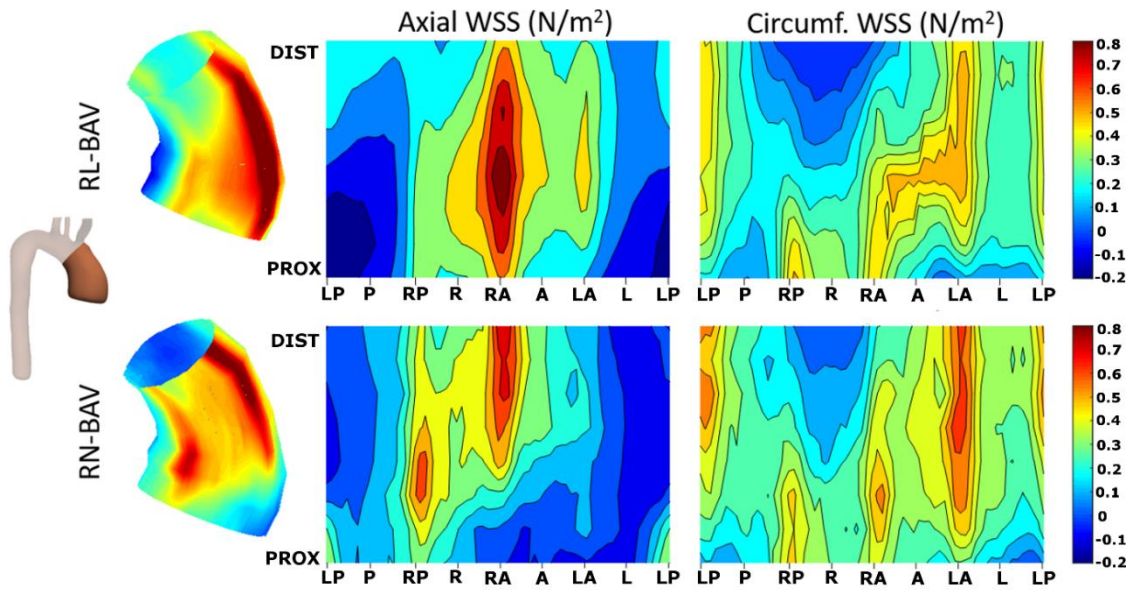


Figura 24. Mapas promedio de tensión de corte (WSS) axial y circunferencial en los distintos fenotipos bicúspide.

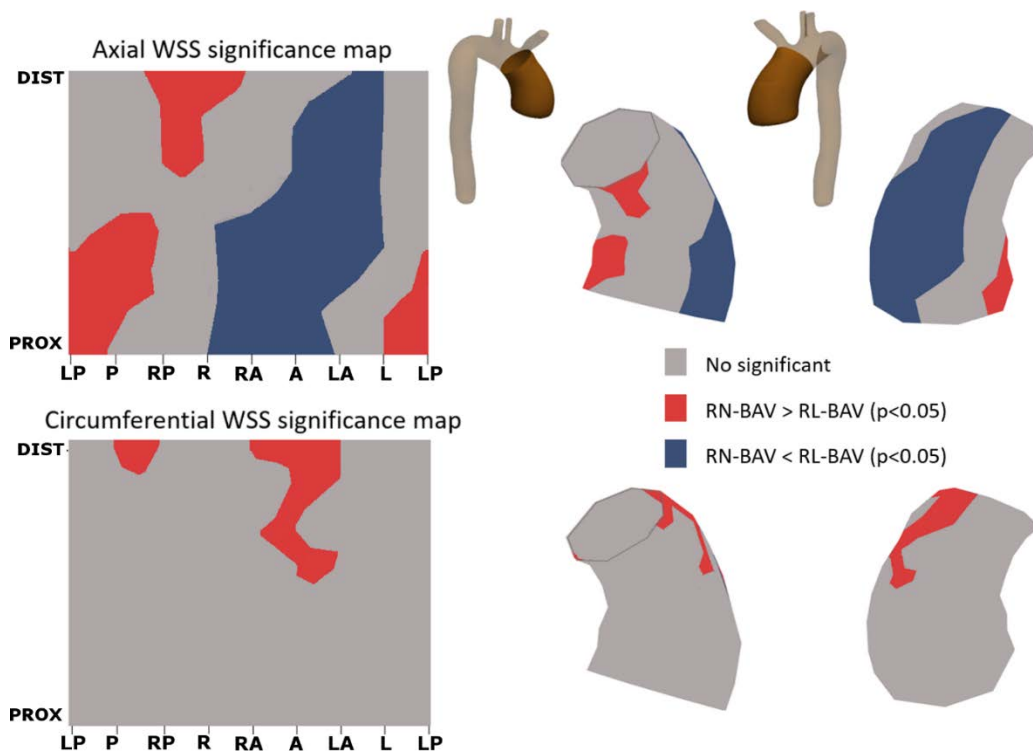


Figura 25. Mapas de diferencia estadística regional en WSS axial y circunferencial en la aorta ascendente, comparando los fenotipos bicúspide RL y RN. Los diferentes fenotipos presentan diferentes regiones con WSS axial (mapa superior) incrementado, reflejando la distinta dirección del flujo en cada uno: anterior en el fenotipo RL (azul) y posterior con desplazamiento en sentido anterior a nivel medio-distal de la aorta ascendente en el fenotipo RN (rojo). El WSS circunferencial (mapa inferior) se encuentra incrementado a nivel medio y distal de la aorta ascendente en el fenotipo RN (rojo).

### Dinámica del flujo según la presencia de rafe

Estudios anteriores han relacionado la presencia del rafe en VAB con una peor evolución de los pacientes y con una mayor ratio de cirugía valvular y aórtica (9), que se asocia probablemente con una mayor prevalencia de valvulopatía aórtica en estos pacientes (9). Para valorar si la presencia del rafe en VAB puede generar alteraciones en el flujo en la aorta ascendente que contribuyan a la dilatación aórtica, comparamos el flujo según la presencia de rafe en la válvula bicúspide (Tabla 12).

		VAB sin rafe	VAB con rafe	p
<b>N</b>		31	70	
<b>Morfotipo aórtico</b>				0.81
<b>No dilatado</b>		19.4	23.5	
<b>Ascendente</b>		75	69.1	
<b>Raíz</b>		5.6	7.4	
<b>Parámetros de flujo en la aorta ascendente</b>				
<b>Velocidad máx. (cm/s)</b>	<b>Proximal</b>	158.8±36.7	158.34±37.0	0.95
	<b>Media</b>	129.7±40.4	129.6±37.1	0.99
	<b>Distal</b>	110.9±41.1	106.0±32.9	0.49
<b>Ángulo del jet (°)</b>	<b>Proximal</b>	21.8±8.3	21.7±9.6	0.93
	<b>Media</b>	26.9±8.7	25.4±9.2	0.40
	<b>Distal</b>	15.6±6.5	15.1±8.0	0.71
<b>Desp. normalizado</b>	<b>Proximal</b>	0.17±0.06	0.18±0.06	0.44
	<b>Media</b>	0.12±0.04	0.12±0.04	0.65
	<b>Distal</b>	0.07±0.03	0.07±0.03	0.54
<b>WSS<sub>ax,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Proximal</b>	0.15±0.12	0.14±0.14	0.72
	<b>Media</b>	0.21±0.12	0.25±0.14	0.15
	<b>Distal</b>	0.24±0.13	0.26±0.17	0.53
<b>WSS<sub>cir,avg</sub> (N/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Proximal</b>	0.11±0.09	0.12±0.12	0.52
	<b>Media</b>	0.24±0.16	0.22±0.17	0.51
	<b>Distal</b>	0.14±0.13	0.13±0.14	0.55
<b>SFRR (%)</b>	<b>Proximal</b>	30.6±20.2	34.4±28.9	0.48
	<b>Media</b>	22.1±14.0	23.4±15.7	0.66
	<b>Distal</b>	14.7±14.5	13.6±11.4	0.66

Tabla 12. Parámetros de flujo en la aorta ascendente en los pacientes con VAB según la presencia de rafe.

Como muestran los resultados, los parámetros de flujo no presentaron diferencias entre los pacientes VAB en función del rafe. Asimismo, el análisis regional del WSS mostró mapas similares en los VAB con independencia de la presencia de rafe (Figura 26).

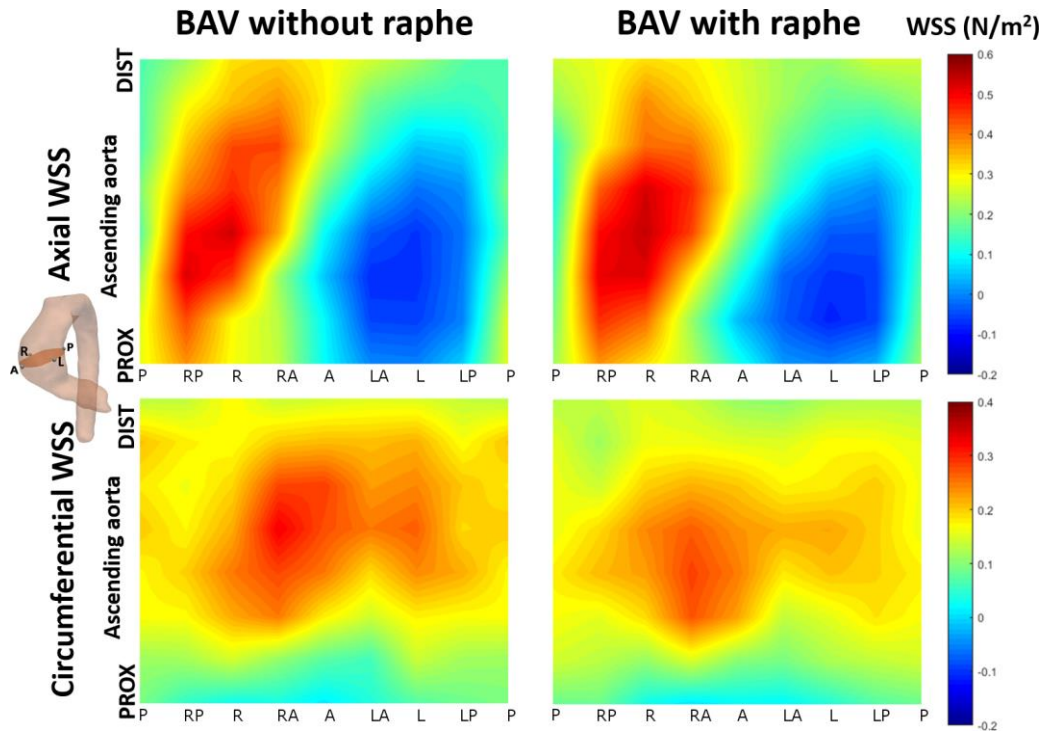


Figura 26. Mapas promedio de tensión de corte (WSS) axial y circunferencial en los pacientes con VAB según la presencia de rafe.

Estos resultados indicarían que no existen alteraciones en el flujo en aorta ascendente secundarias al rafe que puedan contribuir a la dilatación aórtica, de modo que el peor pronóstico en los VAB con rafe se limitaría a la afectación valvular.

### Dinámica del flujo según la dilatación

Al considerar la dilatación en los pacientes VAB, los pacientes VAB dilatados presentaron un flujo más excéntrico en la aorta ascendente proximal y media, con un mayor ángulo del jet y desplazamiento normalizado que los no dilatados, y mayor IRF y SFRR a todos los niveles de la aorta ascendente (Figura 27 y Tabla 11). Asimismo, si bien el  $WSS_{mag,avg}$  no mostró diferencias entre los VAB dilatados y no dilatados, las componentes vectoriales sí presentaron diferencias, siendo mayor el  $WSS_{ax,avg}$  en los VAB no dilatados y el  $WSS_{circ,avg}$  en los dilatados a todos los niveles de la aorta ascendente.

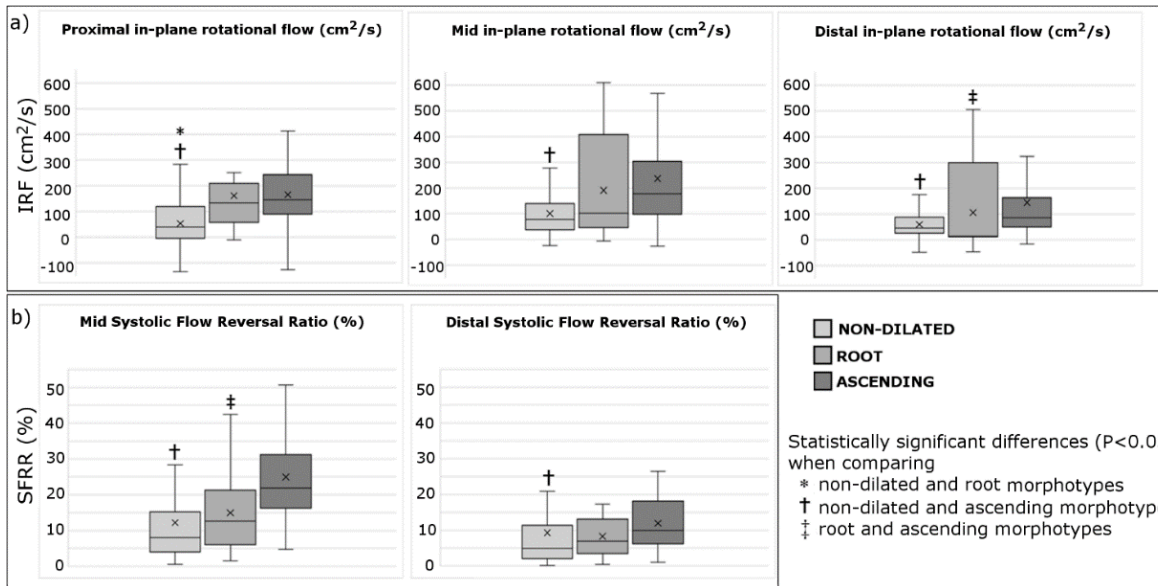


Figura 27. Flujo rotacional en el plano (IRF) y ratio de flujo retrógrado en sístole (SFRR) en los pacientes bicúspide, según el morfotipo de dilatación.

Al comparar los morfotipos dilatados entre sí (morfotipo ascendente vs morfotipo raíz), los pacientes VAB con morfotipo ascendente presentaron mayor desplazamiento normalizado en la AoAsc proximal ( $0.16 \pm 0.05$  vs  $0.12 \pm 0.05$ ,  $p=0.005$ ) y media ( $0.11 \pm 0.06$  vs  $0.06 \pm 0.04$ ,  $p=0.007$ ). Asimismo, los pacientes con morfotipo ascendente presentaron mayor IRF y SFRR en la AoAsc, si bien la diferencia alcanzó significatividad sólo a nivel medio ( $25.0 \pm 0.10$  vs  $15.0 \pm 11.7\%$ ,  $p=0.018$  en el SFRR) y distal ( $145.2 \pm 146.7$  vs  $106.1 \pm 178.3$  cm<sup>2</sup>/s,  $p=0.026$  en el IRF) (Figura 27). Nuevamente, la magnitud del WSS no diferenció los morfotipos dilatados, pero sí que lo hicieron las componentes vectoriales: el  $WSS_{ax,avg}$  fue mayor en el morfotipo raíz en la AoAsc proximal ( $0.21 \pm 0.11$  vs  $0.14 \pm 0.08$  N/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ), mientras que el  $WSS_{circ,avg}$  fue mayor en el morfotipo ascendente a nivel medio y distal ( $0.33 \pm 0.21$  vs  $0.28 \pm 0.24$  N/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$  medio;  $0.25 \pm 0.19$  vs  $0.19 \pm 0.24$  N/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$  distal).

En el análisis regional del WSS mediante mapas, el WSS circunferencial mostró diferencias regionales más extendidas que el axial (Figura 28 y Figura 29), con incrementos locales del WSS circunferencial en los morfotipos dilatados y, especialmente, en el morfotipo ascendente a nivel medio y distal (Figura 28). En el WSS axial, las diferencias locales entre los morfotipos se presentaron principalmente en las regiones donde se observó flujo retrógrado en sístole (pared posterior en la aorta



ascendente proximal-medial), que se caracterizaron por la presencia de WSS axial negativo, extendido especialmente en el morfotipo ascendente (Figura 28).

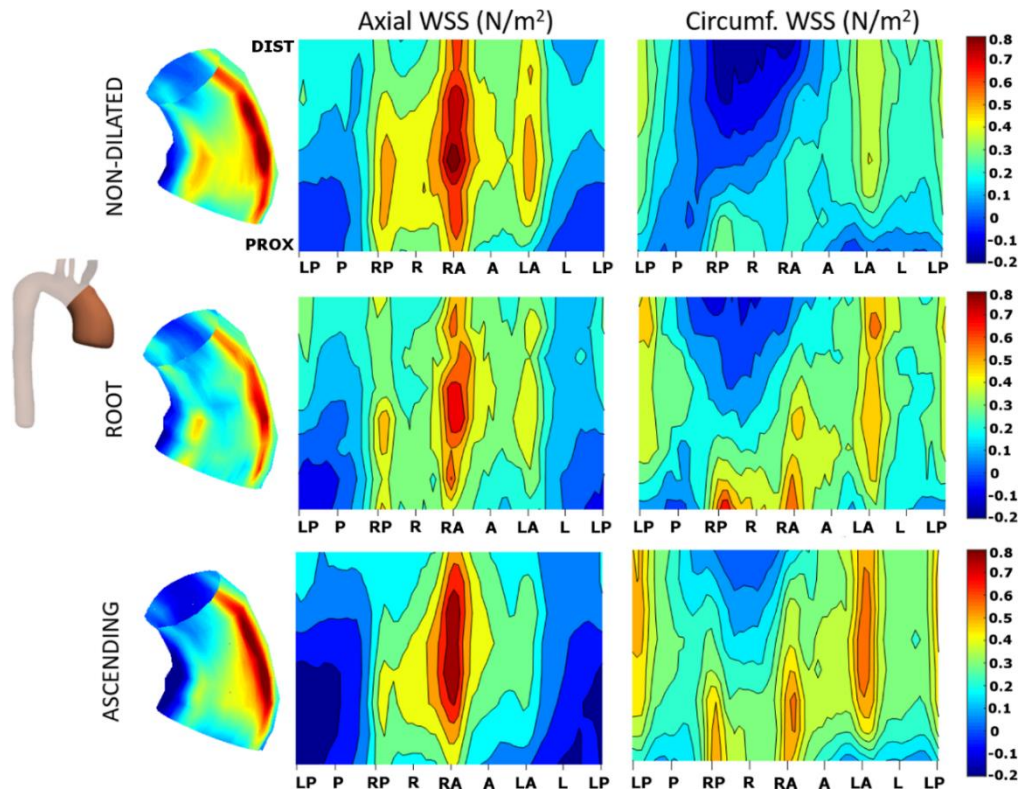


Figura 28. Mapas promedio de tensión de corte (WSS) axial y circunferencial en los distintos morfotipos aórticos en la población bicúspide.

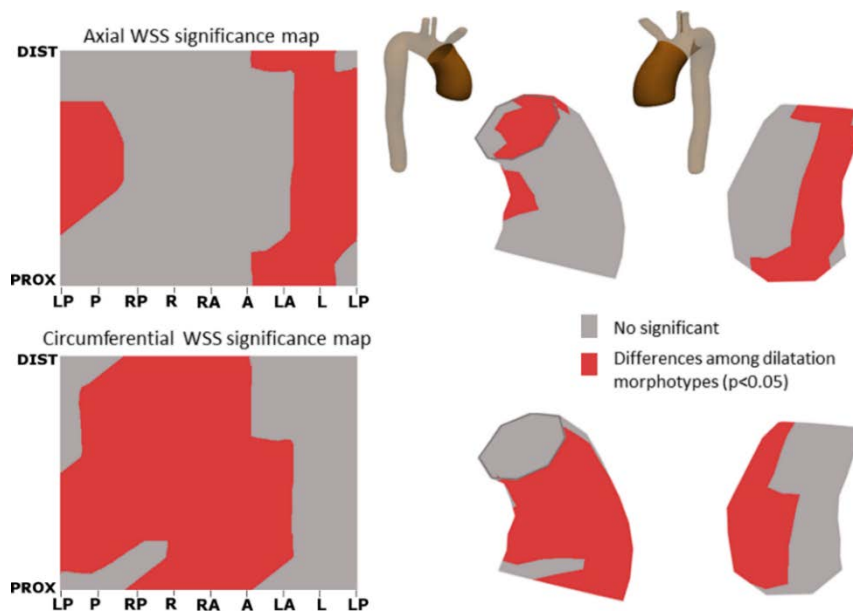


Figura 29. Mapas de diferencia estadística regional en WSS axial y circunferencial, comparando los morfotipos aórticos en los pacientes bicúspide.

### 4.2.3 Determinantes de dilatación de la aorta ascendente

Para evaluar los principales determinantes de flujo en cada morfotipo dilatado, realizamos un análisis multivariado en cada uno de ellos. La Tabla 13 y la Tabla 14 recogen las relaciones bivariadas (no ajustadas) y multivariadas (ajustadas) de las variables demográficas básicas y de los parámetros de flujo con los morfotipos aórticos dilatados raíz y ascendente. El desplazamiento normalizado, IRF y WSS se transformaron a sus logaritmos naturales.

MORFOTIPO RAÍZ	Determinantes bivariados (no ajustados)		Determinantes multivariados (ajustados)	
	Odds Ratio	p	Odds Ratio	p
Edad (años)	0.99 (0.96-1.02)	0.530		
ASC (m <sup>2</sup> )	0.17 (0.02-1.45)	0.104	0.08	0.291
Fenotipo VAB (RN vs RL)	1.41 (1.17-2.28)	0.005	1.35	0.998
Sexo (masculino)	1.59 (1.32-1.95)	0.050	1.25	0.011
Magnitud de velocidad máx.	1.01 (0.98-1.22)	0.719		
Ángulo del jet Proximal (°)	1.03 (0.95-1.51)	0.490		
Ln Desp. Normalizado Proximal	1.98 (1.01-2.93)	0.040	1.1	0.009
Ln IRF Proximal (cm <sup>2</sup> /s)	1.22 (1.02-1.45)	0.002	0.79	0.940
Ln WSS <sub>mag,avg</sub> Proximal (N/m <sup>2</sup> )	1.54 (0.09-4.52)	0.761		
Ln WSS <sub>ax,avg</sub> Proximal (N/m <sup>2</sup> )	1.621 (0.93-2.95)	0.081	1.13	0.003
Ln WSS <sub>circ,avg</sub> Proximal (N/m <sup>2</sup> )	2.76 (0.41-4.71)	0.243	0.02	0.673

Tabla 13. Determinantes bivariados (no ajustados) y multivariados (ajustados) de las variables demográficas y de flujo con el morfotipo aórtico raíz.

MORFOTIPO ASCENDENTE	Determinantes bivariados (no ajustados)		Determinantes multivariados (ajustados)	
	Odds Ratio	p	Odds Ratio	p
Edad (años)	0.99 (0.96-1.03)	0.917		
ASC (m <sup>2</sup> )	2.51 (0.30-2.17)	0.398		
Fenotipo VAB (RN vs RL)	1.99 (1.61-3.48)	0.026	1.73	0.04
Sexo (masculino)	0.82 (0.32-2.10)	0.678		
Ángulo del jet Medial (°)	1.09 (1.03-1.14)	0.001	1.025	0.353
Ln Desp. Normalizado Medial	2.85 (1.56-5.23)	0.001	1.510	0.270
Ln IRF Medial (cm <sup>2</sup> /s)	2.98 (1.54-5.78)	0.001	1.195	0.802
Ln WSS <sub>ax,avg</sub> Medial (N/m <sup>2</sup> )	0.14 (0.04-0.48)	0.221	0.960	0.950
Ln WSS <sub>circ,avg</sub> Medial (N/m <sup>2</sup> )	1.51 (1.16-3.68)	0.002	1.61	0.011
SFRR Medial (%)	1.12 (1.06-1.19)	0.001	1.11	0.001

Tabla 14. Determinantes bivariados (no ajustados) y multivariados (ajustados) de las variables demográficas y de flujo con el morfotipo aórtico ascendente.

En el análisis multivariado, solo el sexo (masculino) y las variables de flujo en AoAsc proximal desplazamiento normalizado y WSS<sub>ax,avg</sub> se relacionaron con el morfotipo de

raíz con un AUC: 0.91 ( $p < 0.001$ ) (Tabla 13 y Figura 30). Por su parte, el fenotipo RN, el SFRR y el  $WSS_{circ,avg}$  en la AoAsc medial se relacionaron con la presencia del morfotipo ascendente con un AUC: 0.89 ( $p < 0.001$ ) (Tabla 14 y Figura 30).

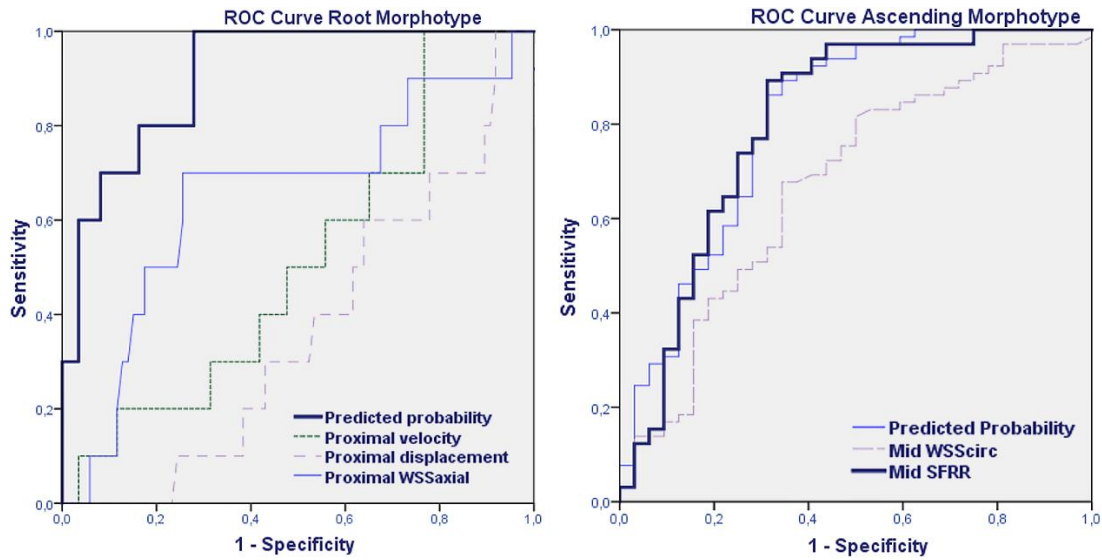


Figura 30. Curvas ROC mostrando los factores principalmente relacionados con los morfotipos aórticos raíz (izquierda) y ascendente (derecha), así como la probabilidad compuesta.



### 4.3 Dinámica del flujo y dilatación del arco aórtico

En el apartado anterior, hemos visto que diferentes alteraciones en el flujo pueden relacionarse con distintos morfotipos de dilatación de la AoAsc en los pacientes con VAB. La dilatación aórtica en algunos pacientes con VAB puede extenderse al arco aórtico proximal. A continuación, evaluaremos con detalle el flujo en el arco aórtico de la población VAB, diferenciada según el fenotipo de fusión y comparando con los sujetos VAT, con objeto de determinar la contribución del flujo aórtico en la dilatación del arco proximal.

#### 4.3.1 Características demográficas

En este análisis se incluyeron 111 pacientes VAB (diámetro aórtico  $\leq 55$  mm), que se compararon con 46 pacientes VAB diferenciados según la dilatación del arco (25 voluntarios sanos y 21 VAT con arco dilatado).

La Tabla 15 presenta las características demográficas de los VAT y los VAB diferenciados en función de la dilatación del arco. Los pacientes VAB comparados con los VAT presentaron diámetros aórticos mayores tanto en el SdV ( $36.2 \pm 4.6$  vs  $34.2 \pm 7.1$  mm,  $p=0.044$ ) como en la AoAsc ( $41.1 \pm 7.6$  vs  $36.3 \pm 11.4$  mm,  $p=0.004$ ), mayor PAD ( $76.8 \pm 9.1$  vs  $67.6 \pm 12.6$  mm Hg,  $p<0.001$ ) y mayor prevalencia de valvulopatía aórtica ( $p<0.001$  en IAo,  $p=0.004$  en EAO).

Un 56.8% de los pacientes VAB presentaron arco dilatado, que afectó especialmente a los pacientes con fenotipo RN (85.7% RN vs 46.9% RL,  $p<0.001$ ). Los pacientes con arco dilatado presentaron mayor prevalencia de sexo masculino (74.6% vs 50%,  $p=0.007$ ) y mayor área de superficie corporal ( $1.93$  vs  $1.80$  m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ) (Tabla 15). En el fenotipo RL, donde la dilatación del arco es más infrecuente, los pacientes con arco dilatado presentaron mayor prevalencia de sexo masculino (79.5% vs 50.0%,  $p=0.005$ ), EAO ligera-moderada (38.5% vs 18.2%,  $p=0.040$ ) e HTA (46.9% vs 29.7%,  $p=0.004$ ).

	VAT			VAB		
	TODOS	Voluntarios sanos	Arco dilatado	TODOS	Arco no dilatado	Arco dilatado
<b>N</b>	46	25	21	111	48	63
<b>Edad (años)</b>	48.0±16.0	44.8±17.1	51.7±14.1	50.9±13.9	50.3±14.0	51.4±14.0
<b>Hombres (%)</b>	66.7	62.5	71.4	64	50	74.6†
<b>ASC (m<sup>2</sup>)</b>	1.85±0.17	1.81±0.16	1.88±0.18	1.87±0.20	1.79±0.21	1.93±0.16†
<b>HTA (%)</b>	46.6	0.0	100†	37.1	29.7	42.3
<b>Fumador (%)</b>	24.4	20.8	33.3	9.2	8.1	10.0
<b>Diabetes (%)</b>	15.5	0.0	33.3	6.9	8.1	6.0
<b>Dislipidemia (%)</b>	40	0.0	85.3†	20.7	13.5	26.0
<b>RL-VAB (%)/ RN-VAB (%)</b>	-	-	-	-	53.0/14.3	46.9/85.7†
<b>Rafe (%)</b>	-	-	-	68.8	68.8	68.9
<b>Calcificación (%)</b>	-	-	-	48.8	45.9	51.0
<b>Grado IAo (%)</b>						
<b>0</b>	73.9*	100*	42.9*,†	15.3	17.4	14.3
<b>1</b>	17.4	0	38.1	76.5	78.3	74.6
<b>2</b>	6.5	0	14.3	5.4	4.3	6.3
<b>3</b>	2.2	0	4.7	2.7	0	4.8
<b>Grado EAo (%)</b>						
<b>Ausente</b>	97.7*	100	94.7	71	80.4	63
<b>Ligera</b>	0	0	0	18	8.7	25.9
<b>Moderada</b>	2.3	0	5.3	11	10.9	11.2
<b>PAS (mm Hg)</b>	131.9±19.3	135.2±21.7	127.1±14.6*	136.2±15.9	133.4±13.7	138.3±17.2
<b>PAD (mm Hg)</b>	67.6±12.6*	67.7±13.0*	67.4±12.3*	76.8±9.1	75.0±8.2	78.1±9.6
<b>Diámetro SdV (mm)</b>	34.2±7.1*	31.1±4.5*	37.8±7.9†	36.2±4.6	34.3±4.5	37.7±4.3†
<b>Diám. AoAsc (mm)</b>	36.3±11.4*	29.6±5.9*	44.2±11.3†	41.1±7.6	37.4±7.1	43.9±6.7†
<b>Diám. arco prox. (mm)</b>	29.1±5.6	25.2±3.2	33.5±4.2†	30.8±5.5	25.8±3.1	34.6±3.6†

Tabla 15. Características demográficas de la población con válvula aórtica tricúspide y bicúspide incluida en el análisis del arco aórtico. Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), comparando \* VAT vs VAB, † dilatado vs no dilatado.

### 4.3.2 Dinámica del flujo en el arco aórtico

Los resultados del análisis del flujo en el arco aórtico proximal y distal se recogen en la Tabla 16 y la Tabla 17.

#### Dinámica del flujo en el arco aórtico en VAB y VAT

La mayoría de los voluntarios sanos (87.5%) y de los pacientes con VAB (94.6%) presentaron flujo rotacional en sentido antihorario en el arco aórtico. Este flujo rotacional fue anormalmente elevado ( $IRF > 84.6 \text{ cm}^2/\text{s}$ , definido como el valor medio +

2 desviaciones estándar en los voluntarios sanos) en el 30.6 % de los pacientes con VAB, pero únicamente en el 4.2% de los voluntarios sanos.

Los VAB no dilatados comparados con los voluntarios sanos (Tabla 17) presentaron mayor IRF ( $44.9 \pm 36.0$  vs  $28.3 \pm 27.9$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p < 0.05$ ) en el arco aórtico proximal, y mayor desplazamiento normalizado en el arco proximal ( $0.06 \pm 0.03$  vs  $0.05 \pm 0.02$ ) y medio ( $0.06 \pm 0.02$  vs  $0.05 \pm 0.01$ ) ( $p < 0.05$ ). A nivel distal, sólo el desplazamiento normalizado ( $0.05 \pm 0.02$  vs  $0.04 \pm 0.02$ ,  $p < 0.05$ ) mantuvo diferencias entre estos grupos.

### **Dinámica del flujo en el arco aórtico según el fenotipo VAB**

Al comparar los paciente VAB según el fenotipo de fusión (Tabla 16), los RN-VAB presentaron mayor flujo rotacional a todos los niveles el arco aórtico, indicado por el IRF ( $122.5 \pm 103.9$  vs  $54.7 \pm 45.1$   $\text{cm}^2/\text{s}$  ,  $p < 0.001$  en arco proximal;  $31.5 \pm 40.6$  vs  $16.1 \pm 15.8$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p = 0.013$  en arco distal) y el  $\text{WSS}_{\text{circ,avg}}$  ( $0.18 \pm 0.15$  vs  $0.09 \pm 0.07$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.001$  en arco proximal;  $0.13 \pm 0.11$  vs  $0.08 \pm 0.06$   $\text{N}/\text{m}^2$  ,  $p < 0.05$  nivel medio) (Figura 31 b). Este flujo rotacional fue anormalmente elevado en el 57.2% de los pacientes RN-VAB, pero sólo en el 21.6% de los pacientes RL. Por su parte, el desplazamiento normalizado fue similar en ambos fenotipos (Figura 31 a y Tabla 16).

PARÁM.	PLANOS	RL-VAB			RN-VAB		
		TODOS	NO DILATADO	DILATADO	TODOS	NO DILATADO	DILATADO
		N	83	44	39	28	4
V mag máx. (cm/s)	Prox	103.1±29.0	99.4±27.5	107.2±30.4	108.3±33.2	100.7±48.0	109.5±31.4
	Prox-med	101.2±27.7	100.8±28.2	101.1±27.3	106.1±37.9	92.2±28.7	108.5±39.2
	Med-dist	100.1±27.2	100.7±29.7	99.3±24.3	107.8±45.9	94.0±35.8	110.1±47.6
	Dist	98.5±24.4	99.1±24.5	97.7±24.4	108.3±47.2	97.6±31.0	110.0±49.6
Ángulo jet (°)	Prox	15.6±7.4	14.8±7.5	16.4±7.3	16.0±6.1	13.9±6.7	16.40±6.1
	Prox-med	14.9±6.6	14.2±7.1	15.5±6.0	15.8±5.6	15.6±5.8	15.8±5.6
	Med-dist	13.4±5.2	13.0±5.4	13.8±5.1	14.9±5.9	21.6±10.2	13.8±4.3
	Dist	15.3±6.1	15.8±6.4	14.8±5.8	14.7±8.4	20.0±20.1	13.9±4.9
Desp. Norm.	Prox	0.07±0.03	0.06±0.03†	0.08±0.03	0.07±0.02	0.05±0.02	0.07±0.02
	Prox-med	0.07±0.03	0.06±0.02	0.07±0.03	0.06±0.02	0.07±0.02	0.06±0.02
	Med-dist	0.05±0.02	0.05±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01	0.06±0.02
	Dist	0.06±0.02	0.05±0.02	0.06±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01	0.06±0.02
IRF (cm <sup>2</sup> /s)	Prox	54.7±45.1*	44.1±34.2†	66.6±52.9	122.5±103.9	53.3±58.9	134.0±106.1
	Prox-med	38.5±31.2*	32.5±23.7†	45.3±37.1	84.0±71.5	49.4±55.6	89.8±73.2†
	Med-dist	24.0±21.6*	19.9±16.9†	28.7±25.4	51.0±52.2	37.9±44.5	53.2±53.9†
	Dist	16.1±15.8*	12.8±14.8†	19.9±16.3	31.5±40.6	21.4±19.6	33.1±43.2
SFRR (%)	Prox	13.5±11.9	8.5±8.9†	19.1±12.5	13.8±7.1	9.9±2.6	14.5±7.4
	Prox-med	10.8±10.1	6.9±6.8†	15.3±11.4	11.9±6.4	5.9±12.9	12.9±6.3
	Med-dist	7.7±7.4	5.5±5.8†	10.1±8.2	9.5±5.7	6.1±2.9	10.1±5.8
	Dist	6.2±6.5	4.4±4.9†	8.2±7.6	7.1±5.0	4.9±3.3	7.5±5.2
WSS <sub>mag,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.38±0.16	0.42±0.15†	0.35±0.16	0.39±0.18	0.28±0.07	0.41±0.19
	Prox-med	0.42±0.21	0.47±0.21†	0.37±0.19	0.37±0.17	0.31±0.16	0.38±0.16
	Med-dist	0.46±0.25	0.52±0.27†	0.39±0.21	0.39±0.25	0.28±0.07	0.40±0.27
	Dist	0.48±0.22	0.52±0.22	0.43±0.21	0.45±0.23	0.30±0.06	0.47±0.24
WSS <sub>ax,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.27±0.16	0.32±0.16†	0.21±0.15	0.24±0.12	0.19±0.05	0.25±0.12
	Prox-med	0.32±0.20	0.38±0.20†	0.25±0.19	0.23±0.13	0.22±0.13	0.24±0.13
	Med-dist	0.37±0.25	0.44±0.27†	0.30±0.20	0.27±0.23	0.19±0.07	0.28±0.24
	Dist	0.41±0.22	0.46±0.22†	0.36±0.22	0.35±0.22	0.23±0.07	0.37±0.23
WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.09±0.07*	0.08±0.06	0.09±0.07	0.18±0.15	0.07±0.08	0.19±0.15†
	Prox-med	0.08±0.06*	0.07±0.06	0.08±0.06	0.13±0.11	0.09±0.13	0.13±0.10†
	Med-dist	0.05±0.05*	0.04±0.05	0.05±0.04	0.09±0.11	0.07±0.08	0.09±0.11†
	Dist	0.04±0.04	0.03±0.04	0.04±0.03	0.06±0.09	0.03±0.04	0.07±0.09

Tabla 16. Dinámica de flujo en el arco aórtico (cortes proximal-medial-distal) en los pacientes bicúspide según el fenotipo de fusión y la dilatación del arco. Se indica la diferencia estadística ( $p < 0.05$ ): \* comparando los fenotipos RL y RN, † comparando con los RL-VAB dilatados.

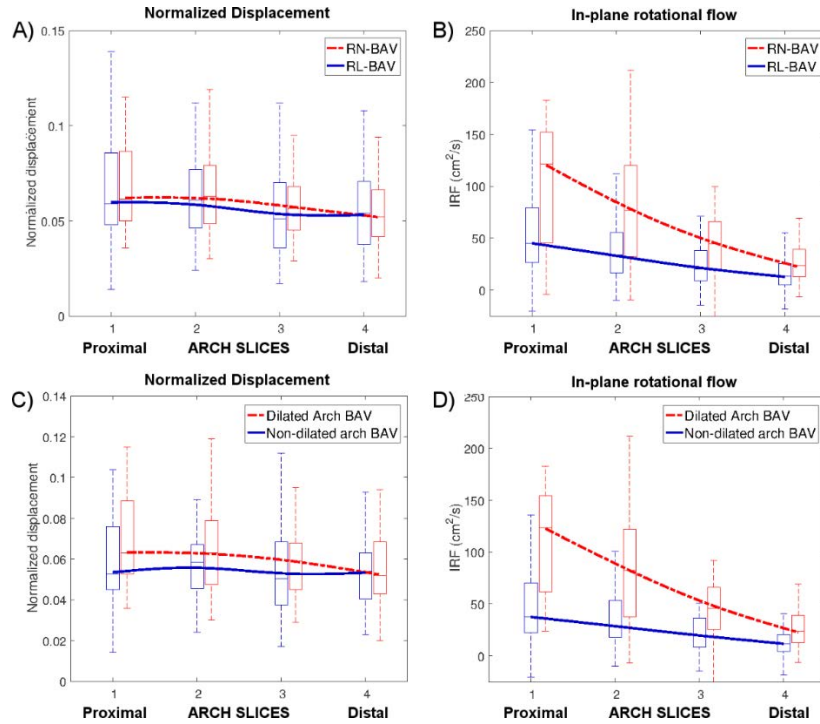


Figura 31. Desplazamiento normalizado y flujo rotacional en el plano (IRF) a lo largo del arco aórtico en los pacientes con válvula aórtica bicúspide según el fenotipo de fusión (A, B) y la dilatación del arco proximal (C, D).

En el análisis regional del WSS, las diferencias entre los fenotipos fueron mínimas en el WSS axial, pero el WSS circunferencial fue mayor en el fenotipo RN-VAB en toda la circunferencia aórtica en la AoAsc distal y el arco proximal (Figura 32).

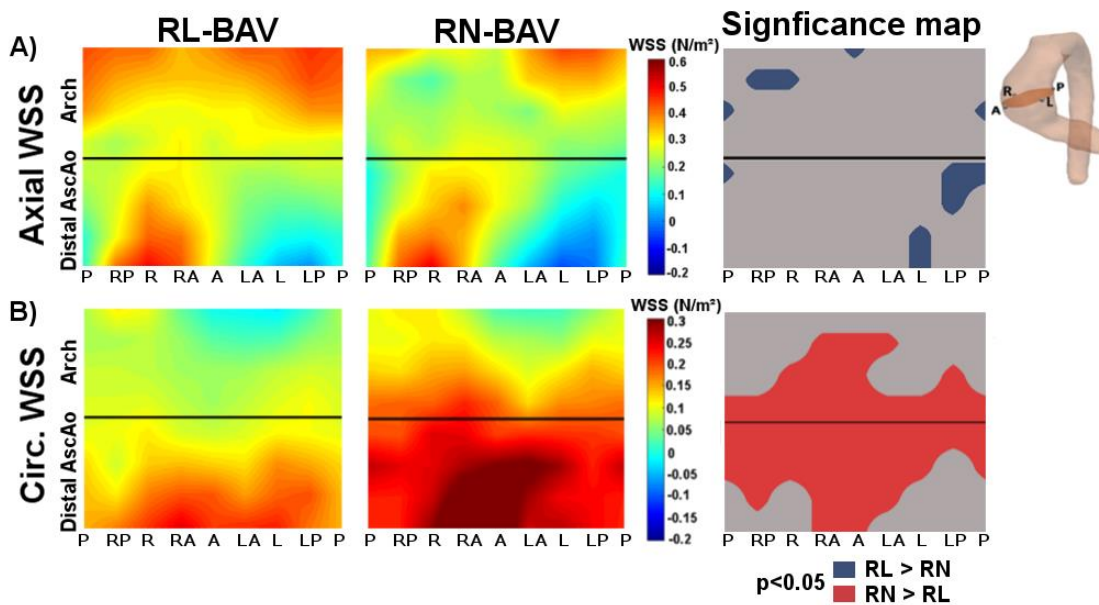


Figura 32. Mapas regionales de tensión de corte (WSS) y diferencia estadística ( $p < 0.05$ ) en los fenotipos bicúspide RL y RN. A) El WSS axial muestra mínimas diferencias. B) El WSS circunferencial es mayor en la aorta ascendente distal y el arco proximal y medio en los pacientes RN.

### **Dinámica del flujo en el arco aórtico según la dilatación**

Al comparar los VAB según la dilatación del arco (Tabla 17), los VAB dilatados presentaron mayor flujo rotacional en el plano, indicado por el IRF ( $92.4 \pm 83.6$  vs  $44.9 \pm 36.0$ ,  $p=0.001$  proximal;  $25.0 \pm 25.3$  vs  $13.6 \pm 15.3$ ,  $p=0.011$  distal), y a través del plano, indicado por el SFRR ( $17.3 \pm 11.0$  vs  $8.7 \pm 8.6\%$ ,  $p<0.0001$ ;  $8.0 \pm 6.8$  vs  $4.5 \pm 4.8\%$ ,  $p<0.0001$  distal) (Figura 31 d y Figura 35) que los no dilatados a lo largo del arco. El incremento anormal del IRF se manifestó en el 18.7% de los VAB no dilatados, mientras que alcanzó al 40.0% de los VAB dilatados. Los pacientes VAB con arco dilatado presentaron también un flujo más excéntrico que los no dilatados, mostrando un mayor desplazamiento normalizado en el arco proximal ( $0.07 \pm 0.03$  vs  $0.06 \pm 0.03$ ,  $p=0.013$ ) (Figura 31 y Figura 33). Asimismo, los pacientes RL-VAB con arco dilatado mostraron un mayor desplazamiento del flujo en el arco proximal ( $0.08 \pm 0.03$  vs  $0.06 \pm 0.03$ ,  $p=0.033$ ) y mayor flujo rotacional, diferenciándose de los no dilatados al presentar mayor IRF ( $66.6 \pm 52.9$  vs  $44.1 \pm 34.2$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=$  proximal;  $19.9 \pm 16.3$  vs  $12.8 \pm 14.8$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p=0.041$  distal) y SFRR ( $19.1 \pm 12.5$  vs  $8.5 \pm 8.9\%$ ,  $p<0.001$  proximal;  $8.2 \pm 7.6$  vs  $4.4 \pm 4.9$ ,  $p=0.008$  distal) a todos los niveles del arco (Tabla 16). Estas diferencias se observaron también entre los RN-VAB dilatados y los no dilatados, aunque la comparación estadística no fue posible dado el reducido número de RN no dilatados.

PARÁM.	PLANOS	VAT según dilatación del arco			VAB según dilatación del arco		
		TODOS	NO DILATADO	DILATADOS	TODOS	NO DILATADO	DILATADO
		N	46	25	21	111	48
V mag máx. (cm/s)	Prox	106.5±37.5	110.9±31.7	101.5±43.5	104.3±30.0	99.5±28.9	108.1±30.5
	Prox-med	108.0±36.2	113.2±30.7	102.0±41.6	102.3±30.4	100.1±28.0	103.9±32.3
	Med-dist	106.7±37.4	109.7±32.2	103.2±43.1	102.0±32.8	100.2±29.8	103.4±35.1
	Dist	103.4±36.3	107.5±32.7	98.6±40.3	100.9±31.7	99.0±24.7	102.4±36.3
Ángulo jet (°)	Prox	13.8±4.9	14.1±4.6	13.5±5.4	15.69±7.13	14.76±7.45	16.40±6.84
	Prox-med	13.6±5.0	14.0±4.9	13.2±5.2	15.1±6.3	14.34±6.99	15.69±5.84
	Med-dist	14.8±5.9	15.8±5.0	13.6±6.8	13.8±5.4	13.80±6.30	13.86±4.77
	Dist	13.4±4.7	14.0±4.5	12.8±4.8	15.2±6.7	16.18±8.10	14.52±5.50
Desp. Norm.	Prox	0.05±0.02*	0.05±0.02 *	0.04±0.01*	0.07±0.03	0.06±0.03	0.07±0.03 †
	Prox-med	0.05±0.01*	0.05±0.01 *	0.05±0.02*	0.07±0.03	0.06±0.02	0.07±0.03 †
	Med-dist	0.05±0.02	0.05±0.02	0.05±0.01*	0.06±0.02	0.05±0.02	0.06±0.02
	Dist	0.04±0.01*	0.04±0.02 *	0.04±0.01	0.06±0.02	0.05±0.02	0.06±0.02
IRF (cm <sup>2</sup> /s)	Prox	30.0±34.9*	28.3±27.9 *	32.0±42.2*	71.8±71.1	44.9±36.0	92.4±83.6 †
	Prox-med	30.1±35.1*	27.6±27.1	32.9±43.0*	50.0±48.8	33.9±27.1	62.3±57.5 †
	Med-dist	27.2±33.6	25.1±28.5	29.6±39.3	30.9±34.0	21.5±20.3	38.1±40.3 †
	Dist	22.0±25.3	20.6±20.1	23.7±30.5	20.1±25.3	13.6±15.3	25.0±25.3 †
SFRR (%)	Prox	10.5±11.0	6.9±8.7	14.6±12.0†	13.6±10.9	8.7±8.6	17.3±11.0 †
	Prox-med	8.7±8.3	6.2±7.1	11.7±8.8†	11.2±9.3	6.9±6.6	14.4±9.8 †
	Med-dist	7.1±5.8	5.3±4.6	9.1±6.4†	8.2±7.0	5.6±5.7	10.2±7.4 †
	Dist	5.4±4.7	4.6±4.1	6.4±5.3	6.5±6.2	4.5±4.8	8.0±6.8 †
WSS <sub>mag,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.39±0.21	0.46±0.18	0.31±0.21†	0.39±0.17	0.40±0.15	0.37±0.18
	Prox-med	0.39±0.21	0.48±0.20	0.30±0.18†	0.41±0.20	0.45±0.21	0.37±0.19 †
	Med-dist	0.42±0.21	0.49±0.21	0.34±0.17†	0.44±0.25	0.50±0.27	0.39±0.23 †
	Dist	0.43±0.20	0.50±0.20	0.35±0.19†	0.47±0.22	0.50±0.22	0.45±0.22
WSS <sub>ax,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.31±0.19	0.38±0.18	0.22±0.18†	0.26±0.15	0.31±0.16	0.23±0.14 †
	Prox-med	0.31±0.20	0.40±0.20	0.21±0.15†	0.30±0.19	0.36±0.20	0.25±0.17 †
	Med-dist	0.34±0.20	0.42±0.21	0.26±0.16†	0.35±0.25	0.42±0.27	0.29±0.22
	Dist	0.37±0.20	0.43±0.20	0.29±0.18†	0.40±0.22	0.44±0.22	0.36±0.22
WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	Prox	0.05±0.07*	0.05±0.05	0.05±0.08*	0.11±0.10	0.08±0.06	0.13±0.12 †
	Prox-med	0.06±0.07*	0.06±0.06	0.06±0.08*	0.09±0.08	0.07±0.06	0.10±0.09
	Med-dist	0.06±0.07	0.06±0.08	0.05±0.07	0.06±0.07	0.05±0.05	0.07±0.08
	Dist	0.05±0.05	0.05±0.04	0.05±0.06	0.04±0.06	0.03±0.04	0.05±0.06

Tabla 17. Dinámica de flujo en el arco aórtico (corte proximal a distal) en pacientes bicúspide y controles tricúspides según la dilatación del arco. Se indica la diferencia estadística ( $p < 0.05$ ): \* comparando VAT vs VAB, † comparando dilatados vs no dilatados.

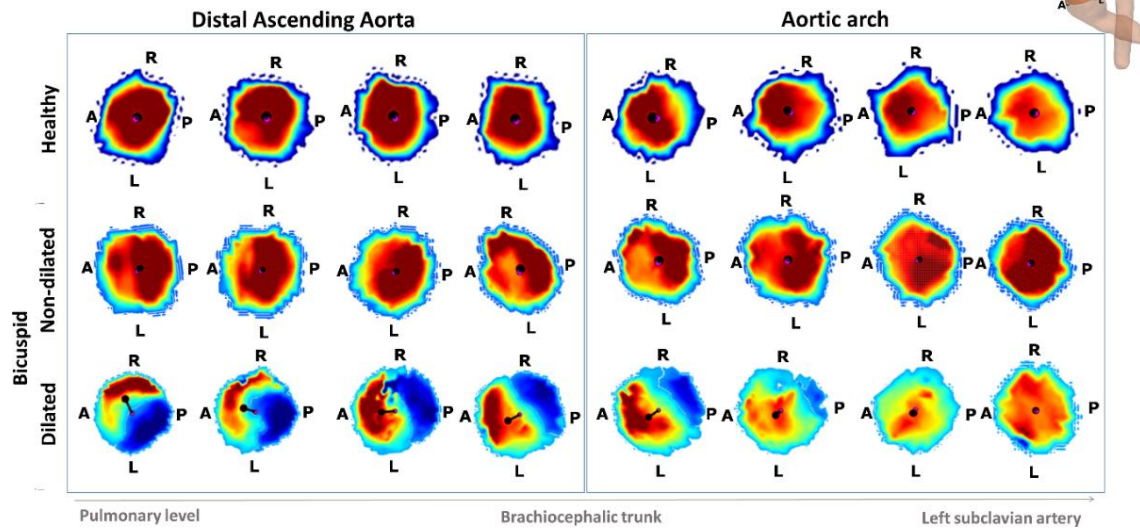


Figura 33. Desplazamiento del centro de velocidades en la aorta ascendente distal y el arco en un voluntario sano, un paciente VAB no dilatado y un paciente VAB dilatado. El desplazamiento es mayor en el paciente dilatado, extendiéndose al arco proximal.

El análisis regional del WSS permitió observar la presencia de un WSS axial reducido en los pacientes VAB con arco dilatado (Figura 34 a), mientras que el WSS circunferencial fue mayor en estos pacientes en la cara anterior de la aorta en el arco aórtico proximal-medio (Figura 34 b).

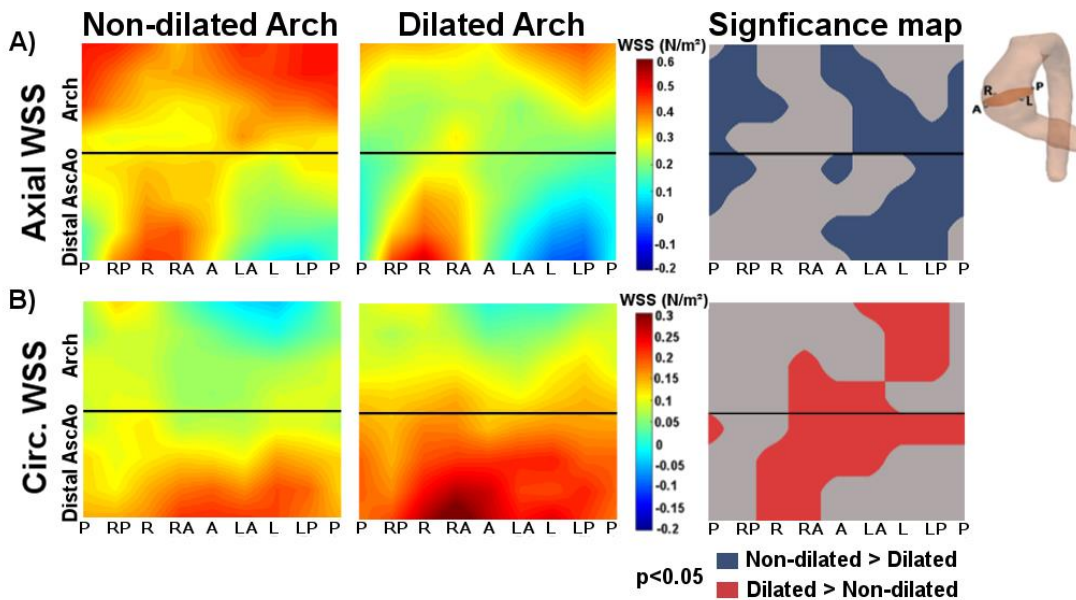


Figura 34. Mapas regionales de tensión de corte (WSS) y diferencia estadística ( $p < 0.05$ ) en los pacientes bicúspide según la dilatación del arco aórtico proximal. A) El WSS axial se encuentra localmente reducido en los pacientes VAB con arco dilatado. B) El WSS circunferencial es mayor en la cara anterior del arco proximal-medio en los pacientes VAB con arco dilatado.



Con objeto de analizar si las diferencias en la dinámica del flujo aórtico son consecuencia de la dilatación o, por el contrario, pueden ejercer un papel causal en la misma, se compararon los pacientes VAB con arco dilatado con un grupo control VAT con arco dilatado, ajustado en edad y tamaño aórtico (Tabla 17). Este análisis permitió observar que los pacientes VAB con arco dilatado comparados con los VAT dilatados presentan mayor desplazamiento normalizado ( $0.07\pm 0.03$  vs  $0.04\pm 0.01$ ,  $p<0.001$  proximal;  $0.07\pm 0.03$  vs  $0.05\pm 0.01$   $p<0.001$  medio) y flujo rotacional indicado tanto por el IRF ( $92.4\pm 83.6$  vs  $32.0\pm 42.2$   $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $p<0.001$  proximal;  $62.3\pm 57.5$  vs  $32.9\pm 43.0$   $\text{cm}^2/\text{s}$   $p<0.05$  medio) como por el  $\text{WSS}_{\text{circ,avg}}$  ( $0.13\pm 0.12$  vs  $0.05\pm 0.08$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p<0.001$  en arco proximal;  $0.10\pm 0.09$  vs  $0.06\pm 0.08$   $\text{N}/\text{m}^2$ ,  $p<0.05$  en arco medio). Además, los pacientes VAT con arco dilatado comparados con los voluntarios sanos (VAT con arco no dilatado) presentaron mayor SFRR y menor  $\text{WSS}_{\text{ax,avg}}$  a lo largo del arco aórtico, pero el desplazamiento normalizado y el IRF fueron similares (Tabla 17). Estos resultados indicarían que la excentricidad del flujo y el flujo rotacional más elevados en los pacientes con VAB son secundarios a la presencia de válvula bicúspide y no secundarios a la dilatación de la misma.

### 4.3.3 Determinantes de dilatación del arco aórtico

La Tabla 18 recoge los determinantes bivariados (no ajustados) y multivariados de dilatación del arco proximal en los pacientes con VAB.

	Determinantes bivariados (no ajustados) de la dilatación del arco	Determinantes multivariados (ajustados) de la dilatación del arco		
	p	Odds Ratio	95% CI	p
Fenotipo VAB (RN vs RL)	<0.001	5.0	1.3-18.9	0.019
Sexo (masculino)	0.007	6.1	1.9-19.3	0.002
ASC (m <sup>2</sup> )	<0.001			
HTA	0.114			
Dislipidemia	0.155			
EAO	0.108			
Ángulo del jet (°)	0.117			
Ln Displacement	0.013			
Ln IRF (cm <sup>2</sup> /s)	0.001	9.1	1.8-44.9	0.007
Ln WSS <sub>ax,avg</sub> (dyn/cm <sup>2</sup> )	0.002			
SFRR (%)	<0.001	1.1	1.1-1.2	0.001

Tabla 18. Resultados del análisis de regresión bivariado y multivariado entre las variables clínicas y de flujo y la dilatación del arco aórtico proximal en los pacientes con válvula aórtica bicúspide.

En el análisis bivariado (no ajustado), la dilatación se relacionó con las variables clínicas fenotipo bicúspide RN, sexo masculino y ASC, y con las variables de flujo desplazamiento normalizado y flujo rotacional en el plano (IRF) y retrógrado (SFRR) aumentados y WSS<sub>ax,avg</sub> disminuido. Al realizar el análisis multivariado, las variables relacionadas de forma independiente con la dilatación del arco proximal fueron el sexo masculino, el fenotipo RN-VAB, y el flujo rotacional IRF y SFRR.

Con el fin de eliminar las limitaciones de la dicotomización de la dilatación del arco, se realizó un análisis multivariado con las variables de flujo tomando el diámetro del arco proximal como variable continua. Este análisis confirmó la relación directa de los parámetros de flujo IRF ( $\beta=0.245$ ,  $p=0.002$ ) y SFRR ( $\beta=0.284$ ,  $p=0.004$ ) con la dilatación del arco, y la relación inversa del WSS<sub>ax,avg</sub> ( $\beta=-0.366$ ,  $p<0.001$ ).

#### 4.3.4 Distribución del flujo en la aorta torácica

La aortopatía bicúspide afecta fundamentalmente la aorta ascendente y el arco aórtico proximal (4), respetando los demás segmentos aórticos (169). Con objeto de estudiar por qué la dilatación involucra principalmente estos segmentos, se comparó la distribución de los parámetros de flujo a lo largo de toda la aorta torácica (aorta ascendente, arco y aorta descendente hasta nivel del diafragma) en los pacientes VAB con arco dilatado y no dilatado, y los voluntarios sanos (Figura 35).

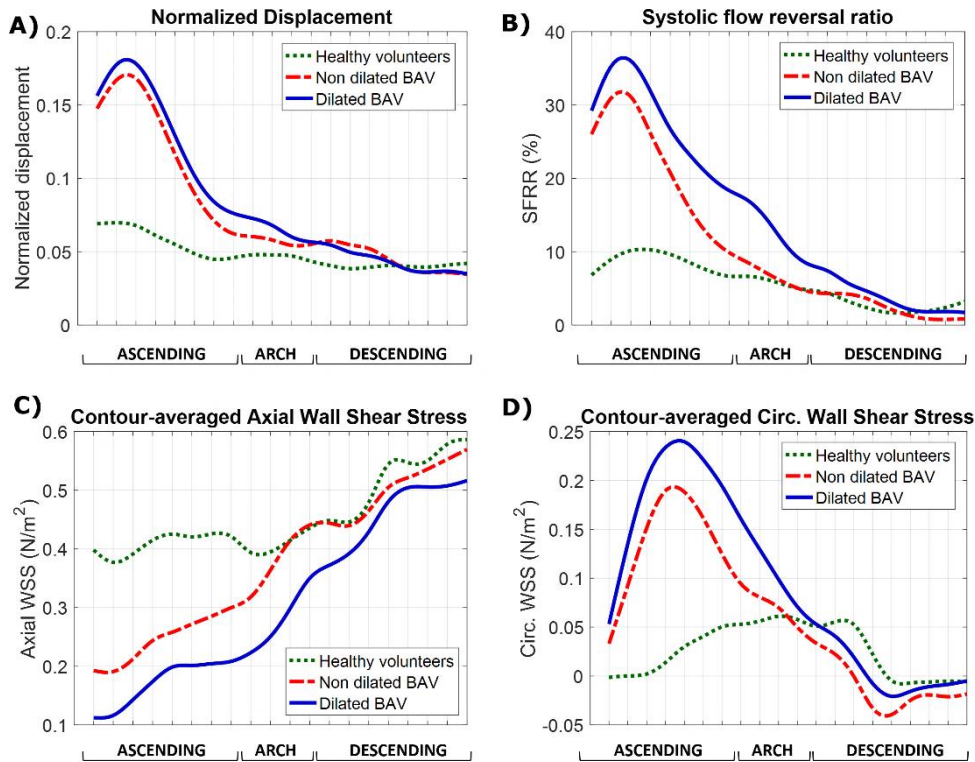


Figura 35. Valor medio de los parámetros de flujo a lo largo de la aorta torácica en los voluntarios sanos y en los pacientes con bicúspide según la dilatación del arco, mostrando diferencias en el flujo en aorta ascendente y arco proximal, y la convergencia de los parámetros desde el arco distal. A) Desplazamiento normalizado, B) Ratio de flujo retrógrado en sístole, C) Tensión de corte axial promedio. D) Tensión de corte circunferencial promedio.

Las diferencias en los parámetros de flujo entre los pacientes VAB y los voluntarios sanos, como muestra la Figura 35, afectaron a la aorta ascendente y al arco aórtico proximal-medio, convergiendo posteriormente en el arco medio-distal y la aorta descendente. Así, los pacientes VAB comparados con los voluntarios sanos presentaron en la aorta ascendente y el arco proximal-medio un flujo más excéntrico (Figura 35 a) y con mayor componente rotacional (Figura 35 b y Figura 35 d), que alcanzaron su máximo en la aorta ascendente media. Los voluntarios sanos presentaron, por su parte, un mayor WSS axial que los VAB, indicando un predominio del flujo en la dirección principal (Figura 35 c). A diferencia de los demás parámetros, el WSS axial aumentó a medida que avanzamos en la dirección del flujo (al distanciarse de la válvula aórtica).

Asimismo, los parámetros de flujo relacionados se mostraron particularmente elevados en los pacientes VAB dilatados, que presentaron mayor excentricidad del flujo (desplazamiento normalizado) (Figura 35 a), SFRR (Figura 35 b) y flujo rotacional

(Figura 35 d) en la aorta ascendente y el arco aórtico proximal-medio, pero menor WSS axial (Figura 35 c), tendiendo a igualarse en el arco distal y la aorta descendente.

Con objeto de evaluar si estas diferencias en la distribución de los parámetros son simplemente consecuencia de la dilatación, o bien podrían relacionarse con alteraciones particulares del flujo en los pacientes VAB dilatados y contribuir a su dilatación, representamos también el flujo en aorta torácica en los pacientes VAT dilatados, comparados con los VAT no dilatados (voluntarios sanos) y los VAB no dilatados (Figura 36). Los VAT dilatados presentaron flujo más excéntrico (Figura 36 a) y con mayor componente rotacional (Figura 36 d) que los voluntarios sanos en la aorta ascendente, pero no en el arco aórtico, y en todo caso marcadamente menor que en los VAB no dilatados. Sin embargo, la ratio de flujo retrógrado en sístole sí se mostró incrementada tanto en aorta ascendente como en el arco en los VAT dilatados comparados tanto con los voluntarios sanos como con los VAB no dilatados (Figura 36 b). El WSS axial fue también menor en los VAT dilatados que en los demás grupos (Figura 36 c).

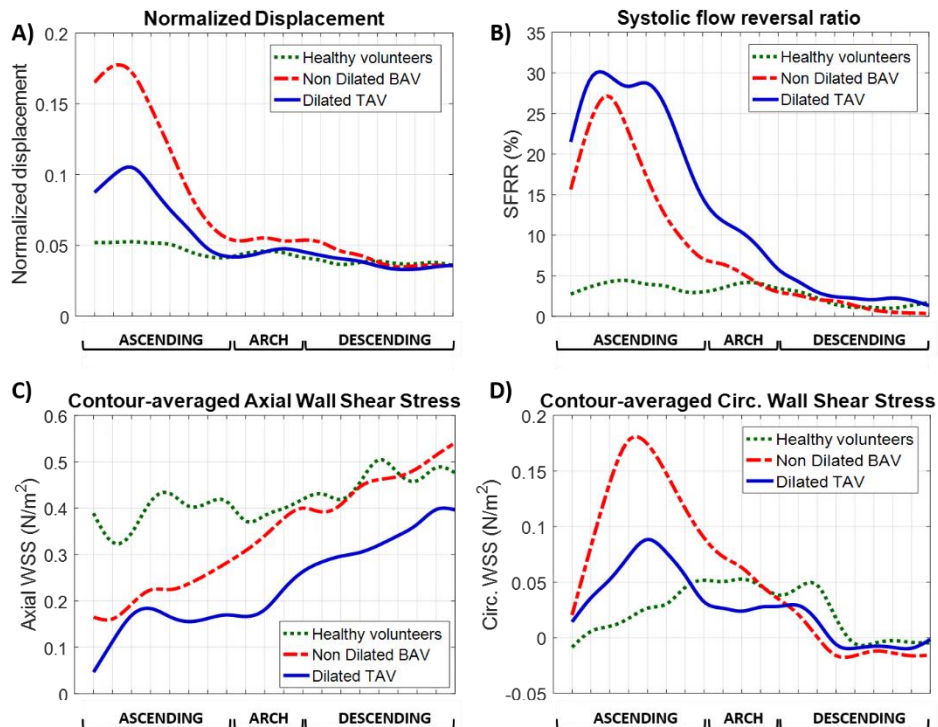


Figura 36. Valor medio de los parámetros de flujo a lo largo de la aorta torácica en los voluntarios sanos y en los grupos dilatados bicúspide y tricúspide. A) Desplazamiento normalizado, B) Ratio de flujo retrógrado en sístole, C) Tensión de corte axial promedio. D) Tensión de corte circunferencial promedio.

La distribución del WSS circunferencial nos permitió, de otra parte, observar un comportamiento distinto en los voluntarios sanos que en los VAB (Figura 35 d), ya que en los voluntarios sanos se manifestó un incremento del flujo rotacional en la aorta ascendente distal y el arco aórtico, mientras que en los VAB el máximo se alcanzó en la aorta ascendente media. Asimismo, el cambio de signo en el WSS circunferencial nos permitió constatar un cambio en el sentido del flujo rotacional, desde el sentido antihorario (IRF y  $WSS_{\text{circ,avg}}$  positivo) característico de la aorta ascendente y el arco aórtico, al sentido horario (IRF y  $WSS_{\text{circ,avg}}$  negativo) en la aorta descendente, tanto en los voluntarios sanos como en los VAB.

## **5. DISCUSIÓN**



En la presente tesis pretendemos elucidar, mediante el uso de la técnica de resonancia magnética 4D flow, las causas de la dilatación aórtica en los pacientes con válvula aórtica bicúspide. Para ello, hemos realizado dos análisis principales en una población bicúspide no afecta de valvulopatía aórtica severa:

- 1) Un análisis regional de la biomecánica aórtica en aorta ascendente y descendente, evaluando la velocidad de la onda de pulso (mediante CMR 4D flow) y la distensibilidad aórtica (mediante CMR cine 2D), así como el producto del grosor de pared por el módulo de Young (parámetro  $Eh$ ). En este análisis, la población VAB no dilatada y dilatada se ha comparado con grupos control trivalva sanos y dilatados y con pacientes con síndrome de Marfan. El resultado nos permite evaluar si existen en los pacientes bicúspide alteraciones biomecánicas intrínsecas similares a los Marfan, que puedan justificar la dilatación aórtica o, por el contrario, presentan una biomecánica similar a los trivalva.
- 2) Un análisis detallado del flujo aórtico y de la tensión de corte, diferenciando sus componentes axial y circunferencial, en la aorta ascendente y el arco aórtico, y de su relación con la dilatación y los distintos morfotipos de dilatación de la aorta ascendente (raíz o ascendente) y con la dilatación del arco aórtico proximal. En este análisis, se ha comparado la población bicúspide con controles tricúspide.

Los resultados obtenidos en estos análisis se discuten a continuación.



## 5.1 Dilatación de la aorta ascendente y el arco proximal

### 5.1.1 Definición de la dilatación aórtica

En la definición de la dilatación, se han seguido metodologías distintas en la aorta ascendente y el arco aórtico. Si bien esto puede suponer una limitación metodológica hemos preferido utilizar la clasificación de Della Corte et al. (39), junto con el z-score (163), para definir el morfotipo de dilatación aórtica por su simplicidad y probada capacidad pronóstica (18). Esta clasificación no contempla, no obstante, la dilatación del arco aórtico proximal que puede presentarse en algunos pacientes VAB (4).

La definición de la dilatación precisa conocer los valores de normalidad del diámetro aórtico. Distintos estudios han proporcionado los valores normales de diámetro aórtico en la aorta torácica y la aorta abdominal (170), pero sólo unos pocos estudios han incluido valores de referencia en el arco aórtico (166,171–173). De otra parte, no todos los estudios diferencian el diámetro aórtico por sexo o indexan por el tamaño corporal (peso, altura o superficie corporal), pese a la demostrada relación de estas variables con el diámetro (171,172).

Con objeto de considerar la dependencia del diámetro con el sexo o el tamaño corporal, diferentes estudios han proporcionado los valores de normalidad indexados por área de superficie corporal para hombres y mujeres en distintos rangos de edad (172,174) (Figura 37 a). Si bien la indexación por área de superficie corporal puede ser una simplificación válida (174), su aplicación puede no ser adecuada en pacientes con sobrepeso (108). Para evitar este problema, se ha propuesto indexar únicamente por altura, alternativa cuya validez se ha probado en niños (175). Más recientemente, el z-score (definido como el número de desviaciones estándar por debajo o por encima del diámetro medio normal) ha sido propuesto como un método útil en la definición de la dilatación aórtica (108), que permite evaluar el crecimiento aórtico en los pacientes considerando conjuntamente la dependencia del diámetro con el sexo, la edad y el tamaño corporal (164) (Figura 37 b).

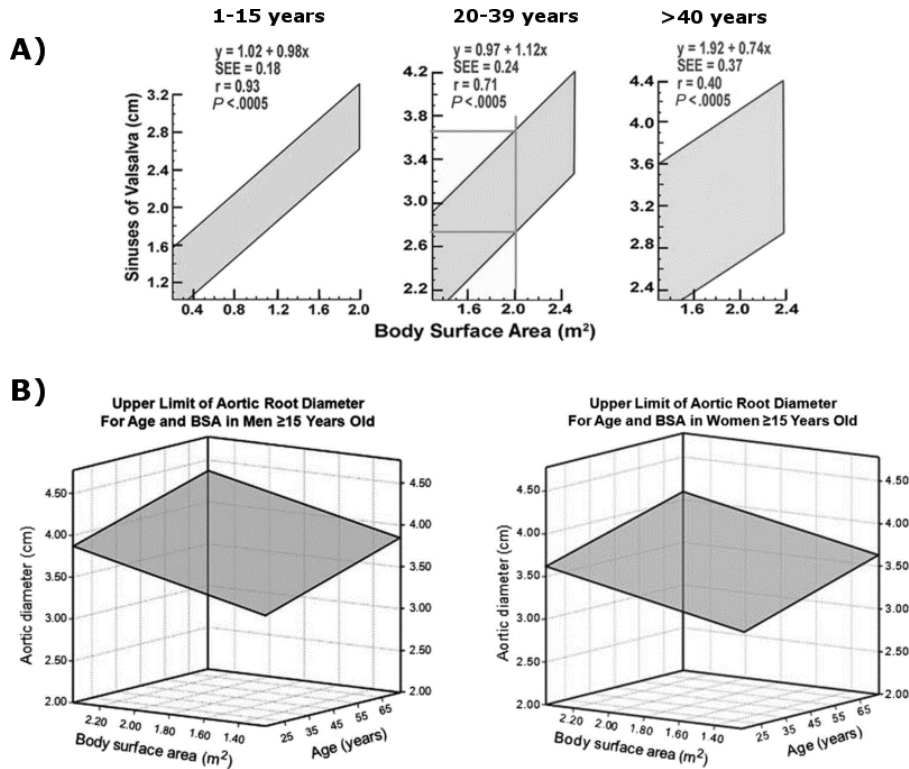


Figura 37. Distintas metodologías para la indexación de los diámetros aórticos. A) Diámetro de la raíz aórtica con relación al área de superficie corporal en sujetos normales para distintos rangos de edad. Se considera normal la variación de 2 desviaciones estándar respecto al diámetro medio. Imagen adaptada de Roman et al. (174). B) Z-score. Superficie mostrando el diámetro normal máximo (2 desviaciones estándar sobre la media) en hombres (izquierda) y mujeres (derecha) en función de su edad y superficie corporal. Imagen adaptada de Devereux et al. (164).

Dado que el z-score se encuentra disponible para la raíz aórtica y la aorta ascendente (163), hemos utilizado este método para evaluar la dilatación a estos niveles. En la definición del morfotipo aórtico en la población bicúspide y tricúspide, utilizamos el z-score obtenido por Campens et al. (163) basándose en una amplia población de referencia (n=849) evaluada mediante ecocardiografía transtorácica, ya que se encuentra definido tanto en el seno de Valsalva como el a aorta ascendente. En los pacientes con síndrome de Marfan, en los que la dilatación afecta a la raíz aórtica, utilizamos una formulación más precisa del z-score a este nivel, basada en un estudio de mayor población (n=1207) realizado por Devereux et al. (164) que, sin embargo, no define el z-score a nivel de la aorta ascendente. El uso de distintos z-score para definir la dilatación en el seno de Valsalva podría suponer una limitación metodológica, no obstante, las diferencias entre ambas formulaciones a este nivel son mínimas (163).

En el caso del arco aórtico, los estudios que proporcionan valores de referencia son escasos, tanto en población pediátrica (173) como en adultos (166,171,172). Los valores proporcionados en estos estudios utilizan distintas referencias anatómicas y

técnicas de imagen. En consecuencia, no existe una definición consensuada de la dilatación del arco aórtico y con frecuencia se utilizan valores de corte predefinidos (30 o 40 mm) (29,92). En nuestro trabajo hemos utilizado un umbral de diámetro en arco aórtico dependiente de la edad, definido a partir de la fórmula de regresión en el arco proximal (nivel del tronco braquiocefálico) del estudio de Hager et al. (166):

$$\text{Diámetro arco proximal (cm)} = (0.0136 * \text{edad (años)} + 2.26) * 10.$$

Como vemos, esta fórmula considera la dependencia del diámetro con la edad, pero obvia la dependencia con el área de superficie corporal o el sexo reportada en otros estudios (171,172). Además, dado que el estudio no acompaña las fórmulas de regresión con la desviación estándar asociada a la edad, hemos definido como dilatado el arco en cada paciente cuando el diámetro medido ha sido superior al normal. Pese a las limitaciones, el estudio de Hager et al. (166) es a nuestro conocimiento el único que, al basarse en TC, nos permite obtener un diámetro de referencia en el arco proximal, dependiente de la edad. Consideramos que esta aproximación es superior al uso de un umbral de corte predefinido.

### 5.1.2 Prevalencia de la dilatación

Un 77.9% de los pacientes VAB presentaron dilatación en la aorta ascendente (raíz y/o AoAsc dilatada), en línea con estudios anteriores (4,18). La proporción de cada morfotipo aórtico (22.1% no dilatado, 10.2% raíz o 67.6% ascendente) fue similar a la reportada por Della Corte et al. (26% no dilatado, 14% raíz o 60% ascendente) (18). Del mismo modo que en estudios anteriores, nuestro estudio ha demostrado que los pacientes con fenotipo RN respetan la raíz aórtica afectando en mayor proporción la aorta ascendente y el arco aórtico. Nuestro estudio confirmó que el fenotipo RN protege la dilatación de la raíz (3.1% RN-VAB vs 12.2% RL-VAB dilataron la raíz), como han reportado estudios anteriores (4,6,8).

Por su parte, la dilatación del arco aórtico proximal afectó al 56.8% de los pacientes VAB. La prevalencia en la dilatación del arco reportada en otros estudios es variable, afectando a un 23.4%-73% de la población VAB general (29,53), con una prevalencia del 7-13% de los pacientes RL-VAB y del 34-40.5% de los pacientes RN-VAB (18,29,92). El uso de diferentes técnicas de imagen (ecocardiografía, TC o angiografía

de 4D flow) y de valores de corte predefinidos en estos estudios podría explicar esta variabilidad. Nuestro estudio, no obstante, está en línea con los estudios anteriores en la mayor prevalencia de la dilatación del arco aórtico reportada para los pacientes con fenotipo RN (86% RN vs 47% RL dilatados) (29,52,53).

## **5.2 Biomecánica aórtica y dilatación en los pacientes con válvula aórtica bicúspide**

Nuestros resultados mostraron que los VAB no dilatados y los voluntarios sanos presentan una rigidez aórtica similar (una vez ajustada por edad, área de superficie corporal, presión arterial diastólica y diámetro local), mientras que la rigidez es mucho mayor en los pacientes con SM no dilatados. La comparación de los grupos dilatados obtuvo resultados similares, con una rigidez aórtica comparable en los VAB y los VAT, pero mayor en los pacientes con SM dilatados. Asimismo, los pacientes VAB dilatados comparados con los no dilatados presentaron menor VOP en la aorta ascendente y mayor en la descendente. Al comparar los VAT dilatados con los no dilatados el resultado fue análogo.

### **5.2.1 Análisis regional de la biomecánica aórtica**

La aortopatía bicúspide afecta principalmente a la aorta ascendente, manifestando distintos morfotipos de dilatación en función del fenotipo de fusión (4). Por ello, un análisis global de la biomecánica de la aorta torácica como el realizado mediante CRM 2D (94,155) o limitado a la VOP carótido-femoral (115,116) puede resultar inadecuado.

Hasta la fecha, sin embargo, el estudio de las propiedades biomecánicas específicas de la aorta ascendente se ha visto limitado por razones técnicas. Únicamente un estudio previo basado en CMR cine 2D ha evaluado la VOP limitándose propiamente a la aorta ascendente, en pacientes con síndrome de Marfan y voluntarios sanos (176). En otros estudios basados en CRM 2D, el cálculo de la VOP ha incluido el arco aórtico (Figura 38, VOP entre los cortes 1 y 2) (94,155), promediando posibles diferencias regionales entre la aorta ascendente y la descendente. Por su parte, la VOP carótido-femoral se relaciona con la VOP en aorta descendente (177) pero no incluye información de la ascendente (98) y no puede considerarse un buen estimador de la VOP de toda la aorta torácica, al estar limitada por el fenómeno de amplificación de la onda de pulso (101,103).

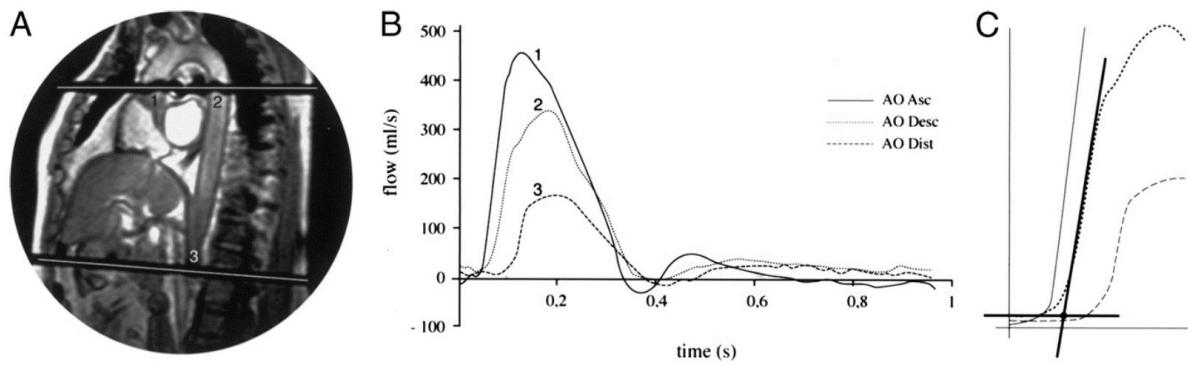


Figura 38. Obtención de la velocidad de onda de pulso en el arco aórtico y la aorta descendente. (A) Localización de los cortes de CRM 2D utilizados en la obtención de la VOP: aorta ascendente (1), aorta descendente proximal (2), y aorta distal (3). (B) Curvas de flujo en cada corte, utilizadas para determinar el tiempo de tránsito del frente de onda entre las localizaciones. (C) Ejemplo de la determinación del instante de llegada del frente de onda en la aorta descendente proximal. La distancia entre las localizaciones y el tiempo de tránsito entre las mismas se utiliza para determinar la VOP. Imagen adaptada de Grotenhuis et al. (155)

El análisis regional de la biomecánica aórtica (diferenciando aorta ascendente y descendente) abordado en la presente tesis puede resultar especialmente importante en los pacientes con VAB, dado que la naturaleza local de la dilatación y la distribución asimétrica del WSS en la pared aórtica de estos pacientes puede afectar sus características biomecánicas locales. Si bien la CRM 4D flow posibilita este tipo de análisis, su uso en la determinación de la VOP se ha limitado hasta la fecha a unos pocos estudios de viabilidad y validación (150,151). Nuestro estudio es, por tanto, el primero en realizar un análisis de la biomecánica regional en pacientes VAB mediante CRM 4D flow. Aunque la CRM 2D con secuencias de contraste de fase presenta una mayor resolución temporal que la CRM 4D flow, la técnica 4D flow permite una evaluación de la VOP continua en el espacio (98) gracias al análisis de la forma de onda en numerosos planos (100 en nuestro caso, frente a sólo 2/3 planos en la CRM 2D).

### 5.2.2 Biomecánica aórtica en pacientes bicúspide, trivalva y síndrome de Marfan

Distintos estudios han abordado las propiedades biomecánicas en pacientes con VAB, con diferentes resultados. Los únicos dos estudios que evalúan la biomecánica aórtica en VAB mediante CRM cine 2D (incluyendo el arco aórtico, Figura 38) reportan resultados opuestos (94,155). En línea con nuestros resultados, en el estudio de Bissel et al. (94), que incluyó un número considerable de pacientes VAB, la VOP no mostró

diferencias entre los pacientes con VAB y los voluntarios sanos. Sin embargo, otro estudio con menor población reportó una VOP mayor en los pacientes con VAB que en los voluntarios sanos (155) (Tabla 19). De otra parte, nuestros resultados están en línea con otros dos estudios basados en CRM cine 2D que han reportado que la VOP aórtica es mayor en los pacientes con SM que en los VAT (no afectados de SM) (176,178).

		Voluntarios sanos	VAB
Bissell et al.	N	47	95
	VOP arco (m/s)	4.7	4.5
Grotenhuis et al.	N	20	20
	VOP arco (m/s)	4.5	5.6 *

Tabla 19. Velocidad de onda de pulso media (m/s) incluyendo arco aórtico en voluntarios sanos y pacientes con válvula aórtica bicúspide en los estudios de Bissell et al. (94) y Grotenhuis et al. (155). \* indica diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ).

Otros estudios han evaluado la biomecánica aórtica en los pacientes con VAB utilizando la VOP carótido-femoral (115,116)(179,180). Estos estudios han reportado una VOP carótido-femoral similar en los VAB no dilatados y en los controles trivalva (115), y mayor en los VAB dilatados (115,116) y en los pacientes con SM (179,180), confirmando nuestros resultados en aorta descendente.

La distensibilidad aórtica, por su parte, fue menor en los pacientes con VAB que en los VAT, tanto en aorta ascendente como en descendente. Aunque este resultado ha sido reportado en estudios anteriores (181–183), nuestro trabajo muestra que las diferencias desaparecen al ajustar la comparación por diámetro y edad. La dependencia de la DA con el diámetro aórtico ha sido previamente reportada (47), indicando la importancia de este ajuste. De otra parte, la DA fue mayor en los VAB no dilatados que en los dilatados, y en los VAT no dilatados comparados con los dilatados, como han reportado estudios ecocardiográficos anteriores (47,181). Este resultado indica que la menor DA encontrada en los pacientes con dilatación puede deberse al mayor diámetro aórtico, y no a anomalías intrínsecas en la pared de los VAB (47). Además, nuestro estudio confirma la menor DA en los pacientes con SM (107,179).

Tanto la VOP como la DA evalúan las propiedades biomecánicas considerando la aorta como estructura hueca (hollow structure) (103) y son dependientes del tamaño aórtico (47). Para evaluar las propiedades biomecánicas específicamente de la pared aórtica,

excluyendo la dependencia con el diámetro, introducimos el cálculo del Eh. Este parámetro, que se define como el producto del módulo elástico por el grosor de la pared, obtuvo valores similares en los pacientes con VAB y VAT, confirmando la ausencia de diferencias biomecánicas entre ambos grupos reportada por la VOP y la DA. El resultado está en línea con un estudio previo que, mediante ensayo mecánico biaxial en condiciones fisiológicas sobre muestras de tejido aórtico, no encontró diferencias en el módulo elástico circunferencial entre pacientes VAB y voluntarios sanos (105) (Tabla 7).

Asimismo, nuestros resultados confirman que la rigidez aórtica aumenta en los segmentos distales de la aorta torácica (mayor VOP en la aorta descendente que en la ascendente), como han reportado en otros estudios (176,184).

### **Relación entre la rigidez aórtica y el fenotipo bicúspide**

Los diferentes fenotipos de fusión VAB no presentaron diferencias en la rigidez aórtica en la aorta ascendente ni en la descendente. Aunque un estudio anterior ha reportado una menor distensibilidad en el fenotipo RL-VAB (50), esta se ha limitado a la raíz aórtica y no ha sido ajustada por las diferencias en el diámetro aórtico entre los grupos a este nivel. Otros estudios previos basados en histología (185), imagen (182) y tonometría (94,116) confirman un comportamiento biomecánico similar en los diferentes fenotipos VAB. Este resultado apoyaría que los diferentes morfotipos de dilatación manifestados en los distintos fenotipos de fusión VAB (4) se relacionarían con un diferente comportamiento del flujo en los fenotipos, y no con alteraciones biomecánicas intrínsecas en la pared aórtica. Tampoco se encontraron diferencias biomecánicas entre ambos sexos, como se ha reportado con anterioridad (184).

### **5.2.3 Parámetros biomecánicos asociados con la dilatación de la aorta ascendente**

En el análisis multivariado, la VOP se relacionó de forma independiente con la dilatación de la aorta ascendente. Sin embargo, esta relación no se obtuvo para la DA. La VOP presenta ciertas ventajas sobre la DA que pueden justificar este resultado. Entre ellas, destaca que la estimación de la VOP es una medida física, cuya obtención no depende de asunciones geométricas ni mecánicas (101) ni de la disponibilidad de



la presión local, cuya obtención supone una limitación metodológica ineludible en la obtención de la DA (98,101). En nuestros resultados, la DA mostró mayor sensibilidad a los factores de confusión como la edad, el diámetro aórtico y la presión arterial diastólica.

### **Propiedades biomecánicas de la aorta según el grado de dilatación**

En los pacientes con VAB, la DA en la aorta ascendente presentó valores similares en presencia de dilatación leve, con un aumento progresivo de la rigidez a diámetros mayores. La VOP, por su parte, presentó un comportamiento bifásico, caracterizado por una reducción gradual de la rigidez en los primeros grados de dilatación, seguida de un pronunciado aumento de la rigidez en los grados más severos (en torno a los 50 mm) (Tabla 8 y Figura 20). El parámetro Eh presentó un comportamiento análogo confirmando la tendencia observada en la VOP (Figura 21). Un estudio previo ha encontrado una tendencia bifásica similar en población VAT (181), reportando que el módulo elástico es menor en sujetos VAT con aorta ligeramente dilatada que en los controles, pero crece fuertemente a diámetros mayores.

Especulamos que este cambio en la rigidez de la AoAsc de los pacientes VAB al aumentar el diámetro aórtico puede relacionarse con un cambio en el componente que determina de forma predominante la elasticidad aórtica (elastinas o colágeno). Así, a diámetros bajos la resistencia mecánica de la pared se deteriora progresivamente, como hemos mostrado por primera vez en esta tesis para los pacientes VAB, debido al daño acumulativo en la matriz extracelular a consecuencia de la apoptosis de las células de músculo liso y la fragmentación de las fibras elásticas (185). La progresiva fragmentación de las fibras elásticas y el aumento de la tensión por efecto de la dilatación (Ley de Laplace) hace que, a diámetros mayores, las fibras de colágeno dominen sobre la elastina (186). En consecuencia, se produce un aumento exponencial de la rigidez aórtica, dada la mayor rigidez del colágeno sobre la elastina.

Las tendencias observadas en los distintos parámetros biomecánicos pueden tener importantes implicaciones en su uso clínico como biomarcadores no invasivos de rigidez aórtica. En primer lugar, la dependencia de la DA con el diámetro (47) y la reducción de la rigidez de la pared en los primeros grados de dilatación que manifiestan la VOP y el Eh, hacen que estos parámetros pueda ser inadecuados en la

monitorización de pacientes con dilatación leve. Sin embargo, la tendencia bifásica observada en la VOP en aorta ascendente puede facilitar el uso de este parámetro en la monitorización clínica de los pacientes, al permitir identificar un umbral de cambio del comportamiento biomecánico. Así, la VOP podría complementar la información proporcionada por el diámetro aórtico en el seguimiento de los pacientes, de modo que un paciente con aorta dilatada y en el que se inicia a observar un incremento en la VOP podría presentar un mayor riesgo de eventos. En cualquier caso, es necesario conducir estudios longitudinales para evaluar la explotación de esta tendencia como marcador temprano de la progresión del aneurisma en VAB. Asimismo, nuestros resultados indican que la VOP regional es una herramienta eficaz para la evaluación clínica de los aneurismas y puede constituirse en un nuevo marcador que, sumado al diámetro aórtico, permita la identificación de cambios tempranos y localizados de la condición aórtica.

La importancia de nuestros resultados radica en que muestran que los pacientes con VAB y con SM presentan propiedades biomecánicas diferentes (con una rigidez aórtica mucho mayor en los SM), y que la aorta de los pacientes VAB no presenta un deterioro mecánico intrínseco, sino que es similar a los sujetos con VAT. Por tanto, estos resultados indican que en ausencia de factores de riesgo adicionales, los pacientes con VAB no se beneficiarían de un manejo clínico diferente al de la población VAT, como sugieren las guías actuales sobre el tratamiento de las enfermedades aórticas (170). Además, nuestros resultados subrayan la importancia de considerar la edad, el diámetro y la presión arterial como factores de confusión al analizar las propiedades biomecánicas.

### **5.3 Dinámica del flujo y dilatación aórtica en bicúspide**

Nuestro estudio es el primero en utilizar mapas regionales de WSS vectorial y la casi totalidad de los descriptores de flujo empleados en otros estudios, evaluados mediante CRM 4D flow, para obtener los principales determinantes de flujo en los distintos morfotipos de dilatación de la aorta ascendente y en la dilatación del arco aórtico proximal en una extensa población VAB comparada con controles trivalva. Asimismo, analizamos la distribución de los distintos parámetros de flujo a lo largo de la aorta torácica para investigar porqué la dilatación afecta principalmente a la AoAsc y al arco proximal en estos pacientes, respetando el arco distal y la aorta descendente. Con objeto de evitar cambios en la dinámica del flujo o en el WSS secundarios a la valvulopatía aórtica (94), sólo se incluyeron pacientes con valvulopatía no severa. Asimismo, en el análisis del flujo aórtico en la aorta ascendente el diámetro aórtico máximo se restringió a 50 mm para limitar las alteraciones secundarias a la dilatación (187).

Distintos estudios han abordado el análisis del flujo aórtico en VAB explorando las diferencias con los sujetos trivalva (93,142,143) o las diferencias entre los diferentes fenotipos VAB (92,94), incluyendo generalmente un número muy limitado de pacientes (92,93,142,143). Además, la relación de las alteraciones en el flujo con los distintos morfotipos aórticos que se manifiestan en la VAB ha sido poco estudiada (92) y, si bien estas alteraciones se han relacionado con la dilatación de la AoAsc (92,94,130,188), su papel en la dilatación del arco aórtico que manifiestan algunos VAB no ha sido abordado (4). Es de gran interés determinar las características del flujo asociadas con la dilatación de la AoAsc y del arco aórtico en la población VAB, dado que la dilatación y los cambios estructurales en la pared aórtica se relacionan con eventos clínicos independientemente del fenotipo valvular (12,60).

### 5.3.1 Dinámica del flujo aórtico

#### Parámetros de flujo

##### *Aorta ascendente*

Como han reportado estudios anteriores, nuestros resultados muestran que los pacientes con VAB presentan una velocidad transvalvular aórtica más elevada que los VAT (34), así como un jet de salida excéntrico (127). En nuestro estudio, observamos que la excentricidad del flujo en los pacientes con VAB comparados con los VAT es también mayor a nivel medio y distal de la AoAsc (Tabla 11). Sin embargo, al comparar los pacientes VAB según el fenotipo de fusión la excentricidad del jet (ángulo o desplazamiento normalizado, Figura 12) mostró diferencias únicamente en la AoAsc proximal (Tabla 11), con un mayor ángulo del jet en el fenotipo RN y un mayor desplazamiento en el fenotipo RL, como ya reportaron Mahadevia et al. (92). Por su parte, los VAB con morfotipo aórtico dilatado, particularmente con morfotipo ascendente presentaron un flujo más excéntrico que los no dilatados tanto a nivel proximal y medio de la AoAsc, indicando la contribución de la excentricidad en la dilatación aórtica (92).

En línea con Mahadevia et al. (92), observamos una dirección del jet en la AoAsc proximal diferente según el fenotipo VAB, principalmente anterior/anterior-derecha en los pacientes con fenotipo RL (Figura 39 a) y posterior en los pacientes RN (Figura 39 b). En nuestro estudio, el análisis de los patrones de flujo a distintos niveles aórticos nos permitió observar una progresión del flujo distinta en la AoAsc en cada fenotipo VAB: mientras que en los pacientes con fenotipo RL la dirección del flujo se mantiene anterior en toda la AoAsc, en los pacientes con fenotipo RN la variabilidad es mayor, con un jet se desplaza en sentido antihorario alcanzando la pared anterior-derecha a nivel medio/distal de la AoAsc (Figura 22 y Figura 23). Este comportamiento del flujo en los pacientes con fenotipo RN-VAB, que puede relacionarse con la helicidad del flujo, no ha sido reportado con anterioridad.

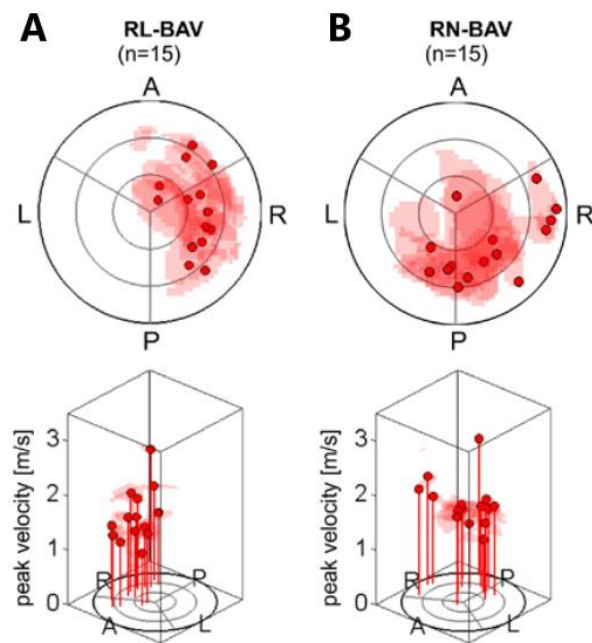


Figura 39. Desplazamiento del flujo en pacientes con válvula aórtica bicúspide a nivel de la unión sinotubular, mostrando un flujo excéntrico más anterior en los pacientes con fenotipo RL (A) y posterior en los pacientes con fenotipo RN (B). Imagen adaptada de Mahadevia et al. (92).

Tanto los VAB como los VAT mostraron un flujo helicoidal principalmente en sentido antihorario en la AoAsc, como han reportado estudios anteriores (94,117). El flujo rotacional horario se encontró en sólo un 2% de los pacientes con VAB. Dado que en nuestra población VAB el diámetro máximo se ha limitado a 50 mm y se ha excluido la valvulopatía aórtica severa, la ausencia de flujo con rotación horaria podría indicar que este se relaciona con una mayor severidad en la valvulopatía aórtica o en la dilatación. De hecho, en el estudio de Bissell et al. (94) los pacientes con flujo helicoidal en sentido horario (left-handed) presentaron mayores diámetros aórticos (Figura 40).

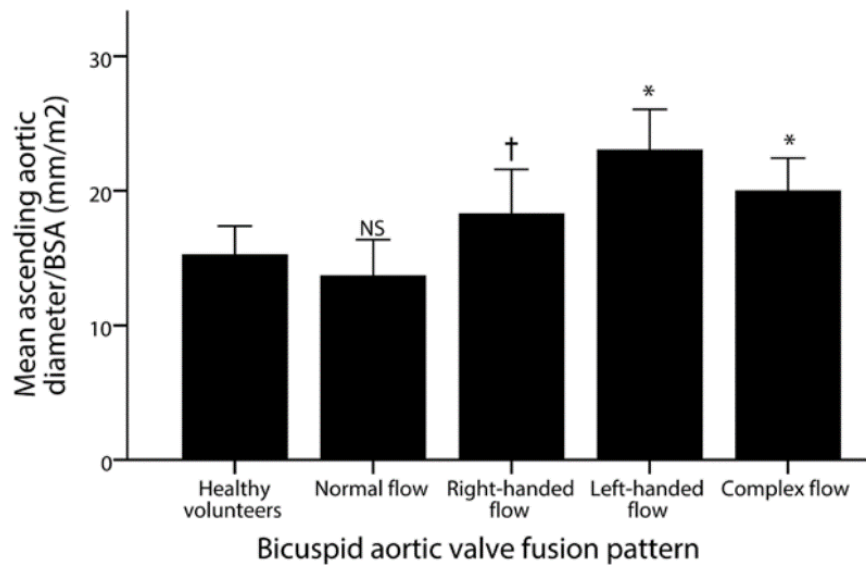


Figura 40. Diámetro aórtico en voluntarios sanos y en población VAB diferenciada según las características del flujo. El infrecuente flujo helicoidal en sentido horario (left-handed flow) se relaciona con un mayor diámetro aórtico. Se indica la comparación estadística del diámetro con los voluntarios sanos: \* si  $p < 0.05$ , si †  $p < 0.001$ . Imagen adaptada de Bissell et al. (94).

El incremento del flujo rotacional en los pacientes con VAB comparados con los VAT se presentó incluso en ausencia de dilatación, como se reportan otros estudios (94,142) (Figura 41), y se mostró particularmente incrementado en el fenotipo RN (94) a todos los niveles de la aorta ascendente. La presencia de un flujo rotacional aumentado en los VAB incluso en ausencia de dilatación indica que esta característica del flujo no es consecuencia de la dilatación, sino que se asocia a la VAB y podría contribuir en el desarrollo de la dilatación. De hecho, estudios anteriores han sugerido el papel potencial del flujo rotacional como marcador de riesgo independiente del diámetro (94,142), pero no han llegado a estudiar su relación con la dilatación y con los diferentes morfotipos aórticos. En nuestro estudio observamos que el flujo rotacional es mayor en los pacientes VAB que presentan morfotipo aórtico ascendente.

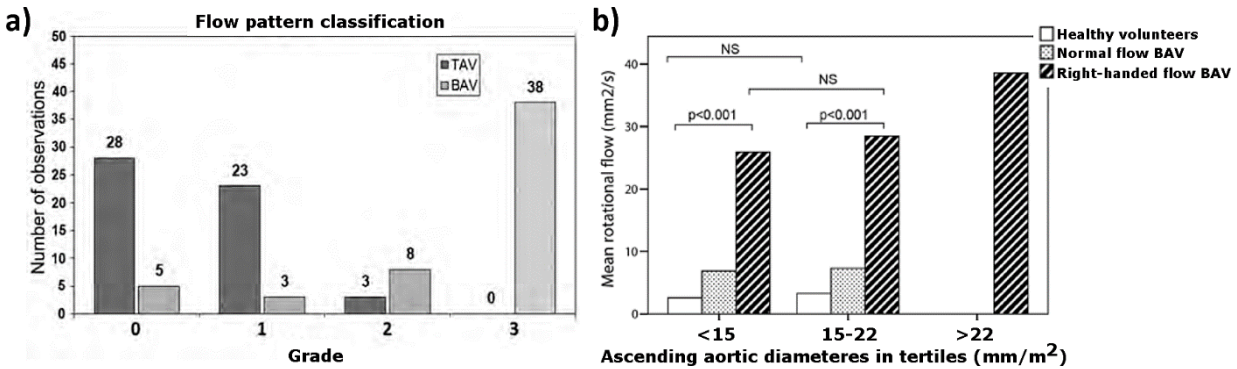


Figura 41. Flujo rotacional en pacientes con válvula aórtica bicúspide y voluntarios sanos. Los resultados de a) Meierhofer et al. (142), siguiendo una gradación visual de la helicidad (0 ausente-3 máxima helicidad), y b) Bissell et al. (94), que utiliza el in-plane rotational flow, muestran que incluso en ausencia de dilatación los pacientes con VAB presentan mayor helicidad que los trivalva. Imagen adaptada de Meirhofer et al. (142) y Bissell et al. (94).

Las alteraciones en el flujo en VAB se traducen, asimismo, en la presencia de un flujo retrógrado sistólico (medida por el SFRR), que ha sido previamente reportado en pacientes con aorta dilatada (126,187,189). El SFRR no mostró diferencias entre los fenotipos VAB, pero sí se diferenció en los distintos morfotipos de dilatación. En concreto nuestros resultados mostraron la asociación del SFRR con el morfotipo ascendente en VAB, mientras que el morfotipo raíz presentó valores comparables al morfotipo no dilatado. Sugerimos que un incremento el SFRR puede inducir un incremento asimétrico del WSS, así como variaciones direccionales en el mismo contribuyendo a la dilatación aórtica (85). Si bien este flujo retrógrado en sístole puede ser consecuencia de la dilatación (161), también los VAB no dilatados presentaron valores más elevados que los controles trivalva. Este hallazgo sugiere que el flujo retrógrado podría ejercer un papel causal en la dilatación aórtica, al tiempo que crece con la misma.

De otra parte, la presencia del rafe no afectó a la dinámica del flujo en la aorta ascendente, indicando que el rafe ejerce un efecto de tracción a nivel valvular afectando así la degeneración de la válvula (9), pero con poco impacto sobre el flujo aórtico y por tanto sobre la dilatación aórtica.

### Arco aórtico

Nuestro estudio es el primero en abordar un análisis detallado del flujo en el arco aórtico, comparando los fenotipos VAB y en relación con la dilatación local. El análisis del flujo en el arco mostró la continuidad del flujo helicoidal en sentido antihorario tanto en los VAT como en los VAB, como han mostrado otros estudios (117,147). Este flujo

rotacional es especialmente elevado en los pacientes VAB comparados con los VAT, sumado a un flujo más excéntrico (mayor desplazamiento normalizado) en el arco medio y proximal. Observamos, asimismo, que el flujo rotacional en el arco es mayor en los VAB con fenotipo RN, coincidiendo con la mayor prevalencia de dilatación en estos pacientes. Sin embargo, las diferencias en el desplazamiento del flujo entre los fenotipos VAB desaparecen en el arco proximal, indicando que ambos fenotipos VAB presentan un perfil de velocidad similar a este nivel. Estos resultados indican que el incremento en el desplazamiento del flujo y, particularmente, en el flujo rotacional podría relacionarse no sólo con la dilatación en la aorta ascendente, sino también en el arco proximal.

### Tensión de corte regional (WSS)

#### *Aorta ascendente*

En el análisis del WSS, nuestros resultados confirmaron estudios previos que muestran una magnitud de WSS similar en los pacientes con VAB y en los controles VAT (92,142). Sin embargo, como han demostrado otros estudios (94,142), el análisis del WSS vectorial en sus componentes axial y circunferencial sí permite identificar diferencias. La presencia de un flujo aórtico complejo, como sucede en los pacientes con VAB, induce una tensión de corte en la dirección de la circunferencia aórtica (componente circunferencial del WSS), además de la tensión de corte en la dirección principal del flujo (componente axial del WSS) (Figura 42).

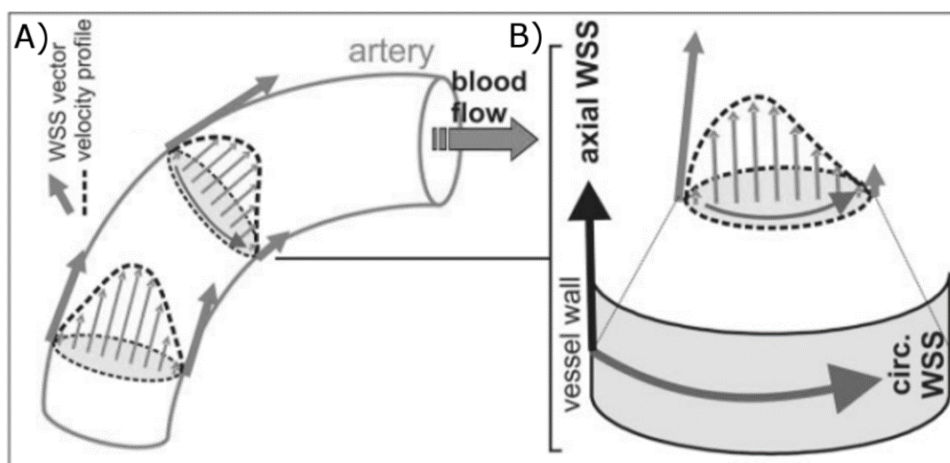


Figura 42. Representación de la tensión de corte (wall shear stress, WSS) en la pared aórtica mostrando (A) distintos perfiles de flujo (parabólico y asimétrico) y (B) la descomposición del vector de WSS en sus componentes axial y circunferencial. Un



*perfil de flujo asimétrico induce una tensión de corte en la dirección de la circunferencia aórtica (WSS circunferencial), además de la tensión en la dirección del flujo (WSS axial). Adaptada de Stalder et al. (162).*

Así, en línea con estudios anteriores, nuestros resultados muestran que la presencia de flujo helicoidal en los pacientes con VAB hace que estos presenten un mayor  $WSS_{\text{circ,avg}}$  que los controles VAT en la aorta ascendente (142) (Figura 42) y que es particularmente elevado en los pacientes con fenotipo RN (94). Observamos, asimismo, que este incremento en el  $WSS_{\text{circ,avg}}$  se manifiesta en los pacientes con morfotipo ascendente y se extiende al arco proximal cuando la dilatación involucra esta región, como sucede con frecuencia en los pacientes con fenotipo RN (4). Por su parte, el flujo laminar en los controles VAT se traduce en una tensión de corte aumentada en la dirección principal del flujo, de modo que presentan un WSS axial mayor que los pacientes con VAB (142). Como vemos, los resultados en el  $WSS_{\text{circ,avg}}$  son similares a los obtenidos en el IRF, dado que es el flujo helicoidal el que induce un WSS circunferencial sobre la pared aórtica.

No obstante, en los estudios mencionados el análisis del WSS vectorial en VAB se ha restringido a un número limitado de planos en la AoAsc. Meierhofer et al. (142) analizaron el WSS vectorial en la AoAsc media y distal, comparando el promedio en el contorno del WSS axial y circunferencial entre pacientes VAB y controles VAT. Por su parte, Bissell et al. (94) compararon por primera vez el WSS vectorial entre los distintos fenotipos de fusión VAB, a nivel de la unión sinotubular y en la AoAsc media (nivel de la bifurcación pulmonar). En el estudio de Bissel et al. (94) esta comparación se realizó en distintos segmentos angulares sobre la pared aórtica, permitiendo observar que los pacientes RN-VAB presentan un incremento del WSS circunferencial en la pared posterior-derecha de la AoAsc medial (ver Figura 43), mientras que los pacientes RL-VAB manifiestan mayor WSS axial en la pared anterior-derecha a nivel proximal y medio de la AoAsc.

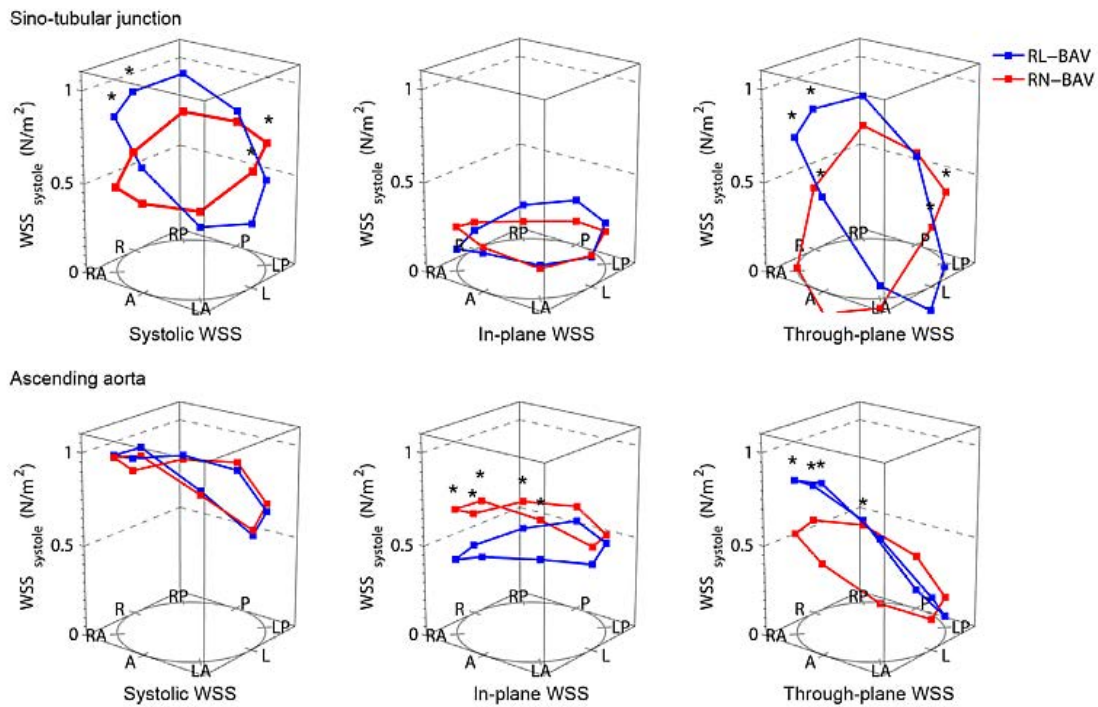


Figura 43. Tensión de corte (wall shear stress, WSS) axial (through-plane) y circunferencial (in-plane) en los diferentes fenotipos bicúspide en la unión sinotubular y la aorta ascendente media, diferenciando distintas regiones sobre la pared aórtica (A: anterior, L: izquierda, P: posterior, R: derecha). \* indica  $p < 0.05$  al comparar los fenotipos VAB. Imagen adaptada de Bissell et al. (94).

En nuestro estudio, un análisis detallado del WSS nos ha permitido obtener mapas del WSS axial y circunferencial sobre la superficie aórtica (Figura 24 y Figura 25), permitiéndonos identificar patrones asimétricos y diferencias regionales en los fenotipos VAB que podrían contribuir a los cambios estructurales en la pared aórtica (elastinas y metaloproteinasas) que inducen la dilatación (60). Una metodología de mapas similar (145,190) (Figura 44 a) ha sido utilizada en el estudio de Guzzardi et al. (60), en que se analizaron adquisiciones de 4D flow pre-cirugía y muestras de tejido en 20 pacientes VAB, mostrando que las regiones de máximo WSS se corresponden con zonas de desregulación de la matriz extracelular y de degeneración de las fibras elásticas (Figura 44 b). El resultado de Guzzardi et al. al. (60) apoya, por tanto, la relación de la dinámica del flujo con la aortopatía VAB. No obstante, este estudio define las regiones de WSS anormal comparando mapas de magnitud de WSS en VAB con un mapa promedio de magnitud de WSS definido con 10 voluntarios sanos. Además de las limitaciones asociadas a la baja numerosidad de sujetos incluidos, este estudio no considera las diferencias entre las componentes axial y circunferencial del WSS. Nuestro trabajo es, por tanto, el primero en utilizar mapas superficiales de WSS

vectorial (axial y circunferencial). Esto es importante dado que, como hemos comentado anteriormente, las componentes vectoriales del WSS pueden ser distintas, aunque la magnitud sea la misma.

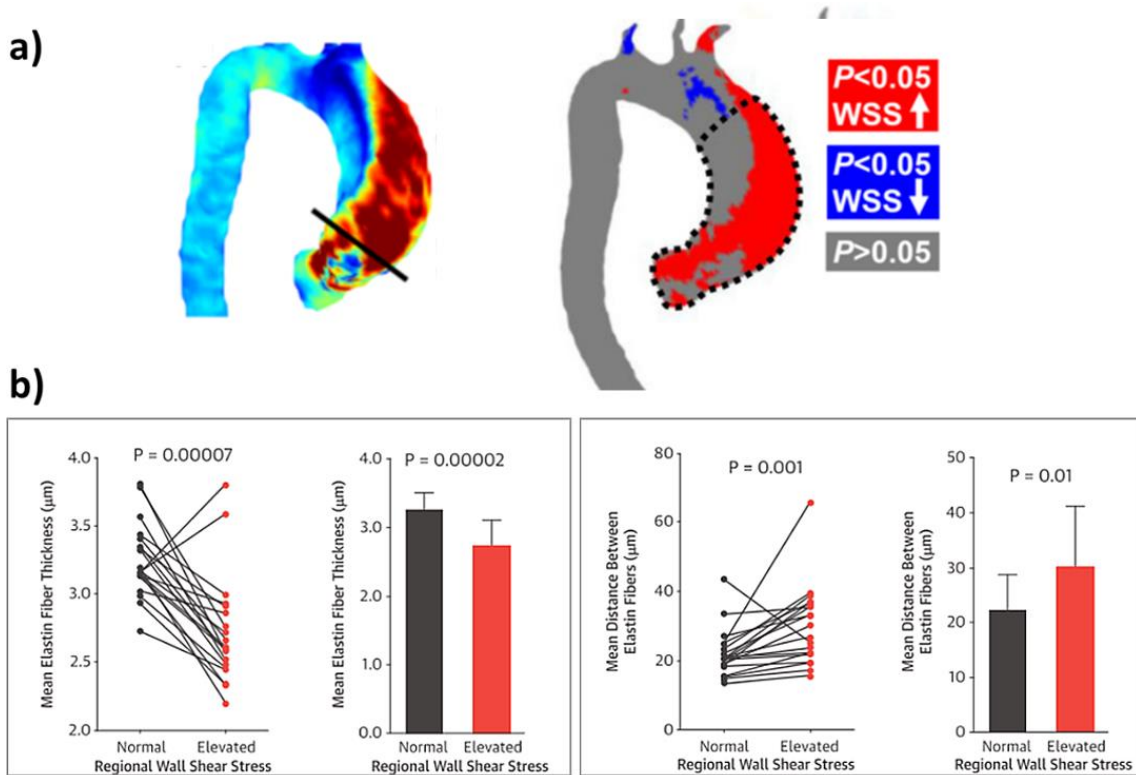


Figura 44. Las regiones con WSS elevado presentan degradación de las fibras elásticas. a) Mapa de magnitud de WSS en pico sistólico en un paciente con válvula aórtica bicúspide y regiones con alteraciones de WSS en comparación con un mapa en población sana. Imagen adaptada de Van Ooij et al. (145) b) En las regiones con WSS elevado las fibras elásticas son más delgadas y la distancia entre ellas es mayor. Imagen adaptada de Guzzardi et al.(60).

Nuestros mapas nos han permitido observar incrementos locales diferenciados en el WSS axial en los pacientes VAB según el fenotipo de fusión (Figura 24 a). Observamos que el incremento del WSS axial en la cara anterior de la AoAsc proximal y media reportado por Bissell et al. (94) en los pacientes RL se extiende a toda AoAsc anterior, mientras que en los pacientes con fenotipo RN el máximo WSS axial ocupa la pared posterior de la AoAsc proximal, pero la pared derecha distalmente. Este comportamiento indica la correspondencia de las regiones de máximo WSS axial con la localización de la velocidad máxima (92). Asimismo, observamos que en los pacientes con fenotipo RN el incremento del WSS circunferencial en la AoAsc media reportado previamente (94) se extiende a la AoAsc distal (Figura 24 b).

De otra parte, la obtención por primera vez de mapas de WSS en los diferentes morfotipos aórticos (Figura 28 y Figura 29) nos ha permitido visualizar algunas diferencias regionales entre ellos. Nuestros resultados muestran que las diferencias regionales en el WSS axial entre los morfotipos aórticos se relacionan principalmente con las regiones donde se produce la reversión del flujo en sístole, donde se observa un WSS axial negativo (Figura 28). Este cambio direccional en el WSS podría asociarse con la dilatación en estos pacientes (80,187). Asimismo, el WSS circunferencial se muestra incrementado en los morfotipos dilatados, y particularmente el morfotipo ascendente.

### ***Arco aórtico***

El WSS axial en el arco aórtico no presentó diferencias al comparar los fenotipos bicúspide (Tabla 16 y Figura 32 a), dado que, como se ha comentado previamente, los perfiles de velocidad tienden a asemejarse ya a nivel distal de la AoAsc (Figura 22 y Figura 23). Sin embargo, como comentaremos más adelante, el WSS axial sí presentó diferencias en relación con la dilatación, siendo menor en los pacientes dilatados.

La persistencia de flujo rotacional en el arco aórtico proximal hace que los pacientes con fenotipo RN comparados con los RL manifiesten un WSS circunferencial incrementado en toda la circunferencia aórtica a este nivel (Tabla 16 y Figura 32 b). Este incremento del WSS circunferencial se observa también en algunos segmentos de la circunferencia aórtica en el arco proximal de los pacientes VAB con arco dilatado, mostrando una distribución asimétrica que podría favorecer su dilatación (92).

### **5.3.2 Determinantes de dilatación**

Aunque el principal objeto de este trabajo no es la evaluación del papel de las variables clínicas en la dilatación, sino de los determinantes de flujo aórtico, nuestros resultados han confirmado la relación de algunas variables clínicas con la dilatación de aorta ascendente y obtenido nuevas relaciones en la dilatación del arco proximal en VAB. Estas relaciones, junto con los determinantes de flujo de la dilatación, se discuten a continuación.

## **Variables clínicas y dilatación**

### ***Aorta ascendente***

En nuestro estudio los morfotipos de dilatación de la aorta ascendente (raíz o ascendente) no presentaron diferencias entre los fenotipos VAB, como se ha publicado anteriormente (8). La dilatación de raíz, no obstante, fue muy infrecuente en los pacientes con fenotipo RN, como se ha reportado anteriormente (4,6,8) y se relacionó con el hábito de fumar (54) y con la presencia de insuficiencia aórtica (8,54). Asimismo, confirmamos la asociación de la dilatación exclusiva de la raíz (sin involucrar la aorta ascendente) con el fenotipo RL y el sexo masculino (18), que se ha sugerido como una forma genética de la VAB (52).

La mayoría de los paciente con VAB presentaron un rafe entre sus cúspides, particularmente en el fenotipo RL (9). No se obtuvieron diferencias, no obstante, en el morfotipo de dilatación al comparar los VAB según la presencia de rafe en la válvula (9).

### ***Arco aórtico***

Como han indicado con anterioridad Kang et al. (29), la presencia de rafe, la calcificación de la válvula aórtica y la HTA no mostraron diferencias entre los pacientes VAB con arco dilatado y los no dilatados. Entre las variables clínicas, el fenotipo RN se relacionó con la dilatación a este nivel (4,8) y también el sexo masculino.

La relación del sexo masculino con la dilatación del arco (evaluada en el arco medio mediante ecocardiografía transesofágica) ha sido previamente reportada en un estudio en población tricúspide (edad > 45 años) (171). No obstante, en este estudio, la edad, el sexo masculino y el área de superficie corporal explicaron sólo el 38% de variabilidad en el diámetro del arco aórtico, indicando que otros factores deben contribuir a su dilatación. Considerando nuestros resultados, las alteraciones en el flujo aórtico serían uno de estos factores.

En el fenotipo bicúspide RL, que presenta una menor prevalencia de dilatación del arco, la dilatación se relacionó con el sexo masculino, pero también con factores de riesgo previamente relacionados con la dilatación de la aorta ascendente en pacientes VAB (29,39), como son la presencia de estenosis aórtica y de hipertensión arterial.

La relación de la HTA con la dilatación del arco aórtico, ha sido ya reportada en un estudio ecocardiográfico anterior en pacientes con VAT sin valvulopatía severa (191). En presencia de HTA, la pared aórtica se ve sometida a una tensión de pared aumentada que provoca la fragmentación de las elastinas, contribuyendo a la dilatación aórtica (192).

En cuanto a la estenosis aórtica, en un estudio reciente Farag et al. (193) han observado que los pacientes VAB con EAo presentan una mayor incidencia de alteraciones en el WSS, mostrando un WSS incrementado principalmente en la cara exterior de la aorta ascendente distal (ver Figura 45). Este resultado podría explicar la relación de la EAo con la dilatación del arco observada en los pacientes con fenotipo RL, a través de un incremento asimétrico del WSS que conduce a la degeneración de la pared aórtica distal (60).

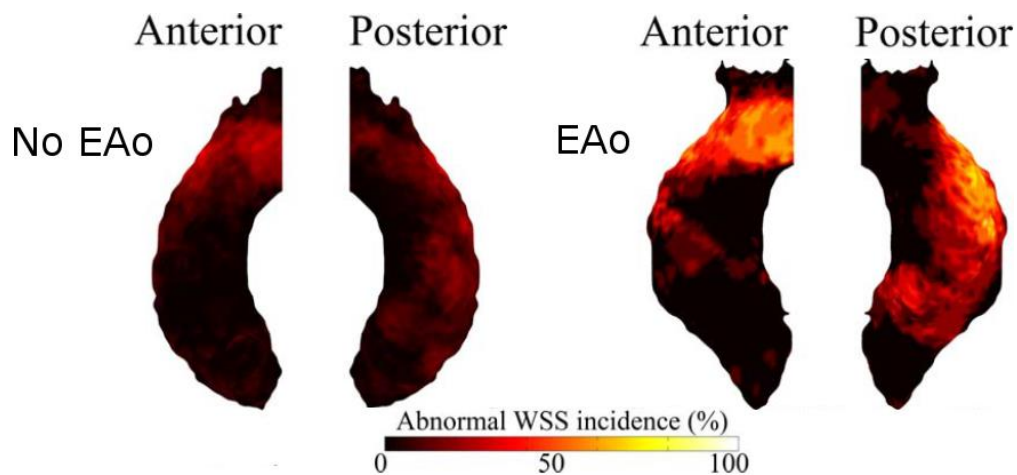


Figura 45. Incidencia de alteraciones en la tensión de corte (WSS) en pacientes con válvula aórtica bicúspide en función de la presencia de estenosis aórtica (EAo). Los pacientes con VAB presentan un incremento del WSS en la cara exterior de la aorta ascendente distal. Imagen adaptada de Farag et al. (193).

## Variables de flujo y dilatación

### ***Aorta ascendente***

En nuestro estudio hemos obtenido los determinantes de flujo en la dilatación de la AoAsc en VAB, diferenciando los distintos morfotipos aórticos (raíz y ascendente) que se presentan. En un estudio anterior, Mahadevia et al. (92) abordaron un análisis similar en 15 pacientes RL-VAB y 15 RN-VAB. En este estudio, las diferencias en el morfotipo de dilatación entre los fenotipos VAB se asociaron principalmente con la

excentricidad del jet medida como desplazamiento del centro de velocidades (Figura 46). Otros estudios han probado la relación del desplazamiento del flujo con el crecimiento aórtico (130,144) y reportado que el desplazamiento presenta una mejor correlación con el crecimiento aórtico que el WSS (144).

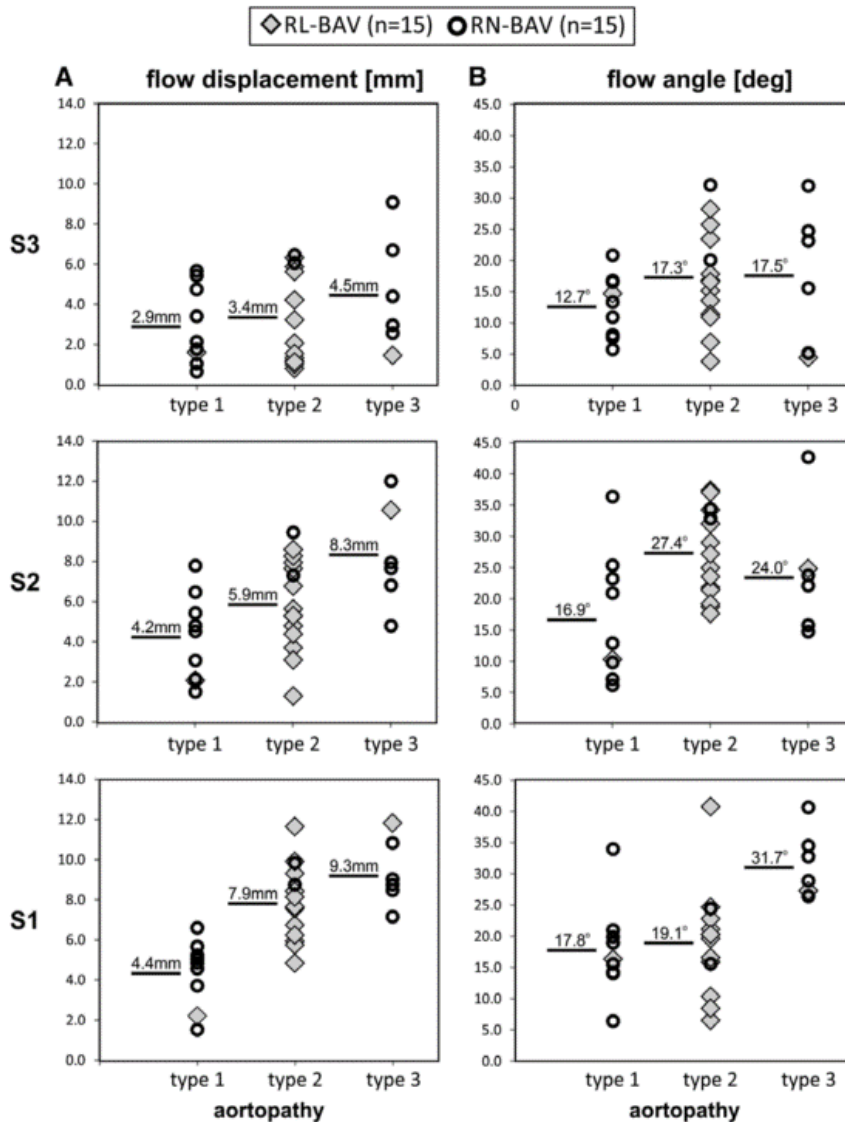


Figura 46. Distribución del ángulo el jet y del desplazamiento de la velocidad máxima en la aorta ascendente proximal (S1), media (S2) y distal (S3) en función del fenotipo de fusión bicúspide y el morfotipo de dilatación. La dilatación de la aorta ascendente tubular (tipo 2) presenta un desplazamiento del flujo y ángulo del jet incrementados principalmente en la aorta media, que se extiende a la aorta ascendente distal cuando la dilatación involucra también el arco (tipo 3). En la dilatación de la raíz (tipo 1) el desplazamiento del flujo es menor. Imagen adaptada de Mahadevia et al. (92).

Nuestro estudio confirma la relación entre el desplazamiento del flujo y la dilatación aórtica, pero no que sea el desplazamiento la variable de flujo principalmente relacionada con la dilatación. Nuestros resultados muestran que el desplazamiento se

relaciona de forma independiente con el morfotipo raíz, pero no con el morfotipo ascendente. Concretamente, se relacionó el morfotipo raíz con el sexo masculino y con el desplazamiento normalizado y el  $WSS_{ax,avg}$  a nivel proximal, y el morfotipo ascendente con el fenotipo RN, el  $WSS_{circ,avg}$  y el SFRR en la AoAsc media. Como vemos el WSS vectorial sí mostró una relación independiente con ambos morfotipos dilatados, mostrando asimismo una mejor correlación que el desplazamiento en el morfotipo raíz. Este resultado puede explicarse por el hecho de que en los trabajos anteriores (92,144) no se ha considerado la naturaleza vectorial del WSS en relación con la dilatación, sino únicamente su magnitud. Además, a diferencia de Mahadevia et al. (92), en nuestro trabajo hemos considerado el desplazamiento normalizado por el diámetro aórtico, siguiendo la recomendación de Sigovan et al. (129), y realizado un análisis multivariado para identificar los determinantes independientes de dilatación en cada morfotipo.

A la luz de nuestros resultados, la diferenciación de las componentes vectoriales del WSS muestra que este puede tener un papel superior al desplazamiento del flujo en relación con la dilatación, si bien es necesario un estudio de seguimiento para confirmar esta hipótesis. De otra parte, nuestro trabajo demuestra la relación del flujo rotacional con la dilatación, apuntada en estudios anteriores (94,142). En particular, el incremento del flujo rotacional en el plano (evaluado mediante el IRF o, indirectamente, mediante el WSS circunferencial) y a través del plano, evaluado mediante el SFRR, se relacionó con el morfotipo ascendente.

### ***Arco aórtico***

Como hemos comentado, los pacientes VAB con arco dilatado (en su mayoría RN-VAB) comparados con los no dilatados, presentaron flujo rotacional incrementado en el arco aórtico proximal. Como sucede en la AoAsc (94), esta diferencia no se presenta al comparar los VAT dilatados con los voluntarios sanos, hecho que sugiere un papel causal de esta característica del flujo en la dilatación. Además, los pacientes VAB con arco dilatado manifestaron un incremento asimétrico del WSS circunferencial en el arco proximal (Figura 34), que podría contribuir en la dilatación a este nivel mediante un mecanismo de degradación de la pared similar al descrito en AoAsc (60). Aunque las diferencias son menores que en flujo rotacional, también el desplazamiento



normalizado se mostró incrementado en presencia de dilatación del arco, indicando una contribución de la excentricidad del flujo en la dilatación también a este nivel.

Asimismo, en presencia de dilatación el  $WSS_{ax,avg}$  fue menor y el SFRR mayor. Sin embargo, esta diferencia se presenta también al comparar los VAT según la dilatación (161,187), indicando que la alteración de estos parámetros puede ser consecuencia de la propia dilatación. No obstante, el flujo retrógrado en sístole ha sido sugerido con anterioridad como posible marcador temprano de remodelado aórtico (161) y, si bien puede aparecer como consecuencia de la dilatación, nuestros resultados en AoAsc muestran que no puede descartarse su contribución en la perpetuación de la misma. El análisis multivariado confirmó la relación de los parámetros de flujo rotacional en el plano (IRF) y a través del plano (SFRR) con la dilatación del arco proximal en VAB, junto con el fenotipo de fusión RN-VAB y el sexo masculino.

### **5.3.3 Flujo en aorta torácica**

Nuestro estudio es, a nuestro conocimiento, el primero en caracterizar de forma detallada el comportamiento del flujo a lo largo de la aorta torácica en los pacientes con VAB según la presencia de dilatación.

Nuestro resultados están en línea con algunos estudios previos que han comparado un número limitado de parámetros en aorta torácica entre los VAB y los voluntarios sanos (94,143). En un estudio anterior, Barker et al. (143) reportaron que la magnitud de WSS sistólico en un reducido número de pacientes RL-VAB (n=12) es mayor que en los voluntarios sanos de similar edad en la aorta ascendente, pero comparable en el arco distal y la aorta descendente. Análogamente, Bissell et al. (94) indicaron que el flujo rotacional en los pacientes VAB tiende a normalizarse en la aorta descendente proximal (a nivel de la arteria pulmonar). En nuestro estudio, la representación de los parámetros de flujo a lo largo de la aorta torácica nos ha permitido observar que las alteraciones en los parámetros de flujo entre los VAB no dilatados y dilatados involucran principalmente la aorta ascendente y el arco aórtico proximal, que son precisamente las regiones principalmente afectadas por la dilatación en estos pacientes, convergiendo posteriormente y aproximándose a los valores en los voluntarios sanos a partir del arco distal (Figura 35). Los parámetros de flujo presentan

una distribución similar en los VAB no dilatados y dilatados, y claramente diferenciada de los controles tricúspide, permitiendo nuevamente indicar que estas alteraciones se asocian a la válvula bicúspide y no son una mera consecuencia de la dilatación. De hecho, los parámetros de flujo principalmente relacionados con la dilatación en nuestro estudio, en particular el flujo rotacional (indicado por el IRF o el WSS circunferencial) y la excentricidad (medida como desplazamiento normalizado) no presentaron un aumento comparable en los VAT dilatados (Figura 36). Si bien los VAT dilatados mostraron un flujo con mayor desplazamiento y componente rotacional que los voluntarios sanos en la aorta ascendente (187) (Figura 36 a y c), fue en todo caso menor que en los VAB incluso en ausencia de dilatación. Asimismo, en los VAT estas alteraciones se cancelaron más prematuramente que en los VAB, limitándose a la aorta ascendente y no afectando al arco. Por su parte, el WSS axial y el SFRR presentaron diferencias comparables entre pacientes no dilatados y dilatados, tanto tricúspide como bicúspide. Así, los pacientes con aorta dilatada presentaron un WSS axial reducido, con diferencias limitadas a la aorta ascendente y el arco en los VAB (Figura 35 c) e involucrando también la aorta descendente en los VAT (Figura 36 c). El SFRR por su parte, se mostró aumentado en la aorta dilatada, manteniendo diferencias con los no dilatados hasta el arco distal o la aorta descendente proximal. La presencia de un WSS disminuido sumada a variaciones direccionales en el mismo a lo largo del ciclo cardíaco (como podría indicar en este caso el SFRR) ha sido sugerida con anterioridad como un potencial mecanismo de dilatación en los VAT (194). De forma similar, este mecanismo podría contribuir parcialmente a la dilatación de la aorta ascendente y el arco en los VAB, sumando su efecto al flujo rotacional y excéntrico en estas regiones.

Asimismo, observamos que tanto los voluntarios sanos como los VAB presentan una componente rotacional en el flujo (mucho mayor en los VAB) cuyo sentido de rotación cambia del sentido antihorario en la AoAsc y el arco aórtico al sentido horario en la AoDesc. Este comportamiento del flujo se ha reportado con anterioridad en voluntarios sanos (117,136,162), en los que la presencia de un flujo rotacional antihorario en aorta ascendente se ha relacionado con una morfología aórtica normal (arco “round”, Figura 47 a) (195), mientras que el cambio en el sentido de la rotación se ha atribuido a la curvatura del arco distal (117). El flujo rotacional, no obstante, mostró un

comportamiento diferenciado en los voluntarios sanos y los pacientes con VAB. Así, mientras que en los VAB alcanzó su máximo en la AoAsc media, decreciendo posteriormente, en los voluntarios sanos la componente rotacional del flujo se mostró particularmente incrementada en la aorta ascendente distal y el arco aórtico (Figura 35 d). Si bien nuestro trabajo no ha incluido un análisis detallado de la geometría aórtica y de su relación con el flujo, que es una de las líneas de trabajo futuro, hipotetizamos que estas diferencias en la distribución del flujo rotacional entre los voluntarios sanos y los pacientes VAB podrían relacionarse con la misma. De hecho, en un estudio anterior la diferente morfología del arco aórtico en voluntarios sanos y familiares de primer grado de pacientes VAB se ha relacionado con distintas alteraciones en el flujo rotacional (196): los familiares de pacientes VAB mostraron una mayor prevalencia de arco cúbico o gótico (Figura 47 a), que se relacionó con un mayor presencia de vórtices y hélices (Figura 47 b).

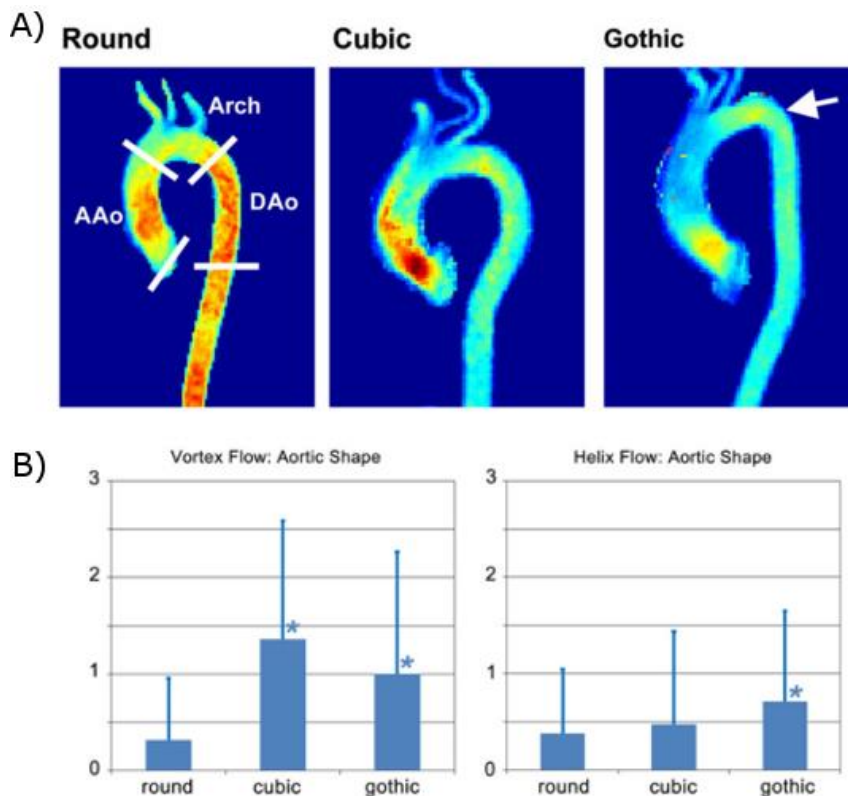


Figura 47. Distintas morfologías aórticas y presencia de vórtices y hélices en las mismas. A) Morfología del arco aórtico normal (round), cúbica y gótica. B) Presencia de vórtices (rotación del flujo a través del plano) y hélices (rotación del flujo en el plano) según la morfología del arco. Se indica con \* la existencia de diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) al comparar con la morfología normal (round). Imagen adaptada de Schnell et al. (196).

Como hemos visto, las alteraciones en el flujo en los pacientes VAB se concentran principalmente en la aorta ascendente y el arco, que son las regiones principalmente afectadas por la aortopatía bicúspide, preservando las regiones respetadas por la dilatación (arco distal y aorta descendente). Si bien estas alteraciones pueden verse condicionadas por la presencia de dilatación o por la geometría aórtica, su acentuación en los VAB indica un carácter secundario a la válvula. Esto indicaría, por tanto, que la extensión de las alteraciones en el flujo aórtico en los pacientes con VAB (aorta ascendente y/o arco proximal) contribuiría a una diferente expresión de la dilatación a través de mecanismos que afectan localmente a la misma (60).

#### **5.4 Seguimiento con técnicas de imagen en válvula aórtica bicúspide**

El diagnóstico, monitorización y seguimiento de los pacientes con VAB se basa principalmente en ecocardiografía transtorácica (170). No obstante, esta técnica de imagen no permite la evaluación de la aorta ascendente distal ni del arco aórtico proximal (punto ciego). El uso de la CRM 4D flow posibilitaría un análisis integrado de los pacientes con VAB, permitiéndonos evaluar en un único estudio el diámetro aórtico del paciente, junto con otros parámetros geométricos, biomecánicos y hemodinámicos que nos ayudarían a diferenciar los pacientes con un mayor riesgo de aortopatía y/o de eventos cardiovasculares.

Un seguimiento más individualizado basado en el perfil de riesgo de cada paciente permitiría, por un lado, disminuir el uso de técnicas diagnósticas innecesarias en pacientes de bajo riesgo (pudiendo hacer un seguimiento por ecocardiografía y utilizando CRM y/o TC de forma más espaciada) y por otro lado, disminuir los eventos adversos en pacientes de alto riesgo (dichos pacientes serían seguidos de forma más estricta y con técnicas de imagen como CRM y TC que permiten un estudio global del aorta torácica). La identificación de poblaciones de riesgo y el seguimiento individualizado mediante técnicas de imagen ha sido clave para aumentar la supervivencia en otras patologías como en el síndrome de Marfan (108). En estos pacientes, la cirugía profiláctica de la raíz aórtica gracias a un seguimiento estricto ha permitido disminuir la mortalidad de forma drástica, aumentando la supervivencia en esta población de los 40 a los 70 años en las últimas décadas (197).

Considerando nuestros resultados, la evaluación de otros marcadores de imagen junto con el diámetro aórtico podría mejorar el seguimiento de los pacientes VAB. En concreto, sugerimos la introducción de la VOP como parámetro biomecánico importante, especialmente en los pacientes VAB con aorta dilatada y diámetro aórtico cercano a los 50 mm. Asimismo, sugerimos evaluar, tanto en la aorta ascendente como en el arco aórtico proximal-medio, distintos parámetros de flujo que se han relacionado con la dilatación. En particular, la excentricidad del flujo (medida como desplazamiento de flujo normalizado por el diámetro aórtico), el flujo rotacional (en el plano IRF y a través del plano SFRR) y la tensión de corte vectorial (WSS axial y circunferencial).

La incorporación de estos parámetros en la evaluación de los pacientes con VAB sería de gran utilidad, especialmente en la aorta ascendente distal y el arco aórtico, dado que nos permitiría identificar qué pacientes pueden requerir un seguimiento con CRM y TC, técnicas que permiten evaluar estos segmentos que no son evaluables de forma adecuada mediante ecocardiografía (108). La evaluación detallada del flujo en la aorta ascendente distal y el arco proximal podría beneficiar particularmente a los pacientes con fenotipo RN. Por su parte, los pacientes con fenotipo RL serían una población más protegida a este nivel, especialmente cuando no presentan estos parámetros de flujo aumentados ni los factores de riesgo definidos anteriormente, como HTA y estenosis aórtica.

### **5.5 Análisis de las adquisiciones de 4D flow en la actualidad**

La técnica de CRM 4D flow permite, como hemos visto, un análisis completo de la patología aórtica posibilitando la evaluación de la geometría (198), hemodinámica y la biomecánica aórtica en un único estudio (134). Además, distintos estudios han mostrado su aplicabilidad en otras patologías cardiovasculares (199) o en los vasos intracraneales (200).

Pese a su potencial, existen todavía numerosas barreras que obstaculizan su uso en la práctica clínica, como son la no disponibilidad de la secuencia de 4D flow en los equipos de CRM ni de un software adecuado para su procesamiento y análisis, el elevado tiempo de adquisición necesario para escanear toda la aorta torácica (10-20 min) o la limitada resolución espacial (2-3 mm) (134).

Debido a que la secuencia de 4D flow no se encuentra por el momento disponible de forma rutinaria en los equipos de CRM de los principales fabricantes, la investigación en el campo se ha realizado principalmente con secuencias implementadas por distintos grupos de investigación para las principales plataformas (GE, Philips, Siemens). Por ejemplo, en nuestro trabajo hemos utilizado una secuencia desarrollada por la Universidad de Wisconsin-Madison, conocida como PC-VIPR (157), instalada sobre un escáner clínico de GE (1.5 T Signa escáner, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin). La falta de estandarización entre las secuencias de 4D flow existentes, tanto en la metodología propia de la adquisición como en el formato de salida de los datos que, sumada a la no disponibilidad de secuencias comerciales, dificulta el uso clínico de la técnica. Actualmente, los principales fabricantes están trabajando en la incorporación de secuencias propias en los nuevos equipos de CRM.

La secuencia de 4D flow requiere la selección de distintos parámetros de adquisición, con objeto de lograr un compromiso adecuado entre el tiempo de adquisición y la exactitud de la adquisición para la cuantificación del flujo. La exactitud depende en gran medida de la resolución espacial y temporal y de la relación señal a ruido (SNR), así como de la presencia de artefactos de imagen. Los artefactos que afectan a las adquisiciones de CRM 4D flow, de modo similar a la CRM 2D convencional, perjudican la calidad de los datos adquiridos y la validez de su análisis. Es importante, por ello, realizar un preprocesado adecuado de los datos para garantizar la exactitud en su visualización y cuantificación (134). La heterogeneidad en las secuencias y en los protocolos de adquisición y las diferencias en las técnicas de preprocesado utilizadas en distintos estudios dificultan su comparación. Sólo recientemente, en el año 2015, Dyverfeldt et al. (134) han publicado los valores de consenso de los parámetros de adquisición e indicado las técnicas más adecuadas para el preprocesado de la imagen, en base a los estudios conducidos hasta la fecha y a la experiencia compartida de médicos, físicos e ingenieros biomédicos que trabajan en el campo.

La visualización y cuantificación de las adquisiciones es también de gran complejidad en la actualidad. Las posibilidades ofrecidas por la técnica han hecho que en los últimos años se hayan propuesto numerosos parámetros evaluables mediante 4D flow, desde parámetros de flujo básicos como la velocidad, el flujo neto o el flujo regurgitante, hasta otros más avanzados como la tensión de corte (WSS), la helicidad

(IRF), la excentricidad del flujo (ángulo y desplazamiento), la VOP, la energía cinética turbulenta (124) o la diferencia de presión (201)). Sin embargo, sólo recientemente se están introduciendo softwares comerciales para el análisis de las adquisiciones, como son el complemento para el análisis de 4D flow en CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada), Arterys 4D Flow (Arterys Inc., San Francisco, USA), CAAS MR 4D Flow (Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands) y GTFlow (Gyrotools, Winterthur, Switzerland). Las posibilidades limitadas de análisis que ofrecen estos softwares son, no obstante, limitadas. De una parte, su funcionamiento no está garantizado en la variedad de secuencias y formatos de salida de los datos desarrolladas por los distintos grupos de investigación. De otra parte, incorporan opciones limitadas para el preprocesado (corrección de artefactos), la segmentación (obtención de volúmenes y planos de análisis) y la cuantificación (parámetros de flujo) de las adquisiciones. Si bien la cuantificación de parámetros de flujo básicos (flujo neto, velocidad, flujo regurgitante) se incluye en todos los softwares, el análisis de parámetros avanzados como la tensión de corte (WSS) o la VOP se encuentran disponible parcialmente y sujeto a investigación. La obtención de los parámetros avanzados es, de hecho, metodológicamente compleja y su cálculo se basa en distintas simplificaciones que pueden, junto con la calidad de la adquisición, afectar a la interpretación de los resultados (134).

La técnica de CRM 4D flow no se encuentra, como hemos visto, preparada en este momento para una plena integración en el ámbito clínico. Su aplicación precisa hoy por hoy del trabajo conjunto de físicos, cardiólogos e ingenieros en todas las etapas del flujo de trabajo (desde la instalación de la secuencia y la selección de los parámetros y del protocolo de adquisición hasta su análisis e interpretación). Este trabajo conjunto ha sido necesario para llevar a cabo la presente tesis, que ha requerido del uso de distintas herramientas: de código desarrollado por la Universidad de Wisconsin-Madison en la adquisición, reconstrucción y preprocesado de los datos; un software para la segmentación -4D MASS (Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands) o Materialise (Mimics, Materialise, Leuven, Belgium); y software propio implementado en Matlab (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) para la obtención de los distintos parámetros.

La CRM 4D flow es, por tanto, una técnica de enorme potencial, pero cuya aplicación requiere actualmente de un gran esfuerzo personal, técnico y económico. Asimismo, son todavía necesarios estudios de seguimiento, multifabricante y multicéntricos que permitan su validación clínica.



## **6. LIMITACIONES**



Dada la naturaleza prospectiva de nuestro estudio, el número de pacientes incluidos con fenotipo RL fue superior al RN. No obstante, la cohorte incluida refleja la distribución de estos fenotipos en la población VAB general.

Los pacientes VAB presentaron diámetros aórticos mayores que los controles VAT y SM incluidos en el análisis. Asimismo, los pacientes VAT con dilatación presentaron mayor edad que los voluntarios sanos y los VAB, mientras que los pacientes con SM incluidos en el análisis de la biomecánica aórtica fueron más jóvenes que los VAB. Estas características reflejan la heterogeneidad en la etiología de la dilatación aórtica entre los grupos: mientras que en los pacientes VAT la dilatación es principalmente un proceso aterosclerótico, en los pacientes VAB se relaciona con alteraciones en el flujo aórtico y en los pacientes con SM con causas genéticas. Las diferencias entre los grupos se resolvieron mediante ajuste estadístico.

En el análisis de la biomecánica aórtica, la VOP y la DA se evaluaron en la AoAsc tubular con objeto de permitir la comparación entre los pacientes con VAB y los grupos control VAT. Esto podría suponer una limitación en los pacientes con SM, dado que en estos pacientes la dilatación afecta principalmente a la raíz aórtica. No obstante, la validez de este análisis en los pacientes con SM se apoya en estudios previos que, como el nuestro, han reportado que las propiedades biomecánicas están dañadas en la AoAsc tubular de estos incluso en ausencia de dilatación (107,176). De otra parte, dado que la medida del grosor de la pared aórtica es técnicamente muy difícil de obtener, en nuestro análisis no hemos diferenciado las propiedades del material (módulo elástico) del grosor de la pared. No obstante, la escasa diferencia en el grosor de la pared entre los VAB y los VAT (105) o con el grado de dilatación (181), apoya la validez de nuestras conclusiones.

En el análisis de la dinámica de flujo, se ha limitado el cálculo de los distintos parámetros de flujo (velocidades, ángulo del jet, desplazamiento, IRF) y del WSS al pico sistólico, utilizando un promedio de 3 fases temporales entorno al pico sistólico para mitigar el ruido. Esta aproximación es reproducible (202) y ha sido utilizada por distintos autores (92,94,142), aunque implica la pérdida de la información contenida en otras fases sistólicas. Asimismo, las metodologías de análisis utilizadas en el estudio de la AoAsc y el arco aórtico no son idénticas. El análisis de la AoAsc se realizó con

mayor intervención del usuario, dado que se trazaron manualmente tanto la línea central a la AoAsc como el contorno de la aorta en cada fase. En el estudio del arco, por su parte, se realizó una segmentación semi-automática 3D de la aorta torácica y se distribuyeron posteriormente los planos doble-oblicuos ortogonales a una línea central calculada de forma automática. Ambas metodologías han probado su validez en estudios anteriores (143,190). Los resultados expuestos en el presente trabajo no se ven afectados, no obstante, por esta limitación metodológica ya que el análisis de cada una de las regiones (AoAsc y arco aórtico) se ha conducido independientemente.

La infraestimación del WSS es otra limitación conocida, debida a las limitaciones en resolución espacial y temporal de la técnica de CMR 4D flow (134,162,203). No obstante, este hecho no afecta a las comparaciones realizadas puesto que todas las adquisiciones se realizaron con los mismos parámetros de imagen y siguiendo la misma metodología. Asimismo, un estudio previo ha probado que las regiones de WSS alto/bajo no muestran una elevada dependencia con la resolución espaciotemporal (203). Además, aunque la segmentación semi-automática introduce variabilidad intra e interobservador, el método utilizado para el cálculo del WSS es robusto y de probada reproducibilidad (204). De otra parte, el cálculo de los mapas regionales de WSS se ha basado en interpolación bilineal, utilizando 8 segmentos sobre la circunferencia aórtica y un número limitado de cortes doble-oblicuos (8 en la AoAsc, 4 en el arco aórtico). Este método no es capaz de detectar, si existen, alteraciones muy localizadas en el WSS regional. El uso de un método volumétrico en el cálculo del WSS permitiría un análisis más detallado (202,205).

Finalmente, el análisis abordado en esta tesis es transversal (cross-sectional). Si bien el estudio nos ha permitido identificar posibles marcadores biomecánicos y hemodinámicos de la dilatación en VAB, su valor debe ser evaluado necesariamente en un estudio longitudinal. La aplicación del protocolo de CRM (4D flow y cine 2D) utilizado en esta tesis para el seguimiento clínico de nuestros pacientes nos permitirá determinar la validez y valor predictor de los marcadores identificados.

## **7. RESUMEN DE RESULTADOS**



## 7.1 Resultados relacionados con el objetivo principal

Como hemos establecido anteriormente, el objetivo principal de la presente tesis es realizar un análisis detallado de la biomecánica aórtica regional y de las características del flujo en la aorta torácica en pacientes con válvula bicúspide, mediante la técnica de CRM 4D flow, con objeto de identificar si estos pacientes presentan alteraciones biomecánicas intrínsecas que puedan justificar la dilatación aórtica y de identificar las características del flujo que determinan el desarrollo de diferentes morfotipos de dilatación (morfotipo raíz o ascendente y dilatación del arco aórtico proximal).

A continuación, presentamos un resumen de nuestros resultados, respondiendo a los objetivos específicos relacionados con este objetivo principal:

*1. Determinar mediante CRM 4D flow si existen alteraciones biomecánicas regionales intrínsecas en los pacientes con válvula aórtica bicúspide que justifiquen la dilatación aórtica, comparando con sujetos tricúspide y con pacientes con síndrome de Marfan.*

La aorta de los pacientes con VAB presenta propiedades biomecánicas similares a los sujetos con VAT, tanto en aorta no dilatada como en presencia de dilatación. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de Marfan la aorta es mucho más rígida que en los VAB o en los VAT, incluso cuando no está dilatada. Este resultado indica que no existen alteraciones intrínsecas en la pared aórtica de los pacientes VAB (cuya biomecánica es similar a los VAT), de modo que la afectación de la pared y su dilatación serían secundarias a alteraciones en el flujo.

*2. Caracterizar de forma detallada el flujo aórtico en la aorta ascendente en pacientes con válvula aórtica bicúspide, diferenciados por fenotipo de fusión, y su relación con los diferentes morfotipos de dilatación (raíz o ascendente).*

La caracterización del flujo aórtico en el presente trabajo ha incluido gran parte de los parámetros de flujo propuestos hasta el momento, así como la tensión de corte vectorial. Los diferentes fenotipos VAB han mostrado características propias en el flujo aórtico en aorta ascendente, que podrían relacionarse con la diferente expresión de la dilatación en los mismos. Así, los pacientes con fenotipo RL presentaron un flujo

dirigido hacia la pared aórtica anterior, más excéntrico (mayor desplazamiento normalizado) y con un WSS axial incrementado en la cara anterior en la aorta ascendente proximal y media. Por su parte, los pacientes con fenotipo RN presentaron un jet dirigido hacia la pared posterior a nivel proximal con una rotación en sentido anterior en el tercio medio y distal de la aorta ascendente, que se traduce en un mayor WSS circunferencial.

En el análisis multivariado de la dilatación en cada morfotipo, las variables de flujo relacionadas de forma independiente con la dilatación fueron la excentricidad del flujo (desplazamiento normalizado) y el WSS axial en aorta proximal en el morfotipo raíz, y el flujo rotacional incrementado (tanto en el plano IRF, como retrógrado SFRR) en la aorta ascendente medial en el morfotipo ascendente. Estos resultados sugieren que un flujo excéntrico y un WSS axial incrementado en la aorta ascendente proximal en los pacientes con RL podría determinar el desarrollo del morfotipo raíz, mientras que el aumento del flujo rotacional y, consecuentemente, del WSS circunferencial a nivel medio y distal de la aorta ascendente podría dar lugar al morfotipo ascendente en el fenotipo RN.

*3. Caracterizar de forma detallada el flujo aórtico en el arco aórtico en pacientes con válvula aórtica bicúspide, diferenciados por fenotipo de fusión, y su relación con la dilatación del arco proximal que presentan algunos pacientes con VAB.*

El análisis del flujo en el arco aórtico muestra la persistencia de un flujo rotacional (y un WSS circunferencial) incrementado al arco aórtico proximal/medio en los pacientes con fenotipo RN, que podría relacionarse con la presencia dilatación a este nivel en la mayor parte de estos pacientes. Este flujo rotacional se mostró también incrementado en los pacientes VAB con arco dilatado (tanto RL como RN), que presentaron a su vez un flujo más excéntrico (mayor desplazamiento) en el arco proximal. En el análisis multivariado de la dilatación del arco aórtico proximal, las variables del flujo rotacional IRF y SFRR se relacionaron de forma independiente con la dilatación, junto con el sexo masculino y el fenotipo RN-VAB. Los resultados apoyan el papel del flujo rotacional incrementado como determinante de la dilatación en el arco.



*4. Establecer si existe una relación entre los patrones de flujo a lo largo de toda la aorta torácica y la extensión de la aortopatía descrita en los pacientes válvula aórtica bicúspide.*

El análisis de la distribución del flujo en la aorta torácica muestra que las diferencias entre los VAB dilatados y los no dilatados en los parámetros de flujo principalmente relacionados con la dilatación involucran la aorta ascendente y el arco aórtico proximal, que son las regiones principalmente afectadas por la aortopatía bicúspide. Sin embargo, estas alteraciones desaparecen en las regiones preservadas de la dilatación (arco distal y aorta descendente), donde los parámetros convergen a los valores en los voluntarios sanos. Este resultado indica que las alteraciones en el flujo podrían contribuir a la dilatación local no sólo en la aorta ascendente, sino también en el arco aórtico, preservando el arco distal y la aorta descendente. Por tanto, la extensión de las alteraciones en el flujo en la aorta podría relacionarse con la expresión de diferentes morfotipos de dilatación.

*5. Determinar qué parámetros de flujo y de biomecánica pueden constituir nuevos marcadores de riesgo en los pacientes con válvula aórtica bicúspide, más allá del diámetro aórtico, así como identificar qué pacientes podrían beneficiarse de un seguimiento más exhaustivo.*

Nuestros resultados indican que la evaluación de nuevos marcadores de imagen junto con el diámetro aórtico podría mejorar el seguimiento de los pacientes con VAB. En concreto, sugerimos que la evaluación de la biomecánica aórtica regional mediante la VOP en aorta ascendente podría beneficiar particularmente a los pacientes VAB con diámetro cercano a los 50 mm (dado que hemos detectado que en torno a este umbral la VOP detecta un cambio en el comportamiento biomecánico de la aorta). Por su parte, la evaluación de los parámetros de flujo, concretamente de la excentricidad del flujo (desplazamiento normalizado por diámetro aórtico), el flujo rotacional (IRF y SFRR) y la tensión de corte vectorial (WSS axial y circunferencial) en la aorta ascendente y el arco proximal-medio podría beneficiaría particularmente a los pacientes con fenotipo RN, y a los pacientes RL cuando con factores de riesgo adicionales (hipertensión arterial y estenosis aórtica). Este análisis del flujo sería de especial relevancia en la aorta ascendente distal y el arco aórtico, dado que la

ecocardiografía transtorácica no permite una adecuada evaluación de estos segmentos.

## 7.2 Resultados relacionados con los objetivos secundarios

En relación con los objetivos secundarios los resultados de la presente tesis son:

1. *Implementar un workflow optimizado para el análisis de las adquisiciones de CRM 4D flow en la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Vall d' Hebron.*

En el marco de la presente tesis doctoral, se ha desarrollado un workflow de trabajo que permite el análisis de las adquisiciones de CRM 4D flow en un tiempo aproximado de 30 min por paciente. La experiencia adquirida durante estos años nos ha permitido mejorar considerablemente en la automatización del proceso de análisis, pasando de un tiempo de análisis inicial de aproximadamente 2 horas por paciente a los 30 min actuales. Este tiempo determinado principalmente por la fase de segmentación de la aorta torácica sobre la imagen angiográfica de 4D flow. Así, mientras que al inicio segmentábamos manualmente los distintos cortes de análisis sobre la adquisición, el flujo de trabajo actual comprende una segmentación volumétrica sobre la que se disponen posteriormente de forma automática cortes de análisis ortogonales a la línea central de la aorta. El código necesario para el cálculo de la VOP y de los distintos parámetros de flujo ha sido, asimismo, programado en el marco de la presente tesis e integrado posteriormente en una herramienta propia que nos permite, a partir de la adquisición y la segmentación 3D realizada, derivar los distintos parámetros para su posterior análisis.

2. *Establecer si la evaluación de la biomecánica aórtica mediante CRM 4D flow (velocidad de la onda de pulso) es un marcador superior a la evaluación mediante CRM 2D (distensibilidad aórtica).*

En nuestros resultados, la distensibilidad aórtica mostró mayor sensibilidad a los factores de confusión como la edad, el diámetro aórtico y la presión arterial. En el análisis multivariado, tan sólo la VOP se relacionó de forma independiente con la dilatación de la aorta ascendente. La VOP presenta, de hecho, ciertas ventajas metodológicas sobre la distensibilidad, dado que, al tratarse de una medida física, su obtención no depende de asunciones geométricas ni mecánicas ni de la disponibilidad de la presión local. Asimismo, la VOP en aorta ascendente en los pacientes con VAB muestra una tendencia bifásica, decreciendo a diámetros moderados y aumentando

con la dilatación a en torno a los 50 mm de diámetro, que podría ser de utilidad clínica en el uso de la VOP como marcador. Por tanto, la velocidad de onda de pulso calculada a partir de la CRM 4D flow ha demostrado ser superior a la distensibilidad aórtica medida a partir de la CRM 2D.

*3. Analizar el impacto del rafe y de otras variables demográficas y clínicas sobre la dilatación en los pacientes con VAB.*

Al comparar los pacientes VAB según la presencia de rafe, no obtuvimos diferencias en la dinámica de flujo ni en el morfotipo de dilatación expresado (9), indicando que el rafe ejerce un efecto de tracción a nivel valvular afectando así la degeneración de la válvula, pero con poco impacto sobre el flujo aórtico y por tanto sobre la dilatación aórtica. Los pacientes con morfotipo aórtico raíz presentaron (análisis bivariado) una mayor prevalencia de insuficiencia aórtica (8,54) y de pacientes fumadores (54). La dilatación exclusiva de la raíz (sin involucrar aorta ascendente), por su parte, se presentó únicamente en pacientes con fenotipo RL y sexo masculino, confirmando resultados anteriores (18) que sugieren que se trata de una forma genética de VAB (52).

La dilatación del arco afectó principalmente al fenotipo RN (4). En el fenotipo bicúspide RL, que presenta una menor prevalencia de dilatación del arco, la dilatación se relacionó con la presencia de estenosis aórtica y de hipertensión arterial, y con el sexo masculino. Los jets estenóticos podrían impactar a nivel más distal en la aorta ascendente y el arco, hecho que podría justificar la relación de la estenosis con la dilatación en estos pacientes (193). Por su parte, la dilatación del arco en población tricúspide se ha relacionado anteriormente con la hipertensión arterial (191) y con el sexo masculino (171), sugiriéndose no obstante que deben existir otros factores involucrados.



## **8. CONCLUSIONES**



Las principales conclusiones de nuestro estudio son:

- 1) Los pacientes con válvula aórtica bicúspide y los tricúspide presentaron propiedades biomecánicas regionales similares, tanto con aorta no dilatada como en presencia de dilatación. Por su parte, los pacientes con síndrome de Marfan presentaron una rigidez aórtica mucho mayor que los bicúspide, incluso en ausencia de dilatación aórtica. La velocidad de la onda de pulso (VOP) en la aorta ascendente de los pacientes con válvula aórtica bicúspide mostró un comportamiento bifásico, decreciendo al inicio y aumentando posteriormente en torno a los 50 mm con la dilatación de la aorta ascendente.
- 2) Los pacientes VAB presentaron patrones de flujo diferenciados según su fenotipo de fusión. Los pacientes RL-VAB mostraron un flujo dirigido hacia la cara anterior de la aorta ascendente, mientras que en los pacientes RN-VAB predominó un jet de salida posterior que se desplaza hacia la pared anterior-derecha o anterior en la aorta ascendente media y distal. Esta distribución del flujo induce un aumento del WSS axial en la cara anterior en los pacientes RL-VAB, y un incremento del flujo rotacional y del WSS circunferencial en la aorta ascendente media y distal de los pacientes RN-VAB. Este resultado podría explicar los diferentes morfotipos de dilatación de la aorta ascendente en la población bicúspide. Además, la evaluación de las componentes vectoriales (axial y circunferencial) del WSS y de parámetros de flujo avanzados (flujo rotacional, ratio de flujo retrógrado) junto con el diámetro aórtico, podría contribuir en la identificación y seguimiento de los pacientes bicúspide con mayor riesgo de dilatación.
- 3) Los pacientes VAB con arco proximal dilatado presentan mayor flujo rotacional que los no dilatados, que se muestra especialmente incrementado en el fenotipo RN y en los pacientes RL con factores de riesgo adicionales (hipertensión y estenosis aórtica). El aumento del flujo rotacional podría explicar la dilatación del arco aórtico proximal en estos pacientes, que podrían beneficiarse de un seguimiento con CRM o CT, técnicas que permiten una adecuada evaluación de la aorta ascendente distal y del arco aórtico.



- 4) Las variables de flujo asociadas a la dilatación presentan diferencias en la aorta ascendente distal y en el arco proximal, que son las regiones principalmente afectadas por la aortopatía bicúspide, convergiendo en las regiones generalmente preservadas de la dilatación (arco distal y aorta descendente). Este resultado apoya que las alteraciones en el flujo contribuyen en la expresión local de la dilatación.

## **9. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS**



El trabajo realizado en la presente tesis ha dado lugar a diferentes líneas de investigación que están actualmente en desarrollo en la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Vall d'Hebron. Destacamos:

*1) Realización de un estudio longitudinal para evaluar el valor pronóstico de los marcadores hemodinámicos y biomecánicos de dilatación.*

El trabajo realizado en la presente tesis nos permite concluir que no existen alteraciones intrínsecas en la biomecánica aórtica en los pacientes con VAB. El daño en la pared aórtica en los pacientes con VAB puede ser secundario a un flujo aórtico alterado (60). En los pacientes con síndrome de Marfan, sin embargo, la aorta presenta una mayor rigidez incluso en ausencia de dilatación. Hemos visto que la VOP en AoAsc y distintos parámetros de flujo derivados de imagen podrían utilizarse como marcadores de dilatación y relacionarse con la manifestación de morfotipos aórticos diferenciados en la población VAB. No obstante, nuestros se basan en un estudio transversal. Actualmente, estamos aplicando el protocolo de CRM (2D y 4D) utilizado en el presente trabajo en el seguimiento de nuestros pacientes con VAB, SM o VAT dilatada. El análisis de las adquisiciones de CRM 4D flow realizadas en el seguimiento, junto con la evolución clínica de los pacientes, nos permitirá evaluar el valor pronóstico de los distintos marcadores de dilatación identificados en un estudio longitudinal.

*2) Estudio de la geometría aórtica y de su relación con el flujo y la biomecánica en pacientes VAB y en sus familiares de primer grado.*

Nuestra Unidad ha iniciado asimismo a aplicar el protocolo de CRM 4D flow en familiares de primer grado de pacientes con VAB. Un estudio reciente en una población limitada, ha reportado que los sujetos VAT familiares de primer grado de pacientes con VAB presentan alteraciones geométricas que provocan la presencia de flujo helicoidal (196). En nuestro protocolo, el uso de la CRM 2D nos posibilitará realizar una evaluación detallada de la morfología de la válvula aórtica en los familiares de pacientes con VAB, permitiéndonos identificar la posible presencia de mini-rafes en la válvula. Introduciremos, asimismo, una caracterización completa de la geometría aórtica basada tanto en la CRM 2D como en la imagen angiográfica de 4D flow, mediante descriptores como la inclinación de la válvula aórtica, la morfología aórtica, descriptores del arco aórtico (ancho, alto, inclinación), etc. (Figura 48). La

caracterización de la válvula y de la geometría aórtica, sumada al análisis detallado del flujo y de la biomecánica aórtica regional mediante 4D flow, nos permitirá determinar si las diferencias en la geometría aórtica reportadas en los familiares de VAB y la dilatación en los mismos se relaciona con una morfología anormal de la válvula aórtica (por ejemplo, presencia de minirafe) o con alteraciones en el flujo o en la biomecánica aórtica.

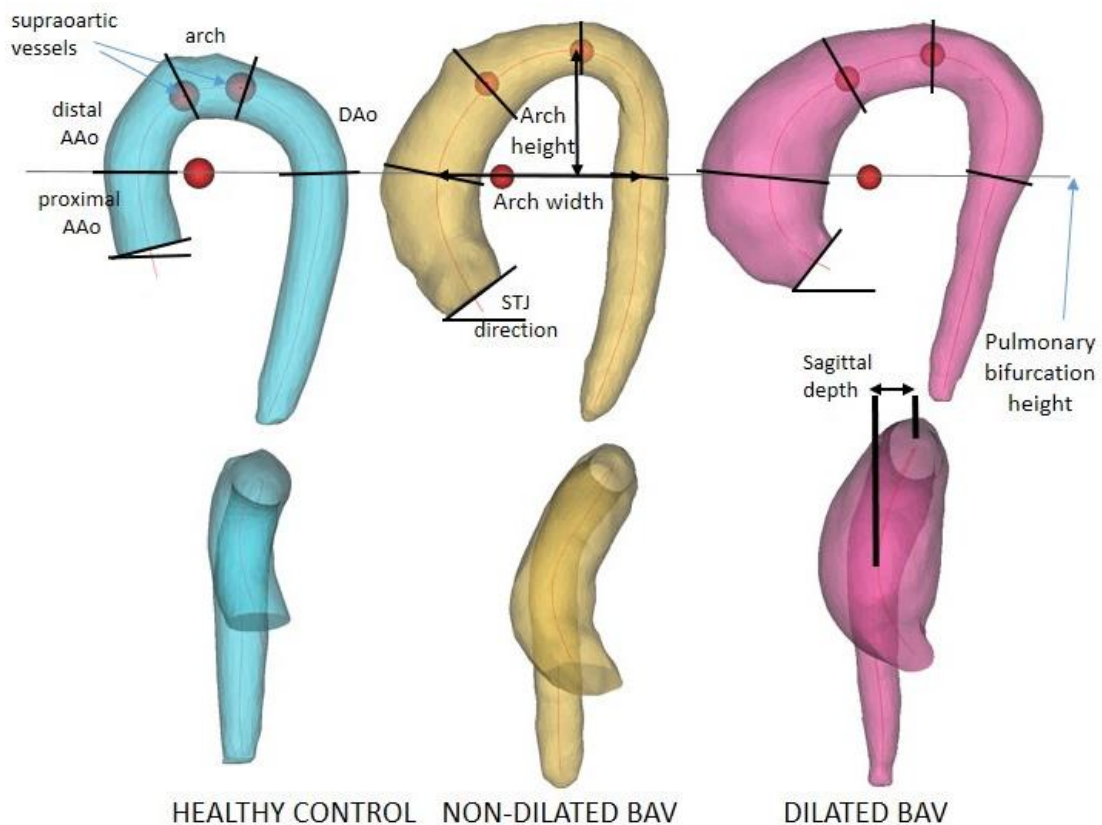


Figura 48. Parámetros de geometría aórtica derivados de la angiografía de 4D flow. Estudio preliminar en voluntarios sanos y pacientes VAB no dilatados y dilatados.

Asimismo, una caracterización geométrica completa de las distintas poblaciones adquiridas utilizando la imagen angiográfica derivada de CRM 4D flow podría permitirnos evaluar si existen características morfológicas basales que puedan suponer un mayor riesgo de dilatación en las distintas poblaciones.

3) Valoración de la hemodinámica y la biomecánica aórtica en función de las diferentes valvulopatías, para individuar el perfil de riesgo asociado a cada una de ellas.

En nuestro estudio hemos excluido los pacientes con valvulopatía aórtica significativa, con objeto de cancelar alteraciones potencialmente asociadas a la misma. Algunos estudios previos de 4D flow han relacionado ya la valvulopatía aórtica con un empeoramiento de las alteraciones hemodinámicas en los VAB (193,206). En nuestros resultados, la estenosis ligera-moderada se ha relacionado con la dilatación del arco proximal en pacientes con RL-VAB. La presencia de estenosis y de insuficiencia y su severidad podrían relacionarse con distintas alteraciones en el flujo tanto en los VAB como en los VAT, causando diferentes morfotipos de dilatación aórtica. Por tanto, estamos actualmente reclutando pacientes con VAB y VAT con estenosis o insuficiencia aórtica severas para analizar el efecto de la valvulopatía en el flujo y la biomecánica aórtica, y su contribución en la dilatación.

*4) Análisis histológico y mecánico en muestras de tejido aórtico y de su relación con los marcadores de imagen de la hemodinámica y biomecánica aórtica.*

Pretendemos, asimismo, elucidar los marcadores de dilatación de la aorta ascendente en pacientes bicúspide, tricúspide y síndrome de Marfan, comparando los marcadores de imagen con un análisis histológico y mecánico de muestras de tejido aórtico extraídas en cirugía.

Para ello, aplicaremos nuestro protocolo de CRM 2D y 4D flow pre-cirugía a los pacientes derivados a cirugía de reemplazo de raíz o AoAsc. Posteriormente, durante la cirugía se extraerán muestras de tejido aórtico para su análisis histológico y mecánico ex vivo.

El análisis histológico de las muestras se basará en resultados recientemente obtenidos en colaboración con el grupo del Dr. Redondo (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid), en los que se han identificado nuevos marcadores moleculares implicados en el desarrollo del aneurisma de aorta ascendente en modelo de Marfan en ratón, y que se presentan también en aortas de pacientes con síndrome de Marfan (207). Concretamente, analizaremos la expresión de la metaloproteasa ADAMTS1, cuya expresión disminuye en los aneurismas de aorta ascendente), y de la sintasa inducible de óxido nítrico, cuya expresión aumenta con la enfermedad, en las muestras de tejido aórtico. Asimismo, se utilizarán distintas tinciones histológicas para evaluar el grado de degeneración de la capa media (a

través de la activación de la ruta TGF- $\beta$ ), evaluando su contenido de colágeno, la integridad de las capas elásticas y la acumulación de proteoglicanos, así como la contractilidad de las células de la pared muscular. Estudiaremos si el grado de disminución en expresión de ADAMTS1, o la elevación de NOS2, patrones característicos de la aorta de pacientes con síndrome de Marfan, correlacionan con el grado de disfunción biomecánica o de dilatación aórtica.

Por su parte, las propiedades mecánicas de la pared aórtica se estudiarán con ensayos biaxiales y uniaxiales. Los ensayos biaxiales no destructivos evaluarán las propiedades elásticas del conjunto de la pared aórtica, bajo control de fuerza en condición cuasi-estáticas, elevando la fuerza aplicada desde cero hasta valores fisiológicos en la arteria (aproximados mediante la relación de Laplace). Para evitar cualquier interferencia mecánica con la muestra, el gradiente de deformación se medirá ópticamente siguiendo el movimiento de marcadores, a través de un sistema de dos cámaras de alta resolución. Por su parte, los ensayos uniaxiales evaluarán la condición a ruptura en dirección longitudinal y circunferencial en cada una de las capas de la pared (íntima, media y adventicia). Para ello, se separarán mecánicamente las capas aórticas mediante instrumentos de microcirugía (208).

El análisis conjunto de los parámetros hemodinámicos y biomecánicos in-vivo derivados de las adquisiciones de CRM y de las características histológicas y mecánicas del tejido ex-vivo puede permitirnos identificar qué parámetros de imagen se asocian mejor con las alteraciones histológicas y mecánicas de la pared aórtica dilatada en las diferentes etiologías analizadas. Estos parámetros pueden ser de gran ayuda en la estratificación de riesgo de disección o rotura aórtica en los aneurismas de AoAsc. Hasta ahora, no existe ningún estudio que integre estos diferentes análisis permitiendo trasladar dicho conocimiento a la práctica clínica.

##### *5) Aplicación de la CRM 4D flow en el estudio de la disección aórtica.*

Otra de las líneas de investigación que hemos iniciado en nuestro grupo, es la aplicación de la CRM 4D flow en el estudio de la disección aórtica. La disección aórtica es una afección grave, producida por un desgarro de la pared aórtica que da lugar dos canales de circulación del flujo sanguíneo (verdadera y falsa luz) forzando la separación de las capas de la pared (Figura 49 a) (209).

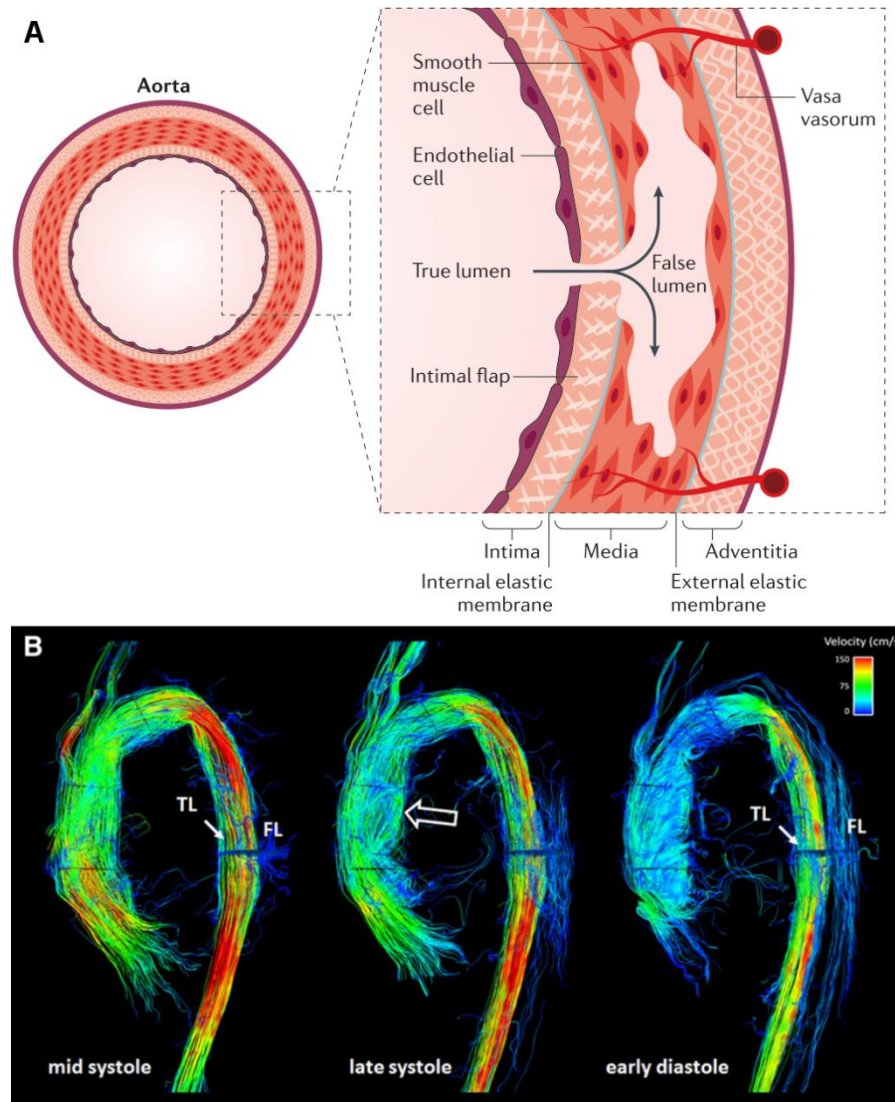


Figura 49. Disección aórtica. A) El desgarro de la pared aórtica genera dos canales de circulación para el flujo sanguíneo (verdadera y falsa luz), que provoca la separación de las capas de la pared (disección). Imagen adaptada de Nienaber et al. (209). B) La CRM 4D flow ofrece nuevas opciones de visualización y cuantificación del flujo en la verdadera (TL) y la falsa luz (FL). Imagen adaptada de François et al. (210).

El perfil de riesgo de la disección se ha relacionado con distintos parámetros evaluados mediante técnicas de imagen, como la localización de las puertas de entrada, el diámetro aórtico máximo, o el tamaño, la compresión y la trombosis de la falsa luz (209). No obstante, sólo algunos estudios preliminares han evaluado el papel del flujo en la falsa luz en la progresión de la disección tipo B (211), sugiriendo que el volumen total de flujo en la falsa luz (con relación a la verdadera luz) y los cambios direccionales en el mismo se relacionan con el crecimiento de la disección. La CRM 4D flow podría permitirnos evaluar detalladamente las características del flujo tanto en la verdadera como en la falsa luz (Figura 49 b), y relacionarlas con la progresión de la disección. Algunos estudios preliminares de CRM 4D flow en disección aórtica han observado



diferencias en los patrones de flujo en la verdadera y la falsa luz según la extensión de la disección (210) y sugerido que la velocidad y helicidad del flujo en la falsa luz podría relacionarse con su crecimiento en pacientes con disección tipo B (212).

En nuestra Unidad de Imagen, hemos iniciado la adquisición de CRM 4D flow (VENC=70 cm/s, VENC=150 cm/s) con contraste endovenoso en pacientes con disección aórtica tipo B. Adquirimos también en estos pacientes imágenes de TC, que utilizaremos identificar el colgajo intimal y el compromiso de las ramas viscerales; localizar y medir las puertas de entrada y de descarga distales; y medir el la extensión de la disección y los diámetros aórticos en la verdadera y la falsa luz a todos los niveles. Con el análisis de nuestras adquisiciones, pretendemos obtener distintos descriptores morfológicos, hemodinámicos y biomecánicos de la disección, con objeto de determinar nuevos marcadores de imagen asociados a un mal pronóstico en la disección tipo B e identificar grupos de pacientes de riesgo.

*6) Aplicación de la CRM 4D flow en el estudio de la dilatación en aorta abdominal, para evaluar si las alteraciones en el flujo pueden contribuir a la misma.*

La dilatación de la aorta abdominal se ha considerado generalmente un proceso aterosclerótico. No obstante, tan sólo un 9-16% de los pacientes con aorta abdominal aterosclerótica desarrollan aneurisma abdominal (213). Otros factores genéticos, ambientales, inmunológicos o hemodinámicos, por tanto, podrían contribuir en el desarrollo del aneurisma (214). La localización de placas ateroscleróticas se ha relacionado con la presencia de un bajo WSS en la aorta abdominal (215). Algunos estudios sugieren que las placas ateroscleróticas se forman en regiones de WSS bajo y oscilatorio, que podría inducir una respuesta inflamatoria en el endotelio cuya asociación con el crecimiento y la ruptura de los aneurismas ateroscleróticos ha sido previamente reportada (80,85). Asimismo, la condición biomecánica de la pared aórtica abdominal podría relacionarse con un mayor riesgo de ruptura (216).

Para elucidar si existen alteraciones hemodinámicas o biomecánicas en la aorta abdominal que puedan favorecer su dilatación, estamos adquiriendo actualmente CRM 4D flow en estos pacientes. Los resultados nos permitirán valorar la utilidad de la técnica en esta patología e identificar, en su caso, nuevos marcadores de imagen en estos pacientes.

### *7) Análisis del strain aórtico longitudinal y circunferencial mediante CRM 2D.*

Las alteraciones en la biomecánica aórtica pueden evaluarse también midiendo el llamado strain aórtico, es decir, la deformación de la aorta durante el ciclo cardíaco, mediante secuencias CRM 2D. Como hemos visto, nuestro protocolo de CRM incluye la adquisición de secuencias cine bSSFP, que incluyen los cortes sagital, coronal y a nivel de la válvula aórtica, así como cortes doble-oblicuo en aorta ascendente y descendente a nivel de la bifurcación de la pulmonar. En nuestra Unidad de Imagen, hemos desarrollado un código que permite medir el strain analizando estas imágenes. Para el cálculo del strain longitudinal, seguimos el movimiento del plano valvular en las tres direcciones del espacio sobre los cortes sagital, coronal y valvular mediante técnicas de registro de imagen (Figura 50 a). Este movimiento se proyecta sobre la dirección de la aorta en diástole (a nivel de la unión sinotubular) y nos permite evaluar la elongación longitudinal de la aorta (considerando fija la posición del tronco braquiocefálico), que normalizada por la longitud máxima de la aorta nos proporciona el strain longitudinal (Figura 50 b). Por su parte, el strain circunferencial en aorta ascendente se evalúa sobre los cortes doble-oblicuos a este nivel, a partir del crecimiento en el área aórtica durante el ciclo cardíaco (Figura 50 c). Un análisis preliminar del strain longitudinal y circunferencial en pacientes con VAB nos ha permitido observar la relación inversa de estos parámetros con la edad (Figura 50 d) (153).

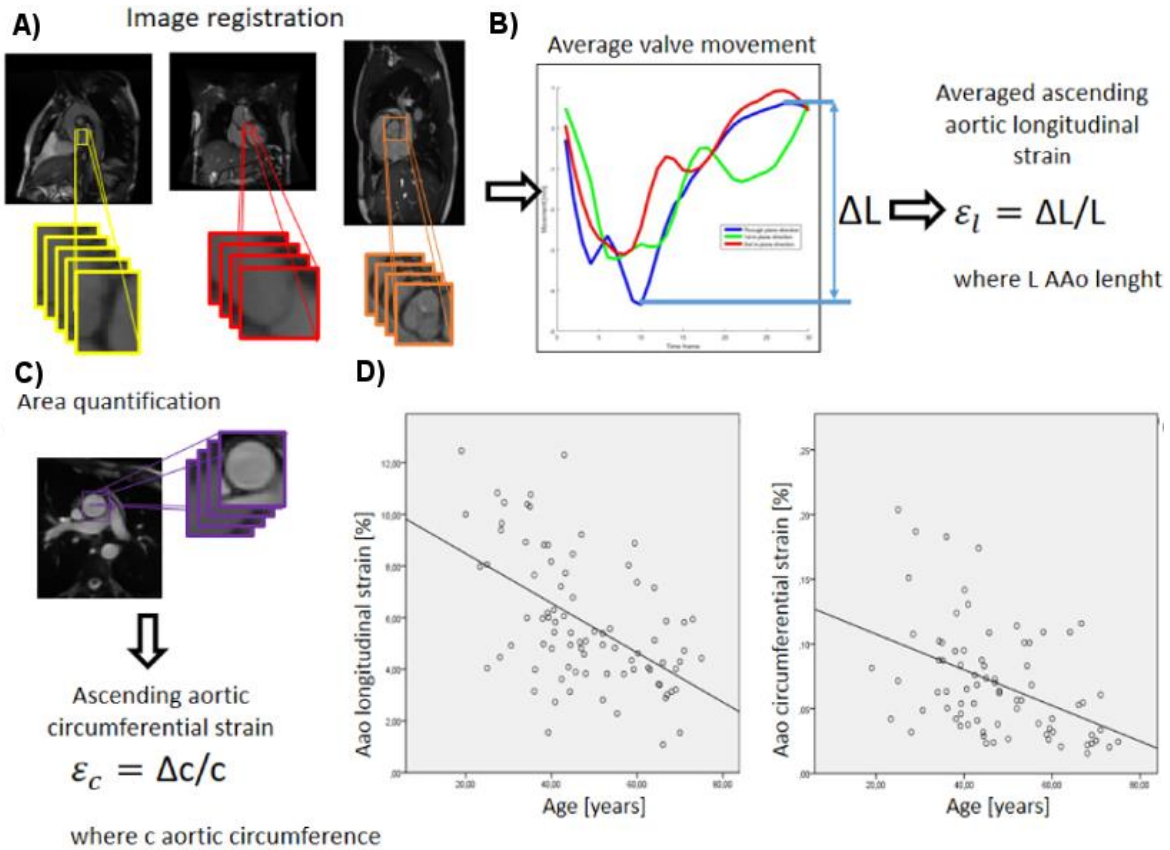


Figura 50. Evaluación del strain aórtico longitudinal y circumferencial mediante CRM 2D. a) Corregistro de las cortes sagital, coronal y de válvula aórtica para el análisis del movimiento del plano valvular, b) Obtención del strain longitudinal en la aorta ascendente, c) Obtención del strain circumferencial en aorta ascendente, d) Análisis preliminar del strain longitudinal y circumferencial en pacientes con VAB, mostrando su relación inversa con la edad.

La evaluación del strain longitudinal y circumferencial en las diferentes poblaciones adquiridas en nuestro estudio, así como en las que nos encontramos actualmente adquiriendo (como los pacientes con valvulopatía severa), nos permitirá analizar si existen alteraciones biomecánicas en los mismos que puedan relacionarse con el desarrollo de la dilatación. Este análisis presenta la ventaja de realizarse sobre adquisiciones de CRM 2D convencionales y sobre cortes adquiridos habitualmente en la práctica clínica, hecho que facilitaría su aplicabilidad clínica.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**



1. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2789–800.
2. Fedak PWMM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106(8):900–4.
3. 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.
4. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920–9.
5. Michelena HI, Prakash SK, Corte A Della, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(25):2691–704.
6. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94(12):1634–8.
7. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226–33.
8. Evangelista A, Gallego P, Calvo-Iglesias F, Bermejo J, Robledo-Carmona J, Sánchez V, et al. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease. *Heart*. 2018;104(7):566–73.
9. Kong WKF, Delgado V, Poh KK, Regeer M V, Ng ACT, McCormack L, et al. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy. *JAMA Cardiol*. 2017;2(3):285–92.
10. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1–148.

11. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, 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.
12. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *Jama*. 2011/09/14. 2011;306(10):1104–13.
13. Tzemos N, Therrien J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, et al. Outcomes in Adults with Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317–25.
14. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The Bicuspid Aortic Valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(9):470–522.
15. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81–5.
16. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1648–51.
17. Michelena HI, Suri RM, Katan O, Eleid MF, Clavel MA, Maurer MJ, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: Verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):1–13.
18. Della corte A, Bancone C, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, Montibello M V., et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(2):240–7.
19. Sadee a S, Becker a E, Verheul H a, Bouma B, Hoedemaker G. Aortic valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinico-pathological correlation. *Br Heart J*. 1992;67(6):439–41.
20. Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, Leech GJ, Leatham A. The aetiology and

- course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study. *Br Heart J*. 1987;58(4):358–68.
21. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally Bicuspid Aortic Valves: A Surgical Pathology Study of 542 Cases (1991 Through 1996) and a Literature Review of 2,715 Additional Cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):14–26.
  22. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):116-27.
  23. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol*. 1993;42(3):217–23.
  24. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: Adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation*. 2005;111(7):832–4.
  25. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts. *Heart*. 2003;89(7):801–5.
  26. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002;88(4):348–51.
  27. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: How does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):177–85.
  28. Khoo C, Cheung C, Jue J. Patterns of aortic dilatation in bicuspid aortic valve-associated aortopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(6):600–5.
  29. Kang JW, Song HG, Yang DH, Baek S, Kim DH, Song JM, et al. Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy: Comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:150–61.



30. Corte A Della, Bancone C, Buonocore M, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1301–10.
31. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of Aortic Dilation in Children With a Functionally Normal Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol*. 2006;98(6):828–30.
32. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):661–3.
33. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, Nasir K, Dietz HC, Ravekes WJ, et al. Progressive Dilation of the Ascending Aorta in Children With Isolated Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):978–83.
34. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton III LJ, Bailey KR, Desjardins V, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: A community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):351–6.
35. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis. *Am Heart J*. 2004;147(4):736–40.
36. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):292–4.
37. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart*. 2011;97(6):506–13.
38. Hahn RT, Roman MJ, Mogtadek AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):283–8.
39. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, et al.

- Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):397–405.
40. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Elefteriades JA, et al. Natural History of Ascending Aortic Aneurysms in the Setting of an Unreplaced Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1338–44.
  41. Burks JM, Illes RW, Keating EC, Lubbe WJ. Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance. *Clin Cardiol.* 1998;21(6):439–43.
  42. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):849–55.
  43. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):712–6.
  44. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O’Gara PT, Evangelista. A, 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):1120–7.
  45. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1773-6; discussion S1792-9.
  46. Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):892–3.
  47. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, Basso C, Siviero P, Maggi S, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J.* 2008;29(4):472–9.
  48. 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.

49. Boyer JK, Gutierrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(6):563–9.
50. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of Bicuspid Aortic Valve Phenotype to Predict Elastic Properties of the Ascending Aorta. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):686–90.
51. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(4):937–42.
52. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:809–14.
53. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4).
54. Della Corte A, Romano G, Tizzano F, Amarelli C, De Santo LS, De Feo M, et al. Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: Correlations with aortic valve morphology and function. *Int J Cardiol.* 2006;113(3):320–6.
55. Park CB, Greason KL, Suri RM, Michelena HI, Schaff H V., Sundt TM. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):278–84.
56. Jackson V, Petrini J, Caidahl K, Eriksson MJ, Liska J, Eriksson P, et al. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):e118-24.
57. Fedak P, WMM, De Sa MPL, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):797–

- 806.
58. Nataatmadja M. Abnormal Extracellular Matrix Protein Transport Associated With Increased Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Marfan Syndrome and Bicuspid Aortic Valve Thoracic Aortic Aneurysm. *Circulation*. 2003;108(Suppl 1):II329-334.
  59. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A, et al. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: Insights from the international BAVCon (bicuspid aortic valve consortium). *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(8):832–9.
  60. Guzzardi DG, Barker AJ, Van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):892–900.
  61. Brenner JI, Kuehl K. Hypoplastic left heart syndrome and other left heart disease: evolution of understanding from population-based analysis to molecular biology and back again – a brief overview. *Cardiol Young*. 2011;21(S2):23–7.
  62. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(6):581–90.
  63. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(5):939–42.
  64. Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, Tandon A, Benson DW, Hinton RB. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: A family-based study. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(5):1015–20.
  65. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and

- 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 2007;121(2):275–84.
66. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):138–43.
67. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437(7056):270–4.
68. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, Erasmi AW, Hagemann C, Wrobel S, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(4):1460–5.
69. Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):617–27.
70. Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, Mierzwa M, Kuntze T. Transforming Growth Factor-Beta Receptor Type II Mutation in a Patient With Bicuspid Aortic Valve Disease and Intraoperative Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(5):e70–1.
71. Pepe G, Nistri S, Giusti B, Sticchi E, Attanasio M, Porciani C, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet.* 2014;15:23.
72. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial Thoracic Aortic Dilatation and Bicommissural Aortic Valve: A Prospective Analysis of Natural History and Inheritance. *Am J Med Genet Part A.* 2007;143A(17):1960–7.
73. Arrington CB, Sower CT, Chuckwuk N, Stevens J, Leppert MF, Yetman AT, et al. Absence of TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Patients With Bicuspid

- Aortic Valve and Aortic Dilation. *Am J Cardiol.* 2008;102(5):629–31.
74. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet.* 2013;14(1):44.
75. Tortora G, Wischmeijer A, Berretta P, Alfonsi J, Di Marco L, Barbieri A, et al. Search for genetic factors in bicuspid aortic valve disease: ACTA2 mutations do not play a major role. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(5):813–7.
76. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2288–95.
77. Bissell MM, Biasioli L, Oswal A, Loudon M, Hess AT, Watkins H, et al. Inherited Aortopathy Assessment in Relatives of Patients With a Bicuspid Aortic Valve. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):2015–7.
78. Reneman RS, Vink H, Hoeks APG. Wall shear stress revisited. *Artery Res.* 2009;3(2):73–8.
79. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S, et al. Carotid Bifurcation Atherosclerosis: Quantative Correlation of Plaque Localization with Flow Velocity Profiles and Wall Shear Stress. *Circ Res.* 1983;53(4):502–14.
80. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1254–62.
81. Rodbard S. Vascular Caliber. *Cardiology.* 1975;60:4–49.
82. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science (80- ).* 1986;231(4736):405–7.
83. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear stress regulation

- of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg.* 1987;5(3):413–20.
84. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–6.
85. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282(21):2035–42.
86. Tanweer O, Wilson TA, Metaxa E, Riina HA, Meng H. A Comparative Review of the Hemodynamics and Pathogenesis of Cerebral and Abdominal Aortic Aneurysms: Lessons to Learn From Each Other. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2014;16(4):335–49.
87. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):249–56.
88. Carro A, Teixido-tura G, Evangelista. A. Dilatación en válvula aórtica bicúspide. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(11):977–81.
89. Kotlarczyk MP, Billaud M, Green BR, Hill JC, Shiva S, Kelley EE, et al. Regional Disruptions in Endothelial Nitric Oxide Pathway Associated With Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1274–81.
90. Wu J, Song H-F, Li S-H, Guo J, Tsang K, Tumiati L, et al. Progressive Aortic Dilation Is Regulated by miR-17-Associated miRNAs. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):2965–77.
91. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: Focus on cell–matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):8–18.e2.
92. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PWMM, 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.
93. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology*. 2010;255(1):53–61.
  94. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: Flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):499–507.
  95. Metafratzi ZM, Efremidis SC, Skopelitou AS, De Roos A. The clinical significance of aortic compliance and its assessment with magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4(4):481–91.
  96. Mukherjee DP, Kagan HM, Jordan RE, Franzblau C. Effect of hydrophobic elastin ligands on the stress-strain properties of elastin fibers. *Connect Tissue Res*. 1976;4(3):177–9.
  97. Rucker RB, Tinker D. Structure and metabolism of arterial elastin. *Int Rev Exp Pathol*. 1977;17:1–47.
  98. Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive Imaging of Flow and Vascular Function in Disease of the Aorta. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1094–106.
  99. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1289–95.
  100. Burton AC. Physical Principles of Circulatory Phenomena, the Physical Equilibria of the Heart and Blood Vessels. In: Hamilton WF, Dow P, editors. *Handbook of Physiology*. Washington DC: American Physiological Society; 1962. p. 85–106.
  101. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511–22.
  102. Vasan RS. Pathogenesis of elevated peripheral pulse pressure: Some



- reflections and thinking forward. *Hypertension*. 2008;51(1):33–6.
103. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
104. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15(6):461–8.
105. Choudhury N, Bouchot O, Rouleau L, Tremblay D, Cartier R, Butany J, et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue. *Cardiovasc Pathol*. 2009;18(2):83–91.
106. Pham T, Martin C, Elefteriades J, Sun W. Biomechanical characterization of ascending aortic aneurysm with concomitant bicuspid aortic valve and bovine aortic arch. *Acta Biomater*. 2013;9(8):7927–36.
107. Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodriguez-Palomares JF, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: Early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol*. 2014;171(1):56–61.
108. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: From the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging: Endorsed by the society of cardiovascular computed tomography and society for cardiova. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119–82.
109. Redheuil A, Wu CO, Kachenoura N, Ohyama Y, Yan RT, Bertoni AG, et al. Proximal aortic distensibility is an independent predictor of all-cause mortality and incident CV events: The MESA study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2619–29.
110. Nelson AJ, Worthley SG, Cameron JD, Willoughby SR, Piantadosi C, Carbone A, et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived aortic distensibility:

- validation and observed regional differences in the elderly. *J Hypertens.* 2009;27(3):535–42.
111. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460–72.
112. Jiang B, Liu B, McNeill KL, Chowienczyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(3):509–12.
113. Oulego-Eroz I, Alonso-Quintela P, Mora-Matilla M, Minaya SG, De Armentia SLL. Ascending aorta elasticity in children with isolated bicuspid aortic valve. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1143–6.
114. Yap SC, Nemes A, Meijboom FJ, Galema TW, Geleijnse ML, ten Cate FJ, et al. Abnormal aortic elastic properties in adults with congenital valvular aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2008;128(3):336–41.
115. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, Jamorski M, Tong JH, Harvey P, et al. Endothelial Function , Carotid – Femoral Stiffness , and Plasma Matrix Metalloproteinase-2 in Men With Bicuspid Aortic Valve and Dilated Aorta. *JACC.* 2010;55(7):660–8.
116. Shim CY, Cho IJ, Yang WI, Kang MK, Park S, Ha JW, et al. Central aortic stiffness and its association with ascending aorta dilation in subjects with a bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):847–52.
117. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation.* 1993;88(part 1):2235–47.
118. Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, Mohiaddin RH, Underwood SR, Simon O Rees R, et al. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human

- aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J.* 1989;117(6):1214–22.
119. Klipstein RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. Blood flow patterns in the human aorta studied by magnetic resonance. *Br Heart J.* 1987;58(4):316–23.
  120. Kilner PJ, Yang G-Z, Firmin DN. Morphodynamics of flow through sinuous curvatures of the heart. *Biorheology.* 2002;39(3–4):409–17.
  121. Coppola G, Caro C. Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance. *J R Soc Interface.* 2009;6(35):519–28.
  122. Secomb TW. Hemodynamics. *Compr Physiol.* 2016;6(April):975–1003.
  123. Stein PD, Sabbah HN. Turbulent blood flow in the ascending aorta of humans with normal and diseased aortic valves. *Circ Res.* 1976;39(1):58–65.
  124. Dyverfeldt P, Sigfridsson A, Kvitting J-PE, Ebbers T. Quantification of intravoxel velocity standard deviation and turbulence intensity by generalizing phase-contrast MRI. *Magn Reson Med.* 2006;56(4):850–8.
  125. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education.* Springer. New York; 2010.
  126. Barker AJ, Lanning C, Shandas R. Quantification of hemodynamic wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve using phase-contrast MRI. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(3):788–800.
  127. Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Card Surg.* 2006;21(3):218–20.
  128. Richards KE, Deserranno D, Donal E, Greenberg NL, Thomas JD, Garcia MJ. Influence of structural geometry on the severity of bicuspid aortic stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(3):H1410–6.

129. Sigovan M, Hope MD, Dyverfeldt P, Saloner D. Comparison of four-dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1226–30.
130. Burris NS, Sigovan M, Knauer HA, Tseng EE, Saloner D, Hope MD. Systolic flow displacement correlates with future ascending aortic growth in patients with bicuspid aortic valves undergoing magnetic resonance surveillance. *Invest Radiol*. 2014;49(10):635–9.
131. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J*. 1978;40(2):131–40.
132. Donati F, Myerson S, Bissell MM, Smith NP, Neubauer S, Monaghan MJ, et al. Beyond Bernoulli. Improving the Accuracy and Precision of Noninvasive Estimation of Peak Pressure Drops. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005207.
133. Cao K, Sucosky P. Effect of Bicuspid Aortic Valve Cusp Fusion on Aorta Wall Shear Stress : Preliminary Computational Assessment and Implication for Aortic Dilation. *World J Cardiovasc Dis*. 2015;5(June):129–40.
134. Dyverfeldt P, Bissell MM, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll C-J, Ebbers T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:72.
135. Mohiaddin RH, Yang GZ, Kilner PJ. Visualization of flow by vector analysis of multidirectional cine MR velocity mapping. *J Comput Assist Tomogr*. 18(3):383–92.
136. Bogren HG, Buonocore MH. 4D Magnetic Resonance Velocity Mapping of Blood Flow Patterns in the Aorta in Young vs. Elderly Normal Subjects. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10:861–9.
137. Markl M, Chan FP, Alley MT, Wedding KL, Draney MT, Elkins CJ, et al. Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*.

- 2003;17(4):499–506.
138. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope MD, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1015–36.
139. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2):173–92.
140. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Reddy GP, Alley MT, et al. Evaluation of bicuspid aortic valve and aortic coarctation with 4D flow magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2008;117(21):2818–9.
141. Hope MD, Hope TA, Crook SES, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):781–7.
142. Meierhofer C, Schneider EP, Lyko C, Hutter A, Martinoff S, Markl M, et al. Wall shear stress and flow patterns in the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valves differ significantly from tricuspid aortic valves: a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):797–804.
143. Barker AJ, Markl M, Bürk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):457–66.
144. Hope MD, Sigovan M, Wrenn SJ, Saloner D, Dyverfeldt P. Magnetic Resonance Imaging hemodynamic markers of progressive bicuspid aortic valve related aortic disease. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(1):140–5.
145. van Ooij P, Potters W V., Collins J, Carr M, Carr JC, Malaisrie SC, et al. Characterization of Abnormal Wall Shear Stress Using 4D Flow MRI in Human Bicuspid Aortopathy. *Ann Biomed Eng*. 2014;43(6):1385–97.
146. Lorenz R, Bock J, Barker AJ, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Wallis W, Korvink JG, et al. 4D flow magnetic resonance imaging in bicuspid aortic valve disease demonstrates altered distribution of aortic blood flow helicity. *Magn Reson Med*. 2014;71(4):1542–53.

147. Garcia J, Barker AJ, Collins JD, Carr JC, Markl M. Volumetric quantification of absolute local normalized helicity in patients with bicuspid aortic valve and aortic dilatation. *Magn Reson Med*. 2017;78(2):689–701.
148. Entezari P, Schnell S, Mahadevia R, Malaisrie C, McCarthy P, Mendelson M, et al. From unicuspid to quadricuspid: Influence of aortic valve morphology on aortic three-dimensional hemodynamics. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(6):1342–6.
149. Mirabella L, Barker AJ, Saikrishnan N, Coco ER, Mangiameli DJ, Markl M, et al. MRI-based Protocol to Characterize the Relationship Between Bicuspid Aortic Valve Morphology and Hemodynamics. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(8):1815–27.
150. Dyverfeldt P, Ebbers T, Länne T. Pulse wave velocity with 4D flow MRI: Systematic differences and age-related regional vascular stiffness. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(10):1266–71.
151. Wentland AL, Wieben O, François CJ, Boncyk C, Munoz del Rio A, Johnson KM, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Measurements with Undersampled 4D Flow-Sensitive MRI: Comparison to 2D and Algorithm Determination. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):853–9.
152. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):29.
153. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, De Cesare A, Yan R, et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: Earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):319–26.
154. Rose J-L, Lalande A, Bouchot O, Bourenane E-B, Walker PM, Ugolini P, et al. Influence of age and sex on aortic distensibility assessed by MRI in healthy subjects. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(2):255–63.
155. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJM, Bax JJ, Kroft LJM, de Roos A. Reduced Aortic Elasticity and Dilatation Are Associated With Aortic

- Regurgitation and Left Ventricular Hypertrophy in Nonstenotic Bicuspid Aortic Valve Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1660–5.
156. Gu T, Korosec FR, Block WF, Fain SB, Turk Q, Lum D, et al. PC VIPR: A high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(4):743–9.
157. Johnson KM, Lum DP, Turski PA, Block WF, Mistretta CA, Wieben O, et al. Improved 3D Phase Contrast MRI with Off-resonance Corrected Dual Echo VIPR. *Magn Reson Med.* 2008;60(6):1329–36.
158. Johnson KM, Markl M. Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med.* 2010;63(2):349–55.
159. Bargiotas I, Mousseaux E, Yu W-C, Venkatesh BA, Bollache E, de Cesare A, et al. Estimation of aortic pulse wave transit time in cardiovascular magnetic resonance using complex wavelet cross-spectrum analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):65.
160. Hess AT, Bissell MM, Glaze SJ, Pitcher A, Myerson S, Neubauer S, et al. Evaluation of Circulation,  $\Gamma$ , as a quantifying metric in 4D flow MRI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(Suppl 1):E36.
161. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, Giron A, De Cesare A, Macron L, et al. Geometry is a major determinant of flow reversal in proximal aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(10):H1408-16.
162. Stalder AF, Russe MF, Frydrychowicz A, Bock J, Hennig J, Markl M. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med.* 2008;60(5):1218–31.
163. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol.* 2015;114(6):914–20.
164. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard B V.,

- 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. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1189–94.
165. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Arch Intern Med.* 1916;XVII(6\_2):863–71.
166. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1060–6.
167. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129(1):125–37.
168. Whittaker J, Whitehead C, Somers M. The neglog transformation and quantile regression for the analysis of a large credit scoring database. *Appl Stat.* 2005;54(5):863–78.
169. Jackson V, Olsson C, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Aortic dimensions in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):605–10.
170. Erbel RA, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873–926.
171. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Sicks JD, Fought AJ, et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1076–83.
172. Mirea O, Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, et al. Effects of aging and body size on proximal and ascending aorta and aortic arch: Inner edge-to-inner edge reference values in a large adult population by two-dimensional transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*



- 2013;26(4):419–27.
173. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, Bergsträsser E, Valsangiacomo Buechel ER. Normal values for aortic diameters in children and adolescents-- assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:56.
174. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):507–12.
175. Sheil ML, Jenkins O, Sholler GF. Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *Am J Cardiol.* 1995;75(10):711–5.
176. Kröner ESJ, Scholte AJHA, De Koning PJH, Van Den Boogaard PJ, Kroft LJM, Van Der Geest RJ, et al. MRI-assessed regional pulse wave velocity for predicting absence of regional aorta luminal growth in marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2977–82.
177. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido D a, Kramer CM, Pyeritz RE, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1123–9.
178. Westenberg JJM, Scholte AJHA, Vaskova Z, Van Der Geest RJ, Groenink M, Labadie G, et al. Age-related and regional changes of aortic stiffness in the Marfan syndrome: Assessment with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(3):526–31.
179. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(1):57–63.
180. Salvi P, Grillo A, Marelli S, Gao L, Salvi L, Viecca M, et al. Aortic dilatation in Marfan syndrome: role of arterial stiffness and fibrillin-1 variants. *J Hypertens.* 2018;36(1):77–84.

181. Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P, Elefteriades JA. Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):677.
182. Petrini J, Jenner J, Rickenlund A, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Caidahl K, et al. Elastic properties of the descending aorta in patients with a bicuspid or tricuspid aortic valve and aortic valvular disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(4):393–404.
183. Longobardo L, Carerj ML, Pizzino G, Bitto A, Piccione MC, Zucco M, et al. Impairment of elastic properties of the aorta in bicuspid aortic valve: relationship between biomolecular and aortic strain patterns. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;1:1–9.
184. Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, et al. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(12):1247–55.
185. Phillippi JA, Green BR, Eskaya MA, Kotlarczyk MP, Hill MR, Robertson AM, et al. Mechanism of Aortic Medial Matrix Remodeling is Distinct in Bicuspid Aortic Valve Patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(3):1056–64.
186. Garcia-Herrera CM, Atienza JM, Rojo FJ, Claes E, Celentano DJ, Burgos RL. Mechanical behaviour and rupture of normal and pathological human ascending aortic wall. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50:559–66.
187. Bürk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J, et al. Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):84.
188. den Reijer PM, Sallee III D, van der Velden P, Zaaijer ER, Parks WJ, Ramamurthy S, et al. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:4.
189. Hope TA, Markl M, Wigström L, Alley MT, Miller DC, Herfkens RJ. Comparison

- of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(6):1471–9.
190. Van Ooij P, Potters W V., Nederveen AJ, Allen BD, Collins J, Carr J, et al. A methodology to detect abnormal relative wall shear stress on the full surface of the thoracic aorta using four-dimensional flow MRI. *Magn Reson Med*. 2015;73(3):1216–27.
191. Vizzardì E, Maffessanti F, Lorusso R, Sciatti E. Ascending Aortic Dimensions in Hypertensive Subjects : Reference Values for Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;1–11.
192. Covella M, Milan A, Totaro S, Cuspidi C, Re A, Rabbia F, et al. Echocardiographic aortic root dilatation in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(10):1928–35.
193. Farag ES, van Ooij P, Planken RN, Dukker KCP, de Heer F, Bouma BJ, et al. Aortic valve stenosis and aortic diameters determine the extent of increased wall shear stress in bicuspid aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging*. 2018;[Epub ahead of print].
194. Frydrychowicz A, Stalder AF, Russe MF, Bock J, Bauer S, Harloff A, et al. Three-dimensional analysis of segmental wall shear stress in the aorta by flow-sensitive four-dimensional-MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(1):77–84.
195. Frydrychowicz A, Berger A, Del Rio AM, Russe MF, Bock J, Harloff A, et al. Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2012;22(5):1122–30.
196. Schnell S, Smith DA, Barker AJ, Entezari P, Honarmand AR, Carr ML, et al. Altered aortic shape in bicuspid aortic valve relatives influences blood flow patterns. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1239–47.
197. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et

- al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;75:157–60.
198. Guala A, Dux-Santoy L, Teixido-Tura G, Rodriguez-Palomares JF, Maldonado G, Villalva N, et al. Aortic geometry in Marfan syndrome in relation to age: a 4D-flow CMR-derived study. *Eur Heart J.* 2018;38(suppl\_1).
199. Eriksson J, Bolger AF, Ebberts T, Carlhäll CJ. Four-dimensional blood flow-specific markers of LV dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(5):417–24.
200. Schnell S, Ansari SA, Vakil P, Wasielewski M, Carr ML, Hurley MC, et al. Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: Influence of size and morphology. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(1):120–31.
201. Bock J, Frydrychowicz A, Lorenz R, Hirtler D, Barker AJ, Johnson KM, et al. In vivo noninvasive 4D pressure difference mapping in the human aorta: Phantom comparison and application in healthy volunteers and patients. *Magn Reson Med.* 2011;66(4):1079–88.
202. Van Ooij P, Powell AL, Potters W V, Carr JC, Markl M, Barker AJ. Reproducibility and interobserver variability of systolic blood flow velocity and 3D wall shear stress derived from 4D flow MRI in the healthy aorta. *J Magn Reson Imaging.* 2015/07/04. 2016;43(1):236–48.
203. Cibis M, Potters W V, Gijzen FJ, Marquering H, Van Ooij P, Van Bavel E, et al. The effect of spatial and temporal resolution of cine phase contrast MRI on wall shear stress and oscillatory shear index assessment. *PLoS One.* 2016/09/27. 2016;11(9):e0163316.
204. Markl M, Wallis W, Harloff A. Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(4):988–94.
205. Sotelo J, Urbina J, Valverde I, Tejos C, Irrazaval P, Andia ME, et al. 3D Quantification of Wall Shear Stress and Oscillatory Shear Index Using a Finite-Element Method in 3D CINE PC-MRI Data of the Thoracic Aorta. *IEEE Trans*

- Med Imaging. 2016;35(6):1475–87.
206. Shan Y, Li J, Wang Y, Wu B, Barker AJ, Markl M, et al. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1263–1272.e1.
207. Oller J, Méndez-Barbero N, Ruiz EJ, Villahoz S, Renard M, Canelas LI, et al. Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome. *Nat Med*. 2017;23(2):200–12.
208. Holzapfel GA, Sommer G, Auer M, Regitnig P, Ogden RW. Layer-specific 3D residual deformations of human aortas with non-atherosclerotic intimal thickening. *Ann Biomed Eng*. 2007;35(4):530–45.
209. Nienaber CA, Clough RE, Sakalihasan N, Suzuki T, Gibbs R, Mussa F, et al. Aortic dissection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(July):16071.
210. François CJ, Markl M, Schiebler ML, Niespodzany E, Landgraf BR, Schlensak C, et al. Four-dimensional, flow-sensitive magnetic resonance imaging of blood flow patterns in thoracic aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):1359–66.
211. Inoue T, Watanabe S, Sakurada H, Ono K, Urano M, Hijikata Y, et al. Evaluation of flow volume and flow patterns in the patent false lumen of chronic aortic dissections using velocity-encoded cine magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J*. 2000;64(10):760–4.
212. Clough RE, Waltham M, Giese D, Taylor PR, Schaeffter T. A new imaging method for assessment of aortic dissection using four-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):914–23.
213. Guo DC, Papke CL, He R. Pathogenesis of Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1085:339–52.
214. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816–28.

215. Oyre S, Pedersen EM, Ringgaard S, Boesiger P, Paaske WP. In vivo wall shear stress measured by magnetic resonance velocity mapping in the normal human abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13(3):263–71.
216. Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA. Ex vivo biomechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: Assessment using a new mathematical model. *Ann Biomed Eng.* 1996;24(5):573–82.



## **11. ANEXOS**





## **11.1 Listado de publicaciones y conferencias derivadas de la presente tesis**

### **Artículos de revista**

- Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L (first co-author), Guala A, Kale R, Maldonado G, Teixidó-Tura G, Galian L, Huguet M, Valente F, Gutierrez L, González-Alujas MT, Johnson KM, Wieben O, García-Dorado D, Evangelista A. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018. Apr 26; 20 (1): 28. doi: 10.1186/s12968-018-0451-1 (IF 5.457)
- Guala A, Rodríguez-Palomares JF (first co-author), Dux-Santoy L, Teixidó Turà G, Maldonado G, Galian L, Huguet M, Valente F, Gutiérrez L, González-Alujas MT, Johnson KM, Wieben O, Sao-Avilés A, García-Dorado D, Evangelista A. Influence of aortic dilation in the regional aortic stiffness of bicuspid aortic valve assessed by 4D-flow CMR: comparison with Marfan syndrome and degenerative aortic aneurysm. *JACC Cardiovascular Imaging* 2018. May 11. pii:S1936-878X(18)30300-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.017 (IF 10.247)

### **Conferencias nacionales e internacionales**

- Guala A, Dux-Santoy L, Ruiz-Muñoz A, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Fernandez R, Valente F, Gutierrez L, Galian L, Garcia-Dorado D, Evangelista A, Rodríguez-Palomares JF. Is there an intrinsic alteration of aortic mechanical properties in bicuspid aortic valve patients? Regional comparison with tricuspid aortic and Marfan patients through 4D flow MRI. ESH 2018 (Oral presentation in Poster area). *Journal of Hypertension* 2018; 36:e225, June 2018. doi: 10.1097/01.hjh.0000539633.96692.3b.
- Dux-Santoy L, Rodríguez-Palomares JF, Guala A, Kale R, Teixido-Tura G, Valente F, Maldonado G, Garcia-Dorado D, Uribe S, Evangelista A. Flow dynamics and its relation to bicuspid aortopathy assessed by 4Dflow CMR.

- ARTERY 17 (Poster). Artery Research 2017; 20: 80-81, doi: 10.1016/j.artres.2017.10.109
- Guala A, Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A. Garcia-Dorado D, Evangelista A. Ascending and descending aorta pulse wave velocity and distensibility in bicuspid aortic valve patients. ARTERY 17 (Oral presentation). Artery Research 2017; 20:53, doi: 10.1016/j.artres.2017.10.032.
  - Dux-Santoy L, Guala A, Rodriguez-Palomares JF, Sotelo J, Hurtado D, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Gutierrez L., González-Alujas T., Garcia-Dorado D, Uribe S, Evangelista A. The role of wall shear stress and oscillatory shear index in ascending aorta dilation in bicuspid aortic valve. EuroECHO 2017 (Moderated ePoster). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18:iii92-iii93.
  - Dux-Santoy L, Guala A, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A., Garcia-Dorado D, Evangelista A. Flow dynamics and aortic arch dilation in bicuspid aortic valve assessed by 4D flow CMR. EuroECHO 2017 (Moderated ePoster). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18:iii91.
  - Guala A., Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A. Garcia-Dorado D, Evangelista A. Ascending and descending aorta biomechanics in a bicuspid aortic valve population. EuroECHO 2017 (Moderated ePoster). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18:iii91.
  - Guala A., Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Villalva N, Valente F, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Estudio integral de la biomecánica de la aorta ascendente y descendente en una población de válvula aórtica bicúspide mediante resonancia magnética 4D. SEC 2017 (Oral presentation). Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):471.
  - Dux-Santoy L., Guala A., Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Valente F, Villalva N, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Determinantes de flujo en la

- dilatación del arco aórtico en pacientes con válvula aórtica bicúspide. SEC 2017 (Oral presentation). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(Supl 1):219.
- Dux-Santoy L., Guala A., Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G., Valente F, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Diferencias en la dinámica del flujo en el arco aórtico en pacientes con válvula aórtica bicúspide según su fenotipo de fusión. SEC 2017 (Oral presentation, *Premio a la mejor comunicación*). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(Supl 1):177.
  - Dux-Santoy L., Guala A., Rodriguez-Palomares JF, Sotelo J., Hurtado D., Teixido-Tura G., Uribe S., Evangelista A. Papel de la tensión de corte (wall shear stress) y de su oscilación (oscillatory shear index) en la dilatación de la aorta ascendente en válvula aórtica bicúspide. SEC 2017 (Oral presentation). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(Supl 1):172.
  - Guala A., Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A. Garcia-Dorado D, Evangelista A. Integral study of the ascending and descending aorta biomechanics in a bicuspid aortic valve population. ESC 2017 (Poster presentation). *European Heart Journal* 2017; 38(1): ehx502.P1419, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1419>
  - Dux-Santoy L, Guala A., Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A., Garcia-Dorado D, Evangelista A. Differences in aortic arch flow dynamics in bicuspid aortic valve based on cusp fusion phenotypes. ESC 2017 (Poster presentation). *European Heart Journal* 2017, 38(1): ehx502.P1424, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1424>.
  - Dux-Santoy L, Guala A., Rodriguez-Palomares JF, Teixido-Tura G, Maldonado G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Gutierrez L., González-Alujas T., Fernandez R, Sao-Aviles A. Garcia-Dorado D, Evangelista A. Determinants of aortic arch dilation in patients with bicuspid aortic valve. ESC 2017 (Poster presentation). *European Heart Journal* 2017, 38(1): ehx502.P1420, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1420>.
  - Dux-Santoy L, Guala A., Kale R, Teixido-Tura G, Valente F, Maldonado G, Galian L, Garcia-Dorado D, Evangelista A, Rodriguez-Palomares JF. Multivariate determinants of aortic dilatation assessed by 4Dflow CMR in

- bicuspid aortic valve disease. EuroCMR 2017 (Oral presentation). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017, 18 (suppl 2), ii68, doi:10.1093/ehjci/jex128.
- Guala A., Dux-Santoy L, Maldonado G, Teixido-Tura G, Villalva N, Valente F, Galian L, Huguet M, Garcia-Dorado D, Evangelista A, Rodriguez-Palomares JF. 4Dflow MRI-derived ascending and descending aorta pulse wave velocity in bicuspid aortic valve patients. EuroCMR 2017 (Oral presentation). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017, 18 (suppl 2), ii67, doi:10.1093/ehjci/jex128.
  - Sotelo J, Dux-Santoy L, Guala A, Rodríguez-Palomares JF, Evangelista A, Hurtado D, Uribe S. Quantification of 4D flow hemodynamics parameters in BAV patients. EuroCMR 2017 (Poster). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017, 18 (suppl 2), ii167, doi:10.1093/ehjci/jex129.
  - Dux-Santoy L, Kale R, Teixido-Tura G, Maldonado G, Huguet M, Garcia-Dorado D, Evangelista A, Rodriguez-Palomares J. Three-dimensional wall shear stress assessed by 4Dflow CMR in bicuspid aortic valve disease, EuroCMR 2016 (Oral presentation). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17 (suppl 1), ii18.
  - Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Kale R, Maldonado G, Valente F, Teixido-Tura G, Huguet M, Galian L, Gutierrez L, Gonzalez-Alujas MT, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Flow patterns and rotational flow as predictors of ascending aorta dilatation in bicuspid aortic valve. EuroECHO 2016 (Moderated poster). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17 (suppl 2), ii63.
  - Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Kale R, Maldonado G, Valente F, Teixido-Tura G, Huguet M, Galian L, Gutierrez L, Gonzalez-Alujas MT, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Three-dimensional wall shear stress assessed by 4D flow CMR in bicuspid aortic valve disease. EuroECHO 2016 (Moderated poster). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17 (suppl 2), ii63.
  - Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Kale R, Maldonado G, Teixido-Tura G, Valente F, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Patrones de flujo determinados mediante 4D flow CRM como predictores de dilatación aórtica en pacientes con válvula aórtica bicúspide. SEC 2016 (Poster). *Rev Esp Cardiol*. 2016;69 Supl 1:359
  - Dux-Santoy L, Rodriguez-Palomares JF, Kale R, Maldonado G, Teixido-Tura G, Valente F, Garcia-Dorado D, Evangelista A. Mapas superficiales de tensión de cizallamiento (wall shear stress) en la pared aórtica mediante 4D flow CRM en

pacientes con válvula aórtica bicúspide. SEC 2016 (Poster). Rev Esp Cardiol.  
2016;69 Supl 1:29.

RESEARCH

Open Access



# Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease

José Fernando Rodríguez-Palomares<sup>1\*†</sup>, Lydia Dux-Santoy<sup>1†</sup>, Andrea Guala<sup>1</sup>, Raquel Kale<sup>1</sup>, Giuliana Maldonado<sup>1</sup>, Gisela Teixidó-Turà<sup>1</sup>, Laura Galian<sup>1</sup>, Marina Huguet<sup>2</sup>, Filipa Valente<sup>1</sup>, Laura Gutiérrez<sup>1</sup>, Teresa González-Alujas<sup>1</sup>, Kevin M. Johnson<sup>3</sup>, Oliver Wieben<sup>3</sup>, David García-Dorado<sup>1</sup> and Arturo Evangelista<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** In patients with bicuspid valve (BAV), ascending aorta (AAo) dilatation may be caused by altered flow patterns and wall shear stress (WSS). These differences may explain different aortic dilatation morphotypes. Using 4D-flow cardiovascular magnetic resonance (CMR), we aimed to analyze differences in flow patterns and regional axial and circumferential WSS maps between BAV phenotypes and their correlation with ascending aorta dilatation morphotype.

**Methods:** One hundred and one BAV patients (aortic diameter  $\leq 45$  mm, no severe valvular disease) and 20 healthy subjects were studied by 4D-flow CMR. Peak velocity, flow jet angle, flow displacement, in-plane rotational flow (IRF) and systolic flow reversal ratio (SFRR) were assessed at different levels of the AAo. Peak-systolic axial and circumferential regional WSS maps were also estimated. Unadjusted and multivariable adjusted linear regression analyses were used to identify independent correlates of aortic root or ascending dilatation. Age, sex, valve morphotype, body surface area, flow derived variables and WSS components were included in the multivariable models.

**Results:** The AAo was non-dilated in 24 BAV patients and dilated in 77 (root morphotype in 11 and ascending in 66). BAV phenotype was right-left (RL-) in 78 patients and right-non-coronary (RN-) in 23. Both BAV phenotypes presented different outflow jet direction and velocity profiles that matched the location of maximum systolic axial WSS. RL-BAV velocity profiles and maximum axial WSS were homogeneously distributed right-anteriorly, however, RN-BAV showed higher variable profiles with a main proximal-posterior distribution shifting anteriorly at mid-distal AAo. Compared to controls, BAV patients presented similar WSS magnitude at proximal, mid and distal AAo ( $p = 0.764$ ,  $0.516$  and  $0.053$ , respectively) but lower axial and higher circumferential WSS components ( $p < 0.001$  for both, at all aortic levels). Among BAV patients, RN-BAV presented higher IRF at all levels ( $p = 0.024$  proximal,  $0.046$  mid and  $0.002$  distal AAo) and higher circumferential WSS at mid and distal AAo ( $p = 0.038$  and  $0.046$ , respectively) than RL-BAV. However, axial WSS was higher in RL-BAV compared to RN-BAV at proximal and mid AAo ( $p = 0.046$ ,  $0.019$ , respectively). Displacement and axial WSS were independently associated with the root-morphotype, and circumferential WSS and SFRR with the ascending-morphotype.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [jrodriguez.palomares@gmail.com](mailto:jrodriguez.palomares@gmail.com); [jfrodri@vhbrn.net](mailto:jfrodri@vhbrn.net)

† Equal contributors

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (MIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

**Conclusions:** Different BAV-phenotypes present different flow patterns with an anterior distribution in RL-BAV, whereas, RN-BAV patients present a predominant posterior outflow jet at the sinotubular junction that shifts to anterior or right anterior in mid and distal AAO. Thus, RL-BAV patients present a higher axial WSS at the aortic root while RN-BAV present a higher circumferential WSS in mid and distal AAO. These results may explain different AAO dilatation morphotypes in the BAV population.

**Keywords:** Bicuspid aortic valve, 4D flow cardiovascular magnetic resonance (4D flow CMR), Wall shear stress, Ascending aorta, Aorta hemodynamics, Aortic dilatation

## Background

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital valvular abnormality, occurring in 1–2% of the general population [1]. Between 60 and 80% BAV patients develop aortic dilatation that is associated with an increased risk of aortic dissection and rupture [2, 3]. Aortic diameter alone has proved to be largely ineffective to predict these complications [4–6].

The most common BAV fusion phenotype involves the right and left cusps (RL-BAV) and is associated with dilatation of the tubular ascending aorta (AAo) and aortic root primarily along the convexity of the aorta. While the fusion of the right and non-coronary cusps (RN-BAV) induces arch dilatation with involvement of the tubular ascending aorta, with relative sparing of the root [3]. However, not all patients with the same BAV phenotype have the same pattern of aortopathy and, furthermore, 26–35% of BAV present a non-dilated aorta [2]. Therefore, other factors beyond valve phenotype may be related to aortic dilatation. Although controversy exists regarding the influence of hemodynamic [7, 8] and genetic factors in aortic dilatation [9], different studies have provided significant evidence that altered outflow pattern is related to aortic morphology [7, 10].

In recent years, time-resolved three-dimensional phase-contrast cardiovascular magnetic resonance (CMR 4D-flow) has emerged as a potential tool to provide comprehensive information on aortic hemodynamics with 3D visualization of blood-flow patterns [11, 12]. Using 4D-flow, several studies have analyzed flow and wall shear stress (WSS) on specific analysis planes in the ascending aorta [7, 11, 13, 14], and their relation to aortic dilatation [7]. Although some studies have analyzed WSS components [11, 13], their eventual association to different dilatation morphotype has not been investigated [11]. Only one study analyzed a BAV population differentiating between dilatation morphotype, but the computed WSS was not referenced to local direction [7]. Additionally, it has recently been shown that regions with increased WSS correspond to extracellular matrix dysregulation and elastic fiber degeneration in the ascending aorta and contribute to the development of aortopathy [8, 15, 16]. Thus, a more detailed 3D representation of WSS components [12, 17] may help to explain the

different aortic dilatation morphotypes. However, there is not yet sufficient evidence to include these variables for clinical management [7, 11].

The aim of our study was to assess the relation between aortic flow patterns and axial and circumferential WSS by 4D flow CMR through the entire ascending aorta in a large BAV population, and to establish their association with aortic dilatation and morphotype.

## Methods

### Study population

Patients with RL- or RN-BAV phenotype, aortic root and AAO diameters  $\leq 45$  mm and no severe valvular disease (aortic regurgitation  $\leq$  Grade III; aortic velocity  $< 3$  m/s) by echo were consecutively and prospectively recruited. Inclusion criteria were: age  $> 18$  years, no cardiovascular disease, sinus rhythm, no hypertension, no connective tissue disorders, no aortic coarctation or other congenital heart diseases and no contraindication for CMR. Also, 20 healthy subjects matched with the BAV population in age and aortic diameters were studied. The study was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from all participants.

### Cardiovascular magnetic resonance protocol

CMR studies were performed on a 1.5 T scanner (Signa, General Electric Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA). The protocol included 2D balanced steady-state free-precession (bSSFP) cine imaging which was used to assess BAV phenotype and aortic diameters (using the double-oblique multiplanar reconstruction), and a 4D-flow acquisition with retrospective electrocardiogram (ECG)-gating during free-breathing. Endovenous contrast was not given.

For 4D-flow CMR, phase-contrast (PC) VIPR sequence [18], a radially undersampled acquisition with 5-point balanced velocity encoding was used [19]. The acquisition volume was set to include the entire thoracic aorta. Acquisitions were made with an eight-channel cardiac coil (HD Cardiac, GE Healthcare) using the following parameters: velocity encoding (VENC) 200 cm/s, field of view (FOV) 400x400x400 mm, scan matrix 160 x 160 x 160 (voxel size of 2.5 x 2.5 x 2.5 mm<sup>3</sup>), flip angle 8°, repetition time 4.2–6.4 ms and echo time 1.9–3.7 ms.



This data set was reconstructed the nominal temporal resolution of each patient and was (5xTR) 21 ms–32 ms. Reconstructions were performed offline with corrections for background phase from concomitant gradients and eddy currents, and trajectory errors of the 3D radial acquired k-space [19, 20].

**Data analysis: 4D flow data processing**

Eight double-oblique analysis planes were equally distributed in the AAO between the sinotubular junction and the origin of the brachiocephalic trunk (see red and blue lines on the left side of Fig. 1b). The vessel lumen was manually segmented in every analysis plane for all systolic phases using an angiogram derived from the 4D-flow data using complex difference processing [21]. Mass Research Software (Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands) was used for the location of the analysis planes and lumen segmentation. Lumen contour points and 3D velocity data for each plane were exported for calculations to be made using custom Matlab software (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

**Flow parameters**

Peak velocity, flow jet angle, normalized flow displacement, and in-plane rotational flow were calculated at 3 different levels at the proximal, mid and distal AAO

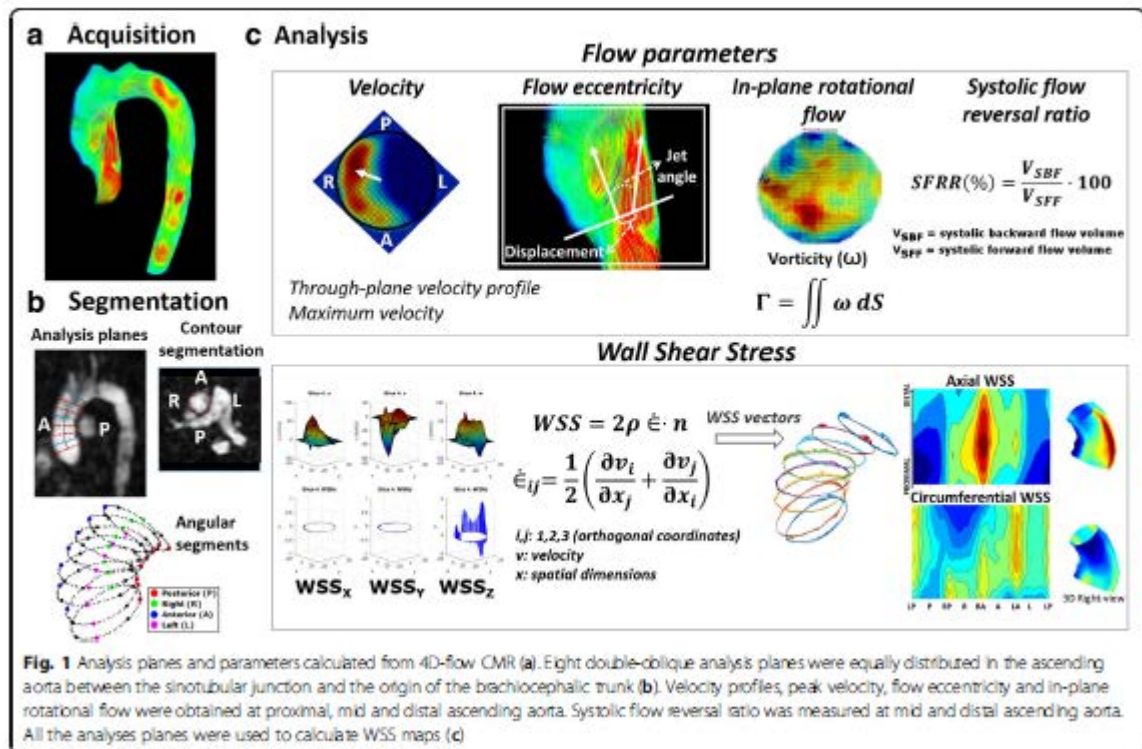
(blue lines on Fig. 1b). Flow parameters were averaged using 1 time-frame before and 2 frames after peak systole to mitigate noise.

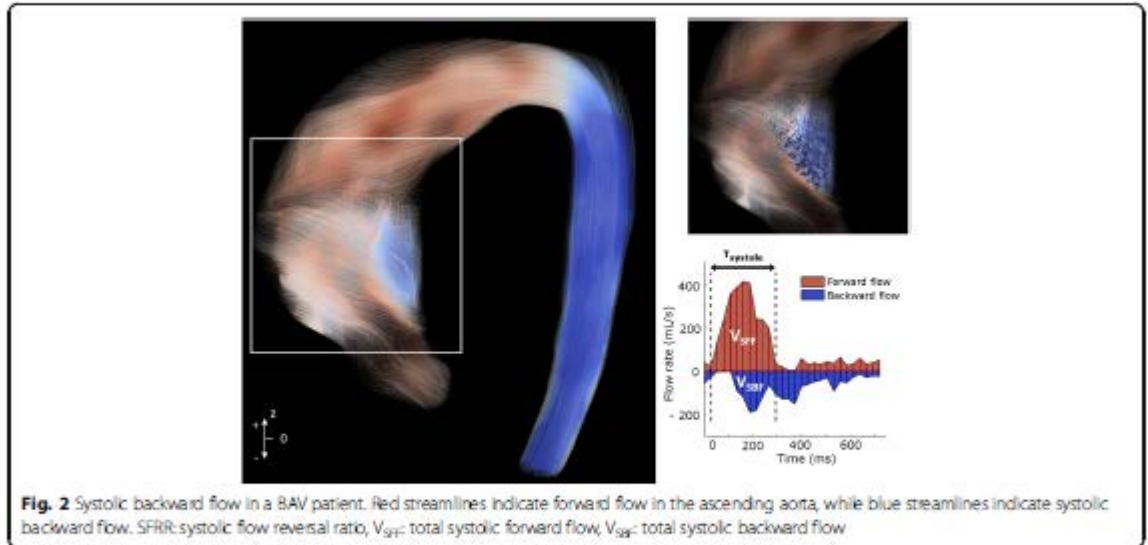
Flow jet angle and normalized flow displacement were obtained as described by Sigovan et al. [22]. In-plane rotational flow was quantified as the through-plane component ( $\Gamma_T$ ) of circulation ( $\Gamma$ ), which is a parameter used in fluid dynamics to quantify rotation of flow within a plane. To this aim, vorticity ( $\omega$ ) was computed in each double-oblique analysis plane and circulation ( $\Gamma$ ) was obtained as the integral of vorticity with respect to cross-sectional area,  $\Gamma = \iint \omega \, dS$  [23].

Flow volumes were calculated as the time-integral over systolic phases of forward and backward through-plane flow rate curves, and used for the calculation of systolic flow reversal ratio (SFRR) [24] at mid and distal AAO (Figs. 1 and 2).

$$SFRR(\%) = \frac{\int_0^{T_s} v_{SBF}(t) dt}{\int_0^{T_s} v_{SFF}(t) dt} \cdot 100$$

Where  $v_{SFF}$  and  $v_{SBF}$  represent the forward and backward flow rates, respectively, and  $T_s$  is systolic time interval.





### Wall shear stress

Peak-systolic WSS vectors (averaged from 1-time frame before, and 2-time frames after peak) were calculated at 64 points equally distributed along the aortic lumen for the 8 cross sectional analysis planes by fitting the 3D velocity data with B-spline surfaces and computing velocity derivatives on the segmented vessel lumen [25]. WSS vectors were decomposed in their through-plane (axial) and in-plane (circumferential) components.

Contour-averaged magnitude ( $WSS_{mag,avg}$ ) and WSS components ( $WSS_{ax,avg}$  and  $WSS_{circ,avg}$ ) were calculated at proximal, mid and distal AAo.

Averaged WSS maps were obtained for each BAV phenotype and dilatation morphotype (Figs. 1c, 6 and 8). To this aim, the 64 points of the lumen contour per cross-sectional plane were aligned for all patients using the inner aortic curvature as a reference. Averaged WSS maps were calculated by computing point-to-point WSS means for all the 8 sections analyzed. Finally, statistical significance maps of axial and circumferential WSS were calculated for the mean WSS value for 8 standardized angular segments [14] of the aortic wall. Averaged WSS maps and statistical significance maps were visualized using bilinear interpolation.

### Dilatation morphotypes

In order to determine the presence of aortic root or ascending dilatation, aortic diameters were adjusted with a logarithm transformation to set the z-score for both sinuses ( $z_{sinus}$ ) and ascending aorta ( $z_{AscAo}$ ) accounting for sex, age and body surface area (BSA) as described by Campens et al. [26]. Using a z-score cutoff for aortic dilatation of 2 standard error of estimate, patients were

categorized according to the tract predominantly or exclusively involved in dilatation according to Della Corte's classification [2]. Thus, patients were classified as non-dilated ( $z_{sinus} \leq 2$  and  $z_{AscAo} \leq 2$ ), root-morphotype ( $z_{sinus} > 2$  and  $z_{sinus} > z_{AscAo}$ ) or ascending-morphotype ( $z_{AscAo} > 2$  and  $z_{AscAo} > z_{sinus}$ ).

### Statistical analysis

Continuous demographic variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality distribution of variables. Differences between groups for continuous parameters were assessed by Student's t-test if they presented a normal distribution or ANOVA with Bonferroni correction for multiple comparisons, and Mann-Whitney U test if they did not present a normal distribution. For categorical variables, general characteristics of the sample were assessed by percentages (chi-square test). Logarithmic transformation ( $\ln$ ) was performed for variables with both positive and negative values (such as circulation and WSS) to preserve the distinction between negative, zero and positive values as described by Whittaker et al. [27].

Multivariable logistic regression analyses with a forward selection procedure were used to evaluate specific relations between demographic and flow variables and aortic root or ascending dilatation. Variables were entered into the model if  $P < 0.25$  in univariate analyses. The aortic root morphotype was compared to the rest of groups (non-dilated and ascending), whereas, the ascending group was compared to non-dilated and root morphotype as described elsewhere [28]. To avoid multicollinearity, variables were excluded from the multivariable logistic regression if the tolerance test was  $< 0.1$  or the variation inflation factor  $> 5$ . This is



the case of the same flow variables computed at different locations. The variables entered the multivariable model were chosen as those demonstrating better predictive value, i.e. those having higher AUC in the Receiver operating characteristic (ROC) curve, as compared to the same variable computed at another location. ROC curves were performed to assess the relationship between variables obtained in the multivariable analysis and aortic morphotypes.

A two-tailed *P* value < 0.05 was considered statistically significant. SPSS (version 19.0, International Business Machines, Armonk, New York, USA) was used for the analysis.

### Results

One hundred and one BAV patients (78 RL- and 23 RN-phenotype) and 20 healthy subjects completed the study protocol. Demographic characteristics and aortic diameters among groups are shown in Table 1. Demographics did not significantly differ among the three groups (controls, RN-BAV, RL-BAV). Although aortic diameters were larger in BAV compared to controls, no statistically-significant differences were observed. However, z-scores

were higher in the RL-BAV phenotype at the sinuses of Valsalva and at the AAO in the RN-BAV.

In the RL-BAV group (*n* = 78), 20 patients (25.6%) presented a non-dilated, 10 (12.8%) a root- and 48 (61.5%) an ascending-morphotype aorta. In the RN-BAV group (*n* = 23), 4 patients (17.4%) presented a non-dilated, 1 (4.3%) a root- and 18 (78.3%) an ascending-morphotype. Only three of the patients with root-morphotype did not present ascending aorta dilatation ( $z_{AscAo} < 2$ ). These root-only dilated patients were all men (mean age 40 years), RL-BAV and presented different degrees of aortic regurgitation and no aortic stenosis.

### Peak velocity and flow eccentricity

Through-plane and magnitude velocity, jet angle and normalized displacement at proximal, mid and distal AAO are shown in Table 2. Compared to healthy control subjects, BAV patients presented higher through-plane velocity values at proximal AAO, and higher velocity magnitude, jet angle and flow displacement at the proximal and mid AAO but not in the distal part (Fig. 3). Also, RN- compared to RL-BAV presented

**Table 1** Demographics and aortic dimensions in controls and bicuspid aortic valve patients

	Healthy Controls	RL-BAV	RN-BAV	<i>p</i> -value
<i>N</i>	20	78	23	
Age (years)	50.04 ± 16.39	48.43 ± 13.15	46.97 ± 16.00	0.659
Men (%)	73.30	62.80	65.20	0.736
Weight (kg)	78.57 ± 9.24	76.17 ± 10.38	76.17 ± 10.38	0.270
Height (cm)	169.42 ± 7.73	170.00 ± 10.66	172.00 ± 9.91	0.433
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1.89 ± 0.13	1.83 ± 0.21	1.88 ± 0.16	0.278
Degree of Aortic Regurgitation (%)				0.240
0	–	26.8	35.3	
1	–	21.1	5.9	
2	–	49.3	47.0	
3	–	2.8	11.8	
Degree of Aortic Stenosis (%)				0.695
Absent	–	92.9	90	
Mild	–	5.7	10	
Moderate	–	1.4	0	
Maximum aortic velocity (m/s)	97.34 ± 19.0	111.15 ± 24.35	119.32 ± 21.22	0.067
Mean pressure gradient (mm Hg)	3.24 ± 1.21	4.9 ± 1.13	5.69 ± 1.71	0.074
Systolic Arterial Pressure (mm Hg)	136.26 ± 19.47	134.18 ± 17.32	142 ± 17.76	0.064
Diastolic Arterial Pressure (mm Hg)	76.73 ± 8.85	75.72 ± 9.06	79.69 ± 9.11	0.133
Sinus of Valsalva Diameter (mm)	32.77 ± 3.44	36.68 ± 5.10	34.78 ± 2.69	0.796
Ascending Aorta Diameter (mm)	35.58 ± 2.96	39.86 ± 7.51	40.30 ± 6.10	0.070
z-score sinus of Valsalva diameter	0.01 ± 0.84	1.41 ± 1.29	0.82 ± 1.11	0.001
z-score ascending aorta diameter	0.02 ± 0.71	2.87 ± 1.71	3.03 ± 1.4	<0.001

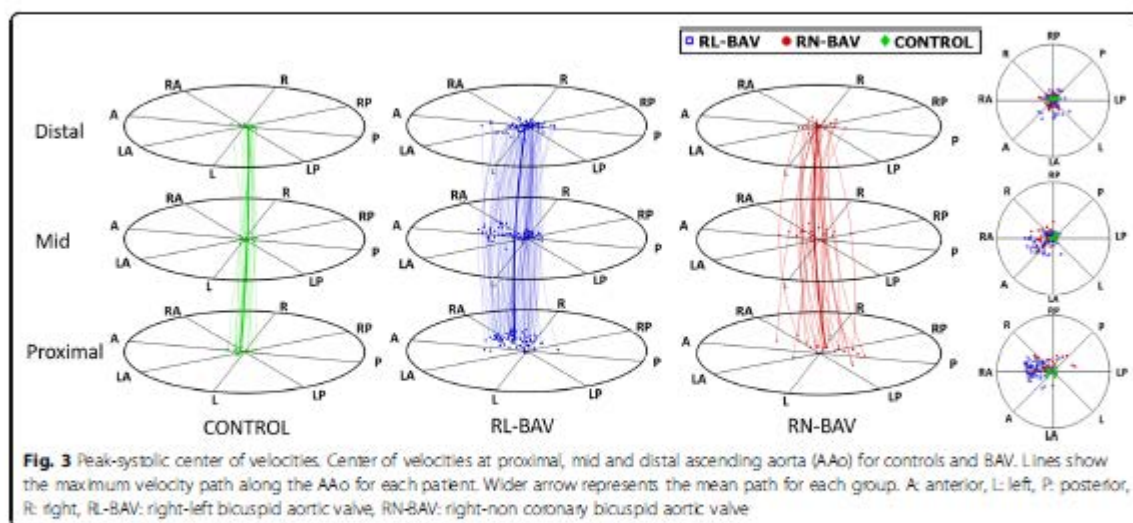
*P*-values reported are the result of ANOVA comparison between 3 groups: controls, RL-BAV and RN-BAV in continuous variables and Chi-square test for categorical variables

**Table 2** Flow dynamics in controls and BAV patients depending on BAV phenotype and dilatation morphotype

Plane	Measurements	Total population				BAV phenotype				Ascending aorta morphotype (only BAV)			
		CONTROLS (n = 20)	BAV (n = 101)	p	RL-BAV (n = 78)	RN-BAV (n = 23)	p	Non-dilated (n = 24)	Root (n = 11)	Ascending (n = 66)	p		
Prox	Peak velocity magnitude (cm/s)	111.7 ± 21.9	133.9 ± 28.3	0.004	128.5 ± 27.7	152.4 ± 22.2	0.001	122.6 ± 26.8	134.0 ± 23.9	138.0 ± 28.8	0.073		
	Peak TP velocity (cm/s)	97.3 ± 19	113.0 ± 23.8	0.020	111.2 ± 24.4	119.3 ± 21.2	0.112	106.8 ± 26.1	113.4 ± 22.0	115.2 ± 23.2	0.343		
	Jet angle (°)	24.3 ± 6.2	25.7 ± 12.1	0.666	23.3 ± 11.3	33.8 ± 11.8	< 0.0001	21.1 ± 14.0	24.2 ± 13.8	27.7 ± 10.8	0.042		
	Normalized displacement	0.04 ± 0.02	0.15 ± 0.07	< 0.001	0.15 ± 0.06	0.12 ± 0.06	0.045	0.10 ± 0.06	0.12 ± 0.05	0.16 ± 0.05	< 0.0001		
	IRF (cm <sup>2</sup> /s)	-22.9 ± 65.9	139.1 ± 143.5	< 0.001	123.0 ± 128.4	198.4 ± 178.3	0.024	54.2 ± 124.3	162.3 ± 162.4	166.1 ± 136.5	0.001		
	WSS <sub>max,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.52 ± 0.09	0.56 ± 0.16	0.764	0.55 ± 0.15	0.57 ± 0.17	0.789	0.53 ± 0.14	0.55 ± 0.18	0.56 ± 0.15	0.608		
	WSS <sub>min,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.41 ± 0.11	0.18 ± 0.12	< 0.001	0.19 ± 0.11	0.13 ± 0.09	0.046	0.26 ± 0.14	0.21 ± 0.11	0.14 ± 0.08	0.001		
	WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	-0.03 ± 0.11	0.30 ± 0.20	< 0.001	0.29 ± 0.18	0.31 ± 0.35	0.590	0.18 ± 0.22	0.32 ± 0.20	0.33 ± 0.18	0.007		
	Peak velocity magnitude (cm/s)	93.1 ± 24.3	118.8 ± 31.1	0.002	116.8 ± 32.3	125.8 ± 26.0	0.232	110.4 ± 22.7	114.5 ± 30.1	122.6 ± 33.5	0.282		
	Peak TP velocity (cm/s)	89.7 ± 24.3	100.7 ± 27.7	0.060	101.0 ± 30.3	99.5 ± 16.5	0.833	99.0 ± 22.7	95.8 ± 22.8	102.0 ± 30.1	0.877		
Mid	Jet angle (°)	10.2 ± 5.9	28.7 ± 11.4	< 0.001	28.3 ± 12.0	30.1 ± 8.8	0.384	29.0 ± 10.6	25.4 ± 10.3	31.4 ± 11.0	0.001		
	Normalized displacement	0.03 ± 0.01	0.09 ± 0.06	< 0.001	0.09 ± 0.06	0.09 ± 0.04	0.639	0.07 ± 0.06	0.06 ± 0.04	0.11 ± 0.06	0.001		
	IRF (cm <sup>2</sup> /s)	35.1 ± 50.7	195.6 ± 190.3	< 0.001	186.2 ± 177.4	245.0 ± 277.4	0.046	101.1 ± 94.4	190.8 ± 200.2	236.9 ± 203.5	0.003		
	WSS <sub>max,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.54 ± 0.15	0.58 ± 0.21	0.516	0.57 ± 0.21	0.59 ± 0.22	0.907	0.55 ± 0.16	0.56 ± 0.21	0.59 ± 0.23	0.888		
	WSS <sub>min,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.46 ± 0.14	0.29 ± 0.14	< 0.001	0.30 ± 0.13	0.23 ± 0.11	0.019	0.37 ± 0.17	0.30 ± 0.12	0.25 ± 0.10	0.010		
	WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.06 ± 0.07	0.29 ± 0.22	< 0.001	0.27 ± 0.20	0.34 ± 0.26	0.038	0.17 ± 0.17	0.28 ± 0.24	0.33 ± 0.21	0.004		
	SFR (%)	3.99 ± 3.74	20.9 ± 13.5	< 0.001	21.4 ± 14.6	19.2 ± 8.7	0.777	12.3 ± 12.7	15.0 ± 11.7	25.0 ± 12.3	< 0.0001		
	Peak velocity magnitude (cm/s)	96.3 ± 21.6	106.1 ± 30.0	0.195	105.0 ± 30.2	109.8 ± 29.4	0.439	105.7 ± 20.4	107.5 ± 30.7	106.0 ± 33.0	0.991		
	Peak TP velocity (cm/s)	87.4 ± 18.1	85.6 ± 23.6	0.886	86.7 ± 23.3	81.8 ± 24.7	0.388	91.1 ± 19.0	88.3 ± 22.4	83.1 ± 25.1	0.374		
	Jet angle (°)	23.0 ± 9.0	24.0 ± 10.6	0.690	25.1 ± 10.8	20.4 ± 9.5	0.138	19.5 ± 6.6	24.1 ± 9.1	25.6 ± 11.6	0.051		
Dist	Normalized displacement	0.03 ± 0.01	0.06 ± 0.04	0.027	0.06 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.749	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.05	0.06 ± 0.04	0.813		
	IRF (cm <sup>2</sup> /s)	36.6 ± 35.3	120.9 ± 140.0	0.013	96.2 ± 117.8	204.7 ± 176.1	0.002	60.7 ± 70.8	106.1 ± 178.3	145.2 ± 146.7	0.005		
	WSS <sub>max,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.58 ± 0.13	0.50 ± 0.18	0.053	0.48 ± 0.16	0.53 ± 0.20	0.333	0.48 ± 0.15	0.53 ± 0.18	0.49 ± 0.18	0.767		
	WSS <sub>min,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.36 ± 0.13	0.24 ± 0.12	0.001	0.25 ± 0.12	0.22 ± 0.10	0.356	0.28 ± 0.16	0.27 ± 0.11	0.22 ± 0.09	0.082		
	WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.07 ± 0.05	0.22 ± 0.19	< 0.001	0.19 ± 0.17	0.29 ± 0.22	0.046	0.13 ± 0.13	0.19 ± 0.24	0.25 ± 0.19	0.020		
	SFR (%)	2.63 ± 3.47	10.9 ± 9.0	< 0.001	11.5 ± 9.6	9.1 ± 5.8	0.469	9.3 ± 11.6	8.3 ± 5.5	11.9 ± 8.3	0.026		

Values are mean ± SD  
 TP through-plane, BAV bicuspid aortic valve, RL right-left, RN right-non coronary, IRF in-plane rotational flow, WSS wall shear stress, WSS<sub>max,avg</sub>, org. contour-averaged WSS magnitude, WSS<sub>min,avg</sub>, org. contour-averaged WSS, WSS<sub>circ,avg</sub>, org. contour-averaged circumferential WSS, SFR systolic flow reversal ratio





significant differences in peak velocity and eccentricity at proximal AAo.

When the aortic morphotype was considered in BAV, the ascending and root-morphotypes (dilated morphotype) compared to the non-dilated presented higher jet angles and displacement at the proximal and mid AAo ( $P < 0.05$ ). However, the ascending versus the root-morphotypes did not present differences (Table 2).

When the location of the center of velocities and flow direction were analyzed in BAV, RL-BAV presented a consistent pattern (Fig. 3), showing a right (28% cases) to right-anterior position (55% cases) in the proximal aorta, with a similar profile in the mid segment and an axisymmetric profile at the distal AAo (Fig. 4a and additional movie file [Additional file 1]). However, RN-BAV presented a higher variability in their flow pattern (Fig. 3) with a predominant posterior to right-posterior outflow jet (78% cases) in the proximal aorta that shifted to the anterior segments (55% right-anterior and 20% anterior) in the mid and distal AAo (Fig. 4b and additional movie file [Additional file 2]). Control patients presented non-eccentric and predominantly laminar flow (see additional movie file [Additional file 3]).

#### In-plane rotational flow and systolic flow reversal ratio

In-plane rotational flow (IRF) was significantly higher in RN- compared to RL-phenotype at all aortic levels. Although a trend for higher SFRR was observed in RL-BAV compared to RN-BAV, these differences did not reach statistical significance (Table 2).

Dilated BAV presented higher values of IRF and SFRR compared to healthy controls or non-dilated morphotype (Table 2, Fig. 5). IRF was mostly right-handed (98%) in all aortic morphotypes with no statistically-significant

differences. However, patients with the ascending-morphotype presented higher IRF and SFRR than the root-morphotype at all aortic levels (Table 2) (Fig. 5).

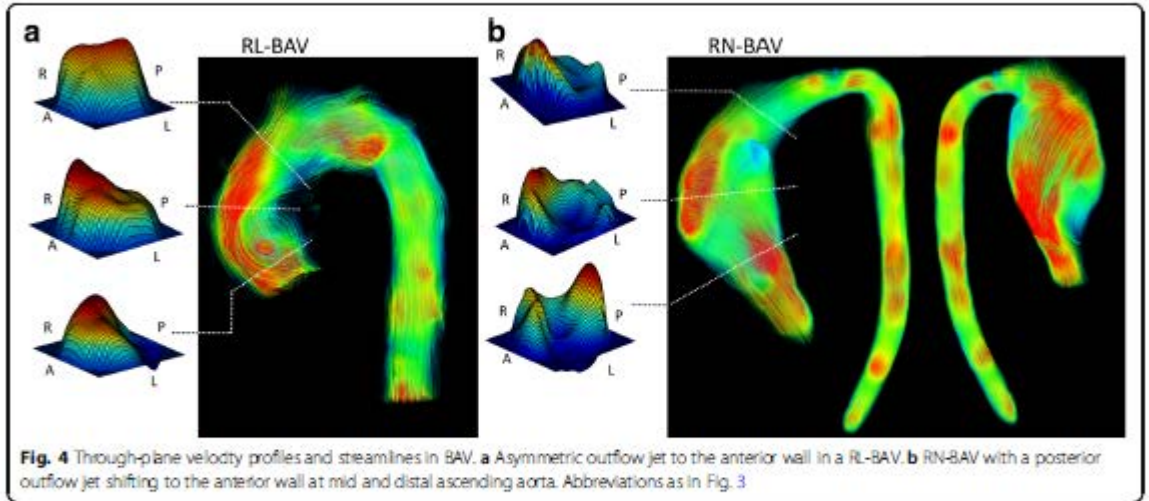
#### WSS and regional WSS maps

Compared to controls, BAV presented similar magnitude ( $WSS_{mag,avg}$ ) ( $P > 0.05$ ) but lower axial ( $WSS_{ax,avg}$ ) and higher circumferential WSS ( $WSS_{circ,avg}$ ) at all levels ( $P < 0.001$ ) (Table 2).

According to the valve phenotype, RL- compared to RN-BAV presented higher  $WSS_{ax,avg}$  in proximal and mid AAo ( $P < 0.05$ ), whereas  $WSS_{circ,avg}$  was higher in RN-phenotype in mid and distal AAo (Table 2). These differences were also observed in regional WSS maps (Figs. 6 and 7).

Based on the aortic morphotype, non-dilated BAV presented similar  $WSS_{mag,avg}$  and  $WSS_{ax,avg}$  but higher  $WSS_{circ,avg}$  compared to controls at all levels ( $P < 0.05$ ). In BAV patients, the  $WSS_{mag,avg}$  was similar among the different aortic morphotypes. However,  $WSS_{ax,avg}$  was significantly higher in the root-morphotype and  $WSS_{circ,avg}$  was higher in the ascending-morphotype at all levels (Table 2). Regional differences ( $p < 0.05$ ) between morphotypes were more pronounced for circumferential than axial WSS, and were associated with regions of systolic flow reversal for axial WSS (Figs. 8 and 9).

The outflow jet direction matched the location of maximum systolic axial WSS in the aortic wall (Figs. 3 and 6). Thus, in RN-BAV, maximum systolic axial WSS extends from posterior to right-posterior proximally towards anterior to right-anterior in mid and distal AAo. However, in RL-BAV, maximum systolic axial WSS extends from right to right-anterior at all aortic levels (Figs. 6 and 7).



**Correlates of root or ascending-morphotypes**

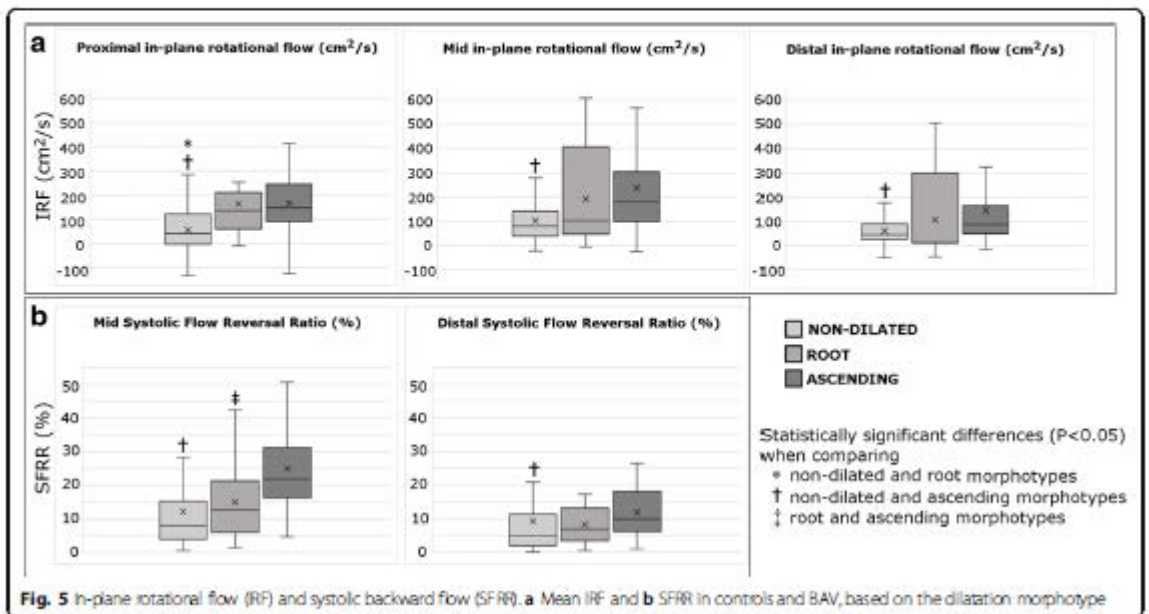
Significant bivariable (unadjusted) and multivariable adjusted correlates of aortic dilatation ( $> 2$  z-score) [26] in BAV are listed in Table 3 (variables selected from the 4D-flow-derived variables listed in Table 2 and including sex, age and body surface area). Displacement, IRF and WSS were transformed to their natural logarithms.

On multivariable analysis, only sex (male), natural logarithms of displacement and  $WSS_{ax,avg}$  were related to the presence of the root-morphotype with an AUC: 0.91 ( $P < 0.001$ ) (Fig. 10). However, RN-phenotype, SFRR and  $WSS_{circ,avg}$  in the mid AAO were related to

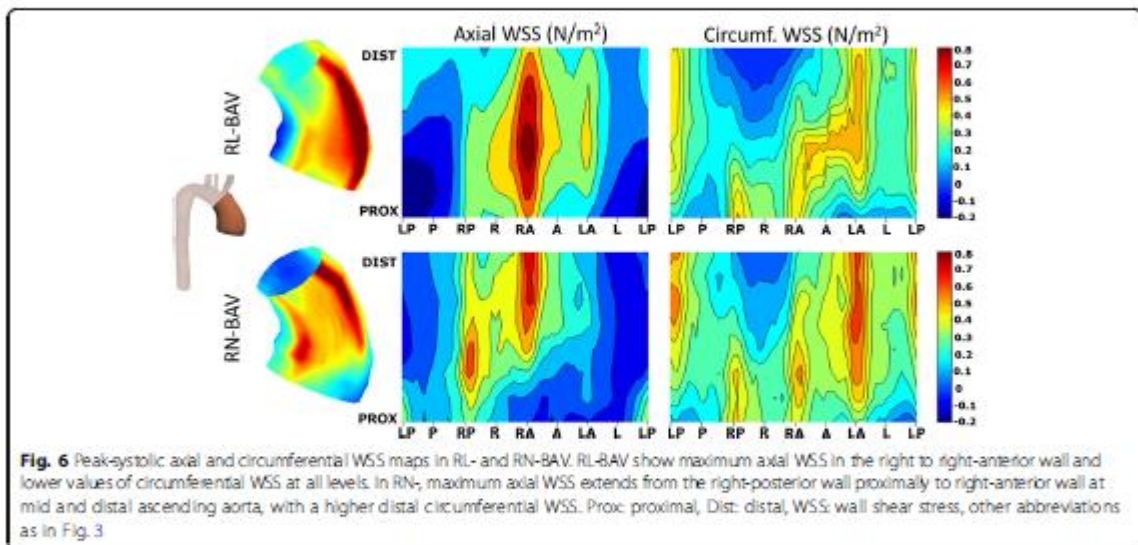
the presence of the ascending- morphotype with an AUC: 0.89 ( $P < 0.001$ ) (Table 3) (Fig. 10).

**Discussion**

In our study, we assessed the relation between aortic flow patterns and regional WSS components (magnitude, axial and circumferential) through the entire ascending aorta in a large BAV population. In order to avoid the effect of changes in flow dynamics and WSS secondary to aortic dilatation [29] or severe valvular disease, only BAV patients with non-severe valvular dysfunction and aortic diameters  $\leq 45$  mm were included.



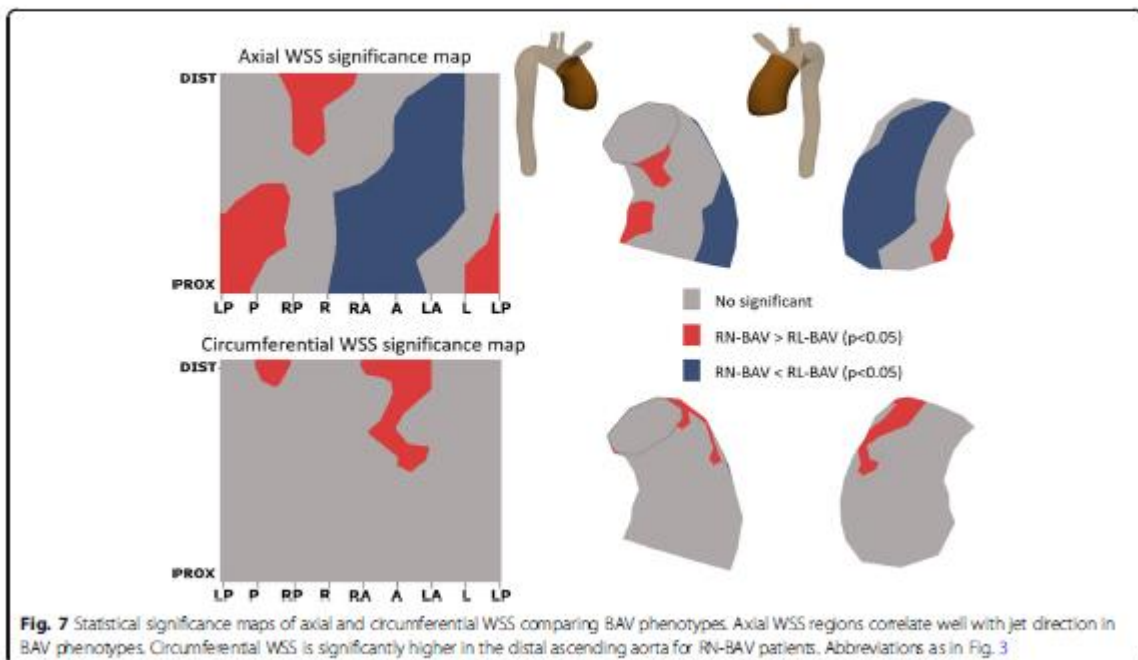


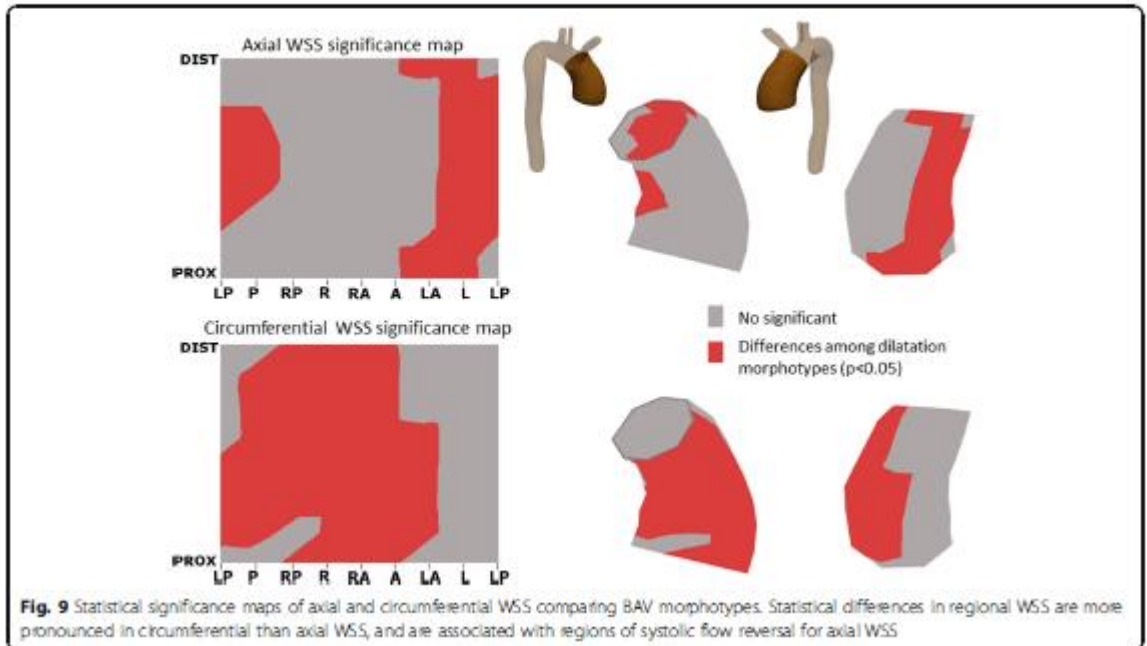
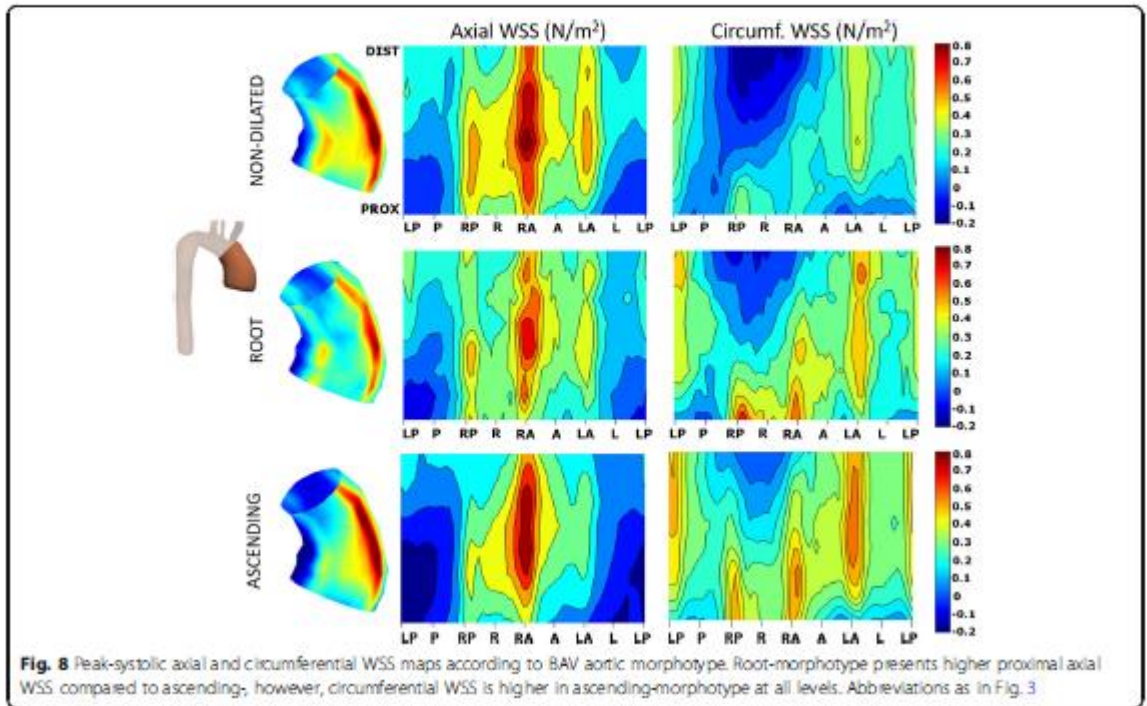


Also, the specific role of flow parameters and WSS components in the ascending aorta dilatation and morphotype was assessed by unadjusted and multivariable adjusted analysis.

The main findings of our study were that: 1) RL-BAV patients present a sustained flow towards the anterior and right-anterior aortic walls, whereas, RN-BAV present a predominantly posterior output flow that shifts towards

the right and right-anterior walls in the mid and distal AAO inducing an increase in the IRF. This flow distribution reflects into regional WSS patterns. 2) Sex (male), normalized displacement and axial WSS in the proximal AAO are the main factors associated with the root-morphotype, whereas RN-phenotype, SFRR and circumferential WSS are the main factors related to the ascending-morphotype.

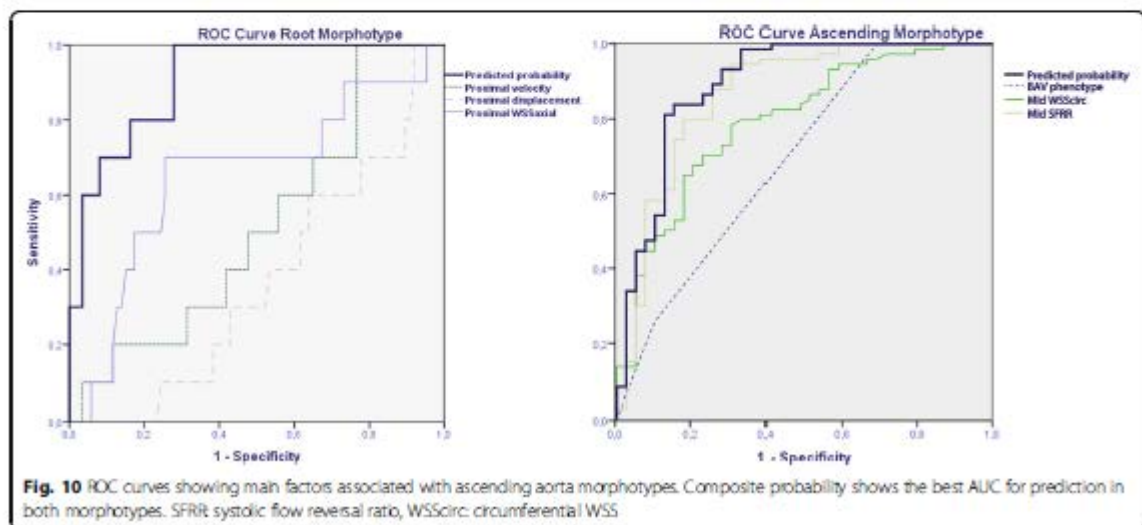






**Table 3** Unadjusted and adjusted relationship of demographic and flow variables to root (top) and ascending (bottom) morphotypes

Root morphotype	Univariate adjusted correlates of root morphotype		Multivariable adjusted correlates of root morphotype	
	OR	p-value	OR	p-value
Age	0.99 (0.96–1.02)	0.530		
BSA	0.17 (0.02–1.45)	0.104	0.08	0.291
BAV phenotype (RN vs RL)	1.41 (1.17–2.28)	0.005	1.35	0.998
Sex (male)	1.59 (1.32–1.95)	0.050	1.25	0.011
Proximal peak velocity magnitude (cm/s)	1.01 (0.98–1.22)	0.719		
Proximal jet angle (°)	1.03 (0.95–1.51)	0.490		
Ln Proximal normalized displacement	1.98 (1.01–2.93)	0.040	1.1	0.009
Ln Proximal IRF (cm <sup>2</sup> /s)	1.22 (1.02–1.45)	0.002	0.79	0.940
Ln Proximal WSS <sub>mag,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	1.54 (0.09–4.52)	0.761		
Ln Proximal WSS <sub>av,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	1.621 (0.93–2.95)	0.081	1.13	0.003
Ln Proximal WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	2.76 (0.41–4.71)	0.243	0.02	0.673
Ascending morphotype	Univariate adjusted correlates of ascending morphotype		Multivariable adjusted correlates of ascending morphotype	
	OR	p-value	OR	p-value
Age	0.99 (0.96–1.03)	0.917		
BSA	2.51 (0.30–2.17)	0.398		
BAV phenotype (RN vs RL)	1.99 (1.61–3.48)	0.026	1.73	0.04
Sex (male)	0.82 (0.32–2.10)	0.678		
Mid jet angle (°)	1.09 (1.03–1.14)	0.001	1.025	0.353
Ln Mid normalized displacement	2.85 (1.56–5.23)	0.001	1.510	0.270
Ln Mid IRF (cm <sup>2</sup> /s)	2.98 (1.54–5.78)	0.001	1.195	0.802
Ln Mid WSS <sub>av,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	0.14 (0.04–0.48)	0.221	0.960	0.950
Ln Mid WSS <sub>circ,avg</sub> (N/m <sup>2</sup> )	1.51 (1.16–3.68)	0.002	1.61	0.011
Mid SFRR (%)	1.12 (1.06–1.19)	0.001	1.11	0.001



To our knowledge, this is the first large study conducted in BAV patients in which different patterns of axial and circumferential regional WSS maps were used to explain variations in the AAo dilatation morphotype. Previous studies have emphasized differences in flow variables and WSS between the RN- and RL-BAV [7, 10, 11, 13, 14] with little or no correlation with the aortic dilatation morphotype [7, 11]. In this regard, Mahadevia et al. [7] did not analyze rotational flow or WSS components when studying BAV aortopathy, while Bissell et al. [11] only showed an increased rotational flow at larger aortic diameters suggesting a potential causative role. Thus, it is of great interest to ascertain the main factors associated with aortic dilatation since aortic diameter and structural changes in the aortic wall are related to clinical events regardless of valve phenotype [6, 8].

#### Flow patterns

Owing to the asymmetric valve opening, there is an increase in the jet angle and in the displacement of the center of velocities with respect to the center of the lumen that induces an asymmetric distribution of the WSS pattern as previously described [7, 11, 13, 14]. Similar to those of Mahadevia et al. [7], our results confirm that the jet angle is wider in RN-phenotype, whereas normalized displacement is greater in the RL-phenotype. Also, we demonstrated that these variables are greater at the proximal aorta with a progressive reduction at the distal AAo that suggests that flow tends to be more symmetric in the distal AAo. Our results differ from those of Mahadevia et al. [7] since they reported flow angle and displacement to be the main factors involved in AAo dilatation. However, they determined the absolute value of the displacement, whereas we report this value normalized by aortic diameter as suggested elsewhere [22].

#### In-plane rotational flow and SFRR

Similar to previous studies [11, 13, 30, 31], we found that BAV presented greater rotational flow compared to controls, with the RN-phenotype being greater than in RL- at the mid and distal AAo. This finding can be justified by the fact that the flow shifts from posterior towards anterior segments in RN-BAV. This rotational flow is not only significantly greater in RN-BAV but also in those with the ascending-morphotype. An increased rotational flow induces an increase in the circumferential WSS which justifies that both parameters were statistically significant in the ascending-morphotype on univariable analysis.

In our population, most of the BAV patients presented right-handed flow (98%). The lack of left handed helical flow seen in our study could be a sign of left handed helical flow being associated with severe/late disease

process [11], and therefore, not seen in the benign aortopathy population ( $\leq 45$  mm) included in our study.

The presence of retrograde flow at systole has been reported in patients with greater aortic diameters [29, 32, 33]. We found that higher values of SFRR are associated with the ascending-morphotype and not with the root-morphotype. An increase in the SFRR may induce an asymmetric increase and directional variations in the WSS contributing to dilatation. It is not clear whether this parameter is the cause or consequence of aortic dilatation; however, we observed that this cranio-caudal flow also exists in BAV with normal aortic diameters. This finding suggests that this flow may act as a causal agent of aortic dilatation and would increase as the aorta dilates, thereby perpetuating this process.

#### WSS and aortic dilatation

Our study is consistent with previous publications [7, 13] which suggest that the magnitude of WSS lacks significance since its value is similar in controls and BAV. However, controls present increased axial WSS because of predominant laminar flow, while helical flow in BAV increases circumferential WSS [13]. Thus, the different WSS components (axial and circumferential) constitute an interesting parameter in the assessment of aortic dilatation [11].

A detailed analysis of WSS permitted us to use a 3D representation of axial and circumferential WSS maps along the AAo, showing asymmetrical patterns that may contribute to structural changes in the aortic wall (elastin and metalloproteinases) related to aortic dilatation [8]. Furthermore, the presence of eccentric but uniform flow along the anterior AAo in the RL-phenotype determines that the axial component of WSS is greater in this subgroup of patients; however, the eccentric but helical flow in the RN-phenotype determines that the circumferential component of WSS is greater in this subgroup. This variation in WSS components may also influence the aortic morphotype. Thus, patients with a greater axial component exhibit more dilatation at the aortic root; however, greater circumferential WSS is associated with dilatation in the AAo.

Despite the correlations found here and elsewhere, the causative role of the observed flow disturbances need to be assessed in longitudinal studies. In particular, it has been mainly discussed in root only dilatation in BAV, which is thought to be a predominantly genetic form of BAV disease [9]. Our data confirmed the previously found association between root (only) dilatation and male sex [2].

The association of male sex, normalized displacement, and axial WSS in the proximal aorta discriminated the root-morphotype with an AUC of 0.91. However, the combination of an RN-phenotype, circumferential WSS



and SFRR discriminated the ascending-morphotype with an AUC of 0.89. Thus, we believe these parameters should be considered in the evaluation of BAV beyond aortic diameters. This additional information could identify patients at higher risk of aortopathy that may require a closer follow-up.

#### Limitations

The prospective nature of our study determined the inclusion of more patients with the RL-phenotype than RN-; however, our cohort reflects the distribution of fusion phenotypes in the general BAV population.

Healthy subjects were recruited to match BAV patients for age and aortic diameters. Although aortic diameters were slightly larger in BAV, these differences were not statistically significant.

Owing to the limited spatial and temporal resolution of 4D-flow, WSS is known to be underestimated [25, 34, 35]. However, all acquisitions were made with the same imaging parameters and analyzed with the same methodology and previous work highlighted that regions of high/low WSS are matched despite different spatial and temporal resolutions [35]. Additionally, manual segmentation causes intra- and inter-observer variability. Nevertheless, the robustness of WSS measurements employed in this study and their reproducibility has been previously demonstrated [36].

WSS estimation was limited to 8 slices in the AAO at peak systole. Thus, very localized regions of altered WSS may have been lost and temporal variations were not assessed. The use of a volumetric WSS method [37, 38], would allow a more detailed analysis.

Despite flow variables are likely to vary during the ejection phase, our measurements of jet angle, flow displacement, IRF and WSS were performed only at peak systole. Moreover, these measurements were performed averaging the results obtained at four successive time instants to reduce noise. Despite this approach has been used by several authors [7, 11, 13], and have proved high reproducibility [38], it may imply the loss of possible information contained in other systolic phases.

We conducted a cross-sectional study to evaluate the impact of flow dynamics in aortic dilatation in BAV. However, the real influence of these parameters on the concurrence of aortic dilatation needs to be determined in further longitudinal studies.

#### Conclusions

BAV patients present altered flow patterns that vary depending on their valvular phenotype. RL-BAV patients present an anterior distribution, whereas, RN-BAV present a predominant posterior outflow jet at the sinotubular junction that shifts to anterior or right anterior in mid and distal AAO. This flow distribution induces an

increase in the  $WSS_{ax\ avg}$  in the anterior aortic wall in RL-BAV patients, while, an increase in the in-plane rotational flow and  $WSS_{circ\ avg}$  in the mid and distal AAO in RN-BAV patients. These results may explain different AAO dilatation morphotypes in the BAV population. Thus, in addition to aortic diameters, the assessment of the different WSS components (axial and circumferential) and derived flow parameters may contribute to identify more completely, and precisely which patients have a higher risk of aortic dilatation. The follow-up of our series will permit validation of our results.

#### Additional files

**Additional file 1:** Systolic flow in a RL-BAV patient. Systolic flow in a RL-BAV patient, showing a jet toward the anterior wall of the ascending aorta. (AM 4858 kb)

**Additional file 2:** Systolic flow in a RN-BAV patient. Systolic flow in a RN-BAV patient, showing a posterior outflow jet that shifts anteriorly in the mid and distal ascending aorta. (AM 3996 kb)

**Additional file 3:** Systolic flow in a healthy volunteer. Systolic flow in a healthy volunteer, showing a non-eccentric and laminar flow. (AM 4694 kb)

#### Abbreviations

4D-flow: Time-resolved three-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging; AAO: Ascending aorta; BAV: Bicuspid aortic valve; bSSFP: Balanced steady state free precession; CMR: Cardiovascular magnetic resonance; ECG: Electrocardiogram; FOV: Field of view; IRF: In-plane rotational flow; PC: Phase contrast; RL-BAV: Bicuspid aortic valve with fusion of the right and left coronary cusps; RN-BAV: Bicuspid aortic valve with fusion of the right coronary cusp and the non-coronary cusp; ROC: Region of interest; SFRR: Systolic flow reversal ratio; VENC: Velocity encoding; WSS: Wall shear stress;  $WSS_{ax\ avg}$ : Circumferentially-averaged axial WSS;  $WSS_{circ\ avg}$ : Circumferentially-averaged circumferential WSS;  $WSS_{mag\ avg}$ : Circumferentially-averaged magnitude WSS

#### Acknowledgements

We would like to thank Christopher François (University of Wisconsin-Madison) and Rob van der Geest (Leiden University Medical Center) for advice on 4D-flow sequences, and Roberto García Álvarez (GE Healthcare) for technical support. We are also grateful to Augusto Sao Avilés for statistical analysis and Christine O'Hara for English revisions.

#### Funding

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project P111/01081, La Marató de TV3 (project number 20151330), and by Ministerio de Economía y Competitividad through Retos-Colaboración 2016 (RTC-2016-5152-1). Guala A. has received funding from the European Union Seventh Framework Programme FP7/People under grant agreement n° 267128.

#### Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Authors' contributions

JFR and LD: conception and design, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript. RK, GT, LG, AG: analysis and interpretation of data. GM, FV: data collection, analysis and interpretation of data. Mft: data collection. LGU, TG: selection of patients based on echo criteria, analysis and interpretation of data. KJ and OW: provided and maintained the 4D flow sequence, analysis and interpretation of data. DG: conception and design. AE: conception and design, analysis and interpretation of data. All authors critically reviewed the manuscript and approved the final version.



#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the local ethics committee (Hospital Universitari Vall d'Hebron) and informed consent was obtained from all participants.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Author details

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (MIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Paseo Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Cardiac Imaging Department, CETIR-ERESA, Clínica del Pilar-Sant Jordi, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Departments of Medical Physics & Radiology, University of Wisconsin – Madison, Madison, WI, USA.

Received: 25 April 2017 Accepted: 9 April 2018

Published online: 26 April 2018

#### References

1. Taemos N, Therien J, Thanassoulis G, et al. With bicuspid aortic valves. *World Health*. 2013;300(11):1317–25.
2. Della Corte A, Barone C, Dialetto G, et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014;46(2):240–7. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt621>.
3. Verma S, Su SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207059>.
4. Elefteriades JA, Falkas EA. Thoracic aortic aneurysms. Clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):841–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.084>.
5. Pape LA, Tsaï TI, Isselbacher EM, et al. Aortic diameter > 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;116:1120–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720>.
6. Michelena H, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306(10):1104–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1286306/10/1104> [pii].
7. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003026>.
8. Guzzardi DG, Barker AJ, Van Ooij P, et al. Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: insights from wall shear stress mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):892–900. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1310>.
9. Girdauskas E, Borger MA, Secknus M-A, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2011;39(6):809–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.001>.
10. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic methods: results. *Radiology*. 2010;255(1):53–61.
11. Bissell MM, Hess AT, Bissoli L, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):499–507. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000528>.
12. Biegging ET, Frydrychowicz A, Wentland AL, et al. In vivo three-dimensional mr wall shear stress estimation in ascending aortic dilatation. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(3):589–97. <https://doi.org/10.1002/jmri.22485>.
13. Meierhofer C, Schneider EP, Lyko C, et al. Wall shear stress and flow patterns in the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valves differ significantly from tricuspid aortic valves: a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:797–804. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ies273>.
14. Barker AJ, Markl M, Birk J, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):457–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973370>.
15. Mlek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282(21):2035–42. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2035>.
16. Ruddy JM, Jones JA, Stroud RE, Mukherjee R, Spinale FG, Ikonidis JS. Differential effect of wall tension on matrix metalloproteinase promoter activation in the thoracic aorta. *J Surg Res*. 2010;160(2):333–9. [https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.12.0350022-4804\(08\)01590-4](https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.12.0350022-4804(08)01590-4) [pii].
17. van Ooij P, Potters WV, Collins J, et al. Characterization of abnormal wall shear stress using 4D flow MRI in human bicuspid aortopathy. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(6):1385–97. <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1092-7>.
18. Gu T, Korosec FR, Block WF, et al. PC-MPR: a high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(4):743–9.
19. Johnson KM, Markl M. Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med*. 2010;63:349–55. <https://doi.org/10.1002/mrm.22202>.
20. Johnson KM, Lum DP, Turski PA, Block WF, Mistretta CA, Wieben O. Improved 3D phase contrast MRI with off-resonance corrected dual Echo VPR. *Magn Reson Med*. 2009;60(6):1329–36. <https://doi.org/10.1002/mrm.21763> [improved].
21. Markl M, Frydrychowicz A, Kozierke S, Hope MD, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1015–36. <https://doi.org/10.1002/jmri.23632>.
22. Sigovan M, Hope MD, Dyvefeldt P, Sabner D. Comparison of four-dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1226–30. <https://doi.org/10.1002/jmri.22800>.
23. Hess AT, Bissell MM, Glaze SJ, et al. Evaluation of circulation,  $\Gamma$ , as a quantifying metric in 4D flow MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(Suppl 1):E36. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-S1-E36>.
24. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, et al. Geometry is a major determinant of flow reversal in proximal aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:1408–16. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00647.2013>.
25. Stalder AF, Russe MF, Frydrychowicz A, Bock J, Hennig J, Markl M. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med*. 2008;60(5):1218–31. <https://doi.org/10.1002/mrm.21778>.
26. Campers L, Demulier L, De Groot K, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):914–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.024>.
27. Whittaker J, Somers M, Whitehead C. The netlog transformation and quantile regression for the analysis of a large credit scoring database. *Journal R Stat Soc Ser C*. 2005;54(5):863–78. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9876.2005.00520.x>.
28. Evangelista A, Gallego P, Calvo-Giles F, et al. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease. *Heart*. 2017; <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311560>.
29. Birk J, Blanke P, Stankovic Z, et al. Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):84. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-84>.
30. 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. *Magn Reson Med*. 2014;71(4):1542–53. <https://doi.org/10.1002/mrm.24802>.
31. Hope MD, Hope TA, Crook SES, et al. 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):781–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.05.004>.
32. Barker AJ, Lanning C, Shandas R. Quantification of hemodynamic wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve using phase-contrast MRI. *Ann Biomed Eng*. 2010;38(3):788–800. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9854-3>.
33. Hope TA, Markl M, Wigström L, Alley MT, Miller DC, Helfkers RL. Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(6):1471–9. <https://doi.org/10.1002/jmri.21082>.
34. Dyvefeldt P, Bissell MM, Barker AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0174-5>.
35. Cibis M, Potters WV, Gijzen FJ, et al. The effect of spatial and temporal resolution of cine phase contrast MRI on wall shear stress and oscillatory

- shear index assessment. *PLoS One*. 2016;11(9):1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone0163316>.
36. Markl M, Wallis W, Harloff A. Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(4):988–94. <https://doi.org/10.1002/jmri.22519>.
  37. Sotelo J, Urbina J, Valverde I, et al. 3D quantification of wall shear stress and oscillatory shear index using a finite-element method in 3D CINE PC-MRI data of the thoracic aorta. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;48(10):1–1. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2517406>.
  38. Van Ooij P, Powell AJ, Potters WW, Carr JC, Markl M, Barker AJ. Reproducibility and interobserver variability of systolic blood flow velocity and 3D wall shear stress derived from 4D flow MRI in the healthy aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(1):236–48. <https://doi.org/10.1002/jmri.24959>.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING  
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. ■, NO. ■, 2018

## Influence of Aortic Dilation on the Regional Aortic Stiffness of Bicuspid Aortic Valve Assessed by 4-Dimensional Flow Cardiac Magnetic Resonance Comparison With Marfan Syndrome and Degenerative Aortic Aneurysm

Andrea Guala, PhD,<sup>a,\*</sup> Jose Rodríguez-Palomares, MD, PhD,<sup>a,\*\*</sup> Lydia Dux-Santoy, MSc,<sup>a</sup> Gisela Teixeira-Tura, MD, PhD,<sup>a</sup> Giuliana Maldonado, MD,<sup>a</sup> Laura Galán, MD,<sup>a</sup> Marina Huguet, MD,<sup>a</sup> Filipa Valente, MD,<sup>a</sup> Laura Gutiérrez, MD,<sup>a</sup> Teresa González-Alujas, MD, PhD,<sup>a</sup> Kevin M. Johnson, PhD,<sup>b</sup> Oliver Wieben, PhD,<sup>b</sup> Augusto Sao Avilés, MD, PhD,<sup>a</sup> David Garcia-Dorado, MD, PhD,<sup>a</sup> Arturo Evangelista, MD, PhD<sup>a</sup>

### ABSTRACT

**OBJECTIVES** This study sought to ascertain whether patients with a bicuspid aortic valve (BAV) have an intrinsic alteration in regional aortic stiffness compared with patients with tricuspid aortic valve (TAV) and Marfan syndrome (MFS) patients with similar aortic sizes, as well as to assess the influence of ascending aorta (AAo) dilation on regional stiffness parameters in BAV patients.

**BACKGROUND** Imaging biomarkers as predictors of BAV, MFS, and degenerative AAo aneurysms in TAV patients (DA-TAV) are lacking. Biomechanical characterization has been proposed as a possible tool for further aneurysm stratification.

**METHODS** Two hundred thirty-four subjects (136 BAV, 44 MFS, and 18 DA-TAV patients and 36 healthy control subjects) were included. The cardiac magnetic resonance protocol comprised 4-dimensional flow to assess AAo and descending aorta (DAo) pulse wave velocities (PWVs) and double-oblique, 2-dimensional, steady-state free-precession cine cardiac magnetic resonance to compute aortic distensibility (AD).

**RESULTS** On adjusted analysis, nondilated BAV patients had similar PWV and AD as healthy control subjects in both AAo and DAo, whereas dilated BAV did not differ from DA-TAV. In contrast, AAo and DAo stiffness in MFS patients was markedly greater than in BAV patients, increasing slightly with dilation severity. AAo PWV showed a biphasic pattern in BAV patients: it first decreased and then increased throughout AAo dilation, with a clear turning point at 50 mm, whereas distensibility did not discern mildly dilated aorta. In multivariate analysis adjusted for clinical and demographic characteristics, only PWV was related to AAo dilation in BAV patients.

**CONCLUSIONS** The mechanical properties of AAo aneurysms are similar in BAV and TAV patients, whereas MFS patients have a stiffer aorta. Aortic stiffness strongly depends on dilation severity. AAo PWV resulted in a potentially clinically useful biphasic trend with respect to aneurysm diameter, whereas distensibility did not discern mildly dilated aorta. Beyond clinical risk factors, PWV but not AD was independently related to AAo dilation in BAV patients.

(*J Am Coll Cardiol Img* 2018;■:■-■) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

From the <sup>a</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, CIBER-CV, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and the <sup>b</sup>Departments of Medical Physics and Radiology, University of Wisconsin - Madison, Madison, Wisconsin. This study was funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects PI11/01081 and PI14/0106 (co-funded by ERDF/ESF), La Manta de TV3 (project number 20151390), and Ministerio de Economía y Competitividad through Retos Colaboración 2016 (RTC-2016-5152-1) and Beca Philips de la Societat Catalana de Cardiologia 2017. Dr. Guala has received funding from the European Union Seventh Framework Programme FP7/People under grant agreement number 267228. Dr. Johnson has received a research grant from GE Healthcare through The University of Wisconsin-Madison (no personal

ARTICLE IN PRESS

2 Guala et al.  
Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
■ 2018: ■ - ■

ABBREVIATIONS  
AND ACRONYMS

**2D** = 2-dimensional  
**4D** = 4-dimensional (time-resolved 3-dimensional imaging)  
**AAo** = ascending aorta  
**AD** = aortic distensibility  
**BAV** = bicuspid aortic valve  
**CMR** = cardiac magnetic resonance  
**DAo** = descending aorta  
**DA-TAV** = degenerative aneurysms with bicuspid aortic valve  
**Eh** = elastance-wall thickness product (product of wall thickness and incremental Young modulus)  
**MFS** = Marfan syndrome  
**PWV** = pulse wave velocity  
**TAV** = tricuspid aortic valve

**B**icuspid aortic valve (BAV) is a congenital disorder frequently associated with ascending aorta (AAo) dilation, often called bicuspid aortopathy, and the concomitant increased risk of aortic aneurysm and dissection (1). Current clinical management of bicuspid aortopathy is based on the use of a threshold value for AAo diameter as a parameter for the indication of prophylactic aortic resection (2).

Wall shear stress abnormalities secondary to abnormal flow in the AAo have been related to aortic extracellular matrix dysregulation and elastic fiber degeneration (3) and to aortic dilation (4) in BAV patients; however, controversy remains about the eventual presence of intrinsic aorta wall alteration (1,5) in BAV patients. The fact that aortic dilation severity appears out of proportion to valve dysfunction (6), the presence of aortic aneurysm within families with BAV (5), and the histological findings of cystic medial degeneration and fibrillin-1 deficiency in the AAo wall similar to that observed in Marfan aortas (7) supported the existence of intrinsic abnormalities of the aorta wall.

In this context, biomechanical characterization has been proposed as a possible parameter for stratification of BAV aortopathy (8–11), especially if performed regionally (12,13). Aortic distensibility (AD) is the most widely used biomarker (4,8,14), whereas pulse wave velocity (PWV) is considered the gold standard for measuring arterial stiffness (10,15,16).

However, the choice of the most suitable mechanical biomarker is still under debate. First, both PWV and AD can depend on the aortic diameter (8). This condition, which has been most often neglected, can lead to misinterpretation of the results. Moreover, most studies investigating aortic mechanical properties in BAV patients were performed by echocardiography and not by cardiac magnetic resonance (CMR), which is considered the gold standard, and significant valvular dysfunction was not excluded. In addition, the evaluation of biomechanical differences among BAV, Marfan, and degenerative aneurysms is lacking.

The aims of the present study were 2-fold: 1) to ascertain whether BAV patients have intrinsic alterations in regional aortic stiffness compared with patients with tricuspid aortic valve (TAV) and Marfan syndrome (MFS) with similar aortic size and clinical conditions; and 2) to assess the influence of aortic dilation in regional aortic stiffness evaluation by PWV and AD in BAV patients.

METHOD

**STUDY POPULATION.** We prospectively enrolled 198 consecutive patients (136 BAV, 44 MFS, and 18 TAV with degenerative aneurysm [DA-TAV]) and 36 healthy volunteers with TAV. Inclusion criteria were age >18 years, no significant aortic valvular disease by echocardiography (aortic regurgitation ≤II/IV, aortic velocity <3 m/s) or other cardiovascular disorders, and no history of surgical repair or aortic valve replacements. Subjects with DA-TAV were selected, excluding those who had a BAV or any genetic syndrome. All MFS patients had a TAV and were confirmed by genetic testing. All patients were Caucasian. The study was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all participants.

**CMR PROTOCOL.** CMR studies were performed on a GE 1.5-T Signa scanner (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin). The protocol included several balanced steady-state free-precession cine images, which were used to assess BAV morphology and aortic areas, and a 4-dimensional (4D) phase-contrast CMR (4D flow CMR) acquisition with retrospective electrocardiographic gating during free breathing. A radially undersampled acquisition (PC VIPR [phase-contrast vastly undersampled isotropic projection]) with 5-point balanced velocity encoding (17) was used for 4D flow imaging of the entire thoracic aorta in approximately 10 min of total scan time. Data were acquired using the following parameters: velocity encoding 200 cm/s, field of view 400 × 400 × 400 mm, acquisition matrix 160 × 160 × 160, voxel size 2.5 × 2.5 × 2.5 mm, flip angle 8°, repetition time 4.2 to 6.4 ms, and echo time 1.9 to 3.7 ms. This dataset was reconstructed according to the nominal temporal resolution of each patient and was (5 × TR) 21 ms to

compensation); has received research grant support from Myocardial Solutions; and holds a consulting agreement with Vertex Pharmaceuticals. Dr. Wisben has received a research grant from GE Healthcare through The University of Wisconsin-Madison (no personal compensation). All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

\*Drs. Guala and Rodríguez-Palomares contributed equally to this work and are joint first authors.

Manuscript received January 3, 2018; revised manuscript received March 8, 2018; accepted March 20, 2018.

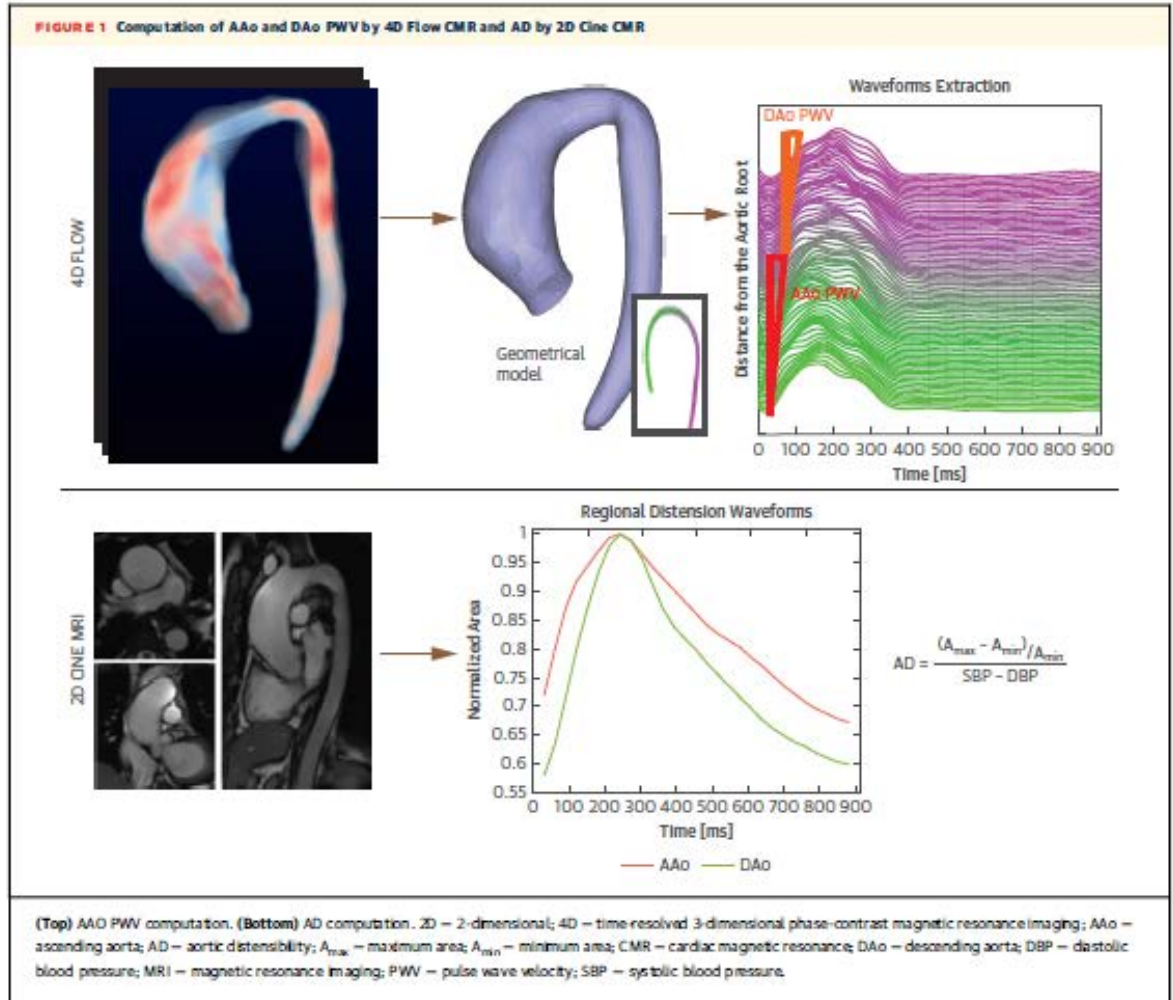


ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
 ■ 2018: ■ - ■

Guala et al.  
 Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

3



32 ms with no control for respiratory motion. Reconstructions were performed offline with corrections for background phase from concomitant gradients, eddy currents, and trajectory errors of the 3-dimensional radial acquired k-space (17). Intravenous contrast was not given to minimize patient risk.

Brachial systolic and diastolic pressures were taken immediately after the CMR study.

**BIOMECHANICAL PARAMETERS CALCULATION.** AD was computed from double-oblique cine imaging in the AAO and descending aorta (DAo) at the pulmonary artery level. Time-resolved aortic contours were traced semiautomatically using ARTFUN software (INSERM U678, Paris, France) with minimal user interaction. Maximum ( $A_{max}$ ) and minimum ( $A_{min}$ ) areas were extracted, and AD was computed as  $[(A_{max} - A_{min}) / A_{min}] / (\text{systolic} - \text{diastolic blood}$

pressure) (Figure 1). PWV was computed from 4D flow CMR data in the AAO and DAo, defined as the regions limited by the sinotubular junction, the third supraortic vessel, and the level of the diaphragm. Transit time was computed with a wavelet-based method, which is the most robust technique (18), using a total of 100 analysis planes perpendicular to the aortic centerline (Online Appendix). Moreover, to obtain a diameter-independent biomechanical parameter, the Moens-Korteweg equation (12,15) was used to compute the product of arterial wall thickness and incremental Young modulus ( $Eh$ ) as  $Eh = \rho PWV^2 / D$ , where  $\rho$  is blood density and  $D$  is maximum vessel diameter. This derivation is valid under the normally accepted assumptions of inviscid and incompressible blood and a thin-walled, straight, uniform aorta.



ARTICLE IN PRESS

4

Guala et al.  
Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
■ 2018: ■ - ■

**TABLE 1** Demographics and Aortic Dimensions in BAV, MFS, DA-TAV, and Healthy Control Subjects

	TAV		BAV		MFS	
	Healthy Controls (N = 36)	DA-TAV (N = 18)	Nondilated (N = 30)	Dilated (N = 106)	Nondilated (N = 27)	Dilated (N = 17)
Age, yrs	39.4 ± 12.6	64.1 ± 8.6*	50.1 ± 14.6†	51.2 ± 14.3	35.5 ± 2.3‡	38.4 ± 3.2*
Men	67	67	63	62	63‡	35*
BSA, m <sup>2</sup>	1.85 ± 0.17	1.85 ± 0.19	1.84 ± 0.16	1.86 ± 0.21	1.89 ± 0.05	1.96 ± 0.06
HR, beats/min	62 ± 13	56 ± 11	62 ± 21	59 ± 11	62 ± 11	59 ± 11
Systolic blood pressure, mm Hg	130 ± 19	137 ± 18	133 ± 18	138 ± 16	131 ± 3	127 ± 4*
Diastolic blood pressure, mm Hg	68 ± 12	68 ± 12	74 ± 8†	78 ± 9.4‡	74 ± 2	71 ± 3*
SoV diameter, mm	30.6 ± 3.9	40.5 ± 6.7**	33.8 ± 3.5†	37.5 ± 5.1‡	33.3 ± 3.6	42.2 ± 4.7*§
AAo diameter, mm	30.2 ± 4.0	50.8 ± 6.6**	35.8 ± 5.3†	47.8 ± 6.7‡	32.4 ± 5.5‡	39.6 ± 6.6*§
DAo diameter, mm	22.6 ± 2.9	28.3 ± 3.3**	22.3 ± 3.8	23.6 ± 4.0	24.1 ± 3.9	24.5 ± 3.6*

Values are mean ± SD or %. \*p < 0.05 vs. dilated BAV; †p < 0.05 vs. nondilated TAV (healthy controls); ‡p < 0.05 vs. nondilated BAV; and §p < 0.05 vs. nondilated MFS. AAo = ascending aorta; BAV = bicuspid aortic valve; BSA = body surface area; DAo = descending aorta; DA-TAV = degenerative aneurysm with tricuspid aortic valve; HR = heart rate; MFS = Marfan syndrome; SoV = sinus of Valsalva; TAV = tricuspid aortic valve.

**DEFINITION OF BAV PHENOTYPE AND AORTIC DILATION.** BAV phenotypes were classified in 2 groups depending on whether there was fusion of the right and left cusps or fusion of the right and non-coronary cusps. Aortic dilation was defined when z-score was >2 considering AAo and root maximum diameters, age, sex, and body surface area (19,20).

**STATISTICAL ANALYSIS.** The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate distribution normality. Differences between groups for continuous parameters were assessed by Student's *t*-test or ANCOVA if normally distributed and Mann-Whitney *U* test otherwise. Continuous demographic variables were expressed as mean ± SD if they had a normal distribution and as median [first-third] nonadjusted quartiles otherwise.

Multivariate linear regression analyses with a forward-selection procedure were used to identify independent determinants of aortic dilation. Variables were entered in the model if *p* < 0.10 in univariate analyses. A 2-tailed *p* value < 0.05 was considered statistically significant. SPSS version 19.0 software (IBM SPSS Statistics, Chicago, Illinois) was used for the analysis.

**RESULTS**

Demographic characteristics and aortic diameters among groups (BAV, MFS, DA-TAV, and healthy control subjects) are shown in Table 1. In the overall series, BAV patients had similar systolic blood pressure (136 ± 17 mm Hg vs. 132 ± 18 mm Hg; *p* = 0.345) but higher diastolic blood pressure (77 ± 9 mm Hg vs. 68 ± 12 mm Hg; *p* < 0.001) than TAV patients and no differences with respect to MFS patients (128 ± 17 mm Hg and 73 ± 12 mm Hg; *p* = 0.068 and *p* = 0.288, respectively). MFS subjects were younger (38 ± 13 years) than those with TAV (47 ± 16 years; *p* = 0.014)

and BAV (51 ± 14 years; *p* < 0.001). AAo diameters were larger in BAV (45.1 ± 8.1 mm) than in either TAV (37.1 ± 11.0 mm; *p* < 0.001) or MFS (35.5 ± 5.9 mm; *p* < 0.001). Beta-blockers were used by 16% of BAV, 37% of DA-TAV, and 47% of MFS patients.

**BIOMECHANICAL PARAMETERS.** Biomechanical analyses of the 3 groups without aortic dilation are shown in Table 2. Nondilated BAV patients had similar AAo PWV and AD as the healthy control group after adjustment for age, diastolic blood pressure, and AAo diameter (Table 2). In contrast, AAo PWV and AD revealed stiffer aortas in MFS patients than in healthy control subjects and nondilated BAV patients after adjustment for age and AAo diameter. Thus, no intrinsic biomechanical impairment was found in the AAo of nondilated BAV patients, whereas strong differences were found when BAV and MFS patients were compared. Moreover, no differences with respect to BAV valve morphotype were found (Online Table 1).

Dilated BAV and DA-TAV patients had similar AAo biomechanical properties after adjustment for age, diastolic blood pressure, and AAo diameter (Table 3). In contrast, the adjusted comparison showed greater AAo stiffness in dilated MFS patients than in dilated BAV patients. Thus, dilated BAV and TAV patients also had comparable AAo mechanical properties, but dilated MFS patients had a stiffer aorta.

**AAo MECHANICAL PROPERTIES AND AORTIC DILATION IN BAV.** To assess the influence of AAo dilation on biomechanical parameters, we divided the BAV population into quintiles for maximum AAo diameter; cutoff values were 38.5, 43, 46.8, and 53.2 mm (Table 4). Statistical analysis was performed to compare each group with the immediate lower one (second vs. first group, third vs. second, etc.).

Although AAo PWV decreased from the first to the fourth quintile and increased from the fourth to the

ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
 ■ 2018: ■ - ■

Guala et al.  
 Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

5

**TABLE 2** Unadjusted and Adjusted Analyses of AAO Mechanical Parameters in Nondilated Aorta of Healthy Volunteers and BAV and MFS Patients

Parameter	Healthy Controls (N = 36)	Nondilated BAV (N = 30)	Nondilated MFS (N = 27)	BAV vs. Controls		BAV vs. MFS	
				Unadjusted p Value	Adjusted p Value*	Unadjusted p Value	Adjusted p Value†
AAo PWV, m/s	5.4 (4.0-6.3)	4.35 (3.8-5.5)	6.81 (5.4-7.3)	0.121	0.353	<0.001	<b>0.035</b>
AAo AD, 10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyne	4.2 (3.2-4.9)	1.8 (1.4-3.9)	2.0 (1.4-2.7)	<b>0.001</b>	0.418	0.572	<b>0.015</b>

Values are median (interquartile range). Bold values are statistically significant. \*Adjusted for age, diastolic blood pressure, and AAO diameter; †adjusted for age and AAO diameter.  
 AD = aortic distensibility; PWV = pulse wave velocity; other abbreviations as in Table 1.

fifth (Figure 2), AAo AD was similar in the first 3 dilation quintiles and decreased from the third quintile onward. PWV trend highlighted a clear shift of biomechanical behavior at the fourth dilation degree, which corresponded to a mean diameter of 49.6 mm, with a marked increase in stiffness as the aorta was further enlarged. Figure 2 also includes the corresponding scatterplots.

For any given material property, PWV is inversely related to total volume. To ascertain whether the decrease in AAo PWV was only due to an increase in aortic size or whether it was due to intrinsic differences in the wall properties, the trend of Eh with diameter quintiles was analyzed. The obtained trend was similar to the one encountered for PWV, with a decreasing part covering the first 4 dilation groups, followed by marked growth in the last diameter quintile (Figure 3, Online Table 5).

**BIOMECHANICAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH AAo DILATION.** To investigate the main associations of AAo dilation in BAV patients, univariate and multivariate binary logistic analyses were performed separately to test PWV and AD (model 1 and model 2, respectively). Because diastolic blood pressure was related to AAo dilation in univariate analysis (Table 5), it was included in multivariate analyses. In multivariate analysis, PWV was the only biomechanical parameter independently related to dilation in BAV patients (p < 0.001).

**BIOMECHANICAL PARAMETERS IN DAo.** Regional evaluation of PWV and AD was also conducted in the

DAo. Subjects with BAV and TAV (healthy control subjects and those with DA-TAV) showed similar stiffness in the DAo, both with and without AAo dilation. In contrast, the DAo in MFS patients was stiffer than in the BAV and TAV groups (Online Tables 2, 3, and 4).

**DISCUSSION**

This study assessed regional PWV and distensibility by 4D flow and 2-dimensional (2D) cine CMR in a large cohort of BAV, DA-TAV, and MFS patients. The results showed that nondilated BAV patients and healthy control subjects had similar AAo and DAo stiffness (in terms of both PWV and AD), after adjustment for age, body surface area, diastolic blood pressure, and local diameter. Both groups strongly differed from MFS patients with normal aortic diameters. Similar differences were found among BAV, DA-TAV, and MFS groups with aortic dilation.

Analysis of the biomechanical properties of the AAo has been limited for technical reasons. To date, only 1 previous 2D phase-contrast CMR-based study measuring PWV exclusively in the AAo has been reported (13). Indeed, the studies that analyzed stiffness in this region more often also included the aortic arch and proximal DAo. A study with a large number of subjects found no significant changes in arch PWV (4), although another study with fewer cases (21) found arch PWV to be elevated in BAV. Considering our results, averaging the PWV over the whole thoracic aorta in patients with AAo dilation might

**TABLE 3** Unadjusted and Adjusted Analyses of AAO Mechanical Parameters in Dilated Aorta of BAV, DA-TAV, and MFS Patients

Parameter	DA-TAV (N = 18)	Dilated BAV (N = 106)	Dilated MFS (N = 17)	BAV vs. DA-TAV		BAV vs. MFS	
				Unadjusted p Value	Adjusted p Value*	Unadjusted p Value	Adjusted p Value†
AAo PWV, m/s	2.9 (2.3-3.9)	3.0 (2.4-3.8)	8.6 (6.9-9.5)	0.922	0.952	<0.001	<b>0.001</b>
AAo AD, 10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyne	0.9 (0.4-1.3)	1.7 (1.0-2.1)	1.9 (1.1-2.8)	<b>0.016</b>	0.450	0.928	<b>0.032</b>

Values are median (interquartile range). Bold values are statistically significant. \*Adjusted for age, diastolic blood pressure, and AAO diameter; †adjusted for age, body surface area, systolic and diastolic blood pressure, and AAO diameter.  
 Abbreviations as in Tables 1 and 2.

ARTICLE IN PRESS

6 Guala et al.  
Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
■ 2018: ■ - ■

**TABLE 4 Demographics and AAO Mechanical Characteristics of BAV Patients According to Aorta Dilation Quintile**

	BAV Dilation Quintiles				
	First (N = 28)	Second (N = 27)	Third (N = 27)	Fourth (N = 27)	Fifth (N = 27)
Mean diameter (range), mm	34 (25.5-38.4)	40.5 (38.4-42.8)	44.5 (43-46.8)	49.6 (46.9-53.1)	56.6 (53.3-63.9)
Age, yrs	46.5 ± 2.7	45.5 ± 2.9	48.1 ± 2.6	53.8 ± 2.4	60.5 ± 2.4*
Men, %	54	67	63	70	62
BSA, m <sup>2</sup>	1.79 ± 0.14	1.84 ± 0.24	1.84 ± 0.21	1.88 ± 0.17	1.90 ± 0.21
Systolic blood pressure, mm Hg	131 ± 16	139 ± 16*	135 ± 15	137 ± 18	142 ± 18
Diastolic blood pressure, mm Hg	72 ± 7	79 ± 9*	75 ± 9	78 ± 9	80 ± 10
AAo PWV (range), m/s	4.5 (3.6-5.5)	4.2 (3.5-4.8)	3.4† (2.2-3.7)	2.6† (2.2-3.0)	2.9† (2.5-3.4)
AAo AD, 10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyne	1.9 (1.6-3.2)	1.9 (1.5-4.0)	1.8 (1.4-2.7)	1.3 (0.8-1.8)	1.0 (0.6-1.5)

\*Variable with p < 0.1 compared with the lower group to be included as confounding factor. †Statistically significant difference in adjusted analysis with respect to the lower quintile (second vs. first group, third vs. second, etc.).  
Abbreviations as in Tables 1 and 2.

cancel out these opposing regional differences. Our results are further in line with 2 studies showing MFS patients to have higher aortic PWV than TAV patients (without MFS) (13,22). Owing to its feasibility, different studies measured carotid-femoral PWV, which correlated with DAo PWV (23); however, this did not include information on the AAO (12). Confirming our results in the DAo, carotid-femoral PWV was similar in nondilated BAV and healthy control subjects (9) and higher in dilated BAV (9,24) and MFS patients (25,26). Regional analysis of the PWV could be particularly important in BAV patients given the localized nature of aortic dilation. To date, PWV computation from 4D flow CMR has been limited to feasibility and validation studies (27,28); however, the technology has several major advantages over 2D phase-contrast CMR. First, it is based on the same acquisition, thereby limiting errors due to heart rate variability. Moreover, the higher number of waveforms (compared with 2 for 2D phase-contrast CMR) permits spatially continuous evaluation (12). Nonetheless, 2D images can be acquired with a higher temporal resolution.

Compared with TAV subjects, the group of BAV patients had reduced AD in AAO and DAo, as reported previously (8,29-31). However, these discrepancies were due to differences in diameter and age between groups and disappeared when adjusted for these variables. Previous echocardiographic studies reported that nondilated BAV patients have higher distensibility than those with dilated BAV (8,29) and that biomechanical differences between BAV and TAV subjects were explained by the diameter (8). Furthermore, our study confirmed that AD is reduced in MFS patients (14,25).

We found no difference in aortic stiffness among valvular morphotypes (Online Table 1), as found by histological (32), image-based (30), and

tonometric-based (4,24) investigations. Moreover, in our series, AAO and DAo biomechanics were similar in BAV patients of both sexes (Online Table 6), as reported elsewhere (33). We further found no difference related to beta-blocker administration in terms of PWV and AD in any of the patient groups (BAV, DA-TAV, and MFS).

**BIOMECHANICAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH AAO DILATION.** PWV showed the best association with AAO dilation in BAV patients on multivariate analysis, beyond the clinical risk factors. This might be a consequence of the several advantages of PWV over AD. The main advantages of PWV are that, unlike AD, it is a physical quantity, does not rely on any geometric or mechanical assumptions (15), and is not based on local pressure, the unavailability of which as a measurement is an unsumountable methodological limitation (12,15). Of note, AD results were more sensitive to confounding factors such as age, aortic diameter, and diastolic blood pressure.

**AORTIC BIOMECHANICAL PROPERTIES AT DIFFERENT AORTIC DILATION SEVERITIES.** In BAV patients, AAO AD presented steady values at mild degrees of dilation, while showing a progressive stiffening at greater diameters (Figure 2). By contrast, AAO PWV resulted in a biphasic pattern, with a gradual reduction in stiffness from nondilated to mildly dilated aortas, followed by sharp stiffening at severe dilation (from 50 mm). To analyze aortic stiffness independent of local diameter, the elastance-wall thickness product (Eh) was calculated. Showing a biphasic trend, this parameter confirmed the results obtained from PWV (Figure 3).

A biphasic trend similar to our findings was shown in a previous invasive study (29), which found the elastic modulus at mild aortic dilation to be lower than in healthy control subjects while strongly rising

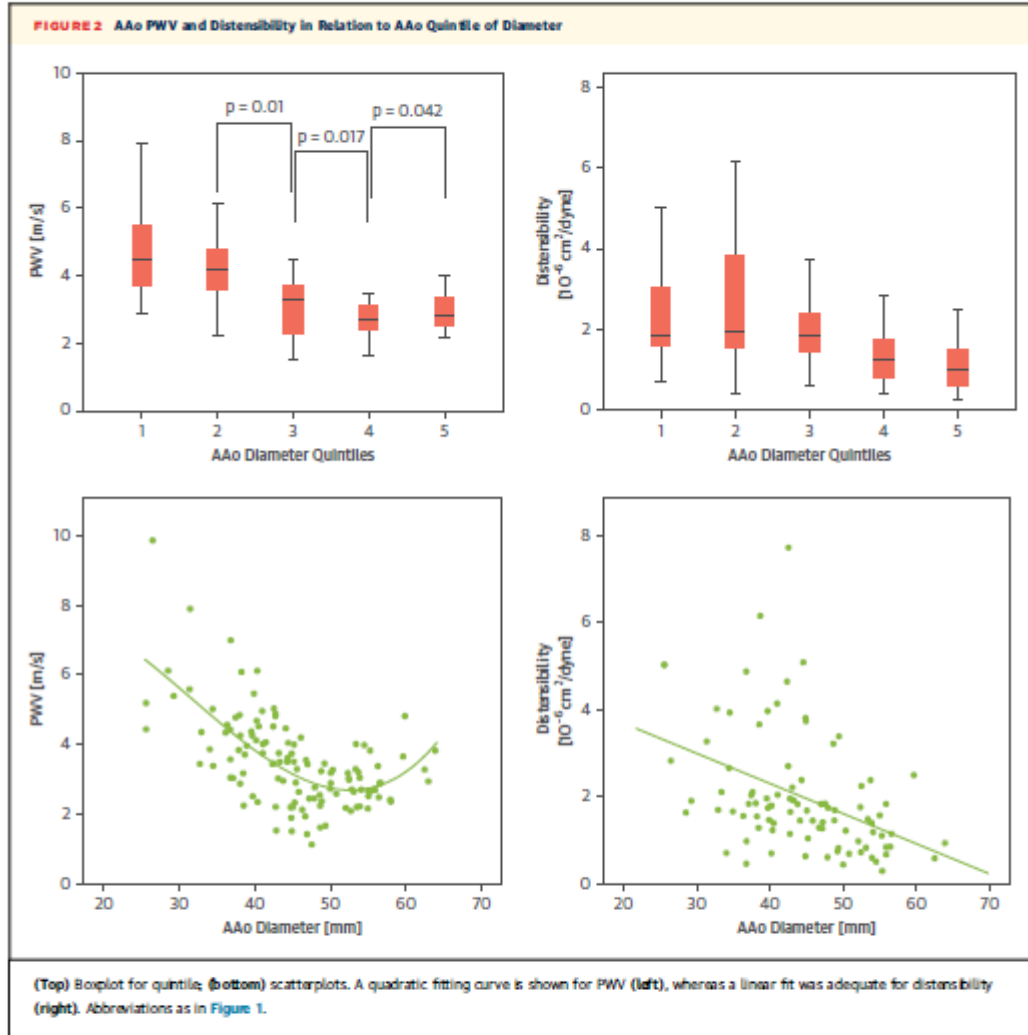


ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
 ■ 2018: ■ - ■

Guala et al.  
 Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

7



at higher diameters. Although this analysis was performed in TAV patients, in view of our results it should also be valid for BAV patients.

We speculate that several factors participate in the creation of a change in AAO stiffness at increasing diameter in BAV patients. At lower diameters, the cumulative damage of the matrix results in impairment of the mechanical resistance of the wall. Despite histological analysis recognizing cystic medial necrosis, smooth muscle cell apoptosis, and elastin fragmentation as possible sources of aorta wall weakening (32), this is the first study to report it. However, at greater diameters, the considerable increase in tension due to dilation (Laplace law) implies

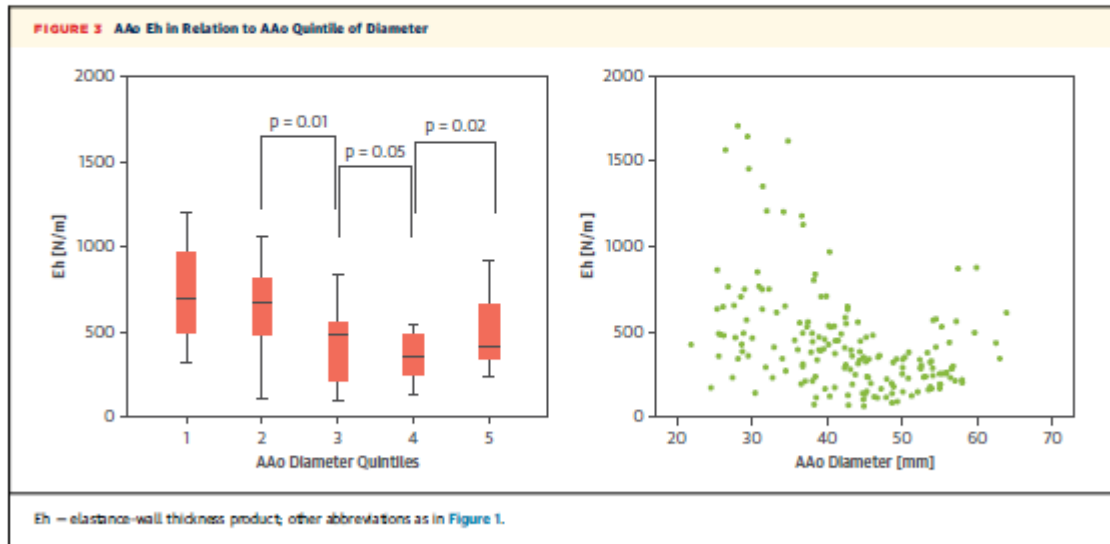
an increase in the role of collagen filaments (34). Because collagen is much stiffer than elastin, it results in an exponential increase in aortic stiffness.

This trend could have strong implications for the clinical use of noninvasive biomarkers of aortic stiffness. First, the concomitant dependence of AD on diameter (8) and the reduction in wall stiffness at mild dilation ( $E_h$ ) (Figure 3) might preclude the use of this parameter for monitoring of mildly dilated patients. In contrast, the biphasic trend of AAO PWV could be favorable for clinical monitoring, although longitudinal studies are needed to test whether this trend might be exploited as an early marker of aneurysm progression.

ARTICLE IN PRESS

8 Guala et al.  
Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
■ 2018 ■ ■



The importance of our findings lies in differentiating the aortic mechanical properties of BAV and MFS patients and in demonstrating that no intrinsic mechanical impairment is found in the aorta of BAV patients. Thus, it seems that BAV patients without additional specific risk factors do not benefit from a different clinical management than the DA-TAV population, as suggested by current guidelines on management of aortic diseases.

**STUDY LIMITATIONS.** Reflecting the prospective, consecutive nature of our study, DA-TAV patients were older than subjects with nondilated TAV and BAV, whereas MFS patients were younger than BAV patients. These characteristics reflect the heterogeneous etiology of dilation in these groups. To overcome this

age dispersion, we performed adjusted analysis, stratifying by age. Brachial pressure was used in the computation of AD. Although commonly used, this information can be a leading source of error. Although the hallmark of aortopathy in MFS patients is aortic root dilation, distensibility and PWV were measured in the tubular AAO. This allowed direct comparison with both BAV and TAV dilated subjects and was supported by prior studies that, like ours, found impaired mechanical properties in the tubular aorta in MFS patients even in the absence of aorta dilation (13,14). Moreover, distensibility was not corrected for through-plane motion. The computation of PWV can be impacted by the relatively low time resolution of 4D flow acquisition, especially for high PWV values. However, the algorithm for transit time acquisition implemented has been shown to provide stable results at time resolutions substantially lower than that used in the present study (18). Because it is very difficult to reliably measure aorta wall thickness, we could not further differentiate the role of average material properties from its thickness. However, our conclusions cannot be reversed by the very limited difference in thickness between BAV and TAV (35) or with different grades of dilation (29). We further acknowledge the absence of correlation with events and aneurysm progression over time. Moreover, our results might only be valid for Caucasian patients.

**CONCLUSIONS**

BAV and TAV patients have similar regional aorta mechanical properties, both with and without aortic

**TABLE 5 Correlation of Demographics and AAO Mechanical Characteristics of BAV Patients With AAO Dilation**

	Unadjusted Correlates of Aortic Dilation			Multivariate Adjusted Correlates of Aortic Dilation		
	p Value	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI
Age, yrs	0.713	1.005	0.98-1.03			
Men, %	0.934	1.086	0.45-2.41			
BSA, m <sup>2</sup>	0.626	1.650	0.22-12.4			
Systolic blood pressure, mm Hg	0.191	1.017	0.99-1.04			
<b>Model 1:</b>						
Diastolic blood pressure, mm Hg	0.046	1.051	1.00-1.10	0.336	1.031	0.97-1.09
AAo PWV, m/s	<0.001	0.287	0.17-0.49	<0.001	0.300	0.17-0.52
<b>Model 2:</b>						
Diastolic blood pressure, mm Hg	0.046	1.051	1.00-1.10	0.163	1.04	0.98-1.10
AAo AD, 10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> /dyne	0.099	0.764	0.56-1.05	0.281	0.817	0.59-1.14

CI — confidence interval; OR — odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018  
■ 2018: ■ - ■

Guala et al.  
Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

dilation. By contrast, dilated and nondilated MFS patients have much greater aortic stiffness than corresponding BAV patients. In BAV, AAO PWV was first decreased and then increased throughout AAO dilation, with a turning point at a diameter of around 50 mm.

**ACKNOWLEDGMENTS** The authors thank Christopher François (University of Wisconsin-Madison) and Rob van der Geest (Leiden University Medical Center) for advice on 4D flow sequence parameters and Roberto García Álvarez (GE Healthcare) for technical support. The authors are also grateful to Christine O'Hara for English revisions.

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dr. Andrea Guala, Department of Cardiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: andrea.guala@yahoo.com.

PERSPECTIVES

**COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE:** BAV and TAV patients have similar stiffness in the ascending and descending aorta, whereas MFS patients have a stiffer aorta. Aortic dilation exerts similar effects on the local mechanical properties of BAV and TAV patients, with MFS patients still being different. BAV cusp fusion pattern does not imply different aortic stiffness. An increase in aorta size correlates with a decrease in local PWV at low to mild dilation and with an increase at greater dilation. Distensibility and PWV should always be considered in context with aorta size.

**TRANSLATIONAL OUTLOOK:** Given that the advantages of 4D flow CMR permit regional PWV quantification, longitudinal studies are needed to define the predictive value of this parameter beyond maximum diameter as a marker of aorta complications.

REFERENCES

1. Verma S, Su SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920-9.
2. 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. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:724-31.
3. Guzzardi DG, Barker AJ, Van Ooij P, et al. Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: insights from wall shear stress mapping. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:892-900.
4. Besell 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. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:499-507.
5. Biner S, Rafique AM, Roy I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2288-95.
6. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:283-8.
7. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797-806.
8. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-9.
9. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:660-8.
10. Eikel R, Aboyans V, Bouleau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J* 2015;36:2779]. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
11. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *J Am Coll Cardiol* 2011;4:754-61.
12. Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive imaging of flow and vascular function in disease of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:1094-106.
13. Köhner ESJ, Scholte AJHA, De Koning PJH, et al. MRI-assessed regional pulse wave velocity for predicting absence of regional aorta luminal growth in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167:297-82.
14. Tekido-Tura G, Redheuil A, Rodriguez-Palomares JF, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol* 2014;171:56-61.
15. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.
16. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al., on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Larger Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
17. Johnson KM, Lum DP, Turski PA, Block WF, Mistretta CA, Wieben O. Improved 3D phase contrast MRI with off-resonance corrected dual echo VIPR. *Magn Reson Med* 2009;60:1329-36.
18. Barghout S, Mousseaux E, Yu W, et al. Estimation of aortic pulse wave transit time in cardiovascular magnetic resonance using complex wavelet cross-spectrum analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:1-11.
19. Campens L, Demulier L, Grooten K De, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol* 2014;114:914-20.
20. 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. *Am J Cardiol* 2012;110:1189-94.
21. Grootenhuys HB, Ottenkamp J, Westenberg JMM, Bax JJ, Kroft LJM, de Roos A. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1660-5.
22. Westenberg JMM, Scholte AJHA, Vaskova Z, et al. Age-related and regional changes of aortic stiffness in the Marfan syndrome: assessment with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:526-31.
23. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1123-9.
24. Shim CY, Cho JJ, Yang W, et al. Central aortic stiffness and its association with ascending aorta dilation in subjects with a bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:847-52.
25. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Woolley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:57-63.

ARTICLE IN PRESS

10

Guala et al.

Aortic Stiffness in Ascending Aorta Aneurysm

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. ■, NO. ■, 2018

■ 2018: ■ - ■

26. Salvi P, Grilli A, Marelli S, et al. Aortic dilatation in Marfan syndrome: role of arterial stiffness and fibrillin-1 variants. *J Hypertens* 2018; 36:77-84.

27. Dyverfeldt P, Ebbers T, Laine T. Pulse wave velocity with 4D flow MRI: systematic differences and age-related regional vascular stiffness. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1266-71.

28. Wentland AL, Wieben O, François CJ, et al. Aortic pulse wave velocity measurements with undersampled 4D flow-sensitive MRI: comparison to 2D and algorithm determination. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:853-9.

29. Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Koukalis DP, Barsh P, Eleftheriades JA. Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:677.

30. Petrini J, Jenner J, Rickenlund A, et al. Elastic properties of the descending aorta in patients with a bicuspid or tricuspid aortic valve and aortic valvular disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:393-404.

31. Longobardo L, Carej M, Rizzino G, et al. Impairment of elastic properties of the aorta in bicuspid aortic valve: relationship between biomechanical and aortic strain patterns. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017 Sep 23 [E-pub ahead of print].

32. Philipp JA, Green BR, Eskay MA, et al. Mechanism of aortic medial matrix remodeling is distinct in patients with bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1056-64.

33. Hickson SS, Butlin M, Graves MJ, et al. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *J Am Coll Cardiol* 2010;3:1247-55.

34. Garcia-Herrera CM, Atilenza JM, Rojo FJ, Claes E, Celentano DJ, Burgos RL. Mechanical behaviour and rupture of normal and pathological human ascending aortic wall. *Med Biol Eng Comput* 2012;50:559-66.

35. Choudhury N, Bauchot Q, Rouleau L, et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:83-91.

---

**KEY WORDS** ascending aorta aneurysm, bicuspid aortic valve, distensibility, 4D flow CMR, Marfan syndrome, pulse wave velocity

---

**APPENDIX** For an expanded Methods section and supplemental tables, please see the online version of this paper.



Abstracts e225

lemetry and treatment efficacy determined using renal immunohistochemistry for sensory [calcitonin gene-related peptide [(CGRP)] and sympathetic nerve [tyrosine hydroxylase (TH)] markers. Renal function was determined by plasma creatinine and urea. Autonomic function was assessed using baroreflex sensitivity (BRS at low frequency,  $\alpha$ L.F and high frequency,  $\alpha$ H.F).

**Results:** Cortical TH labelling was significantly depleted at 1-week, but returned to ~23% and ~32% of control levels by 4-week and 8-week post-total RDN respectively. Pelvic CGRP labelling was largely abolished by 1-week, but returned to ~43% and ~80% of control levels by 4-week and 8-week post-total RDN, and to 67% and 97% by 4-week and 8-week post-sensory RDN. Neither total RDN nor sensory RDN reduced SBP in the LPK rats (total vs. sensory vs. sham,  $202 \pm 22$  vs.  $213 \pm 7$  vs.  $205 \pm 12$  mmHg,  $P = 0.5$ ) between 7–10 weeks. Repeat total RDN did not have any additional impact on SBP compared to a single procedure or shams between 11–14 weeks ( $P = 0.48$ ). Neither total nor sensory RDN affected  $\alpha$ L.F (total vs. sensory vs. sham,  $1.1 \pm 0.1$  vs.  $1.1 \pm 0.0$  vs.  $1.2 \pm 0.0$  ms/mmHg,  $P = 0.6$ ) or  $\alpha$ H.F (total vs. sensory vs. sham,  $2.2 \pm 0.2$  vs.  $1.8 \pm 0.1$  vs.  $2.1 \pm 0.1$  ms/mmHg,  $P = 0.1$ ) between 7–10 weeks. Between 11–14 weeks, there was no significant difference in BRS between all groups. Neither procedure worsened plasma creatinine or urea.

**Conclusions:** We conclude that renal sympathetic and sensory nerves do not drive hypertension or autonomic dysfunction in the LPK model of PKD. Furthermore, PKD patients as a cohort might not benefit from the RDN procedure.

**IS THERE AN INTRINSIC ALTERATION OF AORTIC MECHANICAL PROPERTIES IN BICUSPID AORTIC VALVE PATIENTS? REGIONAL COMPARISON WITH TRICUSPID AND MARFAN PATIENTS THROUGH 4D FLOW MRI**

A. Guala, L. Dux-Santny, A. Ruiz-Muñoz, G. Maldonado, G. Teixidor-Tura, N. Villalba, F. Valente, L. Gutierrez, L. Galian, D. Garcia-Dorado, A. Evangelista, J. Rodriguez-Palomares. Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, SPAIN

**Objective:** Ascending aorta (AAo) dilation is highly prevalent in bicuspid aortic valve (BAV) patients. The etiology of dilation in BAV patients is widely discussed, with strong evidence for a role for both altered local hemodynamics (due to aortic valve morphology), and genetic factors. Current guidelines suggest to use a threshold of AAo diameter for the indication of prophylactic aortic resection. Nonetheless, as 40 % of dissection happen in non-dilated or mildly-dilated aorta, there is a clear need of new biomarkers. We aim to investigate whether regional aortic biomechanics are altered in BAV patients with respect to TAV and MFS individuals.

**Design and method:** We prospectively included 136 BAV, 44 Marfan and 54 TAV patients (including 18 with AAo aneurysm) without severe valvular disease. The 1.5T CMR protocol comprised a 4D flow MRI study to assess regional PWV, and cine CMR to compute AAo and DAo distensibility (AD). Three-dimensional geometry of the aorta were reconstructed from non-contrast-enhanced MR angiography and 100 analysis planes were identified. For each plane the average velocity waveform was extracted. The aorta was divided in AAo and descending aorta (DAo). The transit time between velocity waveforms was calculated with wavelet analysis of the systolic upslope. BAV population was divided in quintiles for maximum AAo diameter.

**Results:** Once adjusted for age, blood pressure and local diameter, PWV and AD were similar in BAV and TAV subjects both in the presence (table 1) and in

the absence (table 2) of AAo dilation. Differently, MFS patients presented lower distensibility and higher PWV in the AAo and DAo.

PWV in BAV patients presented a biphasic trend with respect to the AAo diameter (see figure 1). There was a decrease of its value from 30 until 45 mm (first three quintiles). From this point the PWV increased with diameter. Differently, AD was conserved in the first three quintiles and decreased at larger diameters.

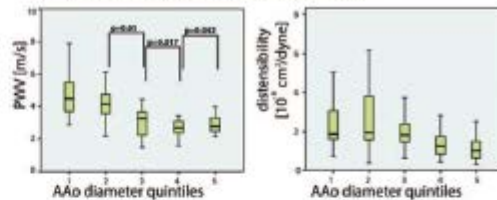
**Conclusions:** Aortic biomechanics in BAV patients did not differ from TAV patients but are markedly different in Marfan patients. AAo PWV showed an initial decrease followed by a marked increase with respect to AAo diameter.

		NON-DILATED			BAV Vs TAV		BAV Vs MFS	
		DILATED TAV	DILATED BAV	DILATED MFS	Unadjusted	Adjusted for age, DBP and AAo diameter	Unadjusted	Adjusted for age, DBP and AAo diameter
		N	56	30	27	p value	p value	p value
AAo	PWV	3.4	4.35	6.81	0.121	0.333	<0.001	0.003
	AD	4.2	1.8	2.0	0.001	0.418	0.372	0.013
DAo	PWV	3.4	4.2	10.1	0.287	0.037	0.240	0.013
	AD	3.1	2.1	2.3	0.001	0.422	0.809	0.041

Table 1. Unadjusted and adjusted analysis of AAo and DAo aortic mechanical parameters in healthy volunteers and non-dilated BAV and MFS patients. PWV [m/s], AD [10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/dyne]

		NON-DILATED			BAV Vs TAV		BAV Vs MFS	
		DILATED TAV	DILATED BAV	DILATED MFS	Unadjusted	Adjusted for age, DBP and AAo diameter	Unadjusted	Adjusted for age, DBP and AAo diameter
		n	18	184	37	p value	p value	p value
AAo	PWV	2.9	3.8	8.6	0.822	0.932	<0.001	0.003
	AD	3.9	1.7	1.9	0.016	0.450	0.928	0.002
DAo	PWV	11.8	10.9	12.4	0.138	0.755	0.229	<0.001
	AD	1.1	1.9	2.2	0.804	0.352	0.620	0.011

Table 2. Unadjusted and adjusted analysis of AAo and DAo aortic mechanical parameters in dilated BAV, TAV and MFS patients. PWV [m/s], AD [10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/dyne]





Abstracts

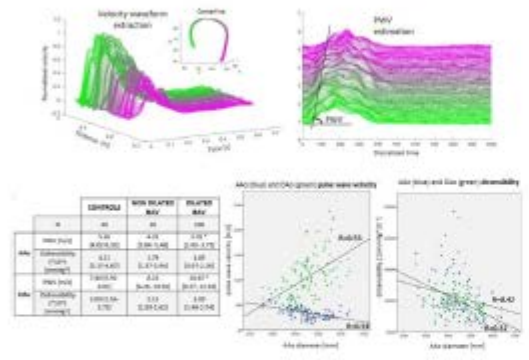
53

increased odds ratio (OR) for CV events (OR: 1.10; 95% confidence interval (CI): 0.27–4.44), but the risk has been significantly elevated in the two-point group (n = 29, OR: 4.59, CI: 1.39–15.22) and it increased further in the three-point group (n = 16, OR: 9.03, CI: 2.22–36.65), as well as in the four-point group (n = 9, OR: 11.84, CI: 2.52–55.64).  
**Conclusion:** The ICPS score can help in the identification of chronic kidney disease patients with high CV risk.

**3.2 ASCENDING AND DESCENDING AORTA PULSE WAVE VELOCITY AND DISTENSIBILITY IN BICUSPID AORTIC VALVE PATIENTS**

Andrea Guala<sup>1</sup>, Jose Rodriguez-Palomares<sup>2</sup>, Lydia Dux-Santoy<sup>2</sup>, Gisele Teodoro-Tura<sup>2</sup>, Giuliana Maldonado<sup>2</sup>, Nicolas Vilalba<sup>2</sup>, Filipa Valente<sup>2</sup>, Laura Gallan<sup>2</sup>, Marina Huguet<sup>1</sup>, Laura Gutierrez<sup>1</sup>, Teresa Gonzalez<sup>1</sup>, Ruben Fernandez<sup>1</sup>, Augusto Sao-Aviles<sup>1</sup>, David Garcia-Dorado<sup>1</sup>, Artur Evangelista<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institute of Research, Vall d'Hebron Hospital, Autonomous University of Barcelona, Spain  
<sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**Purpose:** Bicuspid aortic valve (BAV) is a cardiac congenital disease associated with ascending aorta (AAo) dilation. The study of the impact of aortic biomechanics in this population has been limited by technical difficulties. Contrasting results have been reported for distensibility while studies including regional pulse wave velocity (PWV) are still lacking. Using 4D-flow MRI, we assessed AAo and descending aortic (DAo) biomechanical properties and determined their association in BAV aortopathy.  
**Methods:** One-hundred thirty-six BAV patients with no severe valvular disease and 40 healthy volunteers were recruited. The protocol included a 4D-flow acquisition and a set of 2D CINE PC-MRI at 1.5T. Aortic 3D geometry was reconstructed from 4D-flow-derived angiography and at least 100 analysis planes were identified in the thoracic aorta. Transit time was calculated on the velocity upslope through wavelet analysis [1]. CINE PC-MRI were used to compute distensibility. Statistical significance is reported corrected for confounding factors.  
**Results:** Non-dilated BAV and controls have similar AAo and DAo PWV and distensibility. Dilated patients presented lower AAo PWV and higher DAo PWV compared to non-dilated (p < 0.001 and p = 0.017, respectively). Distensibility did not differentiate dilated from non-dilated patients and presented lower association with dilation severity (see Figure).



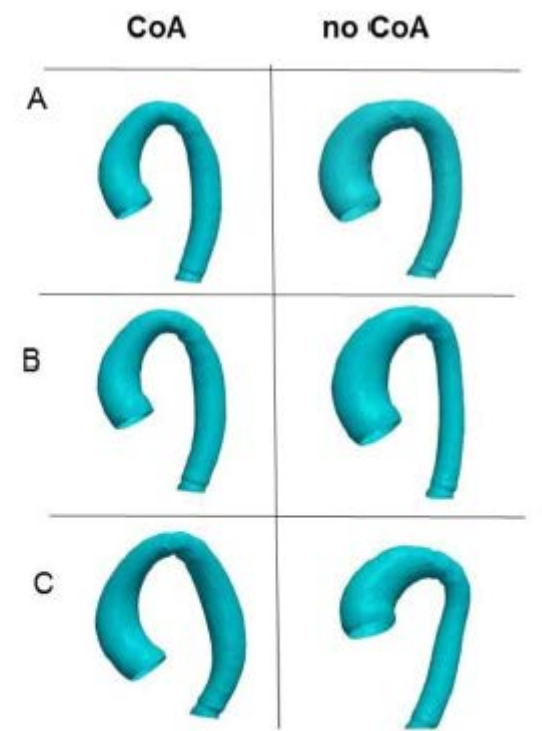
**Conclusions:** Confirming for the first time previous findings in abdominal aorta aneurysm and fluid-mechanics theory, AAo PWV is reduced in aneurysmatic BAV patients. BAV aortopathy is related to a stiffer DAo. Regional PWV outperforms distensibility as a marker of local aortic biomechanics. These data exclude congenital aortic wall pathology related to BAV

**Reference**  
 1. Barghout I, et al. Estimation of aortic pulse wave transit time in cardiovascular magnetic resonance using complex wavelet cross-spectrum analysis. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17(65):1–11.

**3.3 ASSESSMENT OF AORTIC MORPHOLOGY IN A BICUSPID AORTIC VALVE POPULATION**

Frodo Sophocleous<sup>1</sup>, Benedetta Biffi<sup>2</sup>, Elena Giulia Milano<sup>3,4</sup>, Cha Rajakaruna<sup>3,4</sup>, Massimo Caputo<sup>3,4</sup>, Costanza Emanuelli<sup>1,5</sup>, Chiara Bucciarelli-Ducci<sup>3,4</sup>, Tom Gaunt<sup>1</sup>, Silvia Schievano<sup>2</sup>, Giovanni Biglino<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Bristol Medical School, University of Bristol, UK  
<sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Science, University College London, UK  
<sup>3</sup>University of Bristol, UK  
<sup>4</sup>University Hospitals Bristol, UK  
<sup>5</sup>Imperial College London, UK

**Background:** Bicuspid aortic valve (BAV) is a congenital heart disease associated with aortic wall abnormalities and co-existing with other congenital defects (e.g. aortic coarctation). This study aimed to explore aortic shape features in a BAV population, identifying sub-groups with different aortic morphologies.  
**Methods:** Single-centre retrospective study. Patients with an MRI scan and native BAV diagnosis between 2011 and 16 were studied (n = 525); those with a 3D MRI dataset were included for shape analysis (n = 108, 64% males, 38 ± 16.5 years). MRI-derived 3D aortic reconstructions were analysed using a statistical shape modelling framework [1]. A mean aortic shape ('template') was computed and shape deformations were correlated with demographic, volumetric and functional data.  
**Results:** Aortic coarctation (n = 71) was significantly associated with a more gothic arch (p = 0.02), more tubular ascending aorta and descending aorta dilation (p < 0.001). Also, smaller aortic size in patients with coarctation was associated with the younger age of this group (33 ± 13 vs. 47 ± 19, p < 0.001), given the overall relationship between aortic size and age (p < 0.001). Aortic stenosis



**Figure 1** Shape features of coarctation (CoA) vs no CoA in BAV population. A) The 'template' (or average shape) for patients with CoA on the left, and patients without CoA on the right. B) Patients with CoA have tubular ascending aortas (left), while patients without CoA tend to have increased ascending aortic dilation (right). C) Patients with CoA have more a gothic arch (left), whereas patients without CoA have a rounder arch (right).



and longitudinal strain (GLS). The primary clinical endpoint of the study was the occurrence of major adverse cardiac events within 12 months after infarction. **Results:** Patients with cardiovascular events had significantly impaired CMR FT strain values ( $p < 0.001$  for all). GLS was identified as the strongest CMR-FT parameter of future cardiovascular events and emerged as an independent predictor of poor prognosis following MI even after adjustment of established prognostic markers. GLS provided an incremental prognostic value for all-cause mortality above LV ejection fraction ( $\beta$ -index increase from 0.65 to 0.73,  $p = 0.04$ ) and infarct size ( $\beta$ -index increase from 0.80 to 0.78,  $p = 0.002$ ). **Conclusions:** CMR-FT is a superior measure of LV function and performance early after reperfused MI with incremental prognostic value for mortality over and above LV ejection fraction and infarct size.

**P445**  
**Assessment of reverse remodeling predicted by myocardial deformation on tissue tracking in patients with severe aortic stenosis: a cardiac magnetic resonance imaging study**

Ji WON Hwang<sup>1</sup>, S MOK Kim<sup>2</sup>, S MOK Kim<sup>2</sup>, S-Ji Park<sup>1</sup>, S-Ji Park<sup>1</sup>, EUN K Kim<sup>1</sup>, EUN K Kim<sup>1</sup>, SUNG-A Chang<sup>1</sup>, SUNG-A Chang<sup>1</sup>, S-CHOL Lee<sup>1</sup>, S-CHOL Lee<sup>1</sup>, YEDN H Cho<sup>2</sup>, YEDN H Cho<sup>2</sup>, S WOO Park<sup>1</sup>, S WOO Park<sup>1</sup>, S YEON Lee<sup>1</sup>, S YEON Lee<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Samsung Medical Center, Division of Cardiology, Seoul, Korea Republic of  
<sup>2</sup>Samsung Medical Center, Radiology, Seoul, Korea Republic of

**Background:** The technique of tissue tracking with balanced steady-state free precession cine sequences was introduced, and allowed myocardial strain to be derived directly, offering advantages over traditional myocardial tagging. The aim of this study was to evaluate the correlation between reverse remodeling as an outcome and left ventricular strain using cardiac magnetic resonance imaging (CMR) tissue tracking, and to evaluate prediction of reverse remodeling by myocardial deformation in patients with severe aortic stenosis (AS).

**Methods:** We enrolled 63 patients with severe AS and normal left ventricular (LV) systolic function (LV ejection fraction > 50%), who underwent both CMR and transthoracic echocardiography (ECHO) before surgical aortic valve replacement (AVR). CMR at 1.5T, including non-contrast T1 mapping, was carried out to define the amount of myocardial fibrosis. Cardiac Performance Analysis software was used to derive myocardial deformation as strain parameters from three short-axis cine views (basal, mid and apical levels) and apical 2, 3, 4 chamber views. The primary outcome was reverse remodeling as evaluated by regression of left ventricular mass index (LVMI).

**Results:** Median follow-up was 28.77 months (interquartile range 11.27-38.33 months). As evaluated by LVMI between baseline and follow-up, mass regression was significantly improved after AVR (baseline 145.91 ± 37.01 [g/m<sup>2</sup>] vs. follow-up 97.74 ± 22.22 [g/m<sup>2</sup>],  $p < 0.001$ ). Statistically significant Pearson's correlations with LVMI regression were observed for longitudinal global strain ( $r = -0.481$ ,  $p < 0.001$ ), radial strain ( $r = 0.391$ ,  $p = 0.002$ ), and circumferential strain ( $r = -0.384$ ,  $p = 0.009$ ). A simple linear regression analysis showed that all strain parameters could predict the amount of LVMI regression ( $P < 0.05$ ), as well as non-contrast T1 value (beta = -0.314,  $p < 0.001$ ). Multiple regression analysis showed strain could independently predict the amount of LVMI regression, the longitudinal global strain (beta = -3.335,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Longitudinal global strain measured by CMR tissue tracking as a technique was correlated with reverse remodeling as LVMI regression and was predictive of this outcome. As a simple and practical method, tissue tracking is promising to assess strain and predict reverse remodeling in severe AS, especially in patients with suboptimal ECHO image quality.

**P446**  
**Flow dynamics and aortic arch dilation in bicuspid aortic valve assessed by 4D flow CMR**

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, A. Guisà<sup>1</sup>, J.F. Rodríguez-Palomares<sup>2</sup>, G. Teixidó-Turá<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Vilaiva<sup>1</sup>, F. Valente<sup>1</sup>, L. Galán<sup>1</sup>, M. Hugad<sup>2</sup>, L. Gutiérrez<sup>1</sup>, T. González-Arjas<sup>1</sup>, R. Fernández<sup>1</sup>, A. Sae-Aviles<sup>1</sup>, D. García-Dorado<sup>1</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain;  
<sup>2</sup>CETIR ERESA, Clínica del Pilar-Sant Jordi, Cardiac Imaging Department, Barcelona, Spain

**Funding Acknowledgements:** This project has been funded by La Marató de TV3 (nr. 20151330), Retos Colaboración (RTC-2016-6152-1) and FP7/People MSCA n° 267428

**Background:** Ascending aorta (AAo) dilation is common in bicuspid aortic valve (BAV), and has been related to altered flow dynamics. Some BAV patients dilate the proximal aortic arch, however, studies about aortic arch flow dynamics are lacking. **Purpose:** Using 4D Flow MRI, we aimed to obtain the main determinants of aortic arch dilation in BAV.

**Methods:** Seventy BAV (49 RL-BAV and 21 RN-BAV) with no severe valvular disease and aortic diameters < 55mm, and 20 healthy volunteers (HV) underwent 4D Flow. The aorta was segmented using derived angiography and proximal aortic arch diameter was obtained. Subjects were classified as non-dilated and dilated arch according to reference value. Peak systolic velocity profiles were obtained at 8 planes in distal AAo and arch. Peak velocity, normalized displacement, in-plane rotational flow (IRF), systolic flow reversal ratio (SFRR) and contour-averaged wall shear stress

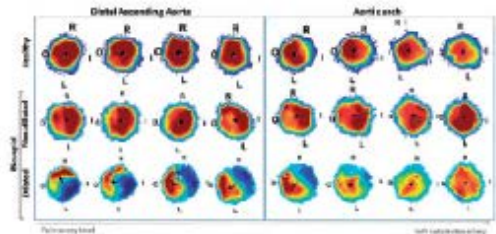
(WSS) were calculated at proximal arch. Multivariate linear regression analysis was used to identify independent flow determinants of arch dilation.

**Results:** Proximal arch was non-dilated in 29 BAV (age 46.7, 48.3% men) and dilated in 41 (age 50.1, 70.7% men). Dilation was found in 44.9% RL-BAV and 90.5% RN. Velocity profiles were similar in HV and non-dilated BAV, while dilated BAV showed more asymmetric profiles at distal AAo and proximal arch (Figure). In the univariate analyses dilated BAV had significantly higher displacement, IRF, SFRR and circumferential WSS, while non-dilated had higher magnitude and axial WSS (Table). On multivariate analysis, only IRF and SFRR were related to arch dilation being IRF the strongest determinant.

**Conclusion:** Asymmetric profile and rotational flow are associated with local dilation not only in the AAo but also in the aortic arch. Thus, aortic arch fluid-dynamics description may be useful for risk assessment in BAV dilation.

**Mean values and statistical analysis**

Proximal arch parameters	Mean values			Univariate analysis Odds Ratio	Multivariate analysis Odds Ratio
	Non-dilated	Dilated	p-value		
Diameter (mm)	34.816	33.878	<0.0001		
Velocity (cm/s)	104.148	106.894	0.470		
Norm. displacement	0.096	0.089	0.018	4.31	
IRF (cm <sup>2</sup> /s)	46.819	102.410	<0.0001	2.01	7.05
SFRR (%)	5.192	14.473	<0.0001	1.24	1.20
WSS magnitude (N/m <sup>2</sup> )	0.471	0.386	0.028	0.28	
WSS axial (N/m <sup>2</sup> )	0.389	0.242	<0.0001	0.14	
WSS circumferential (N/m <sup>2</sup> )	0.089	0.148	0.010	1.53	



Abstract P446 Figure. Velocity profiles in distal AAo and arch

**P447**  
**Usefulness of cardiac magnetic resonance flow assessment to predict need for invasive treatment in aortic coarctation**

BIM Igual-Munoz<sup>1</sup>, AMG Macías-González Alicia<sup>2</sup>, F.JMM Valera Martínez<sup>3</sup>, DOV Domingo-Valero<sup>4</sup>, JEE Esteban Estif<sup>5</sup>, AMA Mortero-Angulo Anastasio<sup>6</sup>, AVS Vazquez-Sanchez<sup>7</sup>, RPS Paya Serrano<sup>8</sup>, SMC Morat Cabedo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University General Hospital of Valencia, cardiology, Valencia, Spain; <sup>2</sup>ERESA, valencia Spain; <sup>3</sup>Hospital La Fe, Valencia, Spain

Severity of aortic coarctation (AC) is evaluated using physiological and anatomical parameters in a comprehensive manner. We aim to analyze the impact of analysis of flow pattern (FP) by cardiac magnetic resonance (CMR) in descending thoracic aorta to predict the need of invasive procedures in AC.

**Methods:** consecutive patients with diagnosed or suspected AC were included. All of them had clinical evaluation with screening of hypertension or gradient of blood pressure between upper and lower limbs greater than 20mmHg and also a CMR study including angiographic sequences to analyze relative stenosis (RS) quantified as maximum diameter at diaphragmatic descending aorta (DDA) - minimum diameter at AC site / maximum diameter at DDA x100 quantified in a double oblique plane with multiplanar reconstructions and also physiological evaluation with phase-contrast sequences to study FP at DDA. FP was quantified as flow in DDA- aortic flow at coarctation site/flow at coarctation site x100.

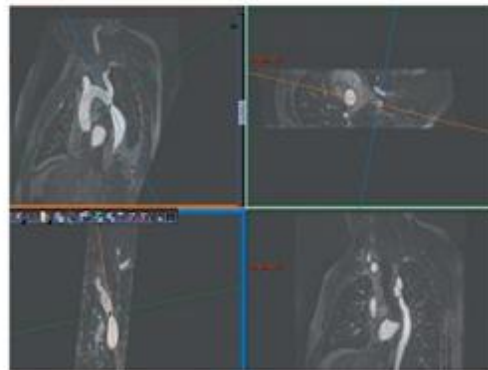
**Results:** One hundred and six patients were studied, 70 (66%) male, mean age 22 ± 17 years. Twenty-eight (26%) underwent COA repair in the first year and 9 (9.3%) of them had percutaneous procedures. The presence FP was dichotomized using AUROC to find the best cut off point of increased flow in DDA and introduced into a binary logistic regression model adjusted for RS and presence of systolic hypertension or pressure gradient greater than 20 mmHg between upper and lower limbs. FP greater than 15% was an independent predictor of need of invasive treatment within first year after evaluation (OR: 7.2,  $p = 0.03$ , CI: 1-20), and to include this parameter in diagnostic work-up significantly increases diagnostic performance (sensitivity: 85%, specificity: 89%,  $R^2: 0.88$  vs. sensitivity: 62%, specificity: 52%,  $R^2: 0.58$ ,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** To predict the need for invasive procedures in patients with AC, study of flow pattern at descending aorta by CMR significantly increases diagnostic performance.

CUT POINTS OF IMAGING PARAMETERS

	AUROC	P	CI	cut-off point	S/SP %
FP	0.90	<0.001	0.82-0.98	19%	88/99
FB	0.85	<0.001	0.75-0.95	48%	82/79

FP: flow pattern; FB: relative stenosis; AUROC: area under receiver operating characteristic; CI: confidence interval; S: sensitivity Sp: specificity.



Abstract P447 Figure. Multiplanar reconstructions with CRM

P448

Ascending and descending aorta biomechanics in a bicuspid aortic valve population

A. Guala<sup>1</sup>, L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, J. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>, G. Teixido-Tum<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Vilalva<sup>2</sup>, F. Valente<sup>2</sup>, L. Galán<sup>1</sup>, M. Huguel<sup>2</sup>, L. Gutiérrez<sup>3</sup>, T. González-Arjona<sup>1</sup>, R. Fernández<sup>4</sup>, A. Seo-Aviles<sup>1</sup>, D. García-Dorado<sup>1</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Sant Jordi Cardiovascular Center, Clínica CETIR EIPiur, cardiac imaging, Barcelona, Spain

**Funding Acknowledgements:** This project has been funded by La Marató de TV3 (nr. 20151330), Ratos Colaboración (RTC-2016-5152-1) and FP7/People nr 267128.

**Introduction:** Bicuspid aortic valve (BAV) is a cardiac congenital disease associated with ascending aorta (AAo) dilation (aortopathy). The study of the impact of aortic biomechanics in this population has been limited by technical difficulties. Moreover, contrasting results have been reported for distensibility while studies including regional pulse wave velocity (PWV) are still lacking.

**Purpose:** Using 4D-flow MRI, we aimed to assess the AAo and descending aortic (DAo) biomechanical properties and to determine their association in the BAV aortopathy.

**Methods:** Seventy BAV patients with no severe valvular disease and 21 matched healthy volunteers were recruited. The protocol included a 4D-flow acquisition with retrospective ECG-gating during free-breathing (PCVIFR) at 1.5T. 3D geometry of the aorta were reconstructed and at least 100 analysis planes were identified between sinotubular junction and abdominal aorta. The aorta was divided in AAo and DAo. PWV was determined by 4D-flow images while 2D QNE PC-MRI were used to compute distensibility. The AAo was considered dilated if the z-score was > 2.

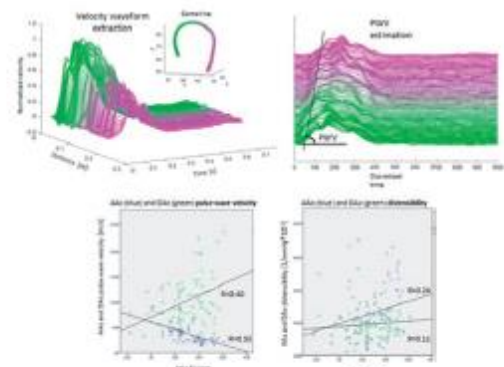
**Results:** BAV have lower AAo PWV and distensibility compared to controls (all p<0.002). Furthermore, BAV have higher DAo PWV, and lower DAo distensibility (all p<0.05) (Table 1). AAo was dilated in 52 and non-dilated in 18 patients. Dilated patients presented even lower AAo PWV and higher DAo PWV compared to non-dilated. Distensibility presented lower association with dilation severity (see Figure) and did not differentiate dilated from non-dilated patients.

**Conclusions:** Confirming for the first time previous findings in abdominal aorta aneurysm and fluid-mechanics theory, AAo PWV is reduced in BAV patients and it is related to local dilation. Moreover, BAV patients, especially if dilated, have a stiffer DAo. Regional PWV outperforms distensibility as a marker of local aortic biomechanical characteristics.

Table

	CONTROLS	ALL BAV	NON-DILATED BAV	DILATED BAV
N	21	70	18	52
AAo PWV[m/s]	7.14±2.01	4.04±2.33*	5.79±2.60	3.80±2.05 <sup>†</sup>
Distensibility (10 <sup>-2</sup> ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	5.86±1.16	2.85±1.2*	2.96±1.45	2.75±1.76
DAo PWV[m/s]	7.88±2.51	10.1±4.33*	8.31±2.89	10.95±4.8 <sup>†</sup>
Distensibility (10 <sup>-2</sup> ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	4.40±0.89	3.18±1.1*	2.81±0.67	3.36±1.21

ascending (AAo) and descending (DAo) aortic PWV derived from 4D-flow MRI in controls and BAV patients. \*statistically significant difference with respect to controls, <sup>†</sup>statistically significant difference with respect to non-dilated BAV



Abstract P448 Figure.

P449

The role of wall shear stress and oscillatory shear index in ascending aorta dilation in bicuspid aortic valve

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, A. Guala<sup>1</sup>, J.F. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>, J. Sotelo<sup>2</sup>, D. Hurtado<sup>2</sup>, G. Teixido-Tum<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Vilalva<sup>2</sup>, F. Valente<sup>2</sup>, L. Galán<sup>1</sup>, L. Gutiérrez<sup>3</sup>, T. González-Arjona<sup>1</sup>, D. García-Dorado<sup>1</sup>, S. Umbe<sup>2</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain;

<sup>2</sup>Biomedical Imaging Center, Pontificia Universidad Católica de Chile, Department of Electrical Engineering, Santiago de Chile, Chile; <sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile, Department of Structural and Geotechnical Engineering, Santiago de Chile, Chile

**Funding Acknowledgements:** This project has been funded by La Marató de TV3 (nr. 20151330), Ratos Colaboración (RTC-2016-5152-1) and FP7/People MSCA nr 267128

**Background:** Increased regional wall shear stress (WSS) has been related to ascending aorta (AAo) dilation in bicuspid aortic valve (BAV). Also, it has been hypothesized that temporal variations of WSS over the cardiac cycle can also induce vessel dilation. Oscillatory shear index (OSI) quantifies these variations, and an increased value has been associated with formation and progression of intracranial aneurysms.

**Purpose:** Using 4D-flow MRI, we aimed to analyze the role of OSI and WSS magnitude in AAo dilation in BAV.

**Methods:** Forty-six BAV patients (no aortic valve disease, aortic diameters <= 45 mm) and 15 healthy volunteers (HV) underwent 4D-flow MRI. Patients were classified as non-dilated (n=14) and dilated (n=32), using z-score>2. Regional WSS magnitude and OSI maps in the AAo were quantified using a semi-automatic 3D finite-element method. Averaged maps for each group were obtained. Contour-averaged WSS and OSI were calculated at eight double-oblique analysis planes equally distributed in the AAo between the sinotubular junction and the origin of the brachiocephalic trunk.

**Results:** Compared to HV, BAV patients presented lower contour-averaged WSS at proximal AAo and higher at mid-distal AAo. However, contour-averaged OSI was



statistically significantly lower at mid-distal AAO (Table). When comparing BAV dilation morphotypes, WSS was higher in non-dilated at proximal AAO with no differences in OSI.

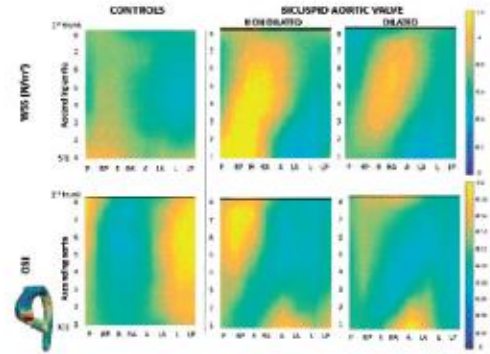
Regional WSS was increased and with an asymmetric distribution in BAV patients compared to HV (Figure). Regions with increased OSI and decreased WSS were observed in HV and non-dilated BAV, but not in dilated BAV.

**Conclusions:** Regions of low WSS and high OSI do not correspond with known ascending aorta dilation patterns in BAV. Thus, the role of OSI in small vessel dilation is not confirmed in the ascending aorta.

Contour-Averaged WSS and OSI in the AAO

Slice	Parameter	HV	BAV (All)	BAV morphotype Non dilated	Dilated
1	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.872	0.898*	0.832	0.824**
	OSI	0.124	0.133	0.139	0.131
2	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.782	0.705	0.800	0.863*
	OSI	0.131	0.116	0.124	0.111
3	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.703	0.743	0.801	0.718
	OSI	0.130	0.107*	0.115	0.103
4	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.853	0.732*	0.848	0.768
	OSI	0.132	0.102*	0.111	0.097
5	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.833	0.806*	0.854	0.785
	OSI	0.126	0.101*	0.113	0.096
6	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.847	0.798*	0.839	0.780
	OSI	0.139	0.106*	0.120	0.090
7	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.872	0.783	0.823	0.768
	OSI	0.141	0.112*	0.127	0.106
8	WSS (N/m <sup>2</sup> )	0.898	0.790	0.791	0.731
	OSI	0.139	0.118	0.128	0.113

\* p<0.05 BAV vs HV, \*\* p<0.05 non dilated vs dilated BAV



Abstract P449 Figure. Averaged WSS and OSI maps in the AAO.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

## 4009-3 - ESTUDIO INTEGRAL DE LA BIOMECÁNICA DE LA AORTA ASCENDENTE Y DESCENDENTE EN UNA POBLACIÓN DE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA 4D

Andrea Guala, Lydia Dux-Santoy, José Rodríguez-Palomares, Gisela Teixidó-Tura, Nicolás Villalva, Filipa Xavier Valente, David García-Dorado y Arturo Evangelista del Servicio de Cardiología, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La dilatación de la aorta ascendente (AAo) es común en pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB). Las dificultades técnicas han limitado el estudio del impacto de la biomecánica aórtica en esta población. Además, se han reportado resultados contradictorios en cuanto a la distensibilidad y faltan estudios sobre el papel de la velocidad de onda de pulso regional (PWV). Nuestro objetivo es evaluar integralmente las propiedades biomecánicas de la AAo y de la aorta descendente (DAo) y su papel en la aortopatía VAB, utilizando resonancia magnética 4D (4D flow).

**Métodos:** Se incluyó a 70 pacientes con VAB sin valvulopatía grave y a 21 voluntarios sanos. El protocolo incluyó una adquisición de 4D-flow con ECG retrospectivo durante la respiración libre a 1,5T y adquisiciones con secuencias cine bSSFP en cortes doble oblicuo en AAo y DAo a nivel de la pulmonar. Se reconstruyó la geometría 3D de la aorta y se distribuyeron un mínimo de 100 planos de análisis entre la unión sinotubular y la aorta abdominal a nivel del diafragma. La aorta se dividió en AAo y DAo. Se determinó la PWV a partir de las adquisiciones 4D flow. Las adquisiciones cine bSSFP se utilizaron para calcular la distensibilidad. La AAo se consideró dilatada para una puntuación  $z > 2$ .

**Resultados:** Entre los VAB, 52 pacientes AAo dilatada y 18 no dilatada. En comparación con los controles, los VAB presentaron una PWV y una distensibilidad inferiores en la AAo ( $p < 0,002$ ). En la DAo, los VAB presentaron mayor PWV y menor distensibilidad que los controles ( $p < 0,05$ ) (tabla). Los VAB dilatados presentaron PWV en la AAo más baja y PWV en la DAo más alta que los no dilatados. No se obtuvieron diferencias en la distensibilidad entre los VAB no dilatados y dilatados.

	Controles	VAB todos	VAB no dilatados	VAB dilatados
N	21	70	18	52
PWV [m/s]	7,14 ± 2,01	4,04 ± 2,33 <sup>a</sup>	5,79 ± 2,60	3,60 ± 2,05 <sup>b</sup>
AAo Distensibilidad ( $\times 10^{-3}$ ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	5,86 ± 1,16	2,85 ± 1,81 <sup>a</sup>	2,98 ± 1,45	2,75 ± 1,78

DAo	PWV [m/s]	7,68 ± 2,51	10,1 ± 4,33 <sup>a</sup>	8,31 ± 2,69	10,95 ± 4,61 <sup>b</sup>
	Distensibilidad (× 10 <sup>-3</sup> ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	4,49 ± 0,89	3,18 ± 1,11 <sup>a</sup>	2,81 ± 0,67	3,36 ± 1,21

Velocidad de onda de pulso en aorta ascendente (AAo) y descendente (DAo) derivada con RM 4D-flow. <sup>a</sup>Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los sujetos sanos, <sup>b</sup>En comparación con los paciente BAV sin dilatación.

**Conclusiones:** La PWV en AAo se reduce en los pacientes con VAB y se relaciona con la dilatación local, confirmando (por primera vez) los hallazgos previos en el aneurisma de la aorta abdominal y la teoría fluido-mecánica. Además, los pacientes con VAB, especialmente si están dilatados, tienen un DAo más rígida. Por lo tanto, la PWV regional derivada de 4D-flow es un mejor marcador de biomecánica aórtica local en comparación con la distensibilidad.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 5012-6 - DETERMINANTES DE FLUJO EN LA DILATACIÓN DEL ARCO AÓRTICO EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

*Lydia Dux-Santoy Hurtado, Andrea Guala, José Fernando Rodríguez Palomares, Gisela Teixidó Tura, Filipa Xavier Valente, Nicolás Villalva, David García Dorado y Arturo Evangelista Masip del Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

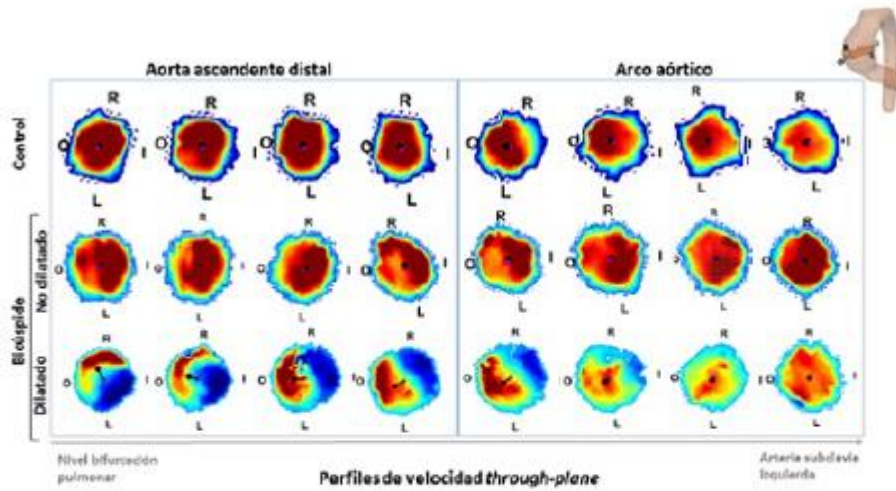
### Resumen

**Introducción y objetivos:** La dilatación de la aorta ascendente (AoAsc) se ha relacionado con alteraciones en el flujo en válvula aórtica bicúspide (VAB). Aunque algunos pacientes VAB dilatan el arco aórtico proximal, pocos estudios han analizado el flujo en el arco. Nuestro objetivo es obtener los principales determinantes de flujo en la dilatación del arco en VAB, utilizando resonancia magnética 4D (4D flow).

**Métodos:** Se adquirió 4D flow en 70 VAB (49 con fusión de los velos derecho-izquierdo (RL-VAB) y 21 derecho-no coronárico (RN-VAB)) sin valvulopatía grave y diámetros aórticos < 55 mm, y a 20 controles. La geometría aórtica se segmentó a partir de angiografía derivada de 4D flow y se utilizó para medir el diámetro del arco proximal. Los VAB se clasificaron según la dilatación del arco (no dilatados/dilatados), de acuerdo al valor de referencia. Los perfiles de velocidad *through-plane* se obtuvieron en 8 cortes doble oblicuos distribuidos en AoAsc distal y arco. En el arco proximal se midieron la velocidad de pico, el desplazamiento normalizado del flujo, el flujo rotacional en el plano, la ratio de flujo retrógrado en sístole y el promedio circunferencial de la tensión de corte (Wall Shear Stress, WSS). Se realizó análisis lineal multivariado para obtener los determinantes de dilatación del arco.

**Resultados:** Un total de 29 pacientes presentaron arco no dilatado (edad 46,7, 48,3% varones, 93,1% RL-VAB) y 41 arco dilatado (edad 50,1, 70,7% varones, 53,7% RL-VAB). Los perfiles de velocidad en AoAsc distal y arco proximal fueron similares en los voluntarios sanos y los VAB no dilatados, y más asimétricos en los VAB dilatados (figura). Los pacientes con arco dilatado presentaron mayor desplazamiento del flujo, flujo rotacional en el plano, ratio de flujo retrógrado y WSS circunferencial, mientras que en los no dilatados la magnitud y el WSS axial fueron mayores (tabla). En el análisis multivariado, solo el flujo rotacional en el plano y la ratio de flujo retrógrado en sístole se relacionaron con la dilatación del arco proximal, siendo el flujo rotacional el determinante más fuerte.





Perfiles de velocidad through-plane en controles y VAB.

Valores medios y estadística univariada y multivariada

Parámetros en arco proximal	Valor medio		Valor p	Análisis univariado	Análisis multivariado
	No dilatado	Dilatado		Odds Ratio	Odds Ratio
Diámetro (mm)	24,816	33,878	< 0,0001		
Velocidad (cm/s)	104,148	108,694	0,470		
Desplazamiento normalizado	0,056	0,069	0,018	4,31	
Flujo rotacional (cm <sup>2</sup> /s)	46,819	102,410	< 0,0001	2,01	7,05
Ratio sistólico flujo retrógrado (%)	5,192	14,473	< 0,0001	1,24	1,20
Magnitud WSS (N/m <sup>2</sup> )	0,471	0,386	0,028	0,26	
WSS axial (N/m <sup>2</sup> )	0,389	0,242	< 0,0001	0,14	
WSS circunferencial (N/m <sup>2</sup> )	0,089	0,148	0,010	1,53	

**Conclusiones:** El perfil de flujo asimétrico y el flujo rotacional en el plano se asocian con la dilatación local no únicamente en la AoAsc sino también en el arco aórtico proximal. Por tanto, el estudio de la dinámica del flujo en el arco aórtico puede ser de utilidad en la valoración de los pacientes VAB de mayor riesgo.



## REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

### 4002-7 - DIFERENCIAS EN LA DINÁMICA DEL FLUJO EN EL ARCO AÓRTICO EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE SEGÚN SU FENOTIPO DE FUSIÓN

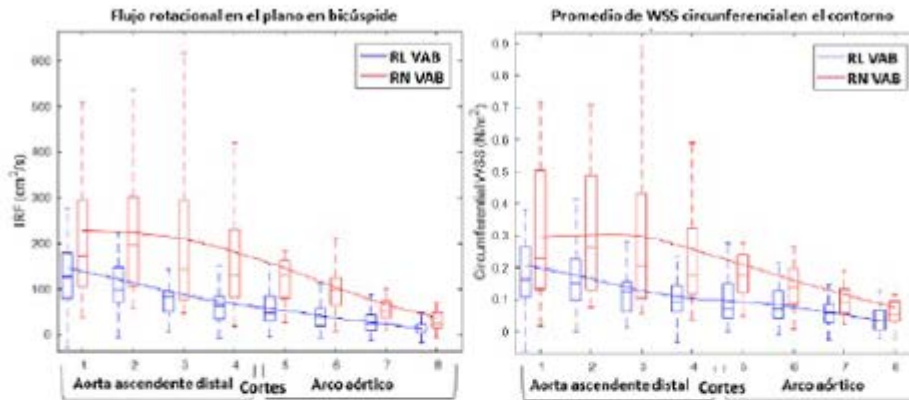
*Lydia Dux-Santoy Hurtado, Andrea Guala, José Fernando Rodríguez Palomares, Gisela Teixidó Tura, Giuliana Maldonado Herrera, Filipa Xavier Valente, David García Dorado y Arturo Evangelista Masip del Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía cardiaca congénita más común y se asocia con la dilatación de la aorta ascendente (AoAsc). El morfotipo de dilatación de la AoAsc es distinto según el fenotipo de fusión entre los velos: la dilatación de la raíz y la AoAsc se asocia a la fusión de los velos derecho-izquierdo (RL), mientras que la dilatación de la AoAsc y el arco proximal se asocia a la fusión derecho-no coronárico (RN). Los diferentes morfotipos de dilatación de la AoAsc se han relacionado con alteraciones en el flujo. Nuestro objetivo es analizar si también en el arco proximal de los VAB existen diferencias locales en el flujo que puedan justificar su dilatación en los pacientes RN.

**Métodos:** Se adquirió 4D flow en 70 VAB (49 RL-VAB y 21 RN-VAB) sin valvulopatía grave y diámetros aórticos inferiores a 55 mm. La aorta se segmentó utilizando angiografía derivada del 4D flow y se definieron 2 regiones: AoAsc distal (del nivel de la arteria pulmonar a pretronco braquiocefálico) y arco aórtico (de tronco braquiocefálico a arteria subclavia izquierda). En cada región se distribuyeron 4 cortes doble oblicuos equidistantes, en los que se calcularon velocidad de pico, desplazamiento normalizado, flujo rotacional en el plano, ratio de flujo retrógrado en sístole y tensión de corte (*wall shear stress*, WSS) en sus componentes axial y circunferencial.

**Resultados:** Los diferentes fenotipos VAB no mostraron diferencias en la velocidad, desplazamiento del flujo y ratio de flujo retrógrado en el arco aórtico (tabla). Sin embargo, los pacientes con fenotipo RN presentaron mayor flujo rotacional, indicado tanto por el flujo rotacional en el plano como por el WSS circunferencial, en la AoAsc distal y el arco proximal (tabla, figura). El flujo rotacional convergió en el arco aórtico distal (figura).



Flujo rotacional y promedio de wall shear stress circunferencial según fenotipo bicúspide.

Parámetros de flujo aórtico en el arco aórtico

Corte	Tipo VAB	Vmax (cm/s)	Desplaz..	Flujo rotacional (cm <sup>2</sup> /s)	Ratio flujo retrógrado (%)	WSSmag (N/m <sup>2</sup> )	WSSax (N/m <sup>2</sup> )	WSScirc (N/m <sup>2</sup> )
5	RL	102,6	0,068	58,362	11,204	0,4	0,296	0,0966
	RN	101,41	0,07	147,009 <sup>a</sup>	12,646	0,406	0,249	0,211 <sup>a</sup>
6	RL	101,273	0,066	41,506	9,111	0,445	0,343	0,085
	RN	99,459	0,068	103,703 <sup>a</sup>	10,755	0,385	0,252	0,159 <sup>a</sup>
7	RL	99,328	0,056	25,907	6,313	0,499	0,423	0,0577
	RN	97,76	0,058	62,836 <sup>a</sup>	7,964	0,415	0,301	0,115 <sup>a</sup>
8	RL	97,271	0,055	14,733	5,105	0,504	0,441	0,035
	RN	98,595	0,055	38,701 <sup>a</sup>	5,606	0,474	0,384	0,076

Valores medios, <sup>a</sup>si p < 0,05 al comparar los fenotipos bicúspide.

**Conclusiones:** La dilatación del arco proximal en los pacientes VAB con fenotipo RN puede deberse a la existencia de un flujo rotacional más elevado a este nivel.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

## 4002-2 - PAPEL DE LA TENSIÓN DE CORTE (*WALL SHEAR STRESS*) Y DE SU OSCILACIÓN (*OSCILLATORY SHEAR INDEX*) EN LA DILATACIÓN DE LA AORTA ASCENDENTE EN VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

Lydia Dux-Santoy Hurtado<sup>1</sup>, Andrea Guala<sup>1</sup>, José Fernando Rodríguez Palomares<sup>1</sup>, Julio Sotelo Parraguez<sup>2</sup>, Daniel E. Hurtado<sup>3</sup>, Gisela Teixido Tura<sup>1</sup>, Sergio Uribe<sup>2</sup> y Arturo Evangelista Masip<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>2</sup>Biomedical Imaging Center, Department of Electrical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile (Chile) y <sup>3</sup>Department of Structural and Geotechnical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile (Chile).

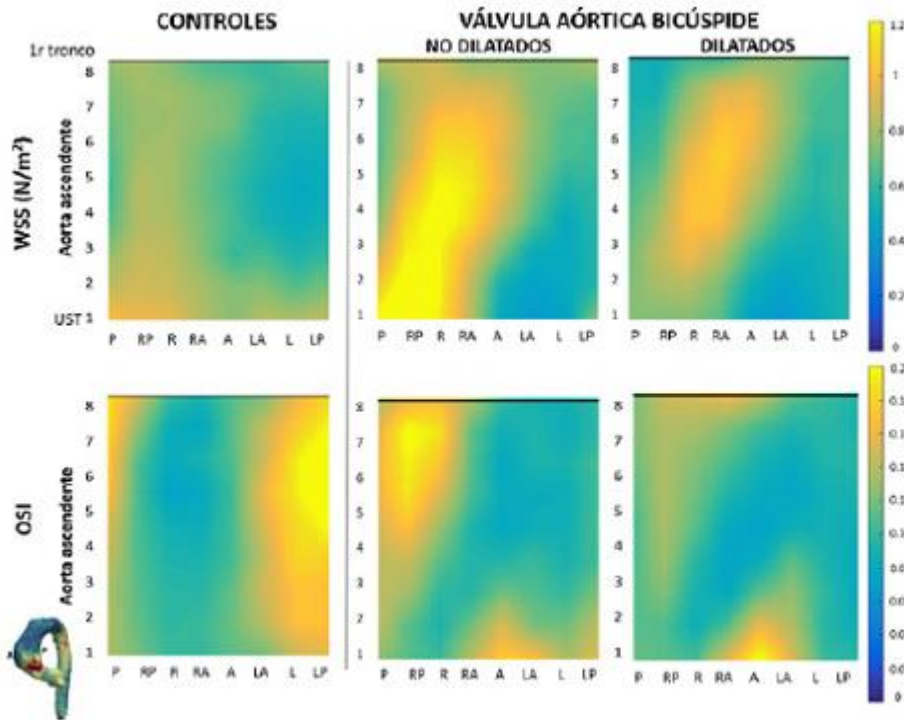
### Resumen

**Introducción y objetivos:** El incremento regional en la tensión de corte (*wall shear stress*, WSS) en los pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB) se ha relacionado con la dilatación de la aorta ascendente (AoAsc). El *oscillatory shear index* (OSI) cuantifica la variación en la dirección del WSS a lo largo del ciclo cardíaco. La presencia de un WSS reducido y un OSI elevado se ha relacionado con la formación y progresión de aneurismas intracraneales. Nuestro objetivo es analizar el papel del OSI y del WSS en la dilatación de AoAsc en VAB, utilizando resonancia magnética 4D (4D flow).

**Métodos:** Se adquirió resonancia 4D *flow* a 46 pacientes VAB sin valvulopatía grave y diámetros aórticos inferiores a 45 mm, y 15 controles. Los pacientes se clasificaron en no dilatados (n = 14) y dilatados (n = 32) utilizando como criterio una puntuación  $z > 2$ . La magnitud de WSS y el OSI regionales se calcularon de forma semiautomática con un método 3D de elementos finitos, y se obtuvieron los mapas promedio para cada grupo. El promedio circunferencial de WSS (WSSmedio) y de OSI (OSImedio) se obtuvo en 8 cortes doble oblicuos equidistantes en la AoAsc (entre la unión sinotubular y el origen del tronco braquiocefálico).

**Resultados:** En comparación con los controles, los pacientes VAB presentaron un WSSmedio más elevado a nivel proximal y medio de la AoAsc pero menor OSImedio (tabla). Al comparar los VAB según su dilatación, los VAB no dilatados presentaron un WSSmedio más elevado en la AoAsc proximal y no se observaron diferencias en el OSImedio. Se observó un WSS regional con distribución asimétrica en los VAB, e incrementado respecto de los controles (figura). Sin embargo, al comparar los VAB según su dilatación no se observó un OSI más elevado en los pacientes dilatados.





WSS y OSI. Mapas promedio en los distintos grupos.

Promedio en el contorno de WSS y OSI

Corte	Parámetro	Control	VAB (todos)	Morfortipo VAB	
				No dilatado	Dilatado
1	WSS medio (N/m <sup>2</sup> )	0,872	0,688 <sup>a</sup>	0,832	0,624 <sup>b</sup>
	OSI medio	0,124	0,133	0,139	0,131
3	WSS medio (N/m <sup>2</sup> )	0,703	0,743	0,801	0,718
	OSI medio	0,130	0,107 <sup>a</sup>	0,115	0,103
5	WSS medio (N/m <sup>2</sup> )	0,633	0,806 <sup>a</sup>	0,854	0,785
	OSI	0,135	0,101 <sup>a</sup>	0,113	0,096
7	WSS medio (N/m <sup>2</sup> )	0,672	0,783	0,823	0,766
	OSI	0,141	0,112 <sup>a</sup>	0,127	0,106

<sup>a</sup>p < 0,05 VAB frente a controles, <sup>b</sup>p < 0,05 VAB no dilatados frente a dilatados.

**Conclusiones:** Si bien el WSS es menor en los pacientes VAB dilatados que en los no dilatados, los VAB dilatados no presentan un OSI más elevado que los no dilatados. Estas observaciones sugieren que el papel del OSI en pequeños vasos no se confirma en la dilatación de AoAsc.

284 Cardiovascular Magnetic Resonance: valves and vessels

native T1 mapping in patients with severe aortic stenosis and its association with strain changes and the clinical features and biomarkers.

**Methods:** We included consecutive patients with severe aortic stenosis as assessed by echocardiography according to EACVI and ASE guidelines. Patients with atrial fibrillation or coronary artery disease and EF < 50% were excluded. Using CMR, we assessed the native T1 mapping by MOLLI sequence at a 3T system and the peak global longitudinal strain, using tissue tracking (cvi42, Circle) from cine SSFP series. Areas of replacement LGE were also evaluated. NYHA class and NTproBNP values were also assessed.

**Results:** 45 patients (63 year-old, 86% male) and 17 healthy individuals (62 year-old, 62% male) as controls were included. In comparison with controls, LV volumes and mass were significantly higher in the patients group (p < 0.001). LGE was absent both in the patients and control groups. Native T1 values differed significantly between patients and control subjects (1256 ± 38 vs. 1125 ± 18 msec, p-value < 0.004). In patients' group, T1 values correlated significantly with peak global longitudinal strain by tissue tracking (r = -0.61, p = 0.001), with indexed left atrial volume (r = -0.41, p = 0.02) and with NTproBNP values (p = 0.002). 26 patients who presented with NYHA class III/IV and/or exercise angina showed significantly higher T1 values and lower global longitudinal strain in comparison with asymptomatic patients (p = 0.001 and p = 0.01, respectively).

**Conclusion:** Native T1 values using MOLLI sequence in patients with aortic stenosis were significantly higher than in controls suggesting the presence of myocardial fibrosis. Moreover, in symptomatic patients, T1 values and global longitudinal strain were significantly different from asymptomatic patients. CMR T1 mapping may provide tools for early detection of myocardial disease, and potentially participate in the decision on timing to operate on and thus influence the post-operative recovery and outcomes.

**P1419 | BEDSIDE**  
Integral study of the ascending and descending aorta biomechanics in a bicuspid aortic valve population

A. Guala<sup>1</sup>, L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, J. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>, G. Teixido-Tura<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Villava<sup>1</sup>, F. Valente<sup>1</sup>, L. Galian<sup>1</sup>, M. Huguet<sup>2</sup>, L. Gutierrez<sup>1</sup>, T. Gonzalez-Alujas<sup>1</sup>, R. Fernandez<sup>1</sup>, A. Sao-Aviles<sup>1</sup>, D. Garcia-Dorado<sup>1</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>. <sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Sant Jordi Cardiovascular Centre, Clinica CETIRE I Pílar, cardiac imaging, Barcelona, Spain

**Introduction:** Bicuspid aortic valve (BAV) is a cardiac congenital disease associated with ascending aorta (AAo) dilation (aortopathy). Technical difficulties have limited the study of the impact of aortic biomechanics in this population. Also, contrasting results have been reported for distensibility and studies about the role of regional pulse wave velocity (PWV) are still lacking.

**Purpose:** Using 4D-flow MRI, we aimed to assess an integral study of the AAo and descending aortic (DAo) biomechanical properties and to determine their role in the BAV aortopathy.

**Methods:** Seventy BAV patients with no severe valvular disease and 21 matched healthy volunteers were recruited. The protocol included a 4D-flow acquisition with retrospective ECG-gating during free-breathing (PCVIPR) at 1.5T. 3D geometry of the aorta were reconstructed and at least 100 analysis planes were identified between sinotubular junction and abdominal aorta. The aorta was divided in AAo and DAo. PWV was determined by 4D-flow images while 2D CINE PC-MRI were used to compute distensibility. The AAo was considered dilated if the z-score was > 2.

**Results:** Compared to controls, BAV have lower AAo PWV and distensibility (all p < 0.002). Moreover, BAV have higher DAo PWV, and lower DAo distensibility (all p < 0.05) (Table 1). AAo was dilated in 52 and non-dilated in 18 patients. Dilated patients presented even lower AAo PWV and higher DAo PWV compared to non-dilated. Distensibility did not differentiate dilated from non-dilated patients (see

Table 1. Ascending (AAo) and descending (DAo) aortic PWV derived from 4D-flow MRI in controls and BAV patients

		Controls (N=21)	All BAV (N=70)	Non dilated BAV (N=18)	Dilated BAV (N=52)
AAo	PWV (m/s)	7.14±2.01	4.04±2.33*	5.79±2.60	3.80±2.09*
	Distensibility (x10 <sup>-2</sup> ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	5.86±1.16	2.85±1.81*	2.98±1.45	2.75±1.78
DAo	PWV (m/s)	7.68±2.51	10.1±4.33*	8.31±2.69	10.06±4.61 <sup>§</sup>
	Distensibility (x10 <sup>-2</sup> ) [mmHg <sup>-1</sup> ]	4.49±0.89	3.18±1.11*	2.81±0.67*	3.36±1.21

\*Statistically significant difference with respect to controls. <sup>§</sup>Statistically significant difference with respect to non-dilated BAV.

Figure, showing lower correlation between distensibility and z-score compared to PWV).

**Conclusions:** AAo PWV is reduced in BAV patients and it is related to local dilation, confirming (for the first time) previous findings in abdominal aorta aneurysm and fluid-mechanics theory. Moreover, BAV patients, especially if dilated, have a stiffer DAo. Thus, 4D flow MRI-derived regional PWV constitutes a better marker of local aortic biomechanical characteristics compared to distensibility.

**Acknowledgement/Funding:** This project has been funded by La Marató de TV3 (nr. 20151330), Retos-Colaboración (RTC-2016-5152-1) and FP7/People No. 267128.

**P1420 | BEDSIDE**  
Determinants of aortic arch dilation in patients with bicuspid aortic valve

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, A. Guala<sup>1</sup>, J.F. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>, G. Teixido-Tura<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Villava<sup>1</sup>, F. Valente<sup>1</sup>, L. Galian<sup>1</sup>, M. Huguet<sup>2</sup>, L. Gutierrez<sup>1</sup>, T. Gonzalez-Alujas<sup>1</sup>, R. Fernandez<sup>1</sup>, A. Sao-Aviles<sup>1</sup>, D. Garcia-Dorado<sup>1</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>. <sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>CETIR-ERESA, Clinica del Pilar-Sant Jordi, Cardiac imaging Department, Barcelona, Spain

**Background:** Ascending aorta (AAo) dilation is common in bicuspid aortic valve (BAV), and has been related to altered flow dynamics. Some BAV patients dilate the proximal aortic arch, however, studies about aortic arch flow dynamics are lacking.

**Purpose:** Using 4D-flow MRI, we aimed to obtain the main determinants of aortic arch dilation in BAV.

**Methods:** Seventy BAV patients (49 RL-BAV and 21 RN-BAV) with no severe valvular disease and aortic diameters < 55mm, and 20 healthy volunteers (HV) underwent 4D Flow. The aorta was segmented using derived angiography and proximal aortic arch diameter was obtained. Subjects were classified as non-dilated and dilated arch according to reference value. Peak systolic velocity profiles were obtained at 8 planes in distal AAo and arch. Peak velocity, normalized displacement, in-plane rotational flow (IRF), systolic flow reversal ratio (SFRR) and contour-averaged wall shear stress (WSS) were calculated at proximal arch. Multivariate linear regression analysis was used to identify independent flow determinants of arch dilation.

**Results:** Proximal arch was non-dilated in 29 BAV (age 46.7, 48.3% men, 93.1% RL-BAV) and dilated in 41 (age 50.1, 70.7% men, 53.7% RL-BAV). Velocity profiles were similar in HV and non-dilated BAV, while dilated BAV showed more asymmetric profiles at distal AAo and proximal arch (Figure). In the univariate analyses dilated patients had significantly higher displacement, IRF, SFRR and circumferential WSS, while non-dilated had higher magnitude and axial WSS (Table). On multivariate analysis, only IRF and SFRR were related to arch dilation being IRF the strongest determinant.

Table 1. Mean values and univariate and multivariate determinants

Proximal arch	Mean values		p-value	Univariate analysis		Multivariate analyses	
	Non-dilated	Dilated		Odds Ratio	Odds Ratio		
Diameter (mm)	24.816	33.878	<0.0001				
Velocity (cm/s)	104.148	108.694	0.470				
Norm. displacement	0.056	0.069	0.018	4.31			
IRF (cm <sup>2</sup> /s)	46.819	102.410	<0.0001	2.01			7.05
SFRR (%)	5.192	14.473	<0.0001	1.24			1.20
WSS magnitude (N/m <sup>2</sup> )	0.471	0.386	0.028	0.26			
WSS axial (N/m <sup>2</sup> )	0.389	0.242	<0.0001	0.14			
WSS circumferential (N/m <sup>2</sup> )	0.089	0.148	0.010	1.53			

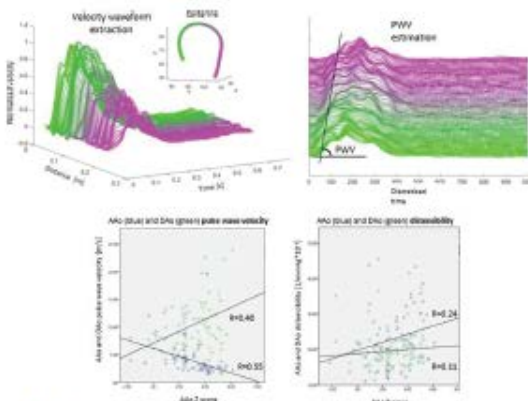
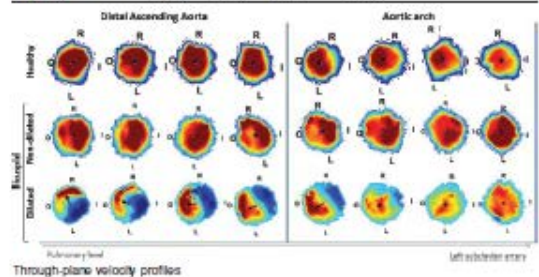


Figure 1



Through-plane velocity profiles



**Conclusion:** Asymmetric profile and rotational flow are associated with local dilation not only in the AAO but also in the aortic arch. Thus, aortic arch fluid-dynamics description may be useful for risk assessment in dilated BAV patients.  
**Acknowledgement/Funding:** This project has been funded by La Marató de TV3 (nr. 20151330), Retos-Colaboración (RTC-2016-5152-1) and FP7/People n° 267128

**P1421 | BEDSIDE**  
**The role of late gadolinium enhancement in left ventricular mass regression and volume reduction following aortic valve replacement for severe aortic stenosis**

V. Arrieta Paniagua<sup>1</sup>, R. Sadaba<sup>2</sup>, A. Garcia De La Pena<sup>1</sup>, V. Alvarez<sup>1</sup>, M. Cirtza<sup>3</sup>, F. Claz<sup>1</sup>, A. Fernandez<sup>4</sup>, J. Ibarrola<sup>4</sup>, E. Martinez<sup>4</sup>, N. Lopez-Andres<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Hospital de Navarra, Cardiology, Pamplona, Spain; <sup>2</sup>Hospital de Navarra, Cardiac surgery, Pamplona, Spain; <sup>3</sup>Hospital de Navarra, Radiology, Pamplona, Spain; <sup>4</sup>Miguel Servet Foundation, Pamplona, Spain

**Introduction:** Focal myocardial fibrosis (FMF) has been proposed as a marker of advanced disease and worse prognosis in patients with severe aortic stenosis (AS).

**Purpose:** The aim of this study was to characterize the correlation between FMF and morphological and functional variables of the left ventricle (LV) before and 12 months following aortic valve replacement (AVR).

**Methods:** 79 patients with symptomatic severe AS were studied with cardiac magnetic resonance (CMR) on a 1.5T scanner (Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) before AVR. Of these, 67 were also studied at 12 months. The presence and quantity of FMF was established by means of late gadolinium enhancement (LGE) CMR.

**Results:** Patients with FMF had significantly higher LV end-diastolic volume (LVED) (LGE + 147±53 ml, LGE - 116±26 ml, p 0,002), higher LV mass (LGE + 192±65 g, LGE - 147±35 g, p 0,001), lower LV ejection fraction (LVEF) (LGE + 59±10%, LGE - 70±10%, p 0,000) and higher plasma BNP levels. There was a significant correlation between the amount of FMF and LVED volume and LV mass and an inverse correlation between the amount of FMF and LVEF. At 12 months, there was a significant reduction in LVED volume, LV mass and an increase in LVEF. Nevertheless, those patients with FMF continued to show higher LV mass (LGE + 147±51 g, LGE - 117±24 g, p 0,007) and LVED volume (LGE + 123±31 ml, LGE - 107±21 ml, p 0,02), and lower LVEF (LGE + 67±11%, LGE - 72±9%, p 0,04) when compared with those without FMF.

**Conclusion:** Among patients with severe AS, FMF is associated with morphological and functional adverse changes in the LV both before and 12 months after AVR. Nevertheless the presence of FMF does not preclude LV mass and volume reduction and improvement in LVEF following AVR.

**P1422 | BEDSIDE**  
**Multimodality assessment of aortic root and ascending aortic diameters in bicuspid aortic valves**

J.C. Vis, J.F. Rodriguez-Palomares, G. Teixido Tura, L. Gutierrez García-Moreno, T. Gonzalez Alujas, G. Maldonado, F. Valente, A. Evangelista. University Hospital Vall d'Hebron, Cardiology, Barcelona, Spain

**Background:** Previous study in patients with tricuspid aortic valves and symmetric aortic root showed that aortic diameters measured at end-diastole by 2D transthoracic echocardiography (TTE) showed accurate and reproducible values compared with magnetic resonance imaging (MRI). However, in bicuspid aortic valves (BAV), root asymmetry is more common due to dilatation of the sinus opposite commissural fusion. Therefore we compared aortic root and ascending aorta diameters between TTE and MRI in BAV patients.

**Methods:** BAV patients were retrospectively evaluated using 2D TTE (L-L convention in PLAX and PSAX) and MRI (internal diameter). A 6-months time frame was accepted between both studies. The aorta was measured at 2 different levels: sinuses of Valsalva (largest cusp-to-cusp and cusp-to-commissure diameters in BAV with 3 sinuses and maximal longitudinal diameter in BAV with 2 sinuses) and proximal ascending aorta (maximal diameter at level of pulmonary artery bifurcation in MRI). Root asymmetry was defined as a more than 4 mm variation between cusp-to-commissure diameters by MRI. Results are presented as MRI subtracted from TTE diameters.

**Results:** 75 BAV patients (64% male, median age 53 years, 72% type 1 BAV, 28%, type 2 BAV, 25% BAV with 2 sinuses) were included with a median of 14 days (range -172 to 211) between MRI and TTE. In patients with 2 sinuses, excellent accuracy was found between TTE-PLAX and MRI (-0.28±2.7 mm) for aortic root diameter. In patients with 3 sinuses, TTE-PLAX overestimated aortic root diameter compared to MRI, with cusp-to-commissure diameters showing better agreement than cusp-to-cusp diameters (1.5±3.1 vs 2.4±3.3 mm, p<0.001). Overestimation was even bigger in TTE-PSAX comparisons for both cusp-to-commissure and cusp-to-cusp diameters (2.4±3.5 and 2.9±3.9 mm, respectively). Root asymmetry was present in 27% of patients however agreement between TTE and MRI was not better in non-asymmetrical roots. For the ascending aorta excellent accuracy was found between both modalities (-0.03±4.1 mm).

**Conclusions:** In BAV patients with 2 sinuses, aortic root diameters measured by TTE-PLAX showed accurate values compared with maximal longitudinal diameter assessed by MRI. In BAV patients with 3 sinuses, best agreement was found be-

tween TTE-PLAX and MRI cusp-to-commissure diameter. Ascending aorta measurements were accurate between TTE and MRI.

**Acknowledgement/Funding:** First author is supported by a research grant of the European Society of Cardiology. The study is funded by La Marató TV3 (project nr 20151330)

**P1423 | BEDSIDE**  
**Aortic diameters by navigated 3D-whole-heart CMR in systole, diastole and by contrast enhanced-MR angiography: does it make a difference?**

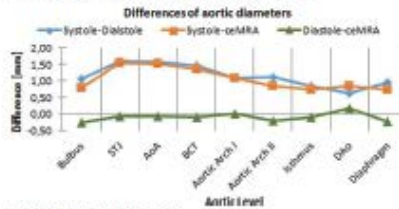
L. Ferrari<sup>1</sup>, N. Shehu<sup>1</sup>, N. Mkrtchyan<sup>1</sup>, H. Latus<sup>1</sup>, H. Stern<sup>1</sup>, S. Martinoff<sup>2</sup>, P. Ewert<sup>1</sup>, C. Meierhofer<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Deutsches Herzzentrum Technische Universität, Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Munich, Germany; <sup>2</sup>Deutsches Herzzentrum Technische Universität, Radiology, Munich, Germany

**Background:** Cardiovascular magnetic resonance (CMR) is widely used for aortic diameter assessment but there is not yet consensus neither on the sequence nor on the cardiac cycle phase in which the measures should be taken. One of the most used tools is contrast-enhanced MR angiography (ceMRA), which is usually non-ECG-triggered. Thus, it produces images with a certain amount of blurring, particularly intense at the aortic root level. Different 2D-cine techniques can produce sharper images and the possibility to measure systolic and diastolic diameters but only for one aortic level at a time. By a navigated 3D-whole heart CMR it is possible to obtain a whole chest scan in a contrast-free and ECG-triggered fashion with very sharp rendering of the aortic root. Although there are already small studies that show non inferiority of this sequence compared to ceMRA, its routine use has not yet spread; moreover there are so far no studies that evaluate this technique during systole. This may play an important role in patients with arrhythmias in which diastolic triggering results in suboptimal image quality.

**Purpose:** We wanted to evaluate aortic diameters in a 3D navigated whole heart sequence in systole and put additional effort in the validation of 3D navigated diastolic parameters as a good alternative to ceMRA for the evaluation of the aorta.

**Methods:** We enrolled 22 patients scheduled for routine ceMRA. Ungated ceMRA was performed during breath-hold, 3D-whole heart CMR was performed twice, in systole and late diastole during free breathing with a motion-adaptive navigator technique. We measured the aorta at 9 standard positions from the root to the descending aorta. Three cusp to cusp diameters were taken at the level of bulb; two orthogonal diameters at the other levels: sinu-tubular junction (STJ), ascending aorta (AoA), brachiocephalic trunk (BCT), first and second arch segments, aortic isthmus, descending aorta (DAo), diaphragmatic aorta. We compared the mean values of the diameters at each level in systole, diastole and ceMRA.

**Results:** Aortic diameters measured in systole were significantly larger than those obtained in diastole and by ceMRA (p<0.01 at all levels). In the ascending aorta the maximal differences between systolic and diastolic diameters and between systolic and ceMRA diameters were 1.6 ± SD 1.06 mm and 1.5 ± SD 1.11 mm respectively. The differences gradually decreased to a minimum of 0.6 ± SD 0.93 mm and 0.8 ± SD 0.75 mm in the descending aorta. There was no significant difference between diastolic and ceMRA measurements (overall mean difference 0.1 ± SD 0.13 mm, not significant).



Differences of aortic diameters

**Conclusion:** Our study supports the preferential use of navigated 3D whole heart by CMR in diastole to evaluate aortic diameters. Additionally, we are the first to present a whole set of measurements of the aorta by navigated 3D wholeheart CMR in systole and provide quantification of their relation to diastolic and ceMRA diameters.

**P1424 | BEDSIDE**  
**Differences in aortic arch flow dynamics in bicuspid aortic valve based on cusp fusion phenotypes**

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>, A. Guala<sup>1</sup>, J.F. Rodriguez-Palomares<sup>1</sup>, G. Teixido-Tura<sup>1</sup>, G. Maldonado<sup>1</sup>, N. Villalba<sup>1</sup>, F. Valente<sup>1</sup>, L. Galian<sup>1</sup>, M. Hugue<sup>1,2</sup>, L. Gutierrez<sup>1</sup>, T. Gonzalez-Alujas<sup>1</sup>, R. Fernandez<sup>1</sup>, A. Sao-Aviles<sup>1</sup>, D. Garcia-Dorado<sup>1</sup>, A. Evangelista<sup>1</sup>. <sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>CETIR-ERESA, Clinica del Pilar-Sant Jordi, Cardiac Imaging Department, Barcelona, Spain

**Background:** Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common cardiac congenital disease, and it is associated with ascending aorta (AAo) dilation. Different BAV phenotypes present different AAo dilation morphotypes: aortic root and AAo in right-left (RL-) BAV but AAo/proximal arch in right-non coronary (RN-). Previous



286 Cardiovascular Magnetic Resonance: valves and vessels

studies have reported differences in flow parameters in the AAO, however, a more detailed analysis of the aortic arch is lacking.

**Purpose:** Using 4D-flow MRI, we aimed to analyse if the different pattern of aortic arch dilation in different BAV phenotypes may be explained by regional flow disturbances.

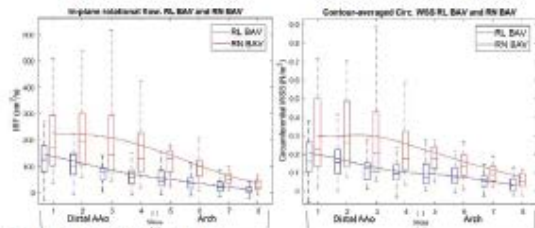
**Methods:** Seventy BAV patients (49 RL-BAV, 21 RN-BAV) with no severe valvular disease and aortic diameters <math>\leq 55\text{ mm}</math> were enrolled. All subjects underwent 4D Flow with PC-VIPR sequence and retrospective cardiac gating at 1.5 T. The aorta was segmented using 4D Flow-derived angiography, and two regions were defined: distal AAO (from pulmonary artery level to brachiocephalic artery) and aortic arch (from brachiocephalic to left subclavian artery). Four equidistant double-oblique planes were located at each region. Peak velocity magnitude, normalized displacement, in-plane rotational flow (IRF), systolic flow reversal ratio (SFRR) and wall shear stress (WSS) (magnitude, axial and circumferential) were obtained for each plane.

**Results:** Different BAV phenotypes did not differ in values of velocity, displacement and SFRR at any level of the aortic arch (Table). However, rotational flow parameters (IRF and contour-averaged circumferential WSS) were higher in RN-BAV in the distal AAO and proximal arch (Table, Figure). Circumferential WSS and IRF converged at distal aortic arch.

Table 1. Flow parameters in the arch

Arch slices	BAV	Vmax (cm/s)	Norm. disp.	IRF (cm <sup>2</sup> /s)	SFRR (%)	WSSmag (N/m <sup>2</sup> )	WSSax (N/m <sup>2</sup> )	WSScirc (N/m <sup>2</sup> )
5	RL	102.600	0.068	58.362	11.204	0.400	0.296	0.0966
	RN	101.410	0.070	147.009*	12.646	0.406	0.249	0.211*
6	RL	101.273	0.066	41.506	9.111	0.445	0.343	0.085
	RN	99.459	0.068	103.703*	10.755	0.385	0.252	0.159*
7	RL	99.328	0.056	25.907	6.313	0.499	0.423	0.0577
	RN	97.760	0.058	62.836*	7.964	0.415	0.301	0.115*
8	RL	97.271	0.055	14.733	5.105	0.504	0.441	0.035
	RN	98.595	0.055	36.701*	5.606	0.474	0.384	0.076

Mean values in the aortic arch planes. \* $p < 0.005$  when comparing BAV phenotypes.



IRF and SFRR in distal AAO and arch

**Conclusion:** Compared to RL-BAV, RN-patients presents higher rotational flow and circumferential WSS at the aortic arch that may contribute to proximal aortic arch dilation commonly seen in this phenotype.

**Acknowledgement/Funding:** This project has been funded by La Marató de TV3 (n. 20151330), Retos-Colaboración (RTC-2016-5152-1) and FP7/People n° 267128

P1425 | BEDSIDE

Mitral valve repair does not only result in left ventricular, but also in left atrial and right ventricular reverse remodeling. A CMR study

S. Lazam, M. El Hamdaoui, A. Tadjaloui, C. Roy, A. Slimani, C. De Meester De Plaverslein, J. Boulif, M. Amzulescu, S. Seldrum, A. Pasquel, D. Vancraeynest, A.C. Poulleur, J.-L. Vanoverschelde, B.L.M. Gerber. *Saint-Luc University Clinics, Brussels, Belgium*

**Purpose:** To evaluate the effect of mitral valve repair (MVR) on left (LV) and right (RV) ventricular reverse remodeling using cardiac MRI (CMR).

**Background:** The effects of MVR on RV volumes and function remain poorly understood. CMR is optimal to study not only LV but also RV remodeling.

**Methods:** 77 patients with degenerative mitral regurgitation, (79% male, mean age 60±11 years) underwent CMR before and 7,4±2,6 months after isolated MVR

Table 1

Variables	Before MVR	After MVR	p-value before vs after MVR	Normal values*
<b>Left-sided parameters</b>				
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	80±13	66±9	<0.001	67±9
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	121±26	77±15	<0.001	81±12
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	46±15	35±11	<0.001	26±6
LVSVI (ml/m <sup>2</sup> )	75±18	42±8	<0.001	54±6
LVEF (%)	62±8	55±9	<0.001	67±5
LA volume (ml/m <sup>2</sup> )	89±37	49±24	<0.001	39±7
<b>Right-sided parameters</b>				
RVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	84±18	76±14	<0.001	91±15
RVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	43±14	37±11	<0.001	39±10
RVSVI (ml/m <sup>2</sup> )	32±13	30±13	0.078	57±8
RVEF (%)	49±9	52±7	0.007	62±5
RA volume (ml/m <sup>2</sup> )	44±19	45±24	0.612	53±16

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/38/suppl\_1/ehz02.P1424/4088566 by guest on 06 July 2018

surgery. Pre- and postoperative indexed LV and RV end-diastolic (EDVI), end-systolic volumes (ESV) and ejection fraction (EF) were measured using Simpsons method and compared against age-matched normal values.

**Results:** Prior to surgery LV volumes were significantly larger than normal volumes, while RV volumes were within normal range (Table). After surgery not only LV mass and volume: indexed LV mass (-18%), EDVI (-37%), ESVI (-24%); but also left atrial volume (LAVI) (-45%), and right ventricular RVEDVI (-9%); RVESVI (-19%) significantly decreased (all  $p < 0.001$ ) while LV EF decreased and RV EF significantly improved. Right atrial volumes remained unchanged after MVR.

**Conclusion:** MVR results not only in significant LV reverse remodeling, but also in significant reduction of RV volumes and an improvement of RVEF. This suggests that MVR even without any associated tricuspid surgery may benefit the right ventricle.

P1426 | BEDSIDE

Aortic flow adaptation to deconditioning after 58-days head-down bed-rest assessed by phase-contrast MRI

E.G. Caiani<sup>1</sup>, G. Riso<sup>1</sup>, F. Landreani<sup>1</sup>, A. Martin-Yebra<sup>1</sup>, E. Mulder<sup>2</sup>, D. Gerlach<sup>3</sup>, P. Valda<sup>3</sup>, P.-F. Migeotte<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Politecnico di Milano, Biomed. Eng. Dpt., Milan, Italy; <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Space Physiology, Cologne, Germany; <sup>3</sup>University of Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>4</sup>Free University of Brussels (ULB), Brussels, Belgium

**Aims:** Prolonged immobilization generates cardiac deconditioning, a risk factor for cardiovascular disease. Our aim was to assess the effects of long-term strict head-down (-6 degrees) bed-rest (BR) deconditioning on ascending aortic flow and cerebral blood flow by Phase Contrast (PC) MRI, capable to provide in vivo quantitative blood flow assessment.

**Methods:** Twelve healthy male volunteers (mean age 28±6) were enrolled. The experiment was conducted at ernhub (Kohn, DLR, Germany) as part of the European Space Agency BR studies. PC-MRI images (3T GraphomrMR, Siemens) with interleaved three-directional velocity encoding (VENC: x and y: 80 cm/s; z: 150 cm/s) were obtained transecting the ascending aorta, on top of the aortic root (spatial resolution 1.4 x 1.4 mm<sup>2</sup>), and after the carotid bifurcation, before (PRE) and after 58-days (HDT58) of BR.

The resulting planar magnitude data and three-directional velocity images were semi-automatically analysed with previously validated custom software to segment frame-by-frame the aortic area lumen (AL), thus providing the region in which to compute the following parameters from velocity images: cardiac output (CO), stroke volume (SV), mean flow velocity (mFV), flow rate (Qpeak), time-to-peak flow, systolic duration and heart beat duration (RR).

**Results:** After 58-days BR, compared to baseline values, a significant ( $p < 0.05$ , paired t-test) shortening of the RR (14%) and systolic phase (10%), with a decrease in CO (8%), SV (22%), Qpeak (12%), mFV (9%) were observed. Interestingly, CO and SV to the brain, computed as difference between flow before and after carotid bifurcation, did not change (2.3±0.9 vs 2.5±0.6 l/min, and 37±13 vs 36±7 ml, respectively).

Results

	RR (ms)	Systole (ms)	CO (l/min)	SV (ml)	Qpeak (l/min)	Mean flow velocity (cm/s)	Aortic lumen area (mm <sup>2</sup> )
PRE	988±114	300±31	7.0±1.2	115±18	33.4±4.4	26±3	686±84
HDT58	846±113*	352±47*	6.45±0.8*	90±9*	29.4±2.5*	24±3*	667±91

\* $p < 0.05$  paired t-test.

**Conclusions:** This is the first study addressing aortic morphology and flow using PC-MRI during BR experiments. Cardiac adaptation to deconditioning due to immobilization resulted in a reduction of aortic outflow, while cerebral blood flow resulted preserved. This information could be useful to test effectiveness of potential countermeasures to reduce cardiac deconditioning in space research, and for better understanding physiologic changes in patients undergoing long periods of immobilization.

**Acknowledgement/Funding:** We acknowledge the support of Italian Space Agency (contracts 2013.032.R.0 and 2013.033.R.0, recipient E.G.Caiani)

P1427 | BEDSIDE

Right atrial strain and strain rate as sensitive marker to diagnose pulmonary hypertension

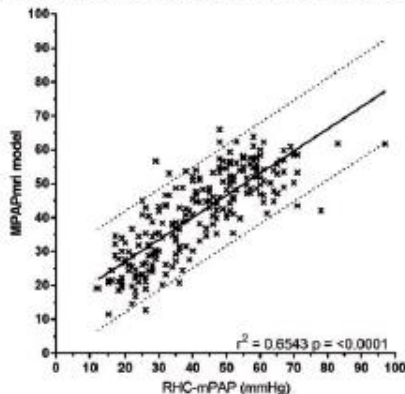
X.D. Zhao<sup>1</sup>, F. Xu<sup>2</sup>, X.K. Shang<sup>3</sup>, S. Leng<sup>1</sup>, Y. Dong<sup>2</sup>, W. Ruan<sup>1</sup>, G.C. Zhang<sup>4</sup>, R.S. Tan<sup>1</sup>, J.L. Tan<sup>1</sup>, Y.C. Chen<sup>2</sup>, L. Zhong<sup>1</sup>. <sup>1</sup>National Heart Centre Singapore (NHCS), Singapore, Singapore; <sup>2</sup>West China Hospital Sichuan University, Chengdu, China People's Republic of; <sup>3</sup>Wuhan Union Hospital, Wuhan, China People's Republic of; <sup>4</sup>Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, China People's Republic of

**Background:** Pulmonary hypertension (PH) is defined as a mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mmHg at rest from invasive right heart catheterization (RHC). We recently developed a cardiovascular magnetic resonance (CMR) feature tracking method to measure right atrial (RA) longitudinal strain and strain rate, and hypothesize that these parameters may diagnose PH non-invasively.

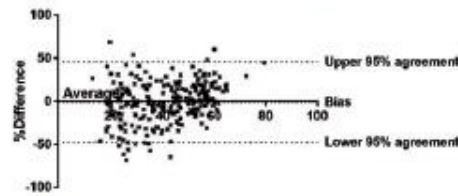
**Methods:** Sixty-one PH subjects (age 38±16 years, M:F 12:49) and 61 age- and sex-matched controls were enrolled from four hospitals. PH subjects underwent invasive RHC; both groups underwent CMR. Our in-house semi-automatic algo-



**Validation cohort excluding the left heart disease patients**



**Bland-Altman in the validation cohort, excluding left heart disease patients**



Abstract 111 Figure.

**Validation:**

In the 408 validation patients, there was strong correlation between RHC-mPAP and mPAPmri ( $r^2=0.65$ ,  $p < 0.0001$ ). ROC showed an area under the curve of 0.883, but the 37 cut-off had a low sensitivity (43%).

The accuracy of the model was further assessed in the validation cohort, after exclusion of patients with left atrial volume index of greater than 41 (left heart disease); leaving 238 patients: 39 without PH and 199 with PH. The correlation between mPAPmri and RHC-mPAP

was strong ( $r^2=0.65$ ,  $p < 0.0001$ ). Bland-Altman showed tiny bias and close agreement. ROC gave an area under the curve of 0.930 ( $p < 0.0001$ ). The 37 cut-off gave 100% specificity and 73% sensitivity ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** This regression model for mPAP estimation shows high accuracy with RHC-mPAP in suspected PH with normal left atrial volume. In the presence of normal left atrial volume index, we can potentially avoid right heart catheterisation.

**112. 4D FLOW MRI-DERIVED ASCENDING AND DESCENDING AORTIC PULSE WAVE VELOCITY IN BICUSPID AORTIC VALVE PATIENTS**

A GUALA<sup>1</sup>, L DUX-SANTOY<sup>2</sup>, G MALDONADO<sup>2</sup>, G TEIXIDO-TURA<sup>1</sup>, N VILLALVA<sup>1</sup>, F VALENT<sup>1</sup>, L GALIAN<sup>1</sup>, M HUGUET<sup>2</sup>, D GARCIA-DORADO<sup>2</sup>, A EVANGELISTA<sup>1</sup>, J RODRIGUEZ-PALOMARES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vall d'Hebron, Department of Cardiology, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, SPAIN; <sup>2</sup>Clinica del Pilar-Sant Jordi, CETH-ERESA, cardiac imaging Department, Barcelona, SPAIN

**Objectives:** Different studies have shown prognostic relevance of pulse wave velocity (PWV) as a cardiovascular risk factor. However, most of them estimated PWV based on average PWV between carotid and femoral arteries, thus excluding the ascending aorta (AAo). Thus, little is known about the impact of AAo aneurysm on PWV.

The aim of the present study was to assess the pattern of PWV in the ascending and descending aorta in a bicuspid aortic valve (BAV) population compared to a healthy control cohort using 4D flow CMR sequences.

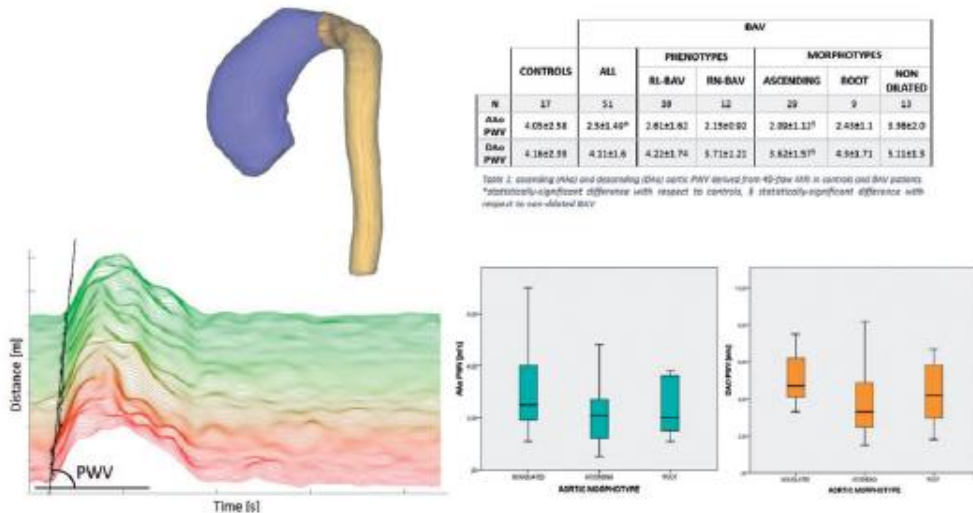
**Methods:** Fifty-one patients with right-to-left (RL) and right-to-non coronary (RN) BAV phenotype, AAo and root diameters < 46mm and no severe valvular disease were recruited. Seventeen matched healthy volunteers were studied. CMR studies were performed on a GE 1.5T Signa scanner. The protocol included a 4D phase-contrast CMR acquisition with retrospective ECG-gating during free-breathing (PCVPR).

3D models of the aorta were reconstructed. The centerline was computed and at least 100 planes were identified between STJ and abdominal aorta. For each plane, time-resolved average velocity magnitude were computed and the foot of the wave was identified. The aorta was divided in AAo and descending (DAo) aorta. For each region, the slope of the best fit line relating distance and travelling time was extracted.

**Results:** Fusion phenotype was RL in 39 and RN in 12 patients. AAo morphology was non-dilated in 13, root in 9 and ascending in 29 patients. A z-score > 2 cut-off defined aortic dilation.

Compared to controls, BAV patients presented a significantly lower PWV in the AAo but not in the DAo. Moreover, patients with AAo dilation showed lower AAo and DAo PWV when compared to the non-dilated BAV. AAo and DAo PWV correlated with maximum AAo diameter (both  $P = 0.008$ ). There were not statistically significant differences in PWV for valve phenotype.

**Conclusion:** PWV is reduced in BAV patients with higher differences in patients with AAo dilation. These findings support the concept that greater aortic diameter is likely to offset effects of aortic wall stiffening. Aortic PWV constitutes an interesting risk factor of aortic dilation in BAV population.



Abstract 112 Figure.



**113. MULTIVARIATE DETERMINANTS OF AORTIC DILATATION ASSESSED BY 4D FLOW CMR IN BICUSPID AORTIC VALVE DISEASE**

L DUX-SANTOY<sup>1</sup>, A GUALA<sup>1</sup>, R KALE<sup>1</sup>, G TEIXIDO-TURA<sup>1</sup>, F VALENTE<sup>1</sup>, G MALDONADO<sup>2</sup>, M HUGUET<sup>2</sup>, D GARCIA-DORADO<sup>1</sup>, A EVANGELISTA<sup>1</sup>, J RODRIGUEZ-PALOMARES<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitari Val d'Hebron, Department of Cardiology, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, SPAIN; <sup>2</sup>Clinica del Pilar-Sant Jordi, CETIR-ERESA, Cardiac Imaging Department, Barcelona, SPAIN

**Objectives:** Ascending aorta (AAo) dilation may be partially caused by altered flow patterns associated with bicuspid aortic valve (BAV). The dilation morphotype (root or ascending) varies among BAV phenotypes. Previous studies emphasized differences in flow variables between BAV phenotypes, with little or no correlation with the dilation morphotype. Using 4D flow MRI, we aimed to identify determinants of root or ascending dilation in BAV patients.

**Methods:** One hundred and one BAV patients (mean age 48, 63.4% men) with no severe valvular disease and aortic diameters under 45 mm were enrolled. All subjects underwent 4D Flow MRI with retrospective cardiac gating at 1.5 T. Peak velocity magnitude, jet angle, normalized flow displacement, in-plane rotational flow (IRF), systolic flow reversal ratio (SFRR) and wall shear stress (WSS) were evaluated at proximal, mid and distal AAo. BAV aortopathy was classified as non-dilated, ascending morphotype and root morphotype, with a cut-off for aortic dilation of z-score > 2 standard error of estimate. Univariate determinants of aortic dilatation were obtained and entered into multivariate model if P < 0.10. Multivariate linear regression analyses with a forward selection procedure were used to identify independent determinants of aortic dilation. ROC curves were performed to assess the relationship between variables obtained in the multivariate analysis and aortic morphotype.

**Results:** Fusion phenotype was right-left (RL-BAV) in 76 patients, and right-non coronary (RN-BAV) in 23. Dilation morphotype was non-dilated in 24 patients, root in 11 and ascending in 66. Significant univariate and multivariate determinants of aortic dilatation are summarized in the Table. On univariate analyses, BAV phenotype, displacement and circumferential WSS presented the highest odds ratios. On multivariate analysis, sex (male), proximal velocity magnitude and axial WSS were related to the presence of root-morphotype (AUC 0.91, P < 0.001), while RN-BAV, IRF in the distal aorta, and SFRR and circumferential WSS in mid aorta were related to the presence of ascending morphotype (AUC 0.81, P < 0.001) (see Figure).

**Conclusion:** Root and ascending dilation morphotypes are related to different altered flow parameters in BAV. Further longitudinal studies will permit to validate the influence of these parameters on the concurrence of aortic dilatation.

	Univariate predictors of aortic dilation		Multivariate predictors of aortic dilation				
	Odds Ratio	P-value	Root morphotype		Ascending morphotype		
			Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value	
<b>BAV phenotype</b>	3.23	0.02			1.33	0.008	
<b>Sex (Male)</b>	1.10	0.02	4.67	0.005			
<b>Prox</b>	<b>Peak velocity</b>	1.02	0.028	1.10	0.043		
	<b>Jet angle</b>	1.05	0.037				
	<b>Displacement</b>	3.56	0.001	1.11	0.021		
	<b>IRF</b>	1.01	0.002				
	<b>WSS<sub>axial</sub></b>	1.20	0.003	7.64	0.008		
	<b>WSS<sub>circumferential</sub></b>	1.65	0.05				
	<b>Jet angle</b>	1.07	0.006				
<b>Mid</b>	<b>Displacement</b>	2.46	0.002				
	<b>IRF</b>	1.01	0.007				
	<b>SFRR (%)</b>	1.20	0.001			1.2	<0.001
	<b>WSS<sub>axial</sub></b>	1.21	0.05				
	<b>WSS<sub>circumferential</sub></b>	2.43	0.02			2.23	0.037
<b>Dist</b>	<b>IRF</b>	1.01	0.026			1.10	0.026
	<b>WSS<sub>axial</sub></b>	1.49	0.05				
	<b>SFRR (%)</b>	1.10	0.005				

Table. Univariate and multivariate predictors of aortic dilatation.

**114. MEASURED EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE IN CMR OF CARDIOMETABOLIC DISEASE PATIENTS AND ITS CORRELATION WITH ARTERIAL STIFFNESS**

S AL-TALABANY<sup>1</sup>, I MORDI<sup>1</sup>, GJ HOUSTON<sup>1</sup>, H COLHOUN<sup>2</sup>, J WEIRMCALL<sup>1</sup>, SZ MATTHEW<sup>1</sup>, D LEVIN<sup>1</sup>, J BELCH<sup>1</sup>, F DOVE<sup>1</sup>, F KHAN<sup>1</sup>, C LANG<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University of Dundee, Dundee, UNITED KINGDOM; <sup>2</sup>University of Edinburgh, Edinburgh, UNITED KINGDOM

**Objectives:** Epicardial adipose tissue (EAT) is an emerging cardio-metabolic risk factor and is thought to be implicated in cardiovascular disease (CVD) including coronary artery disease and left ventricular dysfunction. The underlying pathophysiology of this link is not well understood. It has been suggested that EAT can exert local effects on the coronary arteries and the myocardium through paracrine secretion of pro-inflammatory cytokines. However, EAT is also a metabolically active endocrine organ and could potentially exert harmful effects systemically, particularly affecting endothelial function. Increased arterial stiffness is a strong prognostic indicator and is implicated in both coronary artery disease and in heart failure pathophysiology. In this study, we wished to examine the relationship between EAT and biomarkers of endothelial function with arterial stiffness, measured by pulse wave velocity (PWV) in a cross-sectional study of patients with cardio-metabolic disease and healthy controls.

**Methods:** One hundred and forty five participants (69.9 ± 8.1 years; 61% male) from the SUMMIT project underwent cardiac MR (CMR), and were categorised into one of four groups: (1) type 2 diabetes mellitus (T2DM) with cardiovascular disease (CVD); (2) T2DM without CVD; (3) CVD without T2DM; (4) healthy controls. Measurements were performed on 4 chamber CMR images to define EAT as fat within the visceral pericardium. Arterial stiffness was assessed by carotid-femoral PWV. Blood from participants was analysed with the Olink Proseek Multiplex immunoassay platform and 40 different biomarkers of endothelial function were evaluated.

**Results:** EAT measurements in the 4 groups were (15.9 ± 5.5)cm<sup>2</sup> in T2DM with CVD, (13.6 ± 3.5)cm<sup>2</sup> in T2DM without CVD, (15.1 ± 4.3)cm<sup>2</sup> in CVD without T2DM and (11.8 ± 4.1)cm<sup>2</sup> in healthy controls (P < 0.05). Mean-PWV measurements in the 4 groups were (11.4 ± 3.0)m/sec in T2DM with CVD, (11.1 ± 2.7)m/s in T2DM, (11.1 ± 2.4)m/s in CVD and (9.9 ± 2.4)m/s in healthy controls. In the whole cohort there was a significant correlation between PWV and EAT (r = -0.28, p = 0.002).

**Conclusion:** EAT was independently associated with arterial stiffness with evidence of an inflammatory pathophysiological link. EAT appears to be associated with systemic inflammation and could be a new therapeutic target in cardio-metabolic disease.

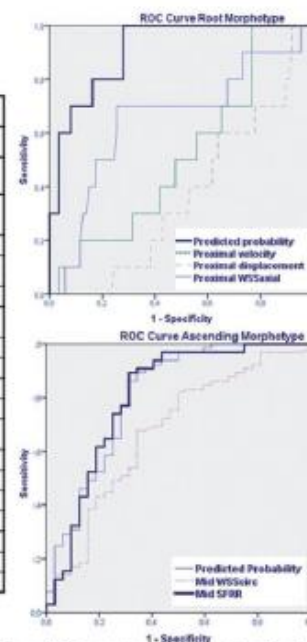


Figure. ROC curves showing determinants of aortic dilatation.

Abstract 113 Figure.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, 2017



**284. IMPACT OF POSTEROMEDIAL PAPILLARY MUSCLE INFARCTION ON MITRAL REGURGITATION AFTER ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION**

G. KLUG<sup>1</sup>, H. J. FEISTRIETZ<sup>1</sup>, S. J. REINSTADLER<sup>1</sup>, M. REINDL<sup>1</sup>, A. MAYR<sup>2</sup>, J. MAIR<sup>1</sup>, S. MÜLLER<sup>1</sup>, W. JASCHKE<sup>2</sup>, B. METZLER<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University Clinic for Internal Medicine III, Cardiology - Medical University Innsbruck, Innsbruck, AUSTRIA; <sup>2</sup>Department of Radiology I - Medical University Innsbruck, Innsbruck, AUSTRIA

**Objectives:** Objectives: There is a growing interest in the role of PMI as a cause of MR after STEMI. However, the results concerning the exact role of PMI location are still conflicting. We hypothesized that infarction of the posteromedial papillary muscle (PMI) as determined by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) might be associated with an increased incidence of mitral valve regurgitation (MR) after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods:** Methods: 242 patients with first STEMI underwent a late-enhancement (LGE-) CMR within a median of 2 (IQR: 2-5) days and echocardiography within 3 (IQR: 2-6) days after primary angioplasty for the index event. PMI was scored based on short axis slices (AL-PMI: anterolateral PMI, PM-PMI: posteromedial PMI, AL/PM-PMI: AL- and PM-PMI).

**Results:** Results: Patients with PM-PMI had significantly higher odds (OR: 2.62, p < 0.01) for the occurrence of MR than patients with no-PMI, AL-PMI or AL/PM-PMI. Furthermore, advanced a.g., non-anterior infarct location and longer pain-to-balloon time were identified as risk factors for the occurrence of MR. Based on this results we established a new score for the risk estimation for MR after STEMI. This score successfully identifies a high risk for MR after STEMI (Chi-square: 30.1, p < 0.001).

**Conclusion:** Conclusion: PM-PMI as determined by CMR significantly increases the odds for MR after STEMI. Our data, together with the established score, might help to identify patients at high risk for MR after STEMI and improve our understanding of the dynamic nature of functional MR.

**285. CORRELATION OF CARDIAC BIOMARKERS WITH FLOW CHARACTERISTICS ASSESSED BY 4D FLOW MRI IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS**

A. GÖTSCHY<sup>1</sup>, C. Binter<sup>2</sup>, R. Manika<sup>1</sup>, S. Kozierka<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, SWITZERLAND; <sup>2</sup>Institute for Biomedical Engineering, University and ETH Zurich, Zurich, SWITZERLAND

**Objectives:** Aortic stenosis (AS) is the most prevalent valvular heart disease. Various flow characteristics, derived from 4D Flow MRI, have been used to investigate the hemodynamic effects of AS. However, the predictive value of those flow parameter is still unknown. Therefore, we investigated the correlation between multiple flow parameter and cardiac biomarkers which are known to provide prognostic information on the progression and outcome of AS.

**Methods:** 41 patients with AS were prospectively recruited. All subjects underwent 4D Flow MRI on a clinical 3T system using a 4D Bayesian MultiPoint PC-MRI sequence with 8-fold k-t PCA acceleration and three velocity encoding steps in each direction. For analysis, peak systolic Turbulent Kinetic Energy (TKE) (TKEpeak) and the systolic TKE, normalized for stroke volume (normTKEsys) are reported. In addition, the peak velocity, the angle of the flow jet in relation to the direction of the vessel and the normalized flow displacement were assessed. NT-proBNP, corrected for renal function and indexed for the age- and gender-specific reference value was measured in all patients. In 33 patients, hs-TroponinT was additionally available.

**Results:** 22 patients had a severe AS and 19 had mild/moderate AS. Indexed NT-proBNP was significantly correlated with TKEpeak ( $r = 0.323$ ,  $p < 0.05$ ), normTKEsys ( $r = 0.325$ ,  $p < 0.05$ ) and peak velocity ( $r = 0.439$ ,  $p < 0.01$ ), while no significant correlation with the jet angle or flow displacement could be found. Hs-TroponinT was not correlated with any flow parameter derived from 4D Flow MRI.

**Conclusion:** The correlation of NT-proBNP with TKE and peak velocity implies that these parameter may also exhibit prognostic information for AS patients. While peak velocity can also be determined by echocardiography, TKE is only assessable by 4D Flow MRI. Therefore, our results warrant future longitudinal studies to identify potential prognostic information of the energy loss due to turbulent flow for patient outcome. Isolated flow characteristics like the jet angle and flow displacement were not correlated with NT-proBNP. In summary, the correlation of TKE and peak velocity derived from 4D Flow MRI with NT-proBNP implies that TKE may provide information on the hemodynamic burden of AS beyond echocardiographic evaluation.

**286. ASSESSMENT OF MITRAL REGURGITATION BY CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE (CMR) IMAGING AND ITS ASSOCIATED LONG-TERM OUTCOMES IN THE TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION (TAVI) POPULATION**

P. G. CHEW<sup>1</sup>, L. E. DOBSON<sup>1</sup>, P. GARG<sup>1</sup>, S. ONCIULI<sup>1</sup>, T. A. MUSA<sup>1</sup>, A. UDDIN<sup>1</sup>, T. A. FAIRBAIRN<sup>1</sup>, P. P. SWOBODA<sup>1</sup>, J. R. FOLEY<sup>1</sup>, G. J. FENT<sup>1</sup>, S. PLEIN<sup>1</sup>, J. P. GREENWOOD<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine (LICAMM), University of Leeds, Leeds, UNITED KINGDOM

	Non-significant MR (n=43)	Significant MR (n=43)	P value
LV Mass (g)	177.5±31	149±32.9	0.007
LVEDV (ml)	176±44.2	182±45.3	0.33
LVESV (ml)	84.5±41.6	82.1±33.3	0.59
LVEF (%)	52.5±13.3	56.3±11	0.14
RVEDV (ml)	143.3±32.9	143.5±36.8	0.77
RVEF (%)	52.4±10.7	54.1±10	0.46

Table 1. Baseline CMR characteristics in 'Non-significant' and 'Significant' MR groups. Mean±SD.

	'Improvers' (n=32)	'Non-improvers' (n=53)	P value
Change in LV Mass (g)	-25.7±17.2	-29.7±10.5	0.60
Change in LVEDV (ml)	-7.80±27.6	-15.4±32.5	0.76
Change in LVESV (ml)	-2.42±20.9	-22.2±31.2	0.38
Change in LVEF (%)	-9.47±6.87	2.67±8.87	0.20
Change in RVEDV (ml)	2.84±23.6	4.3±27.66	0.26
Change in RVEF (%)	1.97±8.38	0.78±9.29	0.56

Table 2. Cardiac reverse remodeling parameters in 'Improvers' and 'Non-improvers'

Abstract 286 Figure.

**Objectives:** Background: Mitral regurgitation (MR) is common in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis, however, its impact on outcome is debated. Furthermore, in a TAVI population, quantitative assessment of MR by Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) imaging has never been studied, despite its objectiveness, reproducibility and high accuracy. Aim: To assess the impact of MR on patient outcome and to identify determinants for improvement of MR in the TAVI population by using CMR.

**Methods:** 85 patients undergoing TAVI between 2009-2015 with CMR pre- and 6m post-TAVI were analysed. Patients with permanent pacemakers, defibrillators and severe aortic regurgitation were excluded. The scan protocol included: Left ventricular (LV)/right ventricular (RV) volumes, aortic valve cines and flow, and late gadolinium enhancement (LGE). Patients were dichotomised according to CMR severity of MR fraction at baseline ('non-significant' (<25%) versus 'significant' (>25%)) and were followed up for a mean duration of 4 years. MR regurgitation fraction was quantified using the equation: [(LV stroke volume - aortic stroke volume)/LV stroke volume]\*100.

**Results:** The 'significant MR group' (n=43) had similar LV/RV size and function but had greater LV mass at baseline (Table 1). In those with significant MR at baseline, 77% had a significant reduction in MR, moving them into the 'non-significant' category at 6m, and as a group overall there was a reduction in MR fraction from 34% to 17% at 6m (p<0.001). Baseline LGE presence was associated with improvement in MR 6m post-TAVI (p=0.010). Improvement in MR however was not associated with more favourable cardiac reverse remodelling compared with the 'non-improvers' (Table 2). Significant MR at baseline was not associated with increased mortality at long term follow up (significant MR 12.5% vs. non-significant 13.9%; p=0.78).

**Conclusion:** MR is common in patients undergoing TAVI and improves in the majority post-procedure. Baseline LGE presence was associated with improvement in MR following TAVI. Baseline MR severity was not associated with long term mortality.

**287. QUANTIFICATION OF 4D FLOW HEMODYNAMICS PARAMETERS IN BAV PATIENTS**

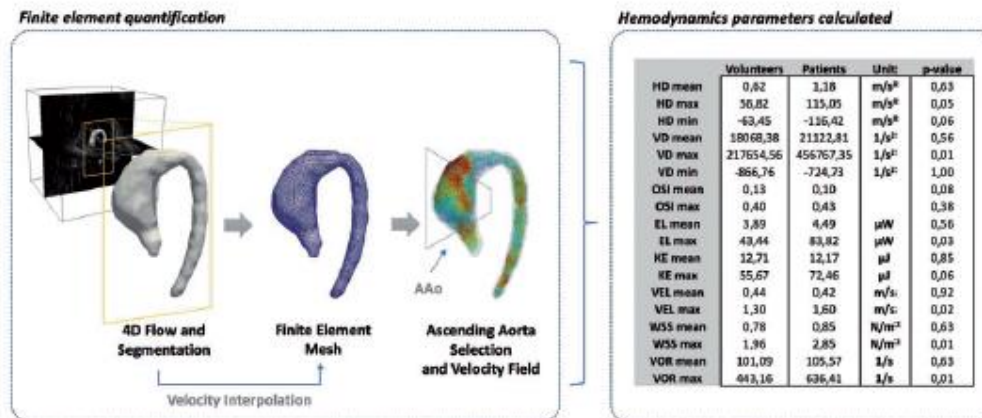
J. SOTELLO<sup>1,2</sup>, L. DUX-SANTOY<sup>3</sup>, A. GUALA<sup>3</sup>, J. RODRÍGUEZ-PALOMARES<sup>3</sup>, A. EVANGELISTA<sup>3</sup>, D. HURTADO<sup>4</sup>, S. URIBE<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Imaging Center, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, CHILE; <sup>2</sup>Department of Electrical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, CHILE; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), UAB, Barcelona, SPAIN; <sup>4</sup>Department of Structural and Geotechnical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, CHILE; <sup>5</sup>Department of Radiology, Schools of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, CHILE

**Objectives:** We propose a single methodology to analyze the ascending aorta (AAo) of patients with bicuspid aortic valve (BAV) and volunteers, based on finite-element analysis to obtain several 3D quantitative maps of wall shear stress (WSS), oscillatory shear index (OSI), vorticity (VOR), helicity density (HD), viscous dissipation (VD), energy loss (EL) and kinetic energy (KE) from a single 4D-flow data set.

**Methods:** We developed a finite-element method obtain 3D-maps of different hemodynamic parameters from the velocity field obtained by 4D flow MRI (Figure 1). A total of 10 healthy volunteer (age 50 ± 15.2) and 10 patients with BAV (age 41.8 ± 9) were included in the study. The 4D-flow data was acquired at Hospital Universitario Vall d'Hebron in a 1.5T GE-MR, with an isotropic voxel resolution of 2.5mm and 36.5 ± 4.5 cardiac phases in volunteers and patients. We analyze the mean, maximum and minimum values of different hemodynamic parameters to found differences between the AAo of volunteer and patient data. As statistical analysis we performed a Wilcoxon signed rank test for each parameter between volunteer and patients.

Figure 1: Steps of the 3D finite element quantification process (Left). In the table (right) we show the average values obtained for each group. HD = Helicity Density, VD = Viscous Dissipation, OSI = Oscillatory Shear Index, EL = Energy Loss, KE = Kinetic Energy, VEL =



Abstract 287 Figure.

– Velocity Magnitude, WSS – Wall Shear Stress, VOR – Vorticity Magnitude. Max – maximum, min – minimum.  
**Results:** Average values obtained for both patients and volunteers are reported in Figure 1 along with the corresponding Wilcoxon signed rank test p-value. The statistical analysis revealed significant differences for the following variables: helicity density maximum, viscous dissipation maximum, energy loss maximum, velocity maximum, WSS magnitude maximum and vorticity maximum.  
**Conclusion:** From a single 4D-flow data, this finite element method allows the quantification of several cardiovascular hemodynamic parameters that can be used to identify regional disease characteristics. BAV patients presented altered maximum values of several hemodynamics parameters.

**288. CORONARY ATHEROSCLEROSIS T1-WEIGHTED CHARACTERIZATION (CATCH): VALIDATION OF THE ACCURACY OF THE TECHNIQUE IN IDENTIFYING INTRAPLAQUE HEMORRHAGE BY EX-VIVO PLAQUE SPECIMENS**

W. LIU<sup>1</sup>, Y.N DU<sup>1</sup>, Z.J WANG<sup>1</sup>, Y.B XIE<sup>2</sup>, Z.Y FAN<sup>2</sup>, Y. LIU<sup>1</sup>, X.M BI<sup>4</sup>, J. AN<sup>5</sup>, G. LAUB<sup>6</sup>, W. YU<sup>1</sup>, D.B LI<sup>2</sup>, D. BLI<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Anzhen Hospital-Department of Radiology; Beijing, CHINA; <sup>2</sup>Codan-Sinai Medical Center/Biomedical Imaging Research Institute, Los Angeles, USA; <sup>3</sup>University of California- Departments of Medicine and Bioengineering, Los Angeles, USA; <sup>4</sup>Siemens Healthcare-MR R&D, Los Angeles, USA; <sup>5</sup>Siemens Healthcare- MR Collaborations NE Asia, Beijing, CHINA

**Objectives:** This study sought to investigate whether the native high intensity signals (HISs) detected by coronary atherosclerosis T1-weighted characterization (CATCH) indicate the presence of intraplaque hemorrhage (IPH) by comparing with ex-vivo imaging of carotid and coronary plaque specimens.

**Methods:** Seven patients scheduled to undergo carotid endarterectomy (CEA) and six patients underwent coronary artery endarterectomy (CE) with coronary artery bypass grafting (CABG) were recruited for the study. Patients of CEA were imaged on a 3.0-T Scanner using axial T1-weighted images (T1WI) within 5 days of the surgical procedure. Carotid and coronary atherosclerotic plaques removed by CEA and CE with CABG respectively were conducted MR study using T1WI and CATCH sequences. In vivo carotid artery MR images and ex vivo plaque images were examined for the presence of IPH by two blinded reviewers independently. The sensitivity, specificity and Kappa Cohen (K) value of T1WI in vivo, T1WI ex vivo and CATCH were calculated with matched histological sections of ex vivo specimens as gold standard. K value among T1WI in vivo, CATCH, T1WI ex vivo in the discrimination of IPH was also computed respectively.  
**Results:** A total of 160 in vivo locations, 228 ex vivo and matching histology locations were included for analysis. While compared with pathology, the sensitivity, specificity and k value were 72.3%, 96.8%, 0.72 for T1WI in vivo, 71.6%, 98.6%, 0.75 for T1WI ex vivo, 92.6%, 96.6%, 0.89 for CATCH respectively (Table 2-4). Moderate agreement was reached among T1WI in vivo, T1WI ex vivo and CATCH on detection of IPH, T1WI in vivo and CATCH (k = 0.69), T1WI ex vivo and CATCH (k = 0.73), T1WI in vivo and T1WI ex vivo (k = 0.82). The basic Clinical Characteristics of study patients and gross locations of IPH are presented in Table 1.  
**Conclusion:** Our preliminary study demonstrates that HISs on CATCH in ex vivo carotid and coronary plaque specimens indicate the presence of IPH with high sensitivity and specificity, as evidenced by the histopathological analysis. The results in this study serve as an indirect proof supporting the potential role of CATCH in accurately detecting coronary IPH.

**289. MEDIUM-TO-LONG TERMS CMR FOLLOW-UP OF A NOVEL SURGICAL PROCEDURE FOR STABILIZING THE AORTIC ROOT AND ASCENDING AORTA IN MARFAN SYNDROME**



Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, December 2016  
doi:10.1093/ehjci/ew242

## MODERATED POSTERS: NEW ADVANCES IN CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE

### P382

#### Three-dimensional wall shear stress assessed by 4D flow CMR in bicuspid aortic valve disease

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>; J.F. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>; R. Kale<sup>1</sup>; G. Maldonado<sup>1</sup>; F. Valente<sup>1</sup>; G. Toledo-Tura<sup>1</sup>; M. Hugue<sup>2</sup>; L. Gallan<sup>1</sup>; L. Gutierrez<sup>1</sup>; T. Gonzalez-Alujas<sup>1</sup>; D. Garcia-Dorado<sup>1</sup>; A. Evangelista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Cardiac Imaging CETIR El Pilar-Sant Jordi, Barcelona, Spain

**Background:** Ascending aorta (AAo) aneurysms may be partially caused by altered flow patterns associated with bicuspid aortic valve (BAV). Wall shear stress (WSS) has been hypothesized as an important biomarker for aortic dilatation. Thus, specific WSS patterns could potentially explain the development of a certain phenotype in BAV patients. The aim of our study was to analyze differences in WSS patterns using 3D maps according to the BAV morphotype.

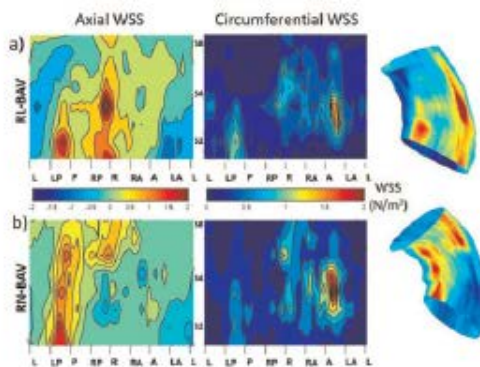
**Methods:** Eighty-six BAV patients with no severe valvular disease and aortic diameters under 50 mm were enrolled. Fusion phenotype was right-left (RL-BAV) in 65 patients, and right-non coronary (RN-BAV) in 21. All subjects underwent 4D Flow MRI with retrospective cardiac gating at 1.5 T. Eight double-oblique analysis planes were equally distributed in the AAo between the sinotubular junction and the origin of the brachiocephalic trunk. Peak-systolic WSS was calculated in each plane. 3D WSS maps were estimated by longitudinally interpolating these WSS values. Peak velocity, flow eccentricity and rotational flow were evaluated in three slices located at proximal, mid and distal AAo. Calculations were performed using custom Matlab software.

**Results:** Table 1 summarizes differences between RL-BAV and RN-BAV in peak velocity, eccentricity and rotational flow at different aortic levels. RN-BAV had higher peak velocities and rotational flow. Different BAV phenotypes presented different out-flow jet direction that correlated with the distribution of WSS within the aortic wall. Thus, RN-BAV patients presented a maximum WSS from proximal left posterior-to-distal right aortic wall (figure 1b) while the maximum WSS was from left posterior-to-right anterior at proximal-medial levels in RL-BAV patients (figure 1a).

**Conclusion:** Maximum AAo-WSS region varies according to the BAV morphotype. 3D WSS maps can precisely illustrate these surface variations in WSS and can be a useful tool to better understand the pathophysiology of aortic dilatation in these patients.

		Vmax	Jet Angle (°)	Normalized Displacement	Circulation (cm <sup>2</sup> /s)
Proximal AAo	RL-BAV	127.8±27.1	22.2±10.8	0.152±0.068	124.0±109.9
	RN-BAV	146.4±24.3	26.4±11.3	0.136±0.077	212.2±125.3
Mid AAo	RL-BAV	118.5±28.2	22.4±11.8	0.109±0.073	183.0±149.5
	RN-BAV	124.5±28.1	28.5±12.1	0.112±0.061	241.3±197.0
Distal AAo	RL-BAV	104.3±28.0	25.6±9.1	0.092±0.034	85.9±95.8
	RN-BAV	109.0±29.9	22.4±9.2	0.099±0.034	191.1±170.7

Mean±SD values at three locations (proximal, mid, distal AAo) for RL and RN fusion patterns of BAV



Abstract P382 Figures.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2016. For permissions please email: Journals.permissions@oup.com.

Downloaded from <https://academic.oup.com/ehjci/advance-article-abstract/doi/10.1093/ehjci/ew242/2962195> by Hospital Vall d'Hebron user on 06 July 2018

### P383

#### Quantitative perfusion and extracellular volume after Kawasaki disease in children: tissue assessment beyond late gadolinium enhancement by cardiac MRI

LGW Grosse-Wortmann; PM. Muthusami; ER. Riesenkampff; D.Y. Yim; RVDG Van Der Geest; MS. Seed; S.Y. Yoo  
Hospital for Sick Children, Division of Cardiology, Toronto, Canada

**Background:** Coronary artery (CA) aneurysms are common after the acute phase of Kawasaki disease (KD). In addition, intramural microangiopathy and interstitial fibrosis occur in chronic KD, even in patients with macroscopically normal coronary arteries (CA). Cardiac magnetic resonance (CMR) derived myocardial perfusion reserve index (MPRI) and extracellular volume fraction (ECV) are suitable to quantify myocardial blood flow and fibrotic remodeling.

**Purpose:** The aims of this study were: 1) to measure ECV and MPRI in KD, 2) to determine whether ECV and MPRI vary according to severity of residual CA lesions, and 3) to assess whether there is a correlation between segmental myocardial blood flow and diffuse myocardial fibrosis.

#### Methods

This retrospective study included patients with a history of KD, who had CMR including first-pass myocardial perfusion imaging at rest and pharmacological stress with adenosine as well as assessment of ECV. From the perfusion images, MPRI was calculated semiquantitatively using relative uptake (RU) and quantitatively using myocardial blood flow (MBF) according to the AHA 17-segment model. ECV was calculated from pre- and post-contrast T1 times using the MOLLI approach. CA involvement was classified as mild or severe. ECV in patients was compared to those in normal controls.

**Results:** 19 patients (13 male, mean age 11.4 ± 4.2 years) were analyzed. The MPRI/RU of the entire cohort was significantly less than a historical healthy pediatric cohort (1.51 ± 0.78 vs. 2.63 ± 0.96, p < 0.0001), with no significant difference between segments supplied by severely diseased CAs vs. those perfused by mildly diseased CAs. The mean ECV of the KD cohort was significantly higher than in controls (24.4 ± 4.51 % vs. 23.0 ± 2.66 %, p = 0.0005). The difference in segmental ECV between controls and patients persisted after segments with LGE were excluded (23.0 vs. 23.5, p = 0.01). Within the KD group, ECV was greatest in segments with LGE, intermediate in segments neighboring LGE segments, and lowest in segments remote from LGE segments (ECV 30.3 ± 5.7 %, 26.2 ± 3.54 % and 22.6 ± 5.5 % respectively, p < 0.0001). ECV in territories supplied by severely diseased CAs was higher than in mildly diseased territories (26.53 ± 4.18 % vs. 23.69 ± 4.09 %, p = 0.05). There was a weak negative correlation between segmental MBF flow and ECV (Pearson's r = -0.21, p = 0.01).

**Conclusion:** This is the first study to measure CMR markers of diffuse myocardial fibrosis and the first to quantify myocardial perfusion and perfusion reserve in KD. Diffuse myocardial fibrosis in survivors after KD extends beyond infarcted tissue. Normal appearing myocardial segments adjacent to infarcted tissue are more involved than those remote from the scar, suggesting a subclinical involvement of these areas. These changes are partly explained by reduced myocardial blood flow to these regions.

### P384

#### Flow patterns and rotational flow as predictors of an ascending aorta dilatation in bicuspid aortic valve

L. Dux-Santoy<sup>1</sup>; J.F. Rodríguez-Palomares<sup>1</sup>; R. Kale<sup>1</sup>; G. Maldonado<sup>1</sup>; F. Valente<sup>1</sup>; G. Toledo-Tura<sup>1</sup>; M. Hugue<sup>2</sup>; L. Gallan<sup>1</sup>; L. Gutierrez<sup>1</sup>; T. Gonzalez-Alujas<sup>1</sup>; D. Garcia-Dorado<sup>1</sup>; A. Evangelista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Cardiac Imaging CETIR El Pilar-Sant Jordi, Barcelona, Spain

**Introduction:** Ascending aorta (AAo) aneurysms may be partially caused by altered flow patterns and wall shear stress. Different AAo dilatation patterns have been described in BAV patients based on valvular fusion phenotypes.

**Purpose:** To investigate the relation between flow profiles and AAo dilatation patterns according to the BAV phenotype.

**Methods:** BAV patients with no severe valvular disease and aortic diameters under 50 mm were enrolled. All subjects underwent a gated 4D Flow MRI with at 1.5 T. Three double-oblique analysis planes were equally distributed in the AAo between the sinotubular junction (STJ) and the origin of the brachiocephalic trunk. Flow patterns were characterized by through-plane (TP) velocity profile and in-plane rotational flow.

**Results:** Eighty-six BAV patients with a right-left (RL-BAV) (n=65) and right-non coronary (RN-BAV) phenotype (n=21) were included. TP velocity and rotational flow are

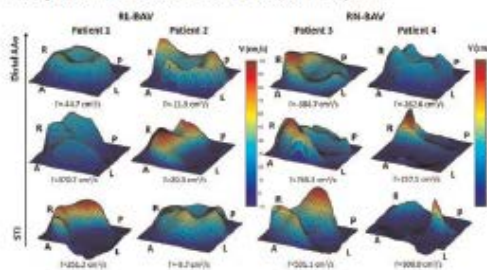


summarized in Table. No significant differences were found between fusion phenotypes and TP velocity values. However, in-plane rotational flow was significantly higher in RN-BAV at all aortic levels. TP velocity was similar for RL-BAV patients, showing a right-anterior outflow jet at STJ and more homogeneous flow profiles in mid and distal AAo (Patients 1 and 2 in Figure). RN-BAV patients showed a higher variability in their TP velocity patterns, but commonly had an outflow jet mainly characterized by two peaks: a predominant posterior peak and a second RA peak with a lower velocity. Also, in RN-BAV TP velocity patterns shifted from posterior segments at proximal AAo to right-to-right anterior segments in mid-distal AAo (Patients 3 and 4 in Figure).

**Conclusions:** Compared to RL-BAV patients, RN-BAV presents more turbulent flow with a predominant posterior outflow jet at the STJ that shifts to right or right-anterior segments in mid and distal AAo. Thus, RN-BAV patients have a higher in-plane rotational flow at all levels of the AAo than RL-BAV patients. These results may explain different AAo dilatation patterns among BAV phenotypes.

		TP velocity (cm/s)	Rotational flow (cm <sup>2</sup> /s)
Proximal AAo	RL-BAV	111.2±25.7	104.0±109.9
	RN-BAV	122.6±23.8	212.2±125.3
Mid AAo	RL-BAV	107.6±27.9	183.0±149.5
	RN-BAV	103.1±20.0	241.3±197.0
Distal AAo	RL-BAV	86.8±22.7	86.9±95.8
	RN-BAV	80.7±24.0	191.1±170.7

TP velocity and rotational flow at three levels of the AAo in BAV patients



Abstract P384 Figure.

**P385**  
**Interpretability of cardiac magnetic resonance in patients with adult congenital heart disease and an implantable electronic device**  
 M. Yadava; M. Nugent; A. Krebsbach; C. Hamilton; C. Broberg  
 Oregon Health & Science University, Portland, United States of America

**Background:** Most guidelines currently consider permanent pacemakers (PPMs) and implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) as absolute contraindications to cardiac magnetic resonance (CMR), although observational studies show patients can be studied safely without compromising device function. Device artifacts, however, can obscure areas of clinical interest and reduce the value of scanning. The purpose of this study was to test the safety and utility of MRI scanning in ACHD patients with PPM/ICDs using a protocol for patient selection and device programming.

**Methods:** Adult congenital heart disease (ACHD) patients with PPMs/ICDs, and a medical indication were referred for CMR. Patients with newly implanted devices (<4 weeks), older devices (<2000), epicardial and abandoned leads, and pacemaker-dependent ICD patients were excluded. All devices were interrogated prior to CMR. Tachycardia detection and therapies were turned off for eligible ICD patients. Devices were re-interrogated immediately after, and at 1-6 week follow-up to assess for stability of device parameters. Images were reviewed for their utility in addressing the clinical question. They were categorized as 'useful' if all aspects of the clinical question could be answered, 'questionable' if device artifact limited interpretation, though some aspects of the clinical question could be answered, and 'unusable' if device artifact precluded any meaningful interpretation.

**Results:** 20 ACHD patients, 15 with PPM and 5 with ICDs, underwent 22 CMR scans. Indications for CMR were assessment of ventricular volumes/function in 19/22 (86.4%), valve function in 10/22 (45.5%), great arteries in 2/22 (9.1%) and other 6/22 (27.3%). There were no safety concerns or clinically significant changes in device variables. All 4 scans with right-sided devices were deemed 'useful'. Among patients with left-sided PPMs 10/13 (76.9%) scans were 'useful' and 3/13 (23.0%) were 'questionable'. For left-sided ICDs, 1/5 (20%) were 'useful', 2/5 (40%) were 'questionable' and 2/5 (40%) were 'unusable'.

**Conclusions:** CMR can be conducted safely in ACHD patients with PPM/ICDs when done in a protocolized manner. PPMs create minimal artifact that do not compromise image interpretation significantly. Image deterioration is common from left-sided ICDs, however, 60% of these scans yielded at least some clinically relevant information.

	Left-sided PPM	Left-sided ICD	Right-sided
Useful	10/13 (76.9%)	1/5 (20%)	4/4 (100%)
Questionable	3/13 (23%)	2/5 (40%)	0/4 (0%)
Unusable	0/13 (0%)	2/5 (40%)	0/4 (0%)

**P386**  
**Is stress cardiovascular magnetic resonance really useful to detect ischemia and predict events in patients with different cardiovascular risk profile?**

PM. Azcarate Agüero<sup>1</sup>; A. Esteban Fernandez<sup>2</sup>; J. Barba Costas<sup>2</sup>; G. Bastantia Nieman<sup>2</sup>; I. Coma Canella<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital San Pedro, Cardiology, Logroño, Spain; <sup>2</sup>University Clinic of Navarra, Pamplona, Spain

**Objective:** The aim of this study is to evaluate diagnostic and prognostic usefulness of stress cardiovascular magnetic resonance (SCMR) in patients with different cardiovascular risk profiles and to assess if the degree of hypoperfusion is important to guide clinical decisions.

**Methods:** We included patients submitted to a dobutamine SCMR to rule out myocardial ischemia. We evaluated its diagnostic accuracy with likelihood ratios (LR) and its prognostic value with survival curves and a Cox regression model.

**Results:** 295 patients were studied. The positive LR was 3.40 and the negative one 0.47. The maximal usefulness of the test was found in patients without previous ischemic cardiomyopathy (positive LR 4.85), patients with atypical chest pain (positive LR 8.56), patients with low or intermediate cardiovascular risk (positive LR 3.87) and in those with moderate or severe hypoperfusion (positive LR 8.63). Sixty cardiovascular major events were registered, and a better survival was found in patients with a negative result (p=0.001) or mild hypoperfusion (p=0.038). In the multivariate analysis, a moderate or severe hypoperfusion increased cardiovascular event probability (HR=2.2; IC 95% 1.26-3.92), with no differences between a mild positive and a negative result (HR=0.93; IC 95% 0.38-2.28).

**Conclusions:** SCMR is especially useful in patients with low or intermediate cardiovascular risk, patients with atypical chest pain, patients without previous ischemic cardiomyopathy and those with moderate or severe hypoperfusion. Hypoperfusion degree is the main issue to guide clinical decisions.

EVENT FREE SURVIVAL AND SCMR RESULTS

Time (years)	Event free survival		
	Global	Negative SCMR	Positive SCMR
1	90.8 [86.9; 93.6]	93.0 [88.5; 95.8]	86.1 [77.2; 91.7]
2	84.7 [79.9; 88.5]	88.6 [83.2; 92.3]	76.4 [66.3; 83.9]
3	77.1 [70.8; 82.2]	79.8 [71.8; 87.7]	70.9 [59.4; 79.8]
4	63.4 [58.5; 76.4]	75.1 [60.4; 82.3]	59.7 [43.6; 72.6]

SCMR stress cardiovascular magnetic resonance

**P387**  
**Normal values left atrial strain using cardiovascular magnetic resonance feature tracking**

R. Hhojar<sup>1</sup>; C. Fernandez-Gollin<sup>1</sup>; A. Gonzalez-Gomez<sup>1</sup>; A. Esteban<sup>2</sup>; M. Plaza Martin<sup>1</sup>; MA. Fernandez-Mendez<sup>1</sup>; A. Garcia Martin<sup>1</sup>; E. Casas<sup>1</sup>; D. Del Val<sup>1</sup>; S. Ruiz<sup>1</sup>; A. Mejias<sup>1</sup>; J.L. Moya<sup>1</sup>; J.J. Jimenez Nacher<sup>1</sup>; J.L. Zamorano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Cardiology, Madrid, Spain; <sup>2</sup>University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Radiology, Madrid, Spain

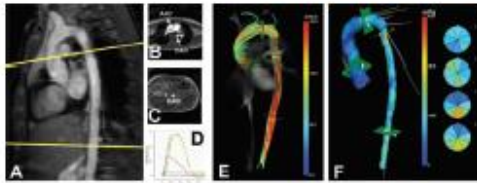
**Background:** Left atrium (LA) size is a marker of left ventricular diastolic dysfunction and is predictive of adverse cardiovascular outcomes. The importance of LA deformation assessment is increasingly recognized and can be assessed with echocardiographic speckle tracking. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking (CMR-FT) has recently been introduced for the quantification of LA deformation. Normal ranges of LA strains are needed to implement their use in clinical practice. Our aim was to provide reference values for LA longitudinal and radial deformation from 2 Dimensional CMR-FT and to test the reproducibility in a population of control subjects.

**Methods:** 70 healthy subjects underwent assessment of LA function by CMR-FT. CMR-FT was applied to standard 2, 3 and 4-chamber views of vector-field ECG gated CMR cine SSFP sequences (Canada). Longitudinal strain (ALS), longitudinal displacement (ALD), radial strain (ARS) and radial displacement (ARD) of the LA were analysed in all subjects. The intra- and inter-observer variability was assessed in 20 randomly selected subjects.

**Results:** 58% of the subjects were men with a mean age of 50±17 years. All subjects have normal LA volumes (44±13 ml/m<sup>2</sup>). Table 1 shows normal values for atrial longitudinal strain (ALS), longitudinal displacement (ALD) and atrial radial strain (ARS) and radial displacement (ARD). LA deformation parameters were not significantly different between men and women (p>0.05 for all). ALS or ARS did not show significant impairment with age (p>0.05). Intra- and inter-observer agreements for ALS and ARS values across the whole cohort were high. Similarly, the intra- and inter-observer coefficients of variation (CoV) for values were low (table).



Altered wall compliance and WSS may in part explain the long term sequela in patients after CoA repair.



Pulse Wave Velocity assessment by 2 PC MRI acquisitions perpendicular to Aorta (A), resulting in flow velocity-time curves (D) at Ascending Aorta (AAO) (B), proximal and distal Descending Aorta (DAO) (B+C). E represents streamline visualization of 4D flow of aorta in a patient with repaired coarctation. F represents 3D wall shear stress.

ORAL AB AGORA | ORAL AB AGORA | ORAL AB AGORA | Friday May 13 | 16:10–16:55

**1636**  
**Three-dimensional wall shear stress assessed by 4Dflow CMR in bicuspid aortic valve disease**

Lydia Dux-Santoy<sup>1</sup>; Raquel Kalif<sup>2</sup>; Gisela Tejero-Turs<sup>1</sup>; Giuliana Maidonado<sup>1</sup>; Marina Huguet<sup>3</sup>; David Garcia Dorado<sup>3</sup>; Artur Evangelista<sup>3</sup>; Jose Rodriguez Palomares<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain;  
<sup>2</sup>CETR-Filigr-Sant Jordi Clinic, Barcelona, Spain

**Background:** Ascending aorta (AAo) aneurysms may be partially caused by altered flow patterns associated with bicuspid aortic valve (BAV). Wall shear stress (WSS) has been hypothesized as an important biomarker for aortic dilatation. Thus, specific WSS patterns could potentially explain the development of a certain phenotype in BAV patients. The aim of our study was to analyze differences in WSS patterns using 3D maps according to the BAV morphology.

**Methods:** Eighty-six BAV patients with no severe valvular disease and aortic diameters under 50 mm were enrolled. Fusion phenotype was right-left (RL-BAV) in 65 patients, and right-non-coronary (RN-BAV) in 21. All subjects underwent 4DFlow MRI with retrospective cardiac gating at 1.5 T. Eight double-oblique analysis planes were equally distributed in the AAo between the sinotubular junction and the origin of the brachiocephalic trunk. Peak-systolic WSS was calculated in each plane, as described by Staider et al. 3D WSS maps were estimated by longitudinally interpolating these WSS values. Peak velocity, flow eccentricity and rotational flow were evaluated in three slices located at proximal (S2), mid (S4) and distal (S8). Calculations were performed using custom Matlab software.

**Results:** Table 1 summarizes differences between RL-BAV and RN-BAV in peak velocity, eccentricity and rotational flow at different aortic levels. RN-BAV had higher peak velocities and rotational flow. Different BAV phenotypes presented different outflow jet direction that correlated with the distribution of WSS within the aortic wall. Thus, RN-BAV patients presented a maximum WSS from proximal left posterior to distal right aortic wall (Figure 1b) while the maximum WSS was from left posterior to right anterior at proximal-medial levels in RL-BAV patients (Figure 1a).

	Peak velocity [m/s]	Jet Angle [°]	Normalized Displacement	Rotational Flow [cm <sup>2</sup> /s]
<b>32</b>	RL-BAV 177.8 ± 37.1	22.3 ± 10.8	0.152 ± 0.058	134.0 ± 109.9
	RN-BAV 146.4 ± 24.3	26.4 ± 11.3	0.135 ± 0.077	212.2 ± 125.3
<b>54</b>	RL-BAV 110.5 ± 28.2	22.4 ± 11.8	0.109 ± 0.073	183.0 ± 149.3
	RN-BAV 124.5 ± 28.1	28.5 ± 12.1	0.112 ± 0.061	241.3 ± 197.0
<b>58</b>	RL-BAV 104.3 ± 28.0	25.6 ± 9.1	0.052 ± 0.034	85.9 ± 95.8
	RN-BAV 109.0 ± 29.9	22.4 ± 9.2	0.059 ± 0.034	192.1 ± 170.7

Table 1. Mean ± SD values at three locations (S2, S4, S8) for RL and RN fusion patterns of BAV

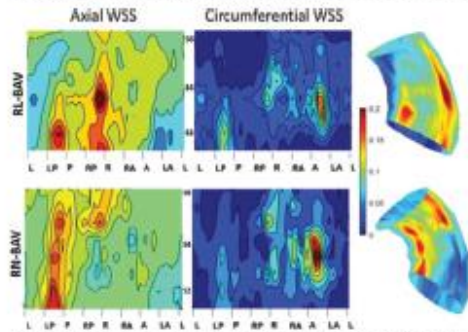


Figure 1. Axial and circumferential peak-systolic WSS maps of typical RL and RN BAV patients

**Conclusion:** Maximum AAo-WSS region varies according to the BAV morphology. 3D WSS maps can precisely illustrate these surface variations in WSS and can be a useful tool to better understand the pathophysiology of aortic dilatation in these patients.

ORAL AB AGORA | ORAL AB AGORA | ORAL AB AGORA | Saturday May 14 | 10:25–11:10

**1464**  
**Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis – The Convergence of Two Aging Processes**

João L. Cavalcanti; Shashank Rijal; John T. Schindler; Thomas G. Gleason; Jon S. Lee; Erik B. Scheibel  
University of Pittsburgh School of Medicine/UPMC

**Background:** Senile cardiac amyloidosis (SCA), once thought to be a rare disease, has been commonly diagnosed with Cardiac MRI (CMR). Recent autopsy series in octogenarians with severe aortic stenosis who received transcatheter aortic valve replacement reported prevalence up to 30%.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of SCA detected by CMR in patients with confirmed moderately-severe symptomatic aortic stenosis (AS) and its association with clinical outcomes.

**Methods:** 95 consecutive AS patients (86% with severe AS) who underwent CMR study (1.5T Siemens Magnetom Espree) and echocardiogram within 15 days (median 6 days, IQR:0-15) were included in the analysis. Society of Thoracic Surgery predicted risk of mortality (STS-PROM) was calculated for each patient using over 40 clinical parameters. SCA was identified when characteristic pattern involving either subendocardial or diffuse myocardial LGE was observed. Cox-proportional hazards model performed after adjusting for potential confounders to evaluate the independent prognostic role of AS + SCA.

**Results:** A total of 9 patients (9 males, 8%) had AS + SCA (10% prevalence). Clinical, imaging and outcomes are listed in Table 1. Patients with AS + SCA were older than those with only AS (87 ± 5 vs. 68 ± 5 years, p < 0.0001) and had higher STS-PROM (6.8 ± 4.2 vs. 3.3 ± 3.2%, p = 0.003). Over median follow-up of 10 months (IQR: 3-19 months), there were 28 deaths (30%) and 39 AVRs (31 surgical and 8 transcatheter). There was no difference in the percentage of AVR performed in AS + SCA vs. isolated AS (33% vs. 42%, p = 0.73). Despite adjustment for AVR (HR = 0.51, 95% CI 0.22-1.18, p = 0.11) and STS-PROM (HR = 1.16, 95% CI 1.07-1.25, p < 0.0001), presence of AS + SCA was an independent predictor of all-cause mortality (HR = 4.02, 95% CI = 1.3-12.7, p = 0.02).

**Conclusion:** SCA is not uncommon in octogenarians presenting with symptomatic severe AS. One year all-cause mortality in AS + SCA patients was 3 times higher than in patients with isolated severe AS (Figure 1). Whether this risk can be modulated by additional therapies, beyond AVR, requires future studies.

Table 1. Clinical, Imaging Characteristics and Outcomes of Patients with AS + SCA

	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female
Age/Gender	82/M	88/M	88/F	85/M	87/M	81/M	88/M	85/M
ASo	AVS	AVS	AVS	AVS	AVS	AVS	S, N2S	AVS
Low Voltage Criteria	No	No	No	No	No	No	No	No
<b>ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS</b>								
Interleaflet Wall Thickness	2.0/1.9	1.7/1.5	1.7/1.4	1.8/1.5	1.8/1.5	1.9/1.5	1.6/1.6	1.6/1.6
Aortic Valve Area (cm <sup>2</sup> )	0.1	0.7	0.4	0.3	0.4	0.8	0.6	1.1
Aortic AV Gradient (mmHg)	18	31	35	33	30	47	37	31
<b>CMR FINDINGS</b>								
WFF (%)	21	41	35	55	35	67	18	49
LV End-Diastolic Volume Index	30	64	60	60	64	47	95	88
LV Mass Index (g/m <sup>2</sup> )	32	30	30	31	32	73	64	39
<b>OUTCOMES</b>								
Aortic Valve Replacement	No	No	AVR	No	AVR	No	No	AVR
Status	Dead	Dead	Dead	Alive	Alive	Dead	Alive	Dead
Survival after AVR (months)	1	2	3	6	8	8	3	2

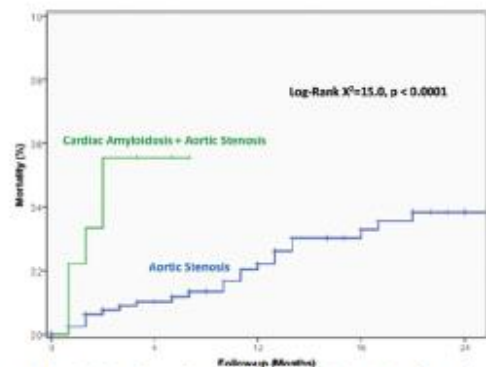


Figure 1. Kaplan-Meier Curves Comparing All-Cause Mortality in AS vs. AS + SCA Patients

Rev Esp Cardiol. 2016;69 Supl 1:359

## REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

### 5019-6 - PATRONES DE FLUJO DETERMINADOS MEDIANTE 4D FLOW CRM COMO PREDICTORES DE DILATACIÓN AÓRTICA EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

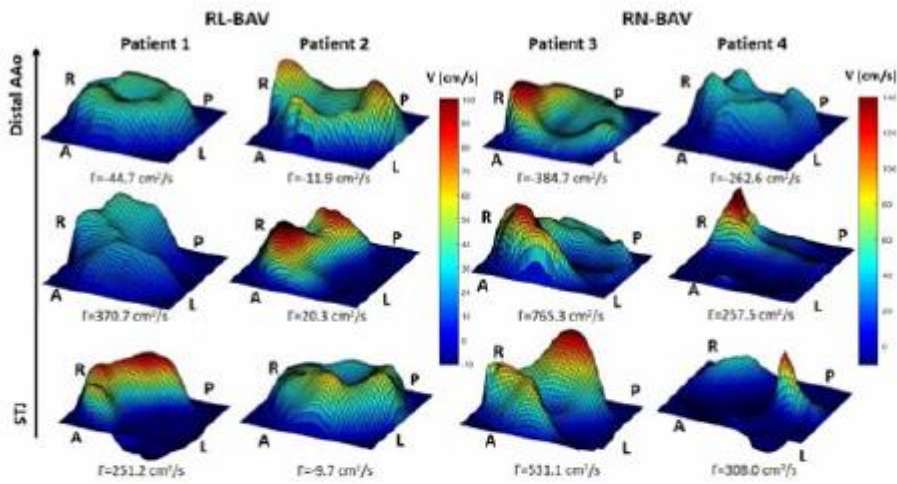
*Lydia Dux-Santoy, José Rodríguez-Palomares, Raquel Kale Moyano, Giuliana Maldonado, Gisela Teixidó, Filipa Xavier Valente, David García-Dorado y Arturo Evangelista del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los aneurismas de aorta ascendente (AAo) se relacionan con alteraciones del flujo y en la tensión parietal. Se han descrito diferentes patrones de dilatación de aorta ascendente según el fenotipo valvular en aorta bicúspide (VAB). El objetivo de nuestro estudio consiste en caracterizar los perfiles del flujo aórtico y su relación con los patrones de dilatación en aorta ascendente según el fenotipo de VAB.

**Métodos:** Se realizó una resonancia magnética con secuencias 4D-flow con scanner de 1,5T en población con VAB, sin valvulopatía grave y diámetros aórticos inferiores a 50 mm. Se definieron 3 planos de análisis doble-oblicuos, equidistantes, entre la unión sinotubular (UST) y el origen del tronco braquiocefálico. Los patrones de flujo se caracterizaron mediante el perfil de la velocidad a través del plano (through-plane) y el flujo rotacional en el plano.

**Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes con VAB y fusión de velos derecho-izquierdo (tipo 1) (n = 65) o derecho-no coronario (tipo 2) (n = 21). No se observaron diferencias significativas entre los fenotipos de VAB en cuanto a la velocidad, si bien se obtuvo un flujo rotacional significativamente mayor en el morfotipo 2 a todos los niveles (tabla). Los pacientes con morfotipo 1 mostraron perfiles de velocidades similares, con un flujo de salida anterior-derecho en la UST y perfiles de flujo más homogéneos en el plano medial y distal de la AAo (pacientes 1 y 2 de la figura). Sin embargo, los pacientes con morfotipo 2 presentaron una mayor variabilidad en sus perfiles de velocidad, con un flujo de salida con orientación posterior y un segundo flujo anterior-derecho de menor velocidad. En los pacientes tipo 2 el perfil de velocidad se desplaza de la pared posterior a nivel proximal a la pared derecha y anterior-derecha a nivel medio y distal (pacientes 3 y 4 de la figura).



**Conclusiones:** Los pacientes con VAB morfotipo 2 presentan flujos más complejos y con mayor componente rotacional en comparación con los pacientes con morfotipo 1. Estos resultados podrían explicar los diferentes patrones de dilatación de AAO entre los fenotipos de VAB.



# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

## 7001-13 - MAPAS SUPERFICIALES DE TENSIÓN DE CIZALLAMIENTO (WALL SHEAR STRESS) EN LA PARED AÓRTICA MEDIANTE 4D FLOW CRM EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

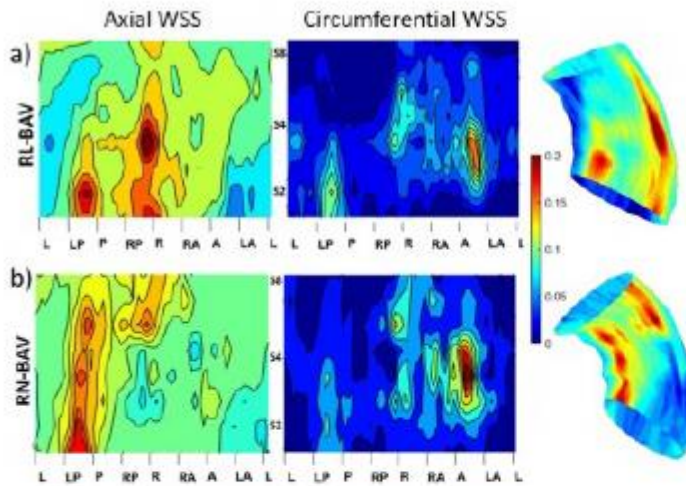
*Lydia Dux-Santoy, José Rodríguez-Palomares, Raquel Kale Moyano, Giuliana Maldonado, Gisela Teixidó, Filipa Xavier Valente, David García-Dorado y Arturo Evangelista del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB) presentan alteraciones en el flujo, que pueden contribuir al desarrollo de aneurismas de aorta ascendente. La tensión de cizallamiento (TCiz) en la pared aórtica se ha sugerido como indicador de dilatación en estos pacientes. Por tanto, distintos patrones de TCiz en la pared aórtica podrían estar relacionados con patrones de dilatación diferenciados. El objetivo de nuestro estudio consiste en diferenciar patrones en la TCiz en la pared aórtica mediante mapas superficiales y según el morfotipo de VAB.

**Métodos:** Se adquirieron imágenes de resonancia magnética 4D flow con scanner de 1,5 T en pacientes con VAB, sin valvulopatía grave y diámetros aórticos < 50 mm. Se definieron 8 planos de análisis doble-oblicuos, entre la unión sinotubular (UST) y el origen del tronco braquiocefálico. En cada plano se estimó la TCiz axial y circunferencial en pico sistólico. Se generaron mapas de TCiz en la pared aórtica, interpolando longitudinalmente los valores estimados. La velocidad de pico y la excentricidad del flujo se obtuvieron en 3 niveles situados a nivel proximal, medial y distal de la AoA.

**Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes con fusión de velos derecho-izquierdo (morfotipo 1, n = 65) o derecho-no coronario (morfotipo 2, n = 21). La tabla recoge los resultados para ambos morfotipos en los distintos cortes de análisis. Los pacientes con morfotipo 2 presentaron velocidades de pico ligeramente mayores en aorta proximal. No observamos diferencias significativas en el grado de excentricidad (ángulo o desplazamiento del centro de velocidades) entre los morfotipos, pero sí en su dirección. La dirección del flujo de salida presenta una correlación directa con la localización de la TCiz máxima en la pared aórtica. Así, en el morfotipo 2 la TCiz máxima se extiende de la pared posterior-izquierda a nivel proximal hasta la pared posterior-derecha a nivel distal (fig. 1b), mientras que en el morfotipo 1 se distribuye en la pared posterior-izquierda a anterior-derecha a niveles proximal y medial (fig. 1a).



		V pico (m/s)	Ángulo del jet (°)	Desplazamiento normalizado
Ao proximal	Tipo 1	127,8 ± 27,1	22,2 ± 10,8	0,152 ± 0,068
	Tipo 2	146,4 ± 24,3	26,4 ± 11,3	0,135 ± 0,077
Ao medial	Tipo 1	118,5 ± 28,2	22,4 ± 11,8	0,109 ± 0,073
	Tipo 2	124,5 ± 28,1	28,5 ± 12,1	0,112 ± 0,061
Ao distal	Tipo 1	104,3 ± 28,0	25,6 ± 9,1	0,052 ± 0,034
	Tipo 2	109,0 ± 29,9	22,4 ± 9,2	0,059 ± 0,034

**Conclusiones:** La región de máxima TCiz es distinta según el morfotipo de VAB. Los mapas de TCiz en la pared aórtica pueden ilustrar de forma precisa estas variaciones y pueden convertirse en una herramienta útil para la comprensión de la patofisiología de la dilatación aórtica en estos pacientes.