

# Imagen 3D en Cardiopatías Congénitas

Universidad de Sevilla - King's College London



*Dr María de las Nieves Velasco Forte*  
*Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica*  
*Línea de Investigación Clínica*  
*Especialista en Pediatría y Áreas Específicas*  
*Especialista en Cardiología Infantil y Fetal*  
*Bristol Royal Hospital for Children (Reino Unido)*



## Tabla de contenido

<b>Tabla de contenido</b>	<b>3</b>
<b>Originalidad de la Tesis</b>	<b>5</b>
<b>Resumen</b>	<b>6</b>
<b>Abstract</b>	<b>9</b>
<b>Abreviaturas/Abbreviations</b>	<b>11</b>
<b>Tabla de Figuras</b>	<b>13</b>
<b>Resumen de Tablas</b>	<b>20</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>21</b>
<b>Capítulo 1. Introducción a las cardiopatías congénitas</b>	<b>23</b>
1.1 <i>Etiología de las cardiopatías congénitas</i>	23
1.2 <i>Epidemiología e Impacto de las cardiopatías congénitas: morbimortalidad</i>	26
1.3 <i>Diagnóstico por imagen</i>	30
1.4 <i>Tratamiento quirúrgico e intervencionista</i>	48
<b>Capítulo 2. Visualización en 3D y Modelos Tridimensionales en Medicina</b>	<b>52</b>
2.1 <i>Visualización en 3D con técnicas de imagen</i>	52
2.2 <i>Cómo crear un modelo 3D</i>	52
2.2.1 <i>Adquisición de la imagen</i>	52
2.2.2 <i>Segmentación de la anatomía</i>	54
2.2.3 <i>Tecnologías y materiales disponibles para la impresión 3D</i>	56
<b>Capítulo 3. Objetivos y Metodología de la tesis</b>	<b>59</b>
3.1 <i>Objetivos: esquema</i>	60
3.2 <i>Metodología</i>	61
3.2.1 <i>Análisis morfológico tridimensional de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline</i>	61
3.2.2 <i>Mejora de la calidad de la imagen 3D adquirida en RMC en pacientes con cardiopatías congénitas</i>	67
3.2.3 <i>De la imagen tridimensional a los modelos 3D: Creación de modelos para el cierre de fístulas coronarias por cateterismo cardíaco</i>	73
3.2.4 <i>Creación de modelos para la educación del personal médico</i>	83
<b>Capítulo 4. Resultados</b>	<b>85</b>
4.1 <i>Análisis morfológico tridimensional de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline</i>	85
4.2 <i>Visualización de la anatomía cardíaca mediante el uso de iNav (image-based navigation)</i>	91
4.3 <i>Creación de modelos en pacientes con fístulas coronarias</i>	96
4.4 <i>Utilización de modelos 3D para el aprendizaje de personal médico. Perspectivas futuras.</i>	103
4.4.1 <i>Hipoplasia de cavidades izquierdas y sus distintos estadios</i>	103
4.4.2 <i>Tetralogía de Fallot y sus complicaciones</i>	108
4.4.3 <i>Truncus arterioso</i>	112
4.4.4 <i>Ventrículo derecho de doble salida</i>	113
<b>Capítulo 5. Discusión y Conclusiones</b>	<b>117</b>
<b>Chapter 5. Discussion and Conclusions</b>	<b>125</b>
<b>Contribuciones a Congresos durante la Tesis Doctoral</b>	<b>133</b>
<b>Becas obtenidas para el desarrollo de la tesis</b>	<b>139</b>

<b>Publicaciones para la tesis doctoral</b>	<b>140</b>
<b>Otras publicaciones</b>	<b>142</b>
<b>Apéndice I</b>	<b>148</b>
<b>Apéndice II – Artículos incluidos en la tesis</b>	<b>160</b>
<b>Referencias</b>	<b>192</b>

## **Originalidad de la Tesis**

Memoria presentada por María de las Nieves Velasco Forte para optar al grado de Doctor con mención internacional por la Universidad de Sevilla.

El presente trabajo de investigación ha sido realizado en el Instituto de Biomedicina de Sevilla en colaboración con King's College London (KCL), bajo la supervisión del Doctor Israel Valverde Pérez, el Dr Tarique Hussain, el Dr José Antonio Ordoñez Fernández y el Dr Tarik Smani Hajami.

El trabajo presentado es un compendio de publicaciones en el que Mari Nieves Velasco es primera autora, habiendo realizado la mayor parte del trabajo expuesto, en colaboración con el equipo de ingenieros de KCL tal y como se establece en los artículos adjuntos al final del documento.

Mari Nieves Velasco Forte ha recibido financiación para la realización de este proyecto a través de la beca de la AEPC y del contrato para investigación proporcionado por King's College London.

## Resumen

Las cardiopatías congénitas precisan de una minuciosa evaluación tridimensional para determinar las opciones de tratamiento y garantizar el éxito del procedimiento a realizar. A pesar de que el método diagnóstico más habitual utilizado es la ecografía, la resonancia magnética cardíaca (RCM) se ha convertido en una herramienta fundamental para el seguimiento y la toma de decisiones en estos pacientes, proporcionando información precisa sobre los volúmenes y la función ventricular, valorando la idoneidad de la reparación biventricular frente a la univentricular y ayudando en la planificación de procedimientos intervencionistas.

En esta tesis se explora el uso de secuencias 3D en resonancia magnética para evaluar cardiopatías congénitas complejas, así como su aplicación para la representación tridimensional y su uso para la enseñanza. Inicialmente, se investiga el uso de imágenes de resonancia magnética en formato 3D para evaluar la estructura de los músculos papilares y determinar su morfología en pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. En ciertos casos, es difícil establecer si el ventrículo izquierdo tiene un tamaño suficiente como para mantener la circulación sistémica. El análisis de la morfología ventricular, así como el tamaño del resto de estructuras del lado izquierdo es crucial en estos pacientes. En esta tesis se describen las características de los músculos papilares, comparándolos en pacientes con ventrículo izquierdo hipoplásico, borderline y ventrículo izquierdo de tamaño normal, utilizando las secuencias eco gradiente y 3D bSSFP (balance steady state free precession).

Posteriormente, se analizó cómo mejorar la secuencia 3D bSSFP para el análisis de estructuras de pequeño tamaño. Las secuencias tridimensionales en resonancia cardíaca, como la angiografía y el 3D bSSFP, carecen de la nitidez necesaria para la descripción de

la anatomía de forma detallada. Para abordar este problema, se describió el uso de iNAV (“image-based navigation”), en el cual en lugar de usar el movimiento del diafragma para reducir el artefacto causado por la respiración del paciente, rastreamos el movimiento del corazón per se. Se comparan las imágenes tridimensionales obtenidas con iNAV y dNAV (navegación diafragmática habitual), valorando la mejora en la visualización de las arterias coronarias en su origen, trayecto proximal y medio de forma objetiva y subjetiva. El siguiente paso consistió en el empleo de secuencias de RMC para hacer representaciones tridimensionales y para la impresión 3D de modelos paciente-específicos con el objetivo de describir el origen y trayecto de fístulas coronarias complejas. Por último, se aplica el uso de imágenes tridimensionales y su segmentación para la creación de una librería de cardiopatías congénitas en 3D para la enseñanza de médicos en formación.

Los principales hallazgos de la tesis son los siguientes: 1) la visualización en tres dimensiones de los músculos papilares permitió definir un acortamiento o ausencia del soporte papilar superolateral como una característica distintiva del ventrículo izquierdo borderline/hipoplásico; 2) la calidad de la imagen obtenida por resonancia se puede mejorar mediante el uso de iNAV en pacientes con cardiopatías congénitas; 3) la aplicación de la creación de imágenes en 3D es vital para lograr el diagnóstico correcto en pacientes con fístulas coronarias complejas, mientras que la impresión de modelos paciente-específicos es fundamental para la planificación del cateterismo intervencionista y 4) el uso en conjunto de estas tecnologías 3D tiene aplicaciones útiles en la enseñanza. En resumen, esta tesis muestra que la RM cardíaca del corazón en su conjunto, mejorada con el uso de iNAV, y su representación tridimensional e impresión, puede brindar información anatómica importante para la planificación de procedimientos intervencionistas y para la enseñanza en cardiopatías congénitas.





## Abstract

Congenital heart disease relies heavily on 3-dimensional assessment to determine treatment options and procedural success. In spite of echocardiography being the most common diagnostic method used, cardiac magnetic resonance imaging has become a fundamental tool for monitoring and decision-making in these patients, providing accurate information on ventricular volumes and function, assessing suitability of biventricular repair versus univentricular and for procedural guidance.

This thesis investigates the use of the 3D approach using MRI to evaluate heart disease, its application for 3D representation and its use for teaching. In regards to evaluating heart disease, I investigated the use of 3D whole heart MR imaging to evaluate the papillary muscles' structure and determine their morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. In certain cases, it is difficult to decide whether the left ventricle is large enough to sustain the systemic circulation. The analysis of the ventricular morphology as well as the size of the rest of the left-sided structures is essential in these patients. In this thesis, the characteristics of the papillary muscles are described, comparing them in patients with hypoplastic left ventricle, borderline and normal size left ventricles, using gradient echo and three-dimensional sequences such as 3D balance steady state free precession (bSSFP).

I then look into how this technique can be improved to look at smaller structures. Three-dimensional sequences such as angiography and 3D bSSFP lack the critical clarity to describe the anatomy in full detail. To overcome this issue, I described the use of iNAV (image-based navigation), in which instead of using the diaphragm as a means of reducing the artifact caused by the patient's breathing, we track the movement of the heart itself. The three-dimensional images obtained with iNAV and dNAV (diaphragmatic

navigation) are compared, assessing the improvement in the visualization of the coronary arteries at their origin, proximal and middle course in an objective and subjective manner. The work is followed by the use of this technology to make 3D representations using volume rendering and 3D-printing to depict coronary fistulas. Finally, I look at the entirety of these developments and apply it to teaching trainees in congenital heart disease.

The main findings of the thesis are: 1) that the 3D approach was able to define a shortening or absence of the superolateral papillary support as a hall-mark of the borderline/hypoplastic left ventricle; 2) that image quality can be improved by the use of iNAV in patients with CHD; 3) that the application of volume rendering was vital to achieve the correct diagnosis whereas 3D printing was vital for interventional planning in geometrically complex coronary fistulas and 4) that the amalgamated use of these 3D technologies has useful applications in effective teaching.

In summary, this thesis shows that the 3D whole heart cardiac MR approach, augmented by iNAV and depicted with rendering and printing can give important anatomical insights for procedural planning and teaching in CHD.

## Abreviaturas/Abbreviations

3D= tres dimensiones/tridimensional

ACD= arteria coronaria derecha

ACI= arteria coronaria izquierda

ACx= arteria circunfleja

AD= aurícula derecha

ADA= arteria descendente anterior

AI= aurícula izquierda

ALCAPA= Anomalous origin of the Left Coronary artery from the Pulmonary Artery

ARCAPA= Anomalous origin of the Reft Coronary artery from the Pulmonary Artery

Ao= aorta

bSSFP= balance steady state free precession

BT= Blalock Taussig

CC= cardiopatías congénitas

CIA= comunicación interauricular

CHD= congenital heart disease

CIV= comunicación interventricular

CRUISE= Constant Respiratory Using Single End-expiratory Thresholding

ECG= electrocardiograma

dNAV= diaphragmatic navigation

iNAV= image-based navigation

Qp/Qs= flujo pulmonar/flujo sistémico

Ms= milisegundos

PEARS= Personalized External Aortic Root Support

PET= tomografía por emisión de positrones

RM= resonancia magnética

RMC= resonancia magnética cardíaca

RPD= rama pulmonar derecha

RPI= rama pulmonar izquierda

SHCI= síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas

STL= estereolitografía

TAC= tomografía axial computerizada

T= Tesla

VCI= vena cava inferior

VCS= vena cava superior

VD= ventrículo derecho

VI= ventrículo izquierdo

## Tabla de Figuras

Figura 1. Plano coronal modificado (secuencia spin-echo) en el que se muestra una estenosis proximal en la arteria pulmonar derecha con buen calibre distal. Nótese el adecuado contraste entre el endotelio y la cavidad sanguínea de la arteria pulmonar derecha que es mucho más difuminado a nivel intracardiaco. ....	32
Figura 2. Ejemplo de secuencia gradient-echo. Plano eje corto. Existe un excelente contraste entre el endocardio, la cavidad sanguínea y el miocardio que permite identificar los músculos papilares. ....	34
Figura 3. 3D bSSFP, adquisición sagital en una cardiopatía con comunicación interventricular moderada en la que se ha realizado previamente una cirugía de banding pulmonar. ....	36
Figura 4. 3D bSSFP (imagen inferior derecha) utilizado para la planificación y ejecución de cateterismo guiado por resonancia cardíaca (resto de la imagen) en un paciente de 12 años con Hipoplasia de cavidades izquierdas tras operación de Fontan. ....	36
Figura 5. Ejemplo de angiografía 3D con adquisición preferencial en circuito pulmonar. ....	37
Figura 6. Paciente con Tetralogía de Fallot (imagen gradient-echo) con reparación transannular en la infancia y dilatación severa del tracto de salida derecho y la arteria pulmonar. ....	40
Figura 7. Reconstrucción 3D de angiografía con contraste en paciente con arco aórtico doble. ....	41
Figura 8. Secuencia de cine mostrando el drenaje de la vena pulmonar superior derecha a la vena cava superior. ....	42
Figura 9. Imagen gradient echo en paciente con canal aurículoventricular, vista en cuatro cámaras. ....	43

Figura 10. Paciente con ventrículo izquierdo borderline, imagen gradient-echo, vista en cuatro cámaras .....	45
Figura 11. Pasos para proceso de segmentación utilizando un software de acceso gratuito online. A) Selección de la región de interés. B) Thresholding o umbral de brillo. C) Edición manual de la anatomía. D) Representación 3D de la segmentación. ....	55
Figura 12. Ejemplos de modelos 3D de distintos materiales utilizados para planificación de cateterismo cardíaco. ....	58
Figura 13. La longitud de los músculos papilares se estimó utilizando una reconstrucción multiplanar en cuatro cámaras de forma paralela al eje longitudinal del ventrículo izquierdo. ....	63
Figura 14. (a) Inserción estrecha de los vientres del soporte muscular supero-lateral(*) en un paciente con ventrículo izquierdo (VI) de tamaño normal. (b) Inserción ancha de los vientres del soporte muscular supero-lateral (★) un paciente con ventrículo izquierdo borderline.....	64
Figura 15. Para realizar la medición, se tomó como referencia el punto central de ambos grupos de musculares, y se dibujó una línea entre el punto de referencia tomado y el centro del ventrículo izquierdo. ....	65
Figura 16. Análisis del origen y curso medio de la arteria coronaria derecha (imagen superior) e izquierda (imagen inferior). A) Origen de la coronaria derecha (flecha) y curso proximal. B) Visualización del curso medio de la ACD en el mismo paciente. C) Origen (flecha) y curso proximal de la ACI. D) Curso medio de la ADA y la ACx (flechas) en el mismo paciente. ....	71
Figura 17. Paciente 1. Fístula coronaria de la arteria coronaria derecha drenando en el ventrículo izquierdo (imágenes de TAC). A) Origen de la arteria coronaria derecha (*),	

nótese la dilatación del vaso. B&C) Drenaje de la fístula en el VI (flecha), imagen axial y coronal. D) Reconstrucción 3D de la imagen..... 75

Figura 18. Paciente 2. Tanto la arteria coronaria derecha como la izquierda se encuentran afectadas. A, B, D) Origen y curso de la arteria coronaria izquierda (\*) y derecha (flecha negra) mostrada en cortes coronales. C) Vista axial de la arteria coronaria izquierda (\*). ..... 76

Figura 19. Paciente 3. Fístula coronaria compleja con dos aneurismas. A) Origen de la fístula (★), vista coronal. B) Gran saco aneurismático (\*) y curso de la fístula (flecha blanca), vista axial (nótese la calcificación). C) Drenaje de la fístula al seno coronario (★), nótese la compresión del gran saco aneurismático (\*) hacia su punto de drenaje, corte sagital. D) Reconstrucción 3D de la fístula mostrando el gran saco y drenaje en la aurícula izquierda (flecha negra). Ao= aorta, CS= seno coronario, LA= aurícula izquierda, LV= ventrículo izquierdo, PA= arteria pulmonar, RV= ventrículo derecho. .... 77

Figura 20. Paciente 4. Fístula coronaria de la arteria coronaria izquierda. A) Ecografía transtorácica mostrando el curso de la fístula coronaria alrededor de la raíz aórtica (\*). B) Drenaje de la fístula en la aurícula derecha (nótese la presencia de dos puntos de drenaje, flechas blancas). C) Eco 3D mostrando el curso de la fístula (flecha negra). D) Origen de la fístula (flecha negra), curso (flecha blanca) y drenaje (\*) en un corte axial de la secuencia 3D-bSSFP..... 78

Figura 21. Reconstrucción obtenida con software de diseño asistido por ordenador y modelo 3D para el paciente 1 (A & B), 2 (C & D), 3 (E & F), 4 (G & H) (67)..... 80

Figura 22. Comparación entre dos modelos de distinto material. A&C) Poliuretano. B&D) Tango plus. .... 81

Figura 23. Distribución de los músculos papilares en función del tamaño ventricular. (a) Patrón más frecuente de organización de los músculos papilares en ventrículo izquierdo

(VI) de tamaño normal: \*\* soporte inferomedial con dos vientres; ★ soporte superolateral con sólo un vientre. (b) Ventrículo izquierdo de tamaño normal con varios vientres en ambos soportes musculares (★★ soporte superolateral con dos vientres, \*\*\* soporte inferomedial con tres vientres). (c) Músculo papilar único en posición inferomedial en paciente con VI borderline (\*). (d) Músculos papilares formados por un único vientre en paciente con hipoplasia de cavidades izquierdas en posición inferomedial (\*) y superolateral (★)..... 88

Figura 24. 3D bSSFP en 4 pacientes con cardiopatías congénitas, adquiridos usando iNAV (parte superior de la imagen) y dNAV (parte inferior). ALCAPA= Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery. .... 92

Figura 25. Tiempo de escaneado para pacientes bajo anestesia general (imagen derecha) y en pacientes despiertos (imagen izquierda), utilizando iNAV y dNAV..... 93

Figura 26 . Score visual para las imágenes adquiridas con iNAV y dNAV. El porcentaje de casos para cada score se ha representado en la parte superior de la imagen. Las figuras A – D representan scores del 2 al 5 respectivamente. Ninguna imagen recibió un score de 1. .... 93

Figura 27. Visualización del curso medio de las arterias coronarias. None = casos en los que sólo se visualizó el origen y el curso proximal de las arterias coronarias, sin visualización del curso medio (imágenes de dNAV en un paciente despierto). Partial = casos en los que la visualización de la porción media fue posible en 1-2 ramas coronarias (imágenes de iNAV en el paciente anterior, se muestran la ADA y ACx; la ACD sólo se visualiza en su porción proximal). Complete = las tres ramas coronarias son visibles en su curso medio (imágenes de un paciente bajo anestesia general). .... 95

Figura 28. Imágenes de TAC y RMC de los pacientes incluidos. A) & B) Paciente 1. A) Origen de la arteria coronaria derecha (\*). B) Imagen tridimensional de la fistula. C) &



D) Paciente 2. Origen y curso de la arteria coronaria izquierda (\*) y derecha (flecha) en corte axial (C) y coronal (D). E) & F) Paciente 3. E) Saco aneurismático de gran tamaño (\*) y recorrido de la fistula, corte axial (nótese la calcificación). F) Imagen en 3D de la fistula mostrando el gran saco aneurismático principal (\*), un segundo aneurisma (flecha blanca) y su drenaje hacia la aurícula izquierda (flecha negra). G) & H) Paciente 4. G) Ecografía transtorácica mostrando el curso de la fistula coronaria alrededor de la raíz aórtica (\*). H) Origen de la fistula (flecha negra), curso (flecha blanca) y drenaje (\*) en un corte axial de la secuencia 3D-bSSFP. .... 98

Figura 29. Planificación del cateterismo en el paciente 1. A) Angiografía rotacional del modelo con el dispositivo colocado en el punto de drenaje de la fistula en el VI, cerca de la válvula mitral. B) Reconstrucción en 3D de las imágenes de TAC del mismo paciente. C) Cierre de la fistula con el dispositivo. D) Modelo 3D con el dispositivo cerca del punto de drenaje, en la misma ubicación en la que se realizó en el paciente durante el cateterismo. .... 100

Figura 30. Imagen 3D de la morfología de un corazón con síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo, obtenido a partir de un microTAC de alta resolución de un feto afecto. La imagen izquierda muestra la visión anterior del corazón y la derecha la visión posterior (72). .... 104

Figura 31. Modelo tridimensional del corazón de un paciente con hipoplasia ventricular izquierda tras procedimiento híbrido (colocación de stent en el ductus arterioso (flecha roja) y banding bilateral pulmonar) ..... 105

Figura 32. Modelo 3D representando la operación tipo Norwood + BT shunt (creación de neoaorta con la aorta nativa y la arteria pulmonar + creación de un shunt entre la arteria innominada o la subclavia y rama pulmonar del mismo lado anatómico, generalmente el derecho) ..... 106

Figura 33. Hemi-Fontan (conexión de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha): la conexión de la cava superior a las ramas pulmonares ha sido segmentada de forma independiente al resto de la anatomía cardíaca para realzar la independencia de ambas circulaciones .....	107
Figura 34. Reconstrucción tridimensional tras cirugía de Fontan (conexión de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha). La circulación del circuito de Fontan se ha separado del resto de la anatomía cardíaca para facilitar su explicación .....	108
Figura 35. Morfología de la Tetralogía de Fallot previa a la reparación: hipertrofia del ventrículo derecho, comunicación interventricular perimembranosa, cabalgamiento aórtico, estenosis pulmonar (infundibular, valvular y/o supravalvular según el caso). Imagen izquierda visión anterior; imagen derecha: visión posterior.....	109
Figura 36. Dilatación severa del tracto de salida derecho y la arteria pulmonar, provocando estenosis del origen de las ramas pulmonares en paciente post-cirugía reparadora de Tetralogía de Fallot con parche transanular.....	110
Figura 37. Variante “Válvula pulmonar ausente”, visión anatómica posterior. Dilatación evidente de ambas ramas pulmonares .....	111
Figura 38. Tetralogía de Fallot con MAPCAs (major aorto-pulmonary collaterals, flechas de color naranja) .....	111
Figura 39. Truncus arterioso tipo I. Origen de la arteria pulmonar principal desde el tronco, en su lado izquierdo, dividiéndose posteriormente en rama pulmonar derecha e izquierda. ....	112
Figura 40. Variante con comunicación interventricular perimembranosa y vasos normalmente relacionados con dextroposición aórtica .....	114

Figura 41. Ejemplo de PDF interactivo preparado para la página web de la biblioteca en un paciente con ventrículo derecho de doble salida y CIV remota. El usuario puede hacer cortes o navegar en el interior del corazón en los tres ejes del espacio.....	114
Figura 42. Variante con defecto septal tipo canal auriculoventricular. El modelo ha sido diseñado en tres fragmentos para mostrar la relación entre la CIV y la salida de los grandes vasos. ....	115
Figura 43. CIV subpulmonar en paciente con malposición de grandes vasos, estenosis subpulmonar y valvular pulmonar en el que se realizó Glenn bilateral. ....	116

## Resumen de Tablas

Tabla 1. Diagnóstico, modalidad de imagen, arteria coronaria afectada y lugar de drenaje de la fistula coronaria para cada paciente. AD= aurícula derecha. ACD= arteria coronaria derecha. ACI= arteria coronaria izquierda. RMC= resonancia magnética cardíaca. SC= seno coronario. TAC= Tomografía axial computerizada. VCS= vena cava superior. ....	74
Tabla 2. Resumen del diseño y características de impresión de los modelos. ....	81
Tabla 3. Rasgos frecuentes asociados al síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo (SHVI). ....	86
Tabla 4. Número de pacientes con músculo papilar único y posición del mismo.....	87
Tabla 5. Diagnóstico y características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio iNAV vs dNAV.....	91

## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer la ayuda recibida por parte del Dr Israel Valverde de la Universidad de Sevilla y del Dr Tarique Hussain de la Universidad de King's College London para la publicación de los artículos incluidos en esta tesis. Ambos se han convertido en no sólo mis supervisores, sino mis amigos e incluso parte de mi familia. Nunca olvidaré el apoyo recibido por el Dr Kuberan Pushparajah, Dr John Simpson, Dr Aaron Bell y Sujeev Mathur durante mi aprendizaje en técnicas de imagen en el Evelina Children's Hospital de Londres. Imprescindible mencionar también la ayuda del equipo de ingenieros de King's College London, en especial Markus Henningson y Nick Byrne.

Me gustaría también agradecer a mi pareja Steven, mi hijo Thomas, mis padres Francisco y Cristina y mi hermano Javi su comprensión y apoyo durante las horas dedicadas a este proyecto y la escritura de la tesis.



# **Capítulo 1. Introducción a las cardiopatías congénitas**

Las cardiopatías congénitas son un grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de alteraciones anatómicas en el corazón. Estos defectos estructurales son producidos por anomalías en la formación del mismo durante el periodo embrionario. En la actualidad, los avances diagnósticos y terapéuticos han aumentado la esperanza de vida de la población afectada, creando un conjunto de pacientes con necesidades complejas de carácter multidisciplinar.

El avance continuo de las técnicas de diagnóstico por imagen es un pilar básico y esencial para seguir mejorando no sólo la esperanza de vida, sino también la calidad de vida, disminuir las complicaciones a corto y largo plazo y la necesidad de reintervenciones.

En esta tesis, se analizan las características morfológicas del corazón en pacientes con hipoplasia de cavidades izquierdas en relación a aquellos con ventrículo izquierdo de tamaño normal y borderline para la toma de decisiones clínicas utilizando la resonancia. Dadas las limitaciones técnicas, se planteará la mejora de la adquisición de la secuencia de resonancia que permite el análisis tridimensional de la anatomía. Finalmente, dichas imágenes se transformarán en modelos tridimensionales para la planificación del cateterismo cardíaco y se creará una biblioteca para facilitar el acceso y el aprendizaje del personal sanitario a patologías poco frecuentes por su complejidad anatómica.

## **1.1 Etiología de las cardiopatías congénitas**

Las malformaciones cardíacas congénitas son los defectos congénitos humanos más frecuentes, con una prevalencia aproximadamente del 1% de la población mundial, independientemente de la raza (1). A pesar de los avances en el cuidado de los pacientes afectados, las cardiopatías congénitas siguen representando una de las causas más

importantes de mortalidad en recién nacidos, asociando una importante tasa de morbilidad y muerte prematura.

El corazón es un órgano formado por cuatro cavidades que se origina a partir de un tubo único localizado en la línea media; su desarrollo se inicia a partir de la tercera semana durante la gestación. La configuración definitiva del corazón se lleva a cabo en general por tres procesos: formación del tubo cardiaco, plegamiento del mismo y tabicación del corazón primitivo, el cual comprende la tabicación de la aurícula, del ventrículo y del tronco-cono.

La etiología de las cardiopatías congénitas es multifactorial y en gran medida aún desconocida. Los estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos son la causa conocida predominante de este tipo de patología, aunque la exposición a noxas ambientales también es relevante. Tanto los defectos cromosómicos como las mutaciones de un solo gen pueden causar anomalías cardíacas, con frecuencia pueden también formar parte de una enfermedad multisistémica. Así ocurre en pacientes con trisomía del 21, aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Down tienen defectos del canal auriculoventricular y/o tetralogía de Fallot. En pacientes con síndrome de Turner (45, X), la anomalía más frecuente es la coartación aórtica. Mutaciones específicas en el ADN pueden suponer la aparición de una cardiopatía, como ocurre en la microdelección 22q11 o síndrome de DiGeorge, que generalmente surge de novo, y representan un 34% de los pacientes con truncus arteriosus y un 16% de los casos de TOF. Estas mutaciones pueden asociar malformaciones extracardíacas, como ocurre en el síndrome de Alagille, el de Holt-Oram o el síndrome de Noonan.

Existe mayor concordancia en el desarrollo de cardiopatías congénitas en los gemelos homocigotos con respecto a los gemelos heterocigotos (2, 3) e incluso existe evidencia



de que los embarazos gemelares suponen un mayor riesgo de cardiopatías congénitas para ambos fetos (4). El riesgo de recurrencia de cardiopatías en una pareja tras un hijo afecto es mayor que el de la población general. Existen algunas formas de herencia mendeliana en ciertas cardiopatías, como las comunicaciones auriculares, los isomerismos, el prolapso severo de la válvula mitral y la válvula aórtica bicúspide (5-8). A su vez, la incidencia de cardiopatías es más alta en parejas consanguíneas, lo que implica la existencia de genes recesivos en su transmisión (9).

Existen además diferencias en las cardiopatías según el sexo. Los defectos auriculares y la persistencia del ductus arterioso son más comunes en la población femenina, mientras que entre los varones son más frecuentes los defectos del tracto de salida como la transposición de grandes vasos, la tetralogía de Fallot, la estenosis valvular aórtica o la coartación de aorta.

No obstante, se estima que sólo se establece una causa genética conocida en menos del 20% de los casos de cardiopatías congénitas (10). Curiosamente, una gran proporción de las cardiopatías complejas infantiles ocurren en sujetos sin previa historia familiar y a pesar de que en la mayoría de los casos no se encuentra una causa establecida con claridad, la epidemiología de las cardiopatías congénitas sugiere un origen genético frecuente en los pacientes afectados (11). Este hecho sugiere que en una parte importante de los casos nos encontramos que una mutación genética de novo, tales como anomalías cromosómicas, copias de determinadas variantes genéticas y mutaciones puntuales. La severidad de ciertas patologías repercute en la capacidad de los sujetos afectados para reproducirse, lo que limita la transmisión a la descendencia de genes con gran repercusión en la salud. En cuanto a los factores ambientales que rodean al feto, la diabetes mellitus y la fenilcetonuria han sido reconocidos como factores de riesgo mayores para la aparición de cardiopatías congénitas en el feto. La obesidad, el alcoholismo, la infección

por rubeola, la exposición a ciertos disolventes orgánicos o a drogas como la talidomida y el ácido retinoico también se ha asociado a la aparición de anomalías cardíacas en el feto (12).

Desde un punto de vista global la mayoría de los hallazgos apuntan a la existencia de una gran contribución genética a la aparición de cardiopatías congénitas. Es necesario considerar también la interacción entre medio ambiente y genética, así como la existencia de defectos en varios loci, interacciones aditivas, o causas multifactoriales. Estos factores probablemente no sólo afectan al corazón per se, sino que también pueden repercutir en el desarrollo neurológico, la aparición de arritmias o insuficiencia cardíaca, así como la predisposición a la aparición de cáncer en pacientes con cardiopatías congénitas (11).

## **1.2 Epidemiología e Impacto de las cardiopatías congénitas: morbimortalidad**

Hace sólo unas décadas, sólo una minoría de los pacientes con cardiopatías congénitas complejas o severas sobrevivía hasta la edad adulta. La introducción del bypass cardiopulmonar en los años 50 permitió la realización de la cirugía cardíaca a corazón abierto, con un aumento espectacular de la supervivencia de estos pacientes. A pesar de que las cardiopatías siguen siendo la causa principal de mortalidad en pacientes con defectos congénitos, la supervivencia hasta la edad adulta es ahora posible en la mayor parte de los pacientes, incluyendo casos graves como la hipoplasia de cavidades izquierdas (13, 14). El continuo avance en el diagnóstico, las técnicas de imagen, biomarcadores, nuevos dispositivos, así como la mejora en los procedimientos quirúrgicos e intervencionistas, la organización de los cuidados y la investigación

biomédica en los últimos años, han modificado notablemente las expectativas de supervivencia de este conjunto de la población.

A pesar de ser el defecto congénito más frecuente, se cree que aproximadamente un 35% de las cardiopatías congénitas se diagnostican una vez pasada la infancia o incluso una vez avanzada la edad adulta. La prevalencia de defectos cardíacos congénitos moderados o severos se estima en 8 de cada 1000 nacidos vivos (12). El grupo étnico y la localización geográfica podrían jugar cierto papel en la prevalencia, puesto que dada la disparidad en el acceso a sanidad y al diagnóstico mediante ecografía, es difícil llegar a conclusiones certeras. La prevalencia está cambiando también en los últimos años con el desarrollo de la cardiología fetal, puesto que en ciertos casos conlleva la interrupción del embarazo. En la actualidad, el 57-87% de las lesiones severas se diagnostican durante el embarazo (12). La mortalidad ha disminuido de forma significativa en las últimas décadas. Un estudio llevado a cabo en Noruega demostró que la supervivencia en pacientes con cardiopatías congénitas hasta la edad adulta ha mejorado en los últimos años, constituyendo un 62% entre 1971-1989 e incrementándose hasta el 87% en los años 1990-2011.

El número de operaciones realizadas en pacientes con defectos simples ha aumentado a su vez debido a la mejora en el diagnóstico, este hecho contribuye al incremento en el número total de pacientes en edad adulta diagnosticados con una cardiopatía congénita. Por otro lado, sólo las intervenciones de defectos simples son realmente curativas. Un gran número de pacientes necesitará una o más re-intervenciones a lo largo de su vida, ya sea por complicaciones causadas por defectos residuales, correcciones anatómicas tras cirugías paliativas en la infancia, la adición de cirugías paliativas o en caso de necesitar un trasplante cardíaco en casos de insuficiencia cardíaca irreversible (15, 16). En la actualidad, el 50% de los pacientes adultos con cardiopatías congénitas que se somete a una operación es debido a la necesidad de realizar una re-intervención, especialmente en

casos de defectos severos que precisan cirugías complejas. En estos casos, las re-intervenciones se hacen cada vez de forma más temprana, puesto que la reparación precoz de ciertas patologías como las asociadas al uso de tubos de Contegra en posición pulmonar o la patología del arco aórtico ha demostrado dar mejores resultados a largo plazo (15, 17). Además, al envejecer, la población con patología cardíaca congénita puede también desarrollar enfermedad coronaria o valvular que puede precisar intervención, por lo que el número total de intervenciones probablemente continúe aumentando.

En el año 2000 se estimó que la prevalencia de pacientes adultos con cardiopatías congénitas era de 40.000 por cada 10 millones de habitantes (18). Probablemente este número ascienda hasta aproximadamente 75.000 pacientes por cada 10 millones de habitantes en las próximas décadas (12). El registro holandés conocido como CONCOR sobre defectos congénitos cardíacos mostró que, a la edad de 18 años, los pacientes con lesiones leves tienen una esperanza de vida de 84 años, similar a la población general. Los adultos con un defecto de moderada o severa gravedad tienen una esperanza de vida de 75 y 53 años, respectivamente (19).

La cirugía cardíaca en cardiopatías congénitas se asocia a una importante morbi-mortalidad. Entre un 20-50% de los pacientes desarrolla algún tipo de complicación, incluyendo arritmias (especialmente supraventriculares o bloqueo aurículo-ventricular), hemorragias, derrame pleural o pericárdico, insuficiencia renal y respiratoria o neumotórax, entre otros. La mortalidad postoperatoria es variable según el tipo de procedimiento, en general la supervivencia en adultos para todas las cirugías es del 91% a los 5 años de la operación (16, 20). Afortunadamente, la mortalidad postoperatoria ha disminuido con el tiempo (16, 20). Hay factores de riesgo potenciales preoperatorios, tales como la cianosis, la insuficiencia cardíaca, el número de reintervenciones previas a la operación, e intraoperatorios tales como el tiempo de bypass cardiopulmonar.

Dos tercios de la población con cardiopatías congénitas fallece debido a patología cardíaca, las causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca (26%) y muerte súbita (21). Las causas no cardíacas de muerte más comunes son los tumores malignos (9%) y la neumonía (4%). Los predictores de mortalidad independientemente de la causa son la edad, el sexo, la severidad de la cardiopatía, endocarditis, arritmias supraventriculares y ventriculares u otros trastornos de la conducción, el infarto de miocardio y la hipertensión pulmonar. En cuanto a las diferencias según el sexo, los hombres en edad adulta con defectos auriculares de tipo ostium secundum tienen peor supervivencia que la población general. Por otro lado, la mortalidad a los 30 días tras intervención en pacientes con cardiopatías congénitas es más alta en los varones con respecto a las mujeres durante la edad fértil (22). Los hombres tienen más riesgo de endocarditis y necesitan la implantación de un desfibrilador automático con mayor frecuencia que las mujeres, mientras que la hipertensión pulmonar es más común en la población femenina (23, 24). Con respecto a la edad, en pacientes menores de 60 años la causa de muerte más frecuente tras cirugía cardíaca es atribuible a la cardiopatía congénita en sí; sin embargo, en pacientes con más de 60 años la causa de muerte principal es la patología valvular o isquémica (25).

Las cardiopatías congénitas tienen un gran impacto en la vida tanto de los hombres como de las mujeres que las padecen. Los hombres parecen más afectados en la vida laboral, presentando mayor tasa de paro y de empleo a tiempo parcial que la población general (26). Tanto la limitación física que pueden sufrir algunos pacientes, como el retraso cognitivo, la influencia de la presencia de la patología en sus ambiciones futuras y su personalidad e incluso la discriminación laboral podrían explicar este hecho. Algunos de

estos pacientes también pueden experimentar dificultades a la hora de obtener una hipoteca bancaria o un seguro médico.

La mejora en la esperanza de vida de este grupo de la población acarrea a su vez nuevos retos. Muchos pacientes tendrán secuelas y defectos residuales de por vida, por lo que el seguimiento regular es esencial. Esto a su vez crea la necesidad de un programa de transición desde la edad pediátrica a la adolescencia, evitando así la pérdida del seguimiento de pacientes; así como la mejor comprensión de las complicaciones a largo plazo y su manejo, prevención y tratamiento. En la actualidad, muchos de estos pacientes alcanzan la edad fértil, por lo que la planificación familiar y la investigación en cuanto al riesgo durante el embarazo es esencial.

### **1.3 Diagnóstico por imagen**

Las técnicas de imagen cardiaca como método diagnóstico han producido una de las más importantes revoluciones en el manejo del paciente cardiaco, la comprensión de la fisiopatología y la investigación básica de la práctica totalidad de las enfermedades cardiacas (27) (28).

La ecocardiografía fetal ha supuesto un progreso sustancial en el diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas, permitiendo la mejora en el asesoramiento a los padres y ayudando a guiar el lugar óptimo para el nacimiento de los recién nacidos afectados, y la adecuada planificación a través del equipo de cardiología y neonatología. La eco fetal facilita además el diagnóstico y tratamiento de las arritmias fetales, sirviendo también de guía para las intervenciones intraútero fetales tales como la dilatación valvular para reducir la obstrucción y mejorar el desarrollo ventricular tales como la estenosis aórtica (29) y conllevando un mejor pronóstico de los neonatos con cardiopatías (30).

La ecocardiografía transtorácica y transesofágica han mejorado enormemente en los últimos años. Las nuevas técnicas de eco permiten detectar el movimiento de las fibras cardíacas (Speckle Tracking o Strain) y analizar la contracción y relajación miocárdica usando la técnica de Tissue Doppler. La ecografía en 3D permite la visualización de defectos congénitos cardíacos, así como cuantificar la función cardíaca y el volumen ventricular, de una forma comparable a la resonancia magnética cardíaca (RMC) (31). También ha mostrado utilidad en el cierre percutáneo de defectos del septo interauricular, la corrección de regurgitación paravalvular en pacientes con válvulas protésicas, y la dilatación valvular en casos de estenosis (32). La fusión de imágenes durante el cateterismo, utilizando de forma simultánea la eco 3D y los rayos X, o la integración de las imágenes previamente adquiridas mediante TAC o resonancia cardíaca a la adquisición por fluoroscopia durante el procedimiento, disminuye la radiación necesaria para llevar a cabo la intervención (33).

La resonancia cardíaca se ha establecido en los últimos años como una modalidad de diagnóstico alternativa y complementaria a la ecocardiografía, con frecuencia superior en cuanto a calidad de imagen para la visualización de la anatomía y el análisis de la función cardíaca en pacientes con cardiopatías congénitas. Presenta varias ventajas con respecto a otras modalidades, pues la calidad de la resonancia no se ve afectada en pacientes con mala ventana acústica, no precisa de la inyección de contraste yodados y no expone al paciente ni al personal médico a radiación.

Secuencias de Imagen en Resonancia Cardíaca más frecuentes en pacientes con Cardiopatías Congénitas

Durante la adquisición de imágenes del corazón mediante el uso de la resonancia magnética, se deben tener en cuenta varios aspectos. En primer lugar, el corazón es una estructura en movimiento continuo. Para sincronizar la imagen con el ciclo cardíaco, es esencial una señal de electrocardiograma de alta calidad. Además, el corazón está en continua interacción con la pared torácica y el diafragma; ambas estructuras se mueven durante la respiración. Por lo tanto, se requiere la realización de apnea para reducir al mínimo el artefacto producido por el movimiento respiratorio tanto como sea posible. En algunos pacientes será necesaria la anestesia general para evitar no sólo el artefacto provocado por la respiración sino también por la falta de cooperación en los pacientes pediátricos y la dificultad para mantenerse inmóviles durante largos periodos de tiempo.

- *Spin echo*

Esta secuencia se usa en RM cardíaca para generar imágenes en las que la sangre que fluye aparece oscura (de color negro) y los tejidos estacionarios tienden a aparecer en diferentes tonos de gris o blanco, de ahí el nombre común de imágenes en "sangre negra".



**Figura 1.** Plano coronal modificado (secuencia spin-echo) en el que se muestra una estenosis proximal en la arteria pulmonar derecha con buen calibre distal. Nótese el adecuado contraste



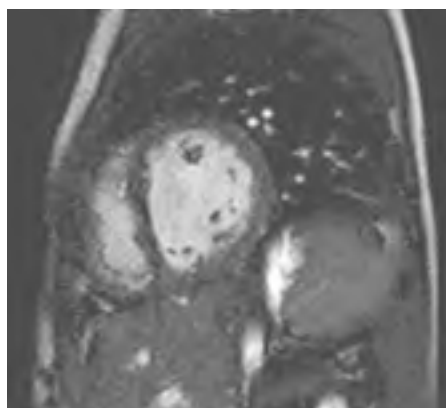
*entre el endotelio y la cavidad sanguínea de la arteria pulmonar derecha que es mucho más difuminado a nivel intracardiaco.*

Esta secuencia emplea la activación de ECG para compensar el movimiento cardíaco y los pulsos de preparación para suprimir la señal de la sangre, llevando a cabo la adquisición de la imagen en sístole. El movimiento respiratorio se puede abordar pidiendo al paciente que aguante la respiración (preferiblemente en espiración para disminuir el tamaño de la imagen que vamos a obtener, adquiriendo múltiples promedios de señal (“signal averages”), codificando la secuencia de forma lateral de derecha a izquierda o sincronizando con un navegador respiratorio. En los estudios de pacientes neonatos, esta secuencia es de especial importancia ya que normalmente produce un ratio señal/ruido más alto, ofreciendo una mayor resolución espacial incluso con un campo de visión (“field of view”) más pequeño (36). La secuencia spin echo también es menos susceptible a los artefactos causados por implantes metálicos tales como los stent en las ramas pulmonares en pacientes con Tetralogía de Fallot o en el istmo aórtico en pacientes con coartación.

Con esta técnica se pueden adquirir imágenes de alta resolución, con un tamaño de vóxel pequeño (1-1.5 mm), lo cual es particularmente útil en pacientes más jóvenes y pacientes con fisiología univentricular (34) (35). Sin embargo, esta secuencia no genera una imagen isotrópica, lo que limita su aplicación para la visualización 3D. Pese a que la resolución espacial es excelente, para obtener una señal adecuada requiere cortes con un grosor elevado de al menos 7-8 mm. Además, para obtener un buen contraste entre sangre y endocardio o endotelio, generalmente se adquiere en sístole. Por tanto, no es una técnica adecuada para valoración de las cavidades cardíacas en diástole.

- *Secuencias de cine – Ecogradiente*

En las secuencias de cine o ecogradiente, el flujo de sangre aparece como una imagen brillante. Esta adquisición se sincroniza con el ECG del paciente y se muestra como múltiples imágenes a lo largo del ciclo cardíaco, proporcionando información funcional generalmente como una pila de cortes contiguos a modo de cine. Este grupo de imágenes se puede alinear en un plano de eje corto ventricular paralelo a las válvulas auriculoventriculares y perpendicular al tabique interventricular o en un plano axial transversal a la pared torácica. Los volúmenes y la masa telediastólica y telesistólica de ambos ventrículos se pueden calcular delineando el contorno de los bordes endocárdico y epicárdico (37), permitiendo así el cálculo de la fracción de eyección como un marcador de la función ventricular.



*Figura 2. Ejemplo de secuencia gradient-echo. Plano eje corto. Existe un excelente contraste entre el endocardio, la cavidad sanguínea y el miocardio que permite identificar los músculos papilares.*

Las imágenes de cine también pueden proporcionar información funcional para las válvulas, valorando el movimiento de las valvas, lo que permite la identificación de defectos tales como la reducción de la excursión de los velos, el prolapso o la falta de coaptación de las valvas. Para disminuir el artefacto provocado por el movimiento respiratorio el paciente debe contener la respiración o podemos aumentar el número de

promedios de señales adquiridos (signal average) (34). Esta técnica carece de ciertas características, de manera similar a la secuencia spin echo. No es una adquisición isotrópica, tiene peor resolución (1.5-1.8 mm) y requiere un grosor de corte también elevado de al menos 6-8 mm. En cuanto a las ventajas que aporta, permite la adquisición en diferentes momentos del ciclo cardiaco, tanto en sístole como en diástole. Sin embargo, al ser tan sensible a los artefactos de flujo, no es adecuada para evaluar segmentos donde exista aceleración de flujo debido a estenosis o shunts de elevada velocidad.

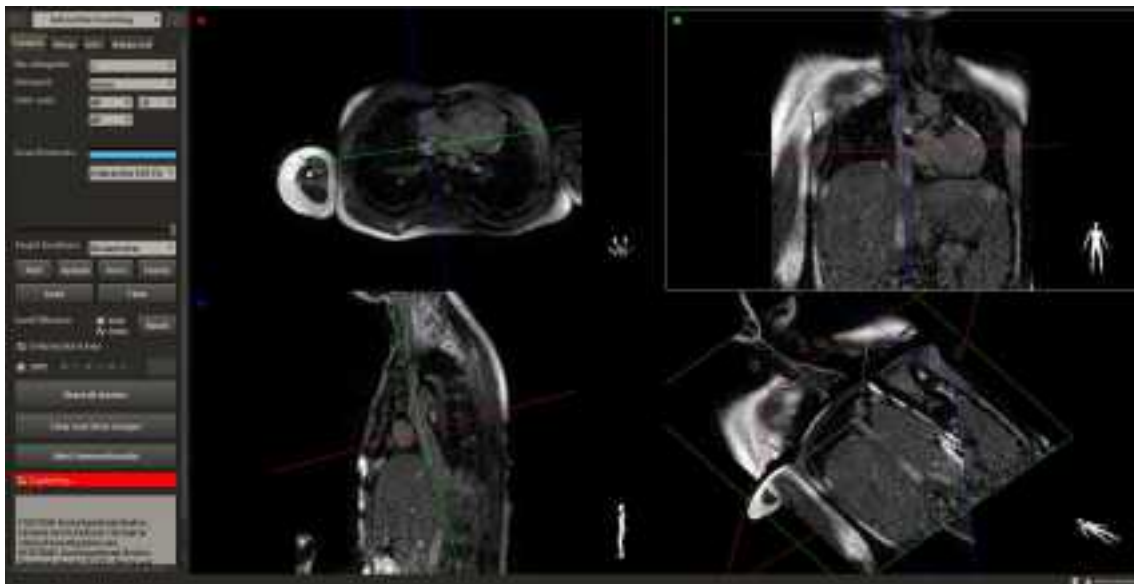
- *3D balance Steady State Free Precession (3D bSSFP)*

El 3D bSSFP ofrece un conjunto de datos en 3D estático que contiene la región de interés seleccionada del paciente. Para evitar artefactos de movimiento en esta secuencia, es necesario tener en cuenta no sólo los músculos respiratorios y el diafragma, sino también la propia contracción y relajación del corazón. Es por tanto una secuencia de pulsos sincronizada con el ECG. La adquisición puede ser de fase simple o dual, dependiendo de si se utiliza la contracción o la relajación isovolumétrica de los ventrículos (o ambas fases) para activar la adquisición.



*Figura 3. 3D bSSFP, adquisición sagital en una cardiopatía con comunicación interventricular moderada en la que se ha realizado previamente una cirugía de banding pulmonar.*

La compensación del movimiento respiratorio generalmente se logra mediante el uso de un navegador diafragmático. Estas secuencias pueden combinarse con medios de contraste y producir un conjunto de datos 3D de alta resolución de todo el corazón y la vasculatura intratorácica (37). La reconstrucción de imágenes puede hacerse de forma tridimensional o de manera multiplanar, permitiendo la medida el diámetro de los vasos y las cámaras cardíacas. Debido a que la imagen adquirida es isotrópica (hasta 1.3x1.3x1.3 mm), es la técnica de elección para la reconstrucción 3D de las imágenes. Además puede utilizarse para la planificación de intervenciones guiadas por RM (Figura 4).



*Figura 4. 3D bSSFP (imagen inferior derecha) utilizado para la planificación y ejecución de cateterismo guiado por resonancia cardíaca (resto de la imagen) en un paciente de 12 años con Hipoplasia de cavidades izquierdas tras operación de Fontan.*

- *Angiografía con contraste en Resonancia Cardíaca*

Esta secuencia utiliza agentes de contraste intravenosos con gadolinio para reducir el tiempo de relajación T1 de la sangre y mejorar el contraste entre la sangre y el tejido que la rodea (38). Esta adquisición también proporciona un conjunto de cortes contiguos que puede analizarse como un volumen completo en formato multiplanar o puede transformarse en una imagen tridimensional.

La compensación respiratoria se consigue mediante la realización de una apnea por parte del paciente o interrumpiendo la ventilación asistida en pacientes bajo anestesia general. La adquisición de esta secuencia no depende del ciclo cardíaco al no estar asociada al ECG del paciente, por lo que el operador desconoce la fase cardíaca en la que se adquiere. Para una calidad óptima de las imágenes de angiografía en resonancia, el momento de la adquisición de la imagen deben adaptarse a la pregunta clínica que pretendemos responder y las estructuras cardíacas que deben evaluarse para ello.



*Figura 5. Ejemplo de angiografía 3D con adquisición preferencial en circuito pulmonar.*

La resolución que puede conseguirse con las imágenes adquiridas con el uso de esta secuencia es alta incluso en niños pequeños, pudiendo llegar a una resolución isotrópica

de hasta 1.3x1.3x1.3 mm. Sin embargo, una de sus limitaciones es que al no ser una secuencia sincronizada, la imagen obtenida es una imagen ponderada del tamaño de los vasos sanguíneos y corazón entre sístole y diástole. Es por ello que los bordes de las estructuras anatómicas no están bien definidos, lo que limita la precisión para la medida de diámetros.

Por lo tanto, la utilidad de la angiografía en resonancia ha sido reconocida en el diagnóstico de enfermedad vascular en niños y, con frecuencia, el cateterismo cardíaco con fines diagnósticos puede evitarse en la actualidad en la mayoría de los casos (37) (39) (40).

#### Indicaciones clínicas de Resonancia Magnética Nuclear en pacientes con Cardiopatías Congénitas

La resonancia magnética cardíaca es hoy en día una modalidad diagnóstica indispensable, complementaria a la ecocardiografía en pacientes con cardiopatías congénitas. Muchos adultos se benefician de una resonancia de base para referencia futura y pueden identificarse anomalías previamente no sospechadas, que no han sido detectadas mediante la ecocardiografía realizada de forma rutinaria (41). Algunos centros hospitalarios recomiendan una resonancia cardíaca en todos los pacientes en la adolescencia antes de ser transferidos al servicio de cardiopatías congénitas del adulto (42).

Aunque el seguimiento en la edad pediátrica suele realizarse con ecocardiografía, la RMC está indicada en general si ha tenido lugar un cambio en la sintomatología del paciente, siendo adecuado un intervalo de 3 años entre un estudio por resonancia y el siguiente en la mayoría de los casos una vez alcanzada la edad adulta (41).

La resonancia también está indicada cuando se necesita información para la valoración de estructuras concretas, como en los siguientes casos (41) (43):

- Evaluación de venas sistémicas y pulmonares (drenaje anómalo u obstrucción).
- Cuantificación de volúmenes ventriculares y fracción de eyección
- Evaluación del tracto de salida del ventrículo derecho, la válvula pulmonar y su conexión con la arteria pulmonar y las ramas pulmonares.
- Cuantificación de la regurgitación pulmonar.
- Cuantificación de shunts mediante medidas de flujo en aorta ascendente y tronco pulmonar.
- Evaluación anatómica de la arteria aorta
- Cuantificación de colaterales aorto-pulmonares y malformaciones arteriovenosas
- Anomalías coronarias y enfermedad de las arterias coronarias, incluida la evaluación de la viabilidad miocárdica y perfusión.
- Detección y cuantificación de fibrosis miocárdica en el ventrículo izquierdo y derecho mediante realce tardío con gadolinio.

Existe un amplio grupo de patologías que pueden beneficiarse de la resonancia como herramienta diagnóstica, para la planificación necesaria de forma previa a la realización de un procedimiento quirúrgico o intervencionista, así como durante el seguimiento del paciente (41) (44) (34, 37).

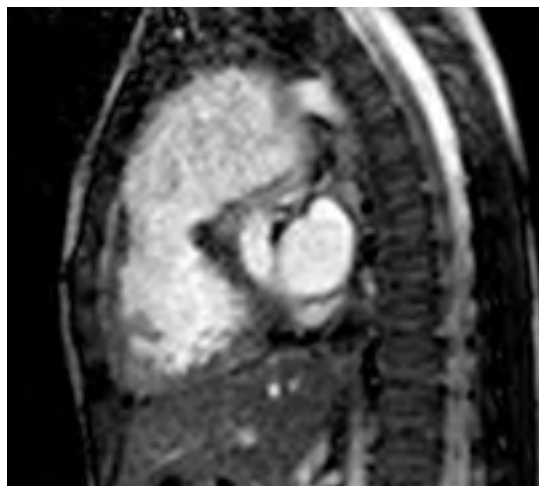
A continuación, se resumen las patologías más frecuentes y su valoración por resonancia cardíaca:

- *Tetralogía de Fallot y estenosis de las ramas pulmonares*

En pacientes con tetralogía de Fallot, la RMC es de especial importancia en el seguimiento postoperatorio. La mayoría de las técnicas de corrección de TOF implican cierto grado de regurgitación pulmonar, lo cual conlleva la dilatación y disfunción del

ventrículo derecho y la aparición de arritmias ventriculares. La función y los volúmenes se evalúan utilizando las imágenes de cine previamente mencionadas.

El momento ideal para el reemplazo de la válvula pulmonar se basa no sólo en la sintomatología sino también en la dilatación progresiva del ventrículo derecho, la función sistólica y diastólica miocárdica y el riesgo de morbi-mortalidad durante el procedimiento. La resonancia es la técnica gold standard para la evaluación del ventrículo derecho en estos pacientes y ayuda en la decisión multidisciplinar para valorar si la intervención más adecuada para el reemplazo de la válvula pulmonar en estos pacientes es mediante intervención quirúrgica o vía percutánea a través del cateterismo cardíaco. En estos casos, la regurgitación pulmonar se evalúa mediante la medición del flujo proporcionadas usando secuencia de contraste de fase. El tamaño de la arteria pulmonar y sus ramas se puede evaluar mediante la angiografía o el 3D bSSFP, valorando su anatomía de forma tridimensional o calculando su diámetro usando el formato multiplanar.

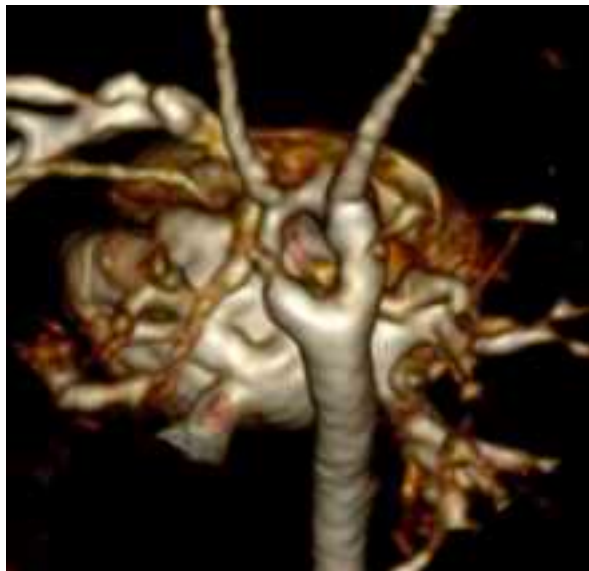


*Figura 6. Paciente con Tetralogía de Fallot (imagen gradient-echo) con reparación transannular en la infancia y dilatación severa del tracto de salida derecho y la arteria pulmonar.*

- Anomalías del arco aórtico:



En esta categoría se pueden incluir diferentes patologías, como la interrupción del arco aórtico, el tronco arterioso, la coartación aórtica, los anillos vasculares y trastornos genéticos del tejido conectivo que afectan a la arteria aorta. La RMC es útil para el diagnóstico, la planificación del procedimiento y para evaluar los resultados tras la intervención quirúrgica o intervencionista durante el seguimiento. Las reconstrucciones en 3D son particularmente útiles para planificar intervenciones del arco aórtico.

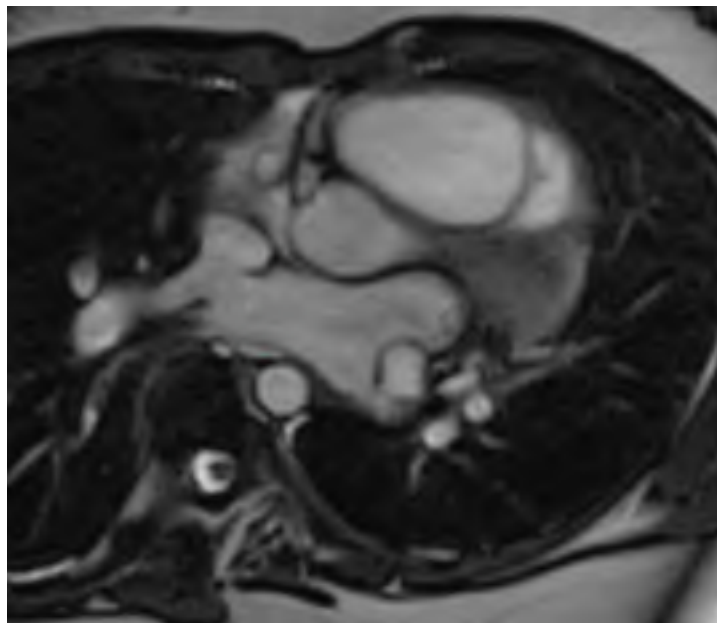


*Figura 7. Reconstrucción 3D de angiografía con contraste en paciente con arco aórtico doble.*

La resonancia magnética de contraste de fase se planifica utilizando la velocidad máxima prevista en el vaso en estudio (normalmente inferida con una ecografía previamente realizada en el paciente). Esta secuencia proporciona información funcional adicional a la descripción anatómica. Las mediciones de flujo son particularmente útiles para evaluar la existencia de colaterales y velocidades máximas en zonas específicas de la anatomía.

- Venas pulmonares:

La evaluación de las venas pulmonares es necesaria no sólo cuando se sospecha una afección congénita que las afecte, sino también como parte de la evaluación de otras cardiopatías congénitas. La anatomía del lumen, la cuantificación del flujo sanguíneo y la información sobre las estructuras circundantes se pueden obtener durante los estudios de RMC utilizando varias secuencias. La angiografía por resonancia magnética con contraste o 3D bSSFP ofrecen detalles anatómicos sobre su curso y su drenaje o comunicación con otras estructuras o vasos cardíacos. Las imágenes de cine a lo largo de las venas también pueden proporcionar información visual sobre la dinámica de la sangre dentro del vaso. Las imágenes del 3D bSSFP, la angiografía y las secuencias de cine pueden ayudar a evaluar la presencia de estenosis.



*Figura 8. Secuencia de cine mostrando el drenaje de la vena pulmonar superior derecha a la vena cava superior.*

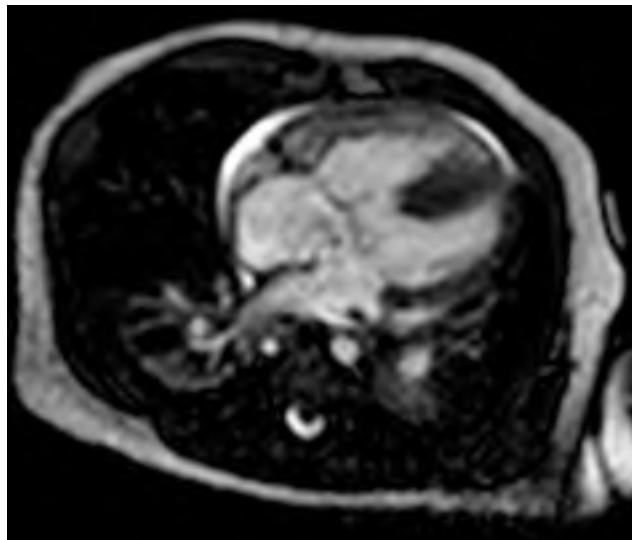
Las secuencias de contraste de fase proporcionan información sobre el retorno venoso de ambos pulmones, la redistribución del flujo de ciertas áreas del pulmón y la existencia de

colaterales, lo que ayuda a cuantificar el Qp/Qs (flujo pulmonar/flujo sistémico) y así la repercusión de un shunt si éste existiera.

- Valoración de shunt intra o extracardíaco

La RMC se ha convertido en parte de la evaluación hemodinámica de los shunts, ofreciendo una valoración no invasiva de la magnitud del shunt, su ubicación y la dirección del flujo a través del mismo.

La ubicación de la lesión se puede visualizar con imágenes de cine cuando son intracardíacas. Las comunicaciones extracardíacas, como las colaterales, el ductus arterioso persistente o la ventana aortopulmonar, se visualizan mejor usando la angiografía o el 3D bSSFP.

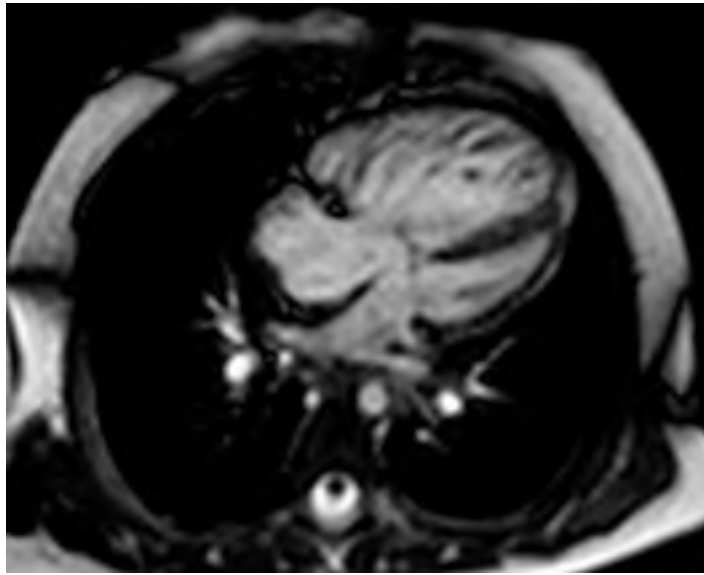


*Figura 9. Imagen gradient echo en paciente con canal aurículoventricular, vista en cuatro cámaras.*

Mediante el uso de resonancia de contraste de fase, se puede calcular el flujo en diferentes vasos y estimar el Qp/Qs o el shunt, reemplazando los métodos de oximetría (Fick) realizados en el laboratorio de cateterismo y superando las limitaciones de este tipo de técnica. El Qp o flujo pulmonar puede calcularse como el flujo en la arteria pulmonar principal si no hay shunt a nivel de los grandes vasos, o como el flujo de retorno a través de las venas pulmonares cuando existe una conexión anómala en las grandes arterias. También se puede utilizar la suma del flujo en ambas ramas de la arteria pulmonar, es decir, en los casos en que se haya creado un shunt artificial (shunt de Blalock-Taussig, Sano o shunt central) mediante cirugía cardíaca. El Qs o flujo sistémico se puede medir en la aorta ascendente por encima de la válvula aórtica, o como una suma del flujo de retorno obtenido en la vena cava superior (VCS) y la vena cava inferior (VCI), dependiendo de la existencia de shunts a nivel de las arterias pulmonares o a nivel sistémico.

- Análisis de la anatomía univentricular

La RMC ha ganado importancia en la evaluación de corazones univentriculares a lo largo de las diferentes etapas de paliación que requiere el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad. Aunque no siempre se necesita inicialmente, la RMC puede ser relevante en pacientes cuando la posibilidad de reparación biventricular es posible o dudosa, ya que permite obtener imágenes adicionales de los tractos de salida, la aorta ascendente, el arco aórtico, las arterias pulmonares y las venas pulmonares, y características de las válvulas como la presencia de insuficiencia aórtica, la insuficiencia tricuspídea o los volúmenes y la función sistólica de ambos ventrículos, lo que puede ayudar a decidir qué vía quirúrgica es más adecuada para el paciente.



*Figura 10. Paciente con ventrículo izquierdo borderline, imagen gradient-echo, vista en cuatro cámaras*

En las etapas quirúrgicas consecutivas, la RMC ofrece información sobre la anatomía de los grandes vasos; la existencia de estenosis en el retorno venoso sistémico, venas pulmonares o arterias pulmonares, la presencia de colaterales, el análisis funcional del ventrículo dominante y permitirá evaluar los flujos a través de la circulación de Fontan.

Para poder llevar a cabo un estudio detallado anatómico y funcional, normalmente se utiliza una combinación de imágenes de sangre negra, 3D bSSFP, secuencia de contraste de fase, angiografía e imágenes de cine. Las imágenes obtenidas con secuencias de estrés (usando adenosina o dobutamina) se pueden usar para comprobar la contractilidad del ventrículo y el gasto cardíaco.

- Valoración de las arterias coronarias y la presencia de fibrosis

El estudio de las arterias coronarias en los niños es fundamental en aquellos afectados con enfermedad congénita o adquirida que involucre anomalías de estos vasos como fístulas coronarias, origen anómalo de una de las arterias (síndrome de ALCAPA o ARCAPA), translocación posquirúrgica de las coronarias o de forma previa a la implantación percutánea de válvulas con stent en posición pulmonar o aórtica.

En enfermedades adquiridas y/o hereditarias, como la enfermedad de Kawasaki y otros tipos de arteritis, y la miocardiopatía hipertrófica o dilatada, el uso de secuencias que ofrecen información sobre la cicatrización miocárdica como el realce tardío de gadolinio, mapeo con T1 nativo (27) y estudios de perfusión de adenosina, pueden proporcionar información sobre el pronóstico de estos pacientes y sobre la viabilidad del tejido cardíaco tras un evento isquémico (45).

Aunque la TAC sincronizada con el ECG del paciente sigue siendo la modalidad de elección para visualizar el curso y la anatomía de las arterias coronarias, su uso está limitado en los niños dada la exposición a la radiación y la elevada frecuencia cardíaca en esta población. La secuencia 3D bSSFP normalmente permite la visualización del origen y el curso proximal de las arterias coronarias, proporcionando imágenes de mejor calidad a medida que aumenta el tamaño del paciente y disminuye su frecuencia cardíaca.

#### Otras Modalidades para el Diagnóstico por Imagen

La Tomografía Axial Computerizada es considerada la modalidad de elección en ciertas patologías en algunos centros. La elección entre RMC o TAC dependerá de la experiencia del equipo de diagnóstico por imagen, de las peculiaridades del paciente y de la región de interés que necesitamos visualizar. Durante el estudio por RMC, cuando es llevada a cabo en pacientes en edad pediátrica, será necesaria anestesia general en un gran número de casos, mientras que el TAC, dada la rapidez de la ejecución del estudio, puede realizarse

con el paciente despierto o sedado en la mayoría de los niños. El TAC es de especial utilidad en ciertas patologías, en particular aquellas que afectan a vasos en su curso a nivel extracardiaco, tales como los anillos vasculares completos o incompletos (slings), las colaterales aortopulmonares, la evaluación de las venas pulmonares, las arterias coronarias y en pacientes con marcapasos o dispositivos implantados no compatibles con el campo magnético que precisa la resonancia (46).

Debido a la necesidad de radiación, el uso del TAC en la población pediátrica sigue siendo limitado. Sin embargo, la evolución de los últimos modelos y la disminución de la radiación (47), así como la mejora en la calidad de imagen al incorporar la sincronización con ECG ha llevado a un aumento en el empleo de esta técnica en pacientes en edad infantil tales como neonatos, sustituyendo así el cateterismo con fines diagnósticos (48). Al ser la adquisición de la imagen más rápida que la resonancia y no precisar por tanto anestesia general, la TAC se utiliza de forma preferencial para la valoración anatómica en ciertas patologías de alto riesgo como aquellas en las que la circulación pulmonar depende de un BT shunt, o la estenosis aórtica severa, en las que la vasodilatación provocada por los agentes anestésicos puede poner en riesgo la vida del paciente.

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido una técnica utilizada para la investigación durante muchos años, inicialmente orientada al análisis de la respuesta metabólica, fisiológica, inflamatoria o patológica de ciertos tejidos. En la actualidad, se utiliza como una herramienta indispensable en el diagnóstico y manejo de patologías como la hipertensión pulmonar idiopática o asociada a cardiopatías congénitas (49), y para la detección de inflamación en pacientes con sospecha de endocarditis (50). La fusión de ambas técnicas como PET-TAC ha mostrado utilidad en el manejo de pacientes

con patología coronaria, para el estudio de la perfusión miocárdica, incorporando información en cuanto a la morfología y para cuantificar la perfusión miocárdica (51).

#### **1.4 Tratamiento quirúrgico e intervencionista**

Durante mucho tiempo, la cirugía ha sido la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con cardiopatías congénitas. Con la evolución del cateterismo cardíaco, ciertas técnicas quirúrgicas han sido reemplazadas y se ha extendido el arsenal de posibilidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de estos pacientes. Este es el caso de la comunicación interauricular ostium secundum, con la excepción de defectos de gran tamaño o sin bordes apropiados para la colocación del dispositivo. La técnica y los dispositivos han evolucionado en gran medida desde el primer caso descrito por King en humanos en 1976 (52). Hoy en día existen diversos diseños en el mercado que han sido aprobados después de valorar su seguridad, capacidad para el cierre del defecto, facilidad para ser desplegado y recogido si fuera necesario. La erosión de la aorta es una de las mayores complicaciones en la actualidad (53). El cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente se ha realizado desde hace más de 60 años, mientras que el cierre percutáneo comenzó en 1967, convirtiéndose en el método de elección en la mayoría de los casos una vez pasado el periodo neonatal (54). Del mismo modo, el cierre de colaterales aortopulmonares, fistulas arteriovenosas, colaterales veno-venosas, y fistulas coronarias se realiza preferentemente de forma percutánea (55). Los defectos del tabique interventricular también pueden cerrarse mediante cateterismo en determinadas ocasiones, pero supone un procedimiento más complejo y no siempre exitoso. Las comunicaciones interventriculares perimembranosas pueden presentar complicaciones con el cierre percutáneo, dada su proximidad al tejido de conducción y la válvula aórtica (56).



La valvuloplastia mediante el uso de un catéter con balón se realiza con frecuencia en la actualidad en la válvula aórtica y pulmonar cuando no existe calcificación de las valvas. En los últimos 10 años, han tenido lugar numerosos avances en el reemplazo valvular de forma percutánea de la válvula pulmonar, limitando así el número de operaciones y esternotomías necesarias durante la vida de los pacientes con estenosis del tracto de salida derecha como es el caso de la Tetralogía de Fallot. Con frecuencia, los pacientes con este tipo de enfermedad también precisan de la colocación de stents en las ramas pulmonares en caso de estenosis, en ocasiones incluso en el mismo procedimiento en el que se realiza el reemplazo valvular (57) (58).

Las intervenciones quirúrgicas también han evolucionado enormemente en los últimos años. Uno de los primeros procedimientos quirúrgicos descritos fue el cierre quirúrgico del ductus arterioso en 1938, inicialmente llevado a cabo por el cirujano Robert Gross (59). En los años 50, la introducción del bypass cardiopulmonar supuso uno de los mayores avances para los pacientes con cardiopatías congénitas. La hipotermia y la parada circulatoria fueron introducidas en los años 70, mejorando de forma exponencial los resultados de la cirugía, reduciendo la morbilidad y la mortalidad. Aún hoy en día se siguen desarrollando nuevas técnicas quirúrgicas, tales como la creación de un soporte para la raíz aórtica de los pacientes con patologías del tejido conectivo mediante impresión 3D, de forma personalizada para el paciente en sí. Esta nueva operación evita así la necesidad de la inserción de un conducto valvulado, puesto que, aunque elimina el riesgo de disección aórtica, conlleva el reemplazo de la válvula e incluso aunque su funcionamiento sea adecuado, su uso puede asociarse a la aparición de eventos tromboembólicos y existe riesgo de sangrado a largo plazo por el uso de antiagregantes y/o anticoagulantes (60, 61). El uso del procedimiento de PEARS (Personalized External

Aortic Root Support) evita el uso de anticoagulantes, y disminuye el riesgo de aparición de aneurismas en estos pacientes (62).

La historia natural de los pacientes con cardiopatías ha cambiado de forma dramática en los últimos años. Inicialmente, los pacientes derivados para tratamiento quirúrgico eran aquellos con defectos cardíacos no reparados. En la actualidad, una gran proporción de los pacientes en lista de espera precisan de tratamiento quirúrgico para el manejo de complicaciones posteriores o residuales con respecto a la operación inicial, que previamente no se trataban. Los datos del registro CONCOR demuestran que un 40% de los procedimientos quirúrgicos son reintervenciones (12). El concepto de curación o reparación total no es por tanto real en la mayor parte de los pacientes con cardiopatías congénitas, la mayoría necesitarán seguimiento a lo largo de toda la vida. En algunos pacientes la reparación de la patología cardíaca no es posible y pasaran por varios estadios de paliación como es en caso de los pacientes con fisiología univentricular. La insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar y la aparición de arritmias son complicaciones frecuentes en una gran proporción de los adultos con cardiopatías congénitas (63).

Todavía en la actualidad, el pronóstico para los pacientes que precisan una reintervención es peor en comparación con los que se operan por primera vez, especialmente cuando se trata de la tercera o la cuarta cirugía (12). La realización de una esternotomía de forma repetida puede acarrear complicaciones. La dilatación del ventrículo derecho, la posición anterior de la aorta, la calcificación de los conductos de contegra justo detrás del esternón o incluso adheridos al mismo, pueden implicar complicaciones inmediatas al iniciar la operación, como la aparición de hemorragias

severas. Por este motivo, la valoración de la anatomía es esencial de forma preoperatoria mediante la TAC o la RM (63).

## **Capítulo 2. Visualización en 3D y Modelos Tridimensionales en Medicina**

### **2.1 Visualización en 3D con técnicas de imagen**

Existen distintas opciones para la visualización tridimensional de la anatomía cardíaca, entre ellas la ecocardiografía 3D y la reconstrucción de las imágenes adquiridas mediante TAC o RMC. El TAC y la resonancia, permiten la visualización no sólo de la anatomía del corazón, sino que también incluyen los grandes vasos (la arteria pulmonar y su división en la rama pulmonar derecha e izquierda y la arteria aorta, los troncos aórticos y la aorta descendente). Su uso ha demostrado servir en la descripción de la morfología en casos complejos, la planificación de procedimientos quirúrgicos, y el aprendizaje del personal médico en formación, así como la comunicación con los pacientes (12).

El problema percibido con la visualización tridimensional usando las técnicas nombradas en el párrafo anterior es su presentación en una pantalla bidimensional. Este hecho ha llevado al desarrollo de tecnologías que permiten la creación de un objeto 3D, tales como la impresión tridimensional y la holografía. Ambas opciones permiten la manipulación por parte del operador de la anatomía del paciente, la observación desde distintos planos y la apreciación de la profundidad y las relaciones entre las distintas estructuras (64) (65, 66).

### **2.2 Cómo crear un modelo 3D**

#### **2.2.1 Adquisición de la imagen**

La mayoría de los modelos 3D se crean a partir de las imágenes adquiridas con TAC o RMC englobando el corazón en su conjunto. Para ello, son necesarios algunos requisitos imprescindibles. Cada corte debe ser contiguo al anterior, la imagen debe ser adquirida

de manera isotrópica, y cada punto de la imagen adquirida debe mantener la misma distancia y posición con otro punto concreto durante todo el estudio.

La preferencia entre el uso del TAC o la RMC se basa en la experiencia del centro, la estructura cardíaca principal de interés para el estudio y la edad del paciente, con tendencia a utilizar la resonancia magnética en población pediátrica para evitar la radiación (67). A pesar de su relevancia, los detalles de la secuencia empleada para la adquisición del estudio utilizado para la segmentación no siempre aparecen descritos en los artículos clínicos publicados (68)(69)(70)(71). El 3D bSSFP y la angiografía con contraste son las secuencias más empleadas cuando el paciente se somete a una resonancia cardíaca con el fin de obtener un conjunto tridimensional de datos que incluya el corazón y los grandes vasos (72)(73)(74)(75).

El TAC ha sido descrito como una de las modalidades más fáciles para crear un modelo para impresión 3D en una revisión reciente (76). La ecocardiografía 3D también se ha utilizado cuando las válvulas cardíacas son parte de la región de interés para la segmentación. Se han obtenido resultados prometedores usando tanto la combinación de eco 3D con TAC como con ambas técnicas de forma independiente (77)(78)(79). Sin embargo, en pacientes en los que es el modelo se crea con el fin de planificar el cierre de la orejuela auricular izquierda en casos con fibrilación auricular (para reducir el riesgo de embolismo sistémico), el TAC ha mostrado mejores resultados frente a la ecocardiografía 3D para la segmentación y creación del modelo (80).

Dado que esta parte de la medicina está aún en pleno desarrollo y mejora, otras modalidades de diagnóstico por imagen están surgiendo como alternativas para la impresión en 3D. Este es el caso de la angiografía rotacional, puesto que permite que los cortes tomográficos sean normalmente reconstruidos con alta resolución espacial, también facilita la segmentación de la anatomía del paciente. Una breve serie de casos

publicada recientemente sugiere que esta opción podría extenderse en un mayor número de centros, ayudando a crear modelos 3D en países en los que la TAC o la RMC no se encuentran disponibles con facilidad (81).

### **2.2.2 Segmentación de la anatomía**

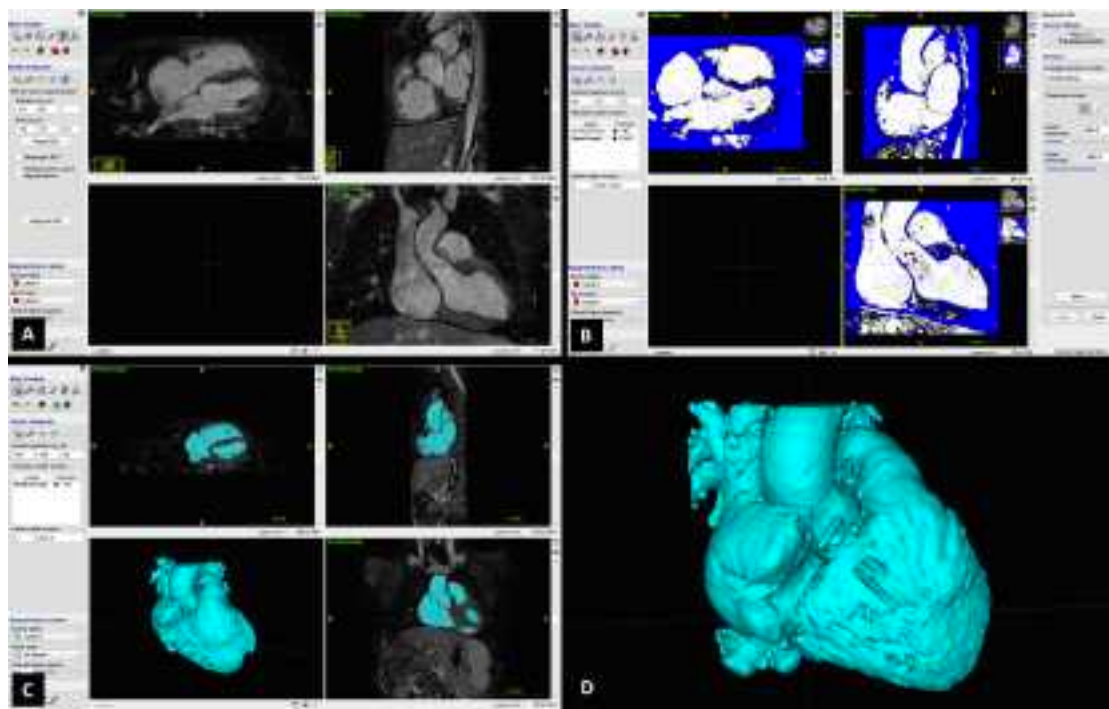
Una vez adquirida la imagen, es necesario importar los datos a un software para su segmentación. Desafortunadamente, con frecuencia el nombre del software o programa empleado no queda reflejado en las publicaciones científicas recogidas en las bases de datos. Una revisión sistemática reciente sobre la metodología para la segmentación de la imagen demostró que sólo el 34% de las publicaciones proporcionan suficientes detalles para que los métodos puedan ser reproducidos por otro centro. Un 38% mencionaba los métodos que habían utilizado, pero sin explicar de forma precisa cómo se habían aplicado, y el 29% restante de las publicaciones no proporcionaron ninguna descripción en absoluto de la metodología utilizada en el estudio (71).

Existen distintos softwares disponibles ya sea a nivel comercial o con acceso online gratuito para llevar a cabo el proceso de segmentación (71, 82-86). Éste puede realizarse mediante el uso de sistemas manuales o semiautomáticos.

Al comenzar la segmentación de forma manual, el primer paso implica la delimitación de la región anatómica de interés, separándola de los tejidos circundantes. Durante la segmentación, las técnicas más usadas son el “thresholding” o umbral de brillo, “region growing” o expansión regional y la segmentación manual (71, 82, 87). El thresholding ayuda a separar el corazón del resto de estructuras anatómicas que lo rodean. La expansión regional incluye las cavidades cardíacas y estructuras vasculares previamente incluidos. La edición manual supone el análisis de cada plano obtenido para comprobar la exactitud del modelo. Esta parte del procedimiento requiere del conocimiento preciso de la

anatomía, para obtener una réplica exacta al corazón del paciente. Cualquier error en la segmentación quedará reflejado en el modelo.

Una vez finalizada la segmentación, el archivo de estereolitografía (.stl) creado se envía a un software de diseño asistido por computadora, donde se refinarán de forma detallada las características anatómicas del corazón del paciente. Este proceso permite la creación de un modelo con superficies lisas, así como recortar el extremo distal de los vasos, se puede eliminar el contenido interior del modelo dejando sólo la pared de las estructuras vasculares y parte del miocardio e incluso realizar varios cortes para mostrar la anatomía interna al resto del equipo médico exponiendo así las características morfológicas del paciente en cuestión con mayor facilidad. En la figura 11 se muestra un ejemplo de segmentación realizada con un software de acceso gratuito online.



**Figura 11.** Pasos para proceso de segmentación utilizando un software de acceso gratuito online. A) Selección de la región de interés. B) Thresholding o umbral de brillo. C) Edición manual de la anatomía. D) Representación 3D de la segmentación.

### **2.2.3 Tecnologías y materiales disponibles para la impresión 3D**

Una de las primeras técnicas empleadas para la impresión en 3D en medicina fue el rapid prototyping o prototipado rápido. Ésta a su vez puede dividirse en sustractiva o aditiva dependiendo del método de impresión utilizado.

Dentro de las técnicas sustractivas, el fresado es el único método empleado en medicina.

Las técnicas aditivas más empleadas en las ciencias médicas son la impresión polyjet, el modelado de fusión por deposición, la estereolitografía y la impresión por sinterizado selectivo por láser (87) (86) (88).

En el modelado de deposición fundida, un filamento termoplástico es forzado a través de una boquilla de extrusión calentada. El filamento se derrite mientras se mueve en dirección vertical y horizontal. La capa del material se endurece inmediatamente después de la extrusión; el proceso es repetido en cada capa de material hasta que el modelo está terminado. El modelo queda incluido en un soporte de material que luego se disuelve dejando únicamente el modelo anatómico inicialmente segmentado y enviado a la impresora (72).

La impresión por polyjet funciona de manera similar a una impresora de inyección de tinta. Durante el proceso, se inyectan capas de fotopolímeros líquidos, para crear el modelo siguiendo la forma previamente definida, usando archivos STL en software asistidos por computadora. Cada capa se endurece rápidamente bajo luz ultravioleta. Se incorporan múltiples capas hasta que el modelo esté completo.

La estereolitografía construye los modelos a través de la polimerización de una resina fotopolimérica. Un haz de luz ultravioleta controlado digitalmente endurece la superficie de la resina capa por capa para imprimir el modelo (72).



La sinterización selectiva por láser utiliza un láser de alta potencia para fusionar metal o polvo cerámico. Ofrece modelos 3D de alta precisión, utilizados para prototipos funcionales o implantes médicos, pero el costo también es generalmente superior en comparación con otras técnicas de fabricación aditiva.

Desde el comienzo del uso de modelos tridimensionales en medicina, se han utilizado diversos materiales con diferentes propiedades para imprimir estructuras cardiovasculares. Inicialmente, se utilizaban preferentemente materiales duros para mostrar la anatomía cardíaca y los grandes vasos (68) (89). Sin embargo, los modelos con consistencia similar a la goma o el caucho impresos con el interior vacío para apreciar las estructuras cardíacas se usan con mayor frecuencia para la planificación rutinaria de las intervenciones, ya que proporcionan una representación más realista de la anatomía del paciente, hecho fundamental para planificar cualquier procedimiento quirúrgico o intervencionista (90). Otras características particulares de los nuevos materiales son la posibilidad de obtener distintos grados de opacidad, transparencia y suavidad o esponjosidad (Figura 12).



**Figura 12.** Ejemplos de modelos 3D de distintos materiales utilizados para planificación de cateterismo cardíaco.

Estenosis pulmonar izquierda (flecha) tras maniobra de Le Compte, planificación del tamaño del balón y del stent a utilizar. B) Paciente con cirugía de Senning en la infancia, fuga del parche. Planificación del acceso y colocación del stent. C) Aneurisma aórtico (flecha) tras implantación de prótesis valvular. D) Estenosis pulmonar izquierda (flecha blanca) y estenosis del tracto de salida derecho (flecha negra) en pacientes con tetralogía de Fallot. E) Paciente con drenaje venoso pulmonar anómalo. F) Planificación de cierre con dispositivo de CIV muscular (flecha blanca) en paciente con múltiples defectos del septo interventricular. A)-C), E) y F) son modelos de Tango Plus imprimidos con tecnología polyjet, D) representa un modelo de poliuretano imprimido mediante modelado de fusión por deposición.

RA= aurícula derecha, LA= aurícula izquierda, MPA= arteria pulmonar.

### Capítulo 3. Objetivos y Metodología de la tesis

Como se ha explicado anteriormente, resulta fundamental la visualización del conjunto del corazón de forma tridimensional para entender la fisiopatología cardíaca dada la complejidad morfológica de su anatomía.

Durante la realización de la tesis se evaluaron cuatro áreas:

1. Análisis de la RMC para la evaluación de la anatomía cardíaca: ¿Proporcionan las secuencias actuales de RMC una calidad de imagen óptima para poder evaluar la variabilidad anatómica presente en cardiopatías congénitas?

Se evaluó la secuencia de RMC 3D bSSFP para la caracterización de la morfología de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline comparándolo con aquellos de tamaño normal e hipoplásico.

2. Implementación de la RMC para optimizar la calidad de imagen: ¿Se puede mejorar alguna secuencia de imagen de RMC que permita mejorar la caracterización anatómica?

Se planteó la mejora de la secuencia 3D bSSFP que permite la visualización de la anatomía en 3D, utilizando para su valoración la visualización de las arterias coronarias, pues son las estructuras anatómicas más pequeñas del corazón.

3. Aplicación Clínica: Uso de la imagen de RMC para creación de modelos 3D en intervencionismo estructural. ¿Se puede trasladar la imagen de RMC a un modelo físico impreso en 3D que mejore la planificación del cateterismo cardíaco?

Se evaluó la secuencia previamente desarrollada (iNAV) para la impresión de un modelo físico tridimensional que permita planificar la intervención del cateterismo cardíaco en pacientes con fístulas coronarias.

4. Aplicación Docente: Uso de la imagen de RMC para creación de modelos 3D en educación médica. ¿La utilización de modelos 3D mejora la comprensión y aprendizaje de las cardiopatías congénitas?

Debido al acceso limitado a especímenes para la docencia y la naturaleza única de la anatomía de cada paciente, se creará una biblioteca de acceso internacional a nivel Europeo para el aprendizaje del personal sanitario en distintos centros sobre cardiopatías de alta complejidad

### **3.1 Objetivos: esquema**

- 1) Análisis mediante imagen 3D de los músculos papilares de pacientes con ventrículo izquierdo borderline. Comparación con pacientes con ventrículo izquierdo de tamaño normal e hipoplásico.
- 2) Mejora de la calidad de la imagen 3D adquirida en RMC en pacientes con cardiopatías congénitas: investigar el uso de iNAV CRUISE para la adquisición del 3D bSSFP, así como la comparación de esta técnica con dNAV en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas o estructurales.
- 3) Creación de modelos 3D para el cierre de fistulas coronarias por cateterismo cardíaco
- 4) Creación de una biblioteca de modelos 3D con fines educativos a través de la AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology)

## **3.2 Metodología**

La metodología de cada apartado ha sido publicada de forma independiente en revistas internacionales (67, 72, 91, 92). En este apartado, se explican los métodos usados en cada estudio de manera independiente, siguiendo el hilo conductor comentado en el apartado anterior.

### **3.2.1 Análisis morfológico tridimensional de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline**

Diseñamos un estudio observacional, retrospectivo, con pacientes de un único centro. Antes de comenzar el estudio se llevó a cabo una revisión institucional interna sobre la metodología del estudio. Al tratarse de un estudio retrospectivo incluyendo imágenes adquiridas con fines clínicos, se consideró innecesaria la aprobación por parte del Comité Ético Nacional.

La resonancia magnética cardíaca se utiliza en una amplia variedad de pacientes para evaluar la anatomía y la función del corazón y de los grandes vasos. Todos los estudios de RMC incluidos se realizaron en un escáner con un campo magnético de 1.5 Teslas (T), manufacturado por Philips (Achieva, Philips Healthcare, Best, Países Bajos). Se utilizó anestesia general en pacientes con indicación clínica para el uso de la misma, en función de la edad y/o su cooperación.

Antes de someterse a la cirugía y durante su seguimiento, siguiendo el protocolo institucional en el Evelina Children's Hospital, se realizó una RMC en los pacientes con ventrículos izquierdos borderline. Durante la RMC, se llevaron a cabo una selección de secuencias de cine en eje corto y secuencias tridimensionales englobando el conjunto del

corazón y los grandes vasos (3D bSSFP), (93) (94). Estas secuencias fueron utilizadas para evaluar las siguientes características:

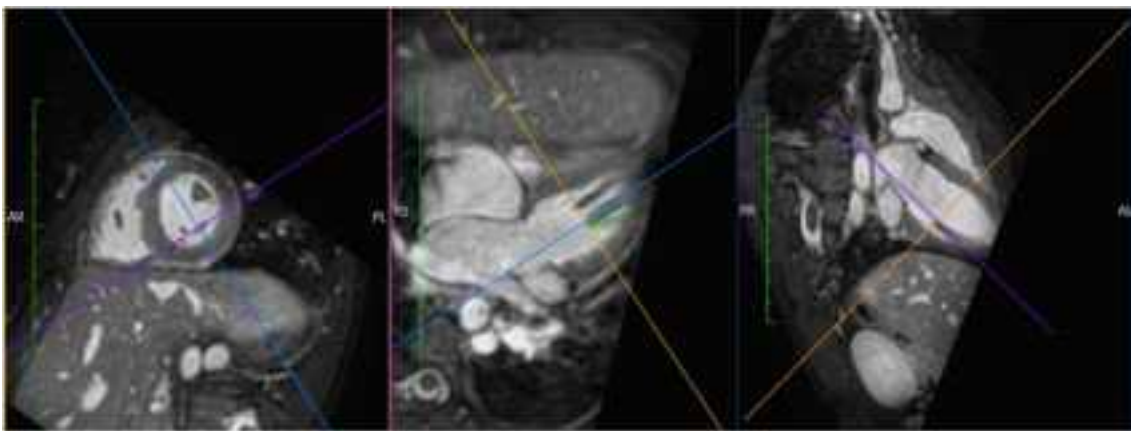
- Ratio entre la longitud de los músculos papilares y la longitud del ventrículo izquierdo (longitud del músculo papilar/longitud del VI)
- Ángulo entre ambos músculos papilares
- Número de grupos y posición de los músculos papilares
- Características de su inserción en la pared del ventrículo izquierdo

El 3D bSSFP se adquirió englobando el corazón completo del paciente, con orientación sagital, con los siguientes parámetros: tiempo de repetición (ms) / tiempo de eco (ms), 3,4/1,7; ángulo de inclinación o flip angle, 70°; número de cortes, 60-120; resolución isotrópica, 1–1,5 mm<sup>3</sup>; ventana de adquisición, 60–75 ms.

Los cines en eje corto se adquirieron utilizando una secuencia estándar, con adquisición retrospectiva, bidimensional, con precesión libre en estado estacionario. Los parámetros utilizados para la secuencia fueron los siguientes: tiempo de repetición / tiempo de eco: 3.0ms / 1.5ms, ángulo de inclinación o flip angle: 60°, promedio de 30 fases por latido cardíaco, campo de visión 280–400 mm, tamaño de matriz 172–196 mm, espesor del corte 6–10 mm, sin espacio adicional entre cortes, sensibilidad de codificación para submuestreo espacial (factor 2), 12-16 cortes para cubrir los ventrículos desde el ápex hasta la base, tomados con el paciente en apnea (entre 6-8 apneas necesarias para la adquisición).

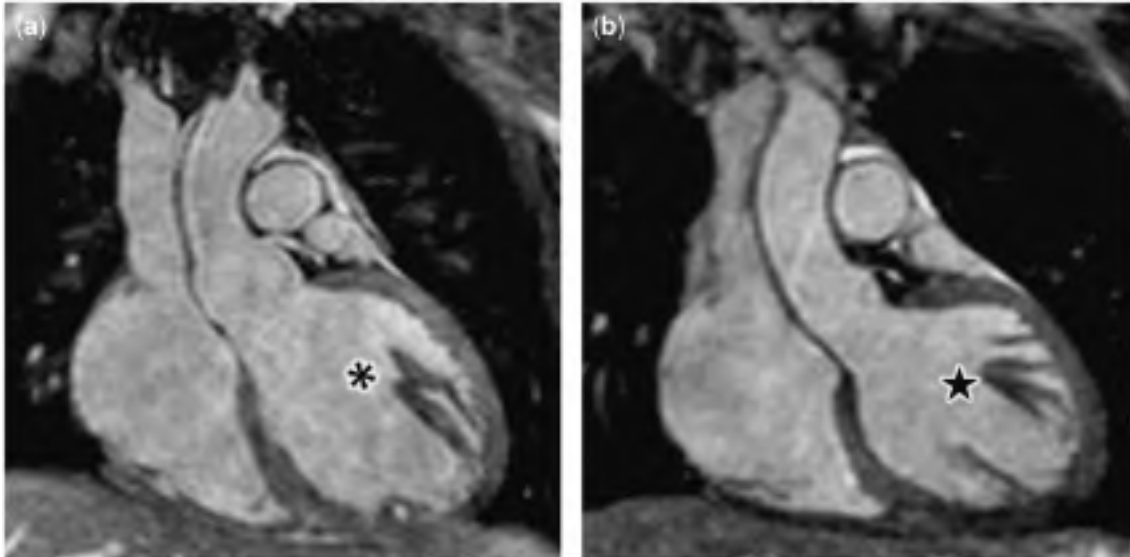
Los pacientes se dividieron en varios grupos en base a las características mencionadas anteriormente:

- 1) *El ratio de longitud de los músculos papilares en relación al VI* fue analizado en cada paciente utilizando la secuencia 3D bSSFP. Esta secuencia se importó en el software Osirix, se utilizó un formato multiplanar para obtener una visión cardíaca en cuatro cámaras que permitiera la medida de la longitud del ventrículo izquierdo desde el anillo mitral hasta el ápex ventricular. La longitud de los músculos papilares fue estimada de forma paralela al eje longitudinal del ventrículo izquierdo en la posición de cuatro cámaras mencionada anteriormente (Figura 13).



**Figura 13.** La longitud de los músculos papilares se estimó utilizando una reconstrucción multiplanar en cuatro cámaras de forma paralela al eje longitudinal del ventrículo izquierdo.

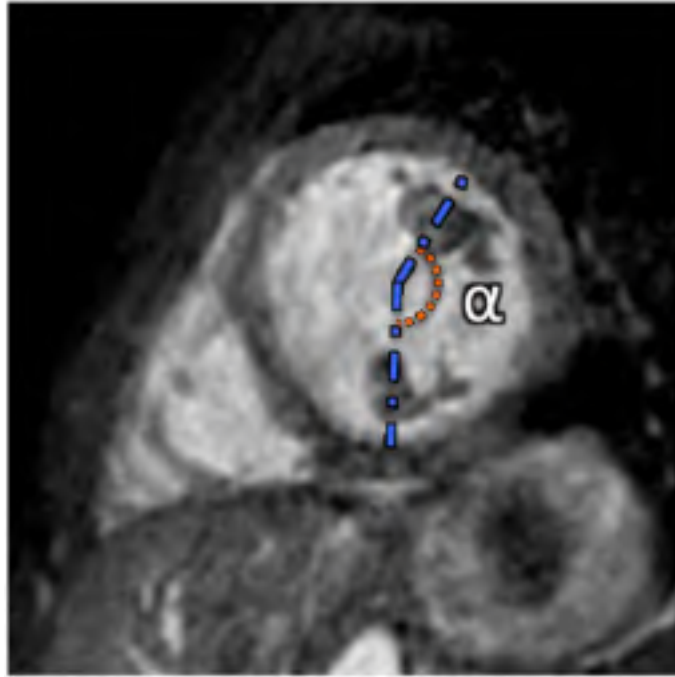
- 2) *Inserción estrecha o ancha de los músculos papilares* en función de la fijación a la pared ventricular de los ventres musculares según el siguiente criterio (Figura 14):
  - a. Pacientes con inserción estrecha: aquellos con un solo vientre muscular o aquellos en los que los ventres musculares que forman el músculo papilar se insertan en proximidad unos de otros.
  - b. Pacientes con inserción de base ancha: aquellos en los que los ventres musculares que forman el músculo papilar se insertan separados entre sí.



**Figura 14.** (a) Inserción estrecha de los vientres del soporte muscular supero-lateral(\*) en un paciente con ventrículo izquierdo (VI) de tamaño normal. (b) Inserción ancha de los vientres del soporte muscular supero-lateral (★) en un paciente con ventrículo izquierdo borderline.

- 3) En pacientes con inserción discreta de los músculos papilares, se midió el *ángulo entre el soporte ínfero-medial y el supero-lateral*. Para realizar la medición, se tomó como referencia el punto central de ambos grupos musculares, y se dibujó una línea entre el punto de referencia tomado y el centro del ventrículo izquierdo (Figura 15).





**Figura 15.** Para realizar la medición, se tomó como referencia el punto central de ambos grupos musculares, y se dibujó una línea entre el punto de referencia tomado y el centro del ventrículo izquierdo.

4) *Tamaño ventricular según el valor del volumen indexado por superficie corporal*

– se dividió a los pacientes en tres subgrupos (95, 96):

- a. Ventrículo izquierdo de tamaño normal
- b. Ventrículo izquierdo de tamaño borderline
- c. Ventrículo izquierdo hipoplásico: volumen diastólico  $\leq 13 \text{ ml/m}^2$  ó  $\leq 20 \text{ ml/m}^2$  + características que imposibilitan la reparación quirúrgica ventricular (atresia mitral, hipoplasia mitral severa, atresia aórtica con septo interventricular íntegro)

Algunos de los pacientes con ventrículo izquierdo de tamaño borderline tuvieron como primer paso quirúrgico un procedimiento híbrido con banding de ambas ramas pulmonares y colocación de un stent a nivel del ductus arterioso.

El análisis estadístico se realizó con SPSS software (versión 19, 2010; SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos de América). El análisis de la de varianza (ANOVA) fue utilizado para comparar el ratio de la longitud de los músculos papilares, la edad y ángulo entre los músculos papilares. Se aplicó la corrección de Bonferroni para pruebas post hoc. El número de músculos papilares y las características de su inserción se analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher. La diferencia en la inserción de los músculos papilares entre grupos se analizó mediante una prueba de Kruskal-Wallis.

### **3.2.2 Mejora de la calidad de la imagen 3D adquirida en RMC en pacientes con cardiopatías congénitas**

La secuencia 3D steady-state free precession se utiliza con frecuencia en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas para evaluar la morfología cardíaca y valorar la presencia de patología estructural (93, 97). Sin embargo, para su adquisición es necesario mitigar el artefacto creado por el movimiento de la caja torácica durante la respiración, haciendo el tiempo de escaneado bastante extenso y en ocasiones difícil de tolerar por los pacientes en edad pediátrica (98). Para evitar el artefacto creado por la respiración natural del paciente, generalmente se utiliza un navegador respiratorio unidimensional, que se coloca en el lado derecho del diafragma. El navegador diafragmático (dNAV: "diaphragmatic navigation") se utiliza para programar la adquisición de la secuencia sólo cuando el diafragma se encuentra en una determinada posición durante el ciclo respiratorio del paciente (99). Recientemente, se han descrito técnicas de compensación del movimiento respiratorio avanzadas para mejorar la calidad y/o reducir el tiempo de escaneado durante la adquisición del 3D bSSFP (100-102). Estas técnicas normalmente rastrean el movimiento directamente del corazón durante la respiración, en vez de el realizado por el diafragma.

La medida directa del movimiento del corazón se ha conseguido a través del uso del *self-navigation*, en el que la información del navegador se extrae de la secuencia, o a través de la navegación basada en imagen (iNAV: image-based navigation), en la que un navegador 2D o 3D explora el movimiento del corazón durante la adquisición de la secuencia (103, 104).

En un estudio reciente llevado a cabo en pacientes adultos, la navegación basada en el rastreo del corazón o iNAV se consideró de mejor calidad que la conseguida con dNAV

(102). Sin embargo, la adquisición de la imagen se basaba en la utilización de una señal respiratoria externa al corazón para mitigar el artefacto creado por la respiración del paciente. En otro estudio, se ha implementado la técnica mediante el uso del Constant Respiratory Using Single End-expiratory Thresholding (CRUISE), que permite una eficacia de adquisición exacta sin necesidad de dicha señalización externa para reducir el artefacto respiratorio (103, 104).

En este estudio, se incluyeron pacientes de forma prospectiva entre Marzo y Octubre de 2016, tras aprobación por el Comité de Ética Nacional en Reino Unido (IRB: 10/H0802/65). Todos los participantes aportaron consentimiento informado por escrito. Se incluyeron pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o estructural a los que se les había solicitado una resonancia cardíaca por indicación clínica. Se excluyeron aquellos pacientes con inestabilidad clínica u hospitalizados en cuidados intensivos para evitar un incremento en el tiempo de anestesia general.

#### *Protocolo de Resonancia Cardíaca:*

Todos los estudios de resonancia se realizaron en un escáner de 1.5T (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands), con un coil de 5 canales. El número y tipo de secuencias ejecutados en cada paciente fueron adaptados en cada caso en función de la indicación clínica para la realización de resonancia. En general, se incluyeron secuencias de cine, adquisición de flujos, secuencias sangre negra, angiografía y 3D bSSFP. En los casos en los que se realizó angiografía, se utilizó la forma comercial de contraste Dotarem® (Gadoterate meglumine; concentración: 0.5 mmol/ml de Gadolinio; dosis: 0.2 mmol/kg) o Gadovist® (gadobutrol, concentración: 1.0 mmol/ml; dosis: 0.1 mmol/kg). En estos casos, el 3D bSSFP se adquirió justo después de la angiografía utilizando iNAV

y dNAV en orden aleatorio. Se utilizó anestesia general en función de la necesidad clínica en cada paciente.

Los parámetros de adquisición del 3D bSSFP fueron los siguientes: field-of-view = 250-300×250-300×60-100 mm<sup>3</sup>, tamaño del voxel = 1.3×1.3×1.3 mm<sup>3</sup>, tiempo de repetición/tiempo de eco = 3.9/1.95 ms, ángulo flip = 70°, factor de aceleración de imagen paralela = 2. Se utilizó electrocardiografía cardíaca (ECG) para minimizar el artefacto de movimiento creado por la contracción del músculo cardíaco. Para cada paciente se calculó el tiempo máximo de contracción y relajación isovolumétrica del corazón, utilizando el tiempo isovolumétrico más largo para la adquisición de la secuencia.

Para mejorar el contraste de la secuencia se utilizaron pulsos T2 prep (tiempo de eco=35 ms) y supresión grasa. Para cada paciente, se anotó el tiempo de adquisición para iNAV y dNAV.

Para la adquisición de dNAV se utilizó un factor de rastreo de 0.6. El tamaño del navegador se adaptó al peso del paciente siguiendo nuestro protocolo institucional (3 mm si peso menor de 20 kg, 5 mm si peso entre 20 y 40 kg y 7 mm si mayor de 40 kg).

#### Adquisición usando iNAV:

La adquisición mediante iNAV se realizó mediante el uso de gradientes de codificación de fase, con 10 startup ecos en la secuencia bSSFP (103). Se programó la región de interés recogiendo los márgenes del corazón en dirección lateral e inferosuperior. Se ajustó la geometría del shim box según la anatomía de cada paciente. Definimos la referencia para iNAV usando el primer navegador del registro. La corrección traslacional se aplicó al espacio K modulando su fase. Implementamos la compensación respiratoria utilizando el sistema CRUISE (105). De forma resumida, este método utiliza el doble de datos necesarios para llenar el espacio K de la resonancia, con una eficiencia exacta del 50%.

Para reconstruir la imagen, sólo se utilizó la mitad adquirida al final de la fase espiratoria. Tanto la compensación con CRUISE como la corrección con iNAV se llevaron a cabo en tiempo real durante la adquisición, sin necesidad de post-procesado de la imagen.

#### Análisis de las imágenes:

En todos los casos, las imágenes adquiridas se reformatearon para visualizar la arteria coronaria derecha (ACD), arteria coronaria izquierda (ACI), descendente anterior (ADA) y circunfleja (ACx). Las imágenes se analizaron de forma cuantitativa y cualitativa valorando en cada una las siguientes características:

- 1) calidad de la imagen
- 2) nitidez
- 3) identificación del origen de las arterias coronarias
- 4) longitud visible de las arterias coronarias (análisis cuantitativo y cualitativo)

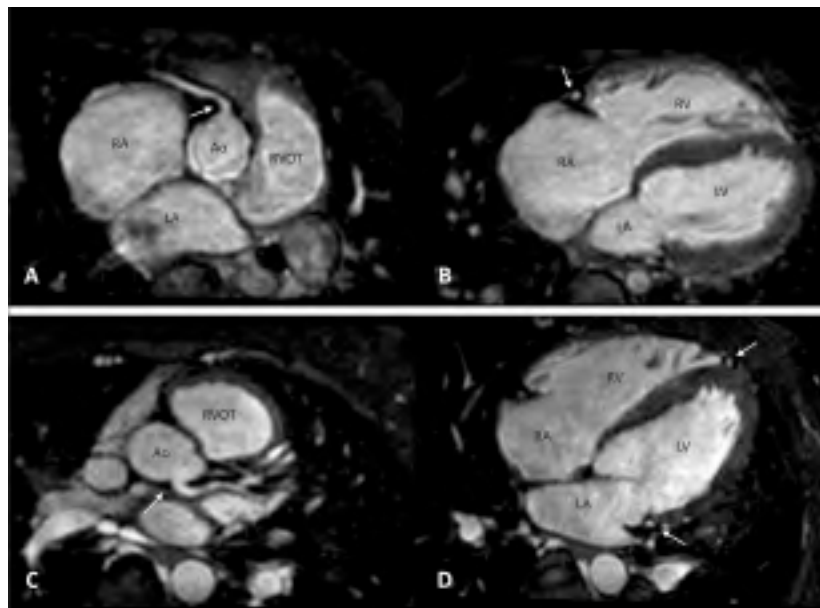
El análisis cualitativo de las imágenes se realizó usando un score para imágenes de resonancia previamente descrito (106):

- 1 – visualización pobre de la anatomía cardíaca
- 2 – anatomía visible pero marcadamente borrosa
- 3 – visible pero moderadamente borrosa
- 4 – levemente borrosa
- 5 – bordes nítidos y bien delimitados

Dos observadores, con 3 y 10 años de experiencia en análisis de imágenes de resonancia, realizaron el análisis cualitativo en las imágenes obtenidas con iNAV y dNAV en todos los pacientes. Se calculó la nitidez de los vasos en los primeros 4 centímetros en todas las

arterias coronarias en forma de porcentaje (0% = sin borde definido, 100%= con borde nítido) utilizando un software para su análisis (107). Ambos observadores realizaron el análisis de forma ciega con respecto a la secuencia (dNav vs iNav). Se comparó además la nitidez de los vasos entre pacientes que habían sido escaneados bajo anestesia general y pacientes despiertos. Se analizó también el subgrupo de pacientes que recibió contraste intravenoso frente al grupo en el que no se utilizó.

Para cada paciente, se describió la visibilidad tanto del origen como del curso proximal de las arterias coronarias estudiando la imagen en múltiples planos. Consideramos satisfactoria la visualización proximal cuando se describió el origen de ambas arterias coronarias. La visualización distal se comprobó para cada arteria coronaria tal y como se indica en la figura 16: para la ACD y la ACx, la visualización se consideró satisfactoria cuando el curso de la arteria se observó hasta el nivel de apertura de las válvulas aurículoventriculares; para la ADA, seguimos el curso hasta el mismo punto de visualización de la de arteria circumfleja. La longitud visible de cada arteria también se analizó de forma cuantitativa (98).



**Figura 16.** Análisis del origen y curso medio de la arteria coronaria derecha (imagen superior) e izquierda (imagen inferior). A) Origen de la coronaria derecha (flecha) y curso proximal. B) Visualización del curso

*medio de la ACD en el mismo paciente. C) Origen (flecha) y curso proximal de la ACI. D) Curso medio de la ADA y la ACx (flechas) en el mismo paciente.*

*Análisis estadístico:*

El análisis estadístico se realizó a través de MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, USA) statistics tool box y SPSS (v 20.0). Para valorar la significación estadística en las variables continuas como la nitidez y el tiempo de escaneado, se realizó el test de la T de student con dos colas. Las variables continuas se presentan usando la media y la desviación estándar. La visualización proximal y distal de las arterias coronarias se hizo a través de la prueba de proporciones utilizando la suma de las visualizaciones llevadas a cabo por los dos observadores previamente mencionados. Para la variable categórica (score visual), realizamos el test de Wilcoxon para valorar el nivel de significación estadística. Las variables categóricas se han representado en forma de mediana, percentil 25 y 75. Se consideró significativo un valor p menor de 0.05.



### **3.2.3 De la imagen tridimensional a los modelos 3D: Creación de modelos para el cierre de fístulas coronarias por cateterismo cardíaco**

Las fístulas coronarias son comunicaciones de una arteria coronaria con alguna de las cavidades cardíacas o con alguno de los vasos situados alrededor del corazón. Constituyen la anomalía coronaria congénita más frecuente. Suelen tener un calibre pequeño y carecen de significación clínica, pero en algunos pacientes pueden llegar a producir un cortocircuito de izquierda a derecha del corazón con repercusión hemodinámica y dilatación de cavidades. En los adultos suele ser un hallazgo casual durante una coronariografía. En la actualidad se indica su cierre percutáneo una vez diagnosticadas, reservando el cierre quirúrgico para las fístulas múltiples o de gran tamaño (108). Sin embargo, las fístulas coronarias representan uno de los defectos más difíciles de definir con precisión a nivel anatómico. En este estudio, investigamos el beneficio adicional conferido por la representación de un volumen tridimensional de las imágenes de TAC y la impresión 3D para el diagnóstico y la planificación intervencionista para la corrección de esta patología (67). Con el fin de evaluar la utilidad de la nueva secuencia iNAV desarrollada en esta tesis, también se incluyó un paciente con un modelo 3D impreso a partir de imágenes de RM iNAV.

#### *Pacientes incluidos e imágenes obtenidas:*

Tres adultos con fístulas coronarias complejas fueron remitidos al St Thomas' Hospital para obtener una segunda opinión desde otros hospitales a nivel nacional e internacional. Un cuarto caso, un niño de 2 años de edad, enviado a la consulta de cardiología infantil por un soplo, fue diagnosticado de forma incidental al realizar una ecografía encontrándose el paciente asintomático.

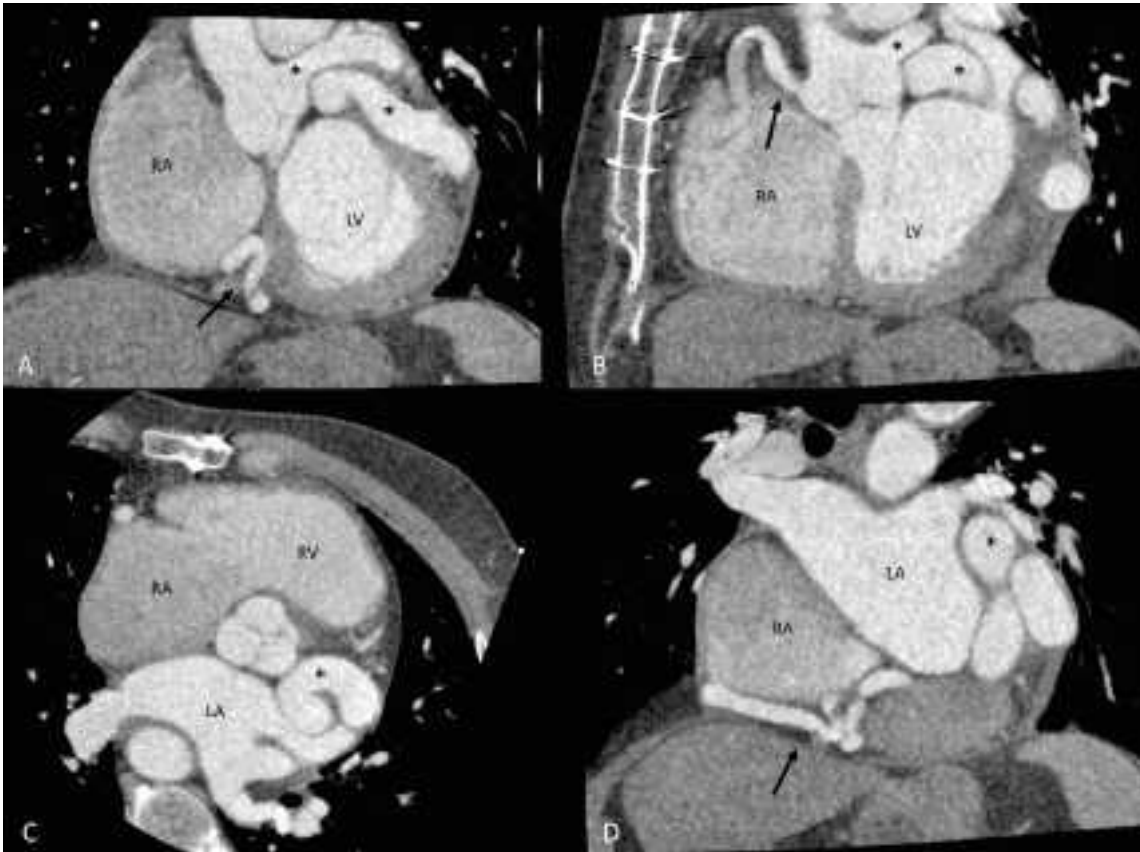
Las imágenes del TAC de todos los pacientes se enviaron a nuestro centro (Figuras 17-20). El caso pediátrico local se evaluó usando ecocardiografía transtorácica y RMC siguiendo el protocolo institucional (Figura 20). Todos los datos de las imágenes fueron analizados por nuestro equipo y se solicitó un modelo 3D para cada caso. Las características y diagnóstico de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Paciente	Modalidad de imagen	Coronaria afectada	Punto de Drenaje
1	angioTAC	ACD	VI
2	angioTAC	ACD y ACI	SC
3	angioTAC	ACI	SC y orejuela izq
4	RMC – 3D bSSFP	ACI	Unión AD - VCS

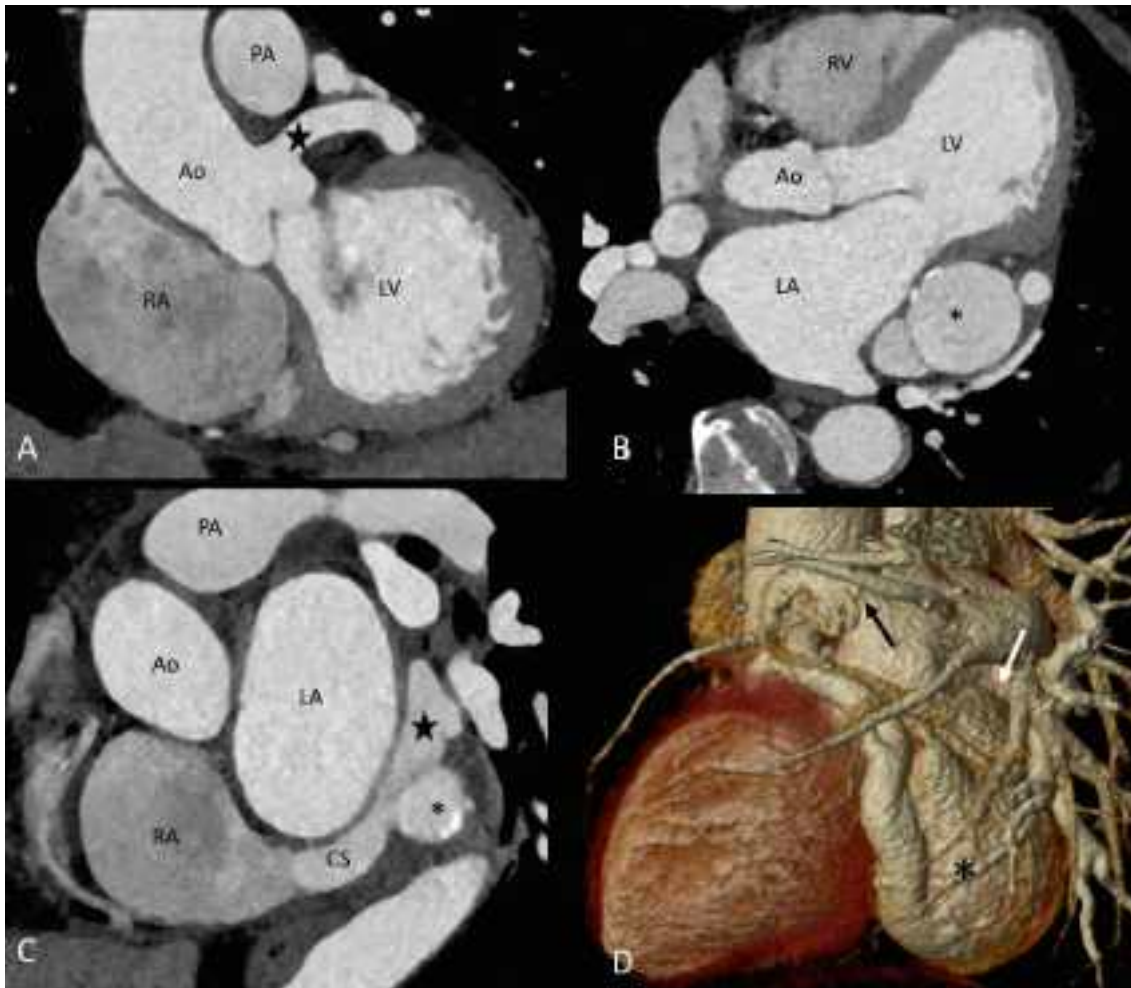
**Tabla 1.** Diagnóstico, modalidad de imagen, arteria coronaria afectada y lugar de drenaje de la fistula coronaria para cada paciente. AD= aurícula derecha. ACD= arteria coronaria derecha. ACI= arteria coronaria izquierda. RMC= resonancia magnética cardíaca. SC= seno coronario. TAC= Tomografía axial computerizada. VCS= vena cava superior.



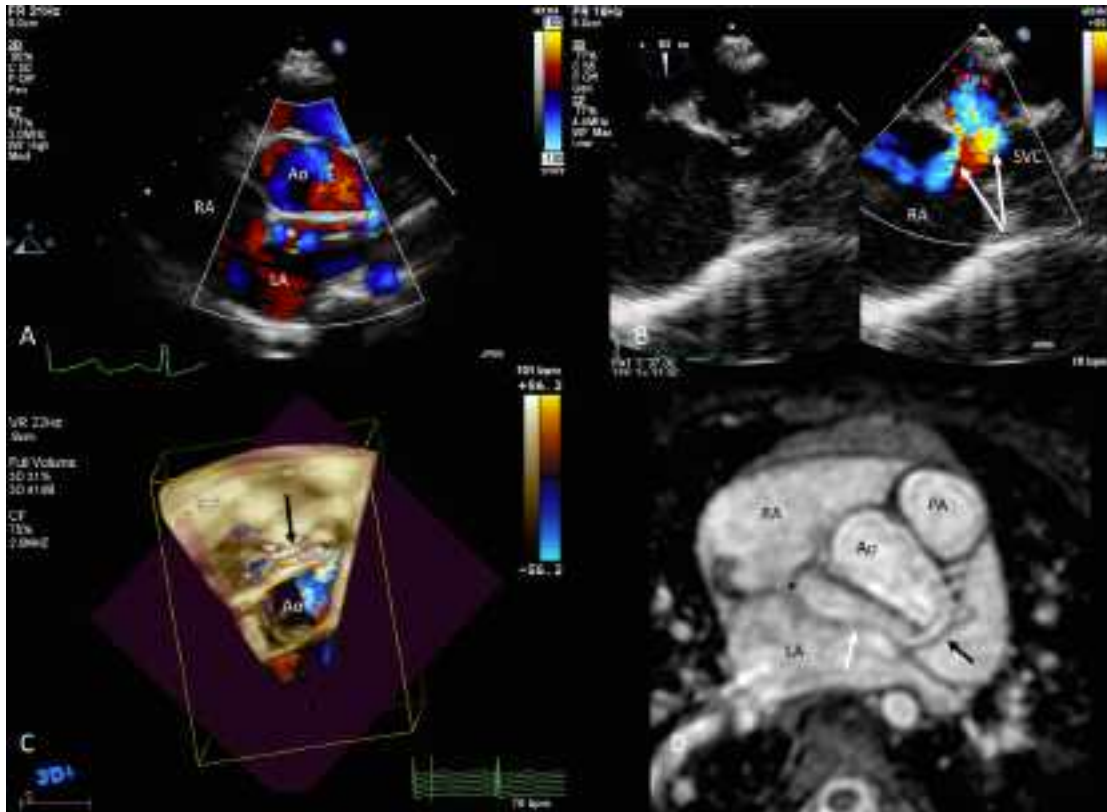
**Figura 17.** Paciente 1. Fístula coronaria de la arteria coronaria derecha drenando en el ventrículo izquierdo (imágenes de TAC). A) Origen de la arteria coronaria derecha (\*), nótese la dilatación del vaso. B&C) Drenaje de la fístula en el VI (flecha), imagen axial y coronal. D) Reconstrucción 3D de la fístula.



*Figura 18. Paciente 2. Tanto la arteria coronaria derecha como la izquierda se encuentran afectadas. A, B, D) Origen y curso de la arteria coronaria izquierda (\*) y derecha (flecha negra) mostrada en cortes coronales. C) Vista axial de la arteria coronaria izquierda (\*).*



**Figura 19.** Paciente 3. Fístula coronaria compleja con dos aneurismas. A) Origen de la fistula (★), vista coronal. B) Gran saco aneurismático (\*), vista axial (nótese la calcificación). C) Drenaje de la fistula al seno coronario (★), nótese la compresión del gran saco aneurismático (\*) hacia el punto de drenaje, corte sagital. D) Reconstrucción 3D de la fistula mostrando el gran saco aneurismático (\*) y drenaje en la aurícula izquierda (flecha negra), aneurisma secundario en el curso de la fistula (flecha blanca). Ao= aorta, CS= seno coronario, LA= aurícula izquierda, LV= ventrículo izquierdo, PA= arteria pulmonar, RV= ventrículo derecho.



**Figura 20.** Paciente 4. Fístula coronaria de la arteria coronaria izquierda. A) Ecografía transtorácica mostrando el curso de la fístula coronaria alrededor de la raíz aórtica (\*). B) Drenaje de la fistula en la aurícula derecha (nótese la presencia de dos puntos de drenaje, flechas blancas). C) Eco 3D mostrando el curso de la fistula (flecha negra). D) Origen de la fistula (flecha negra), curso (flecha blanca) y drenaje (\*) en un corte axial de la secuencia 3D-bSSFP

### Segmentación de las imágenes:

La anatomía cardiovascular de interés se segmentó a partir de las imágenes de TAC y 3D bSSFP utilizando el software Mimics Medical (versión 18.0, Materialise NV, Lovaina, Bélgica). Dependiendo del curso de la fístula, se incluyeron todas las estructuras en relación a la misma, el recorrido de las arterias coronarias afectadas y, la zona de drenaje de la fistula. Se utilizaron las herramientas de “thresholding”, recorte y “region growing” para aislar la región anatómica de interés, segmentando el borde sanguíneo alrededor del endocardio y el endotelio vascular de los grandes vasos y retorno venoso. Posteriormente, se utilizó la herramienta de edición manual para perfeccionar la segmentación y conseguir

una réplica exacta de la anatomía del paciente. La segmentación requirió aproximadamente 3 horas para cada caso.

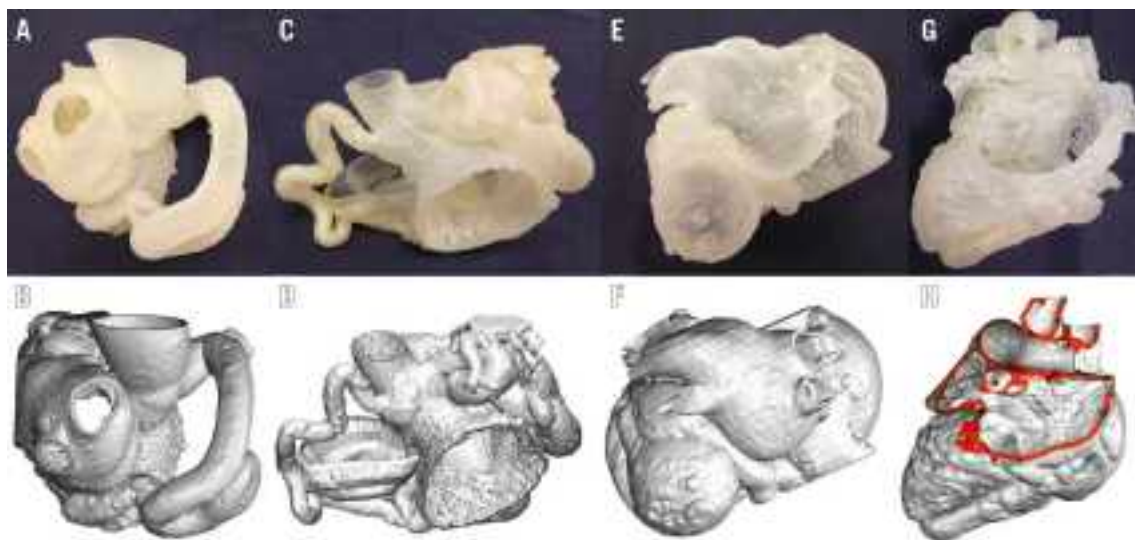
#### Diseño asistido por ordenador:

La geometría 3D se exportó a 3-Matic Medical (versión 10.0, Materialise NV, Lovaina, Bélgica). Se introdujo un espesor de manera uniforme en todos los modelos de 2 mm de forma externa a la superficie segmentada. En los casos adultos, la porción apical del ventrículo izquierdo se recortó utilizando un plano de eje corto, de forma perpendicular al eje axial ventricular, 1 ó 2 cm por debajo del anillo de la válvula mitral. En uno de los casos, se utilizó un plano axial para abrir la aurícula derecha. Estas operaciones permitieron visualizar el origen y drenaje de la fístula en todos los casos.

Se cortaron los vasos en su extremo distal. Se creó un modelo hueco en su interior para mostrar la anatomía. La geometría se exportó en formato de archivo de estereolitografía (STL), el cual se volvió a importar al software Mimics, lo que permitió al cardiólogo responsable del caso verificar la segmentación realizada para el modelo frente a las imágenes tomográficas o de RMC originales antes de proceder a la impresión.

#### Técnica de impresión:

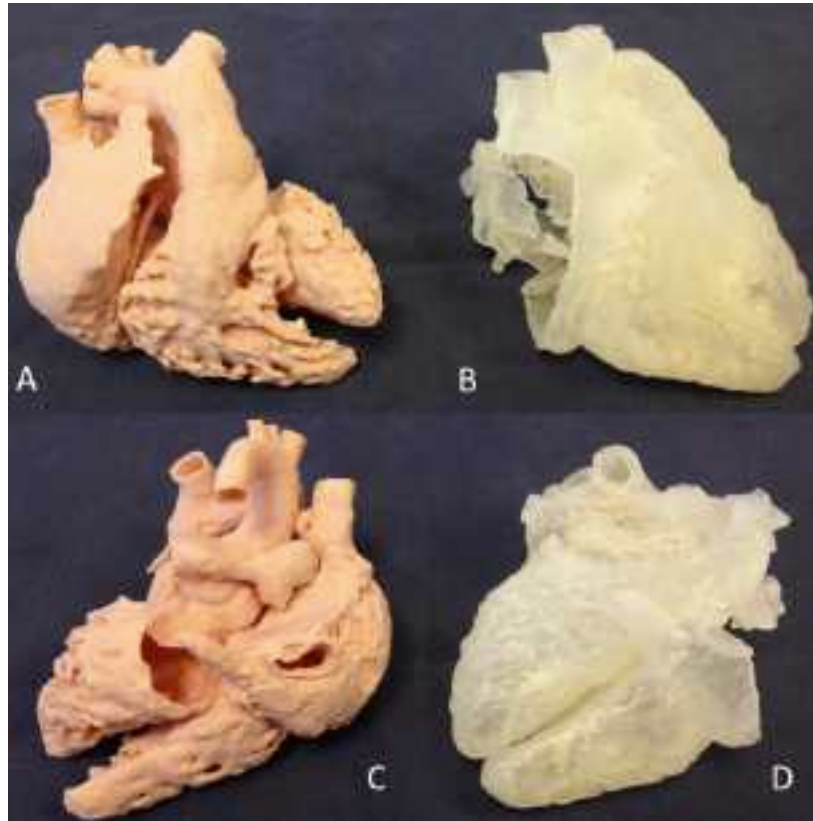
Los archivos STL aceptados se enviaron a la impresora (Objet500 Connex1, Stratasys) para su impresión utilizando técnicas aditivas. Esta impresora utiliza la tecnología polyjet, creando capas de un fotopolímero de resina líquida, que posteriormente se solidifican bajo luz ultravioleta. Los modelos fueron impresos en material TangoPlus FullCure930. Este material flexible permite simular la intervención, proporcionando un modelo hueco. El pdf con la réplica de la anatomía en 3D y los modelos creados para los cuatro pacientes se presentan en la figura 21 (67).



**Figura 21.** Reconstrucción obtenida con software de diseño asistido por ordenador y modelo 3D para el paciente 1 (A & B), 2 (C & D), 3 (E & F), 4 (G & H) (67).

Para el caso pediátrico, se fabricó un segundo modelo en poliuretano termoplástico mediante modelado por deposición fundida (impresora BQ Witbox, espesor de pared = 0,8 mm). Este segundo modelo se imprimió debido a una de las limitaciones del sistema polyjet que necesita la impresión de material de soporte en el interior del modelo hueco para garantizar una reproducción exacta de las estructuras cardíacas. El material de soporte se elimina después de la impresión. A pesar de agregar una pared de espesor uniforme (2 mm) a la geometría STL, el material Tango Plus puede resultar frágil al presionar para eliminar el soporte. El curso de la fistula en el caso pediátrico se encontraba ubicado entre la aurícula izquierda y la raíz aórtica. El hecho de estar entre dos estructuras cardíacas junto a la esponjosidad del material Tango Plus, predispone a la rotura del modelo al manipularlo para realizar el cateterismo en casos como este (figura 22).





*Figura 22. Comparación entre dos modelos de distinto material creados para el paciente número cuatro. A&C) Poliuretano. B&D) Tango plus (vista anterior y posterior del modelo respectivamente).*

Los detalles del diseño y características de impresión de los modelos se resumen en la tabla 2.

<b>Modelo</b>	<b>Material</b>	<b>Tecnología de impresión</b>	<b>Espesor de la pared (mm)</b>
<b>1</b>	Tango Plus	Polyjet	2
<b>2</b>	Tango Plus	Polyjet	2
<b>3</b>	Tango Plus	Polyjet	2
<b>4A</b>	Tango Plus	Polyjet	2
<b>4B</b>	Poliuretano termoplástico	Modelado por deposición fundida	0.8

*Tabla 2. Resumen del diseño y características de impresión de los modelos.*

### Revisión del diagnóstico

Las tres formas de análisis de la imagen (datos originales de TAC o RMC, reconstrucción tridimensional y modelo 3D) fueron revisados de forma incremental para analizar su contribución a la comprensión de la anatomía en tres pasos:

1. Paso 1: dos cardiólogos con más de 5 años de experiencia en TAC y RMC en pacientes con cardiopatías congénitas revisaron las imágenes de forma independiente. Las imágenes originales fueron analizadas y cada experto elaboró un informe de diagnóstico, indicando el origen, curso y drenaje de la fístula.
2. Paso 2: Se reconstruyó una imagen en 3D y se mostró a los mismos especialistas del paso 1. Se revisó el diagnóstico proporcionado en el paso anterior.
3. Paso 3: Los modelos 3D se presentaron a los especialistas y en la reunión multidisciplinaria en la que se revisan los casos clínicos para obtener la opinión de los cardiólogos intervencionistas.

En los casos en los que se procedió al cierre por cateterismo cardíaco, el modelo se llevó al quirófano donde se realiza el procedimiento. Se analizó el valor de cada uno de los pasos anteriores para llegar al diagnóstico de los pacientes incluidos.

### 3.2.4 Creación de modelos para la educación del personal médico

Los modelos 3D pueden servir para mejorar la comprensión de las relaciones espaciales existentes entre las diferentes estructuras cardiovasculares en cardiopatías complejas. Se han utilizado para el aprendizaje en el ámbito de la medicina en distintas disciplinas. Biglino y sus colaboradores utilizaron los modelos 3D para la enseñanza en un curso para personal de enfermería, en el que se presentaban un amplio espectro de cardiopatías congénitas (109). En su estudio, cien enfermeras tuvieron la oportunidad de manipular los modelos 3D de un corazón normal, un corazón tras la realización de un switch arterial en un paciente con trasposición de grandes vasos, un paciente con coartación de aorta, Tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con septo íntegro, y los tres estadios de paliación para el síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas (Norwood, Glenn y Fontan). Este estudio concluyó que los modelos 3D ayudaban a distinguir la anatomía; sin embargo, en el cuestionario entregado las enfermeras mencionaron que el uso de colores y etiquetas para señalar determinadas partes de la anatomía ayudaría a mejorar su entendimiento para el aprendizaje.

Otros estudios han orientado la sesión de una forma distinta, con un tutor o supervisor con experiencia en modelos 3D explicando la clase, como es el caso de un estudio reciente en el que se planteaba el aprendizaje con modelos sobre la Tetralogía de Fallot (110).

Los modelos también han servido en la enseñanza de médicos residentes de cirugía cardíaca. En el estudio llevado a cabo por Yoo y sus colaboradores (111), 81 cirujanos o residentes de cirugía cardíaca, realizaron la simulación de cirugías cardíacas durante varias sesiones del curso. De la misma manera, este tipo de aprendizaje por simulación se ha utilizado para procedimientos intervencionistas (112) (113). Este tipo de seminarios con modelos se han vuelto populares entre los residentes de pediatría, por ejemplo, para

la descripción de los distintos tipos de comunicaciones interventriculares (114). Otro estudio demostró los beneficios de su uso para la comprensión de los anillos vasculares por parte de médicos residentes y fellows (115). A pesar de que los resultados sobre la mejora en el conocimiento cuando se añaden modelos 3D en la docencia frente al uso exclusivo de imágenes diagnósticas son controvertidos (109-111), en general los participantes en dichos seminarios expresan una actitud positiva y entusiasta con respecto a su empleo (110).

La obtención de la beca de la AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology) por parte del equipo formado por miembros de la unidad de Cardiología Infantil del Hospital Virgen del Rocío, Evelina London Children's Hospital y el Hospital de Leyden, nos permitió la planificación de un proyecto europeo en común.

Este proyecto consistió en el diseño de una biblioteca virtual con acceso a imágenes convencionales para pacientes con cardiopatías complejas para los miembros de la AEPC. Junto a las imágenes convencionales de TAC o RM, se facilitó el documento STL que permite imprimir el modelo para una determinada patología.

Para cada caso elegido, la prueba de imagen (TAC o resonancia cardíaca) realizada fue exportada para su segmentación utilizando el software Mimics v18.0 o ITK-snap. Una vez elaborado el 3D-Mesh, éste fue enviado a 3-matic para proceder con las técnicas de diseño computacional que permitieron añadir un determinado grosor a la pared del modelo, eliminar el material interior y hacer cortes en el modelo para demostrar mejor la anatomía interior. En la página web facilitamos el documento STL junto a los pdf creados a partir del software Mimics® que permiten imprimir los modelos de las patologías seleccionadas.

## Capítulo 4. Resultados

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en cada subapartado de los estudios incluidos en la tesis, comenzando por el análisis de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline o hipoplásico a nivel tridimensional, la mejora de la calidad de la imagen obtenida para la representación en tres dimensiones, continuando con la creación de modelos 3D para la planificación de intervenciones en cardiopatías complejas como las fistulas coronarias y la creación de una biblioteca para el aprendizaje de médicos residentes y personal sanitario a nivel europeo.

### **4.1 Análisis morfológico tridimensional de los músculos papilares en pacientes con ventrículo izquierdo borderline**

#### *Pacientes incluidos en el estudio:*

Se incluyeron un total de 30 pacientes escaneados con RMC con ventrículo izquierdo de tamaño normal, 22 con ventrículo izquierdo borderline y 13 con VI hipoplásico. La edad media de los pacientes fue de 5,36 años (rango de 1 mes a 20 años), 26 fueron niñas y 39 varones.

#### *Diagnóstico:*

Entre los pacientes con ventrículos izquierdos de tamaño normal, en cinco de ellos el diagnóstico principal fue patología valvular leve o estenosis leve de la arteria pulmonar, 18 tenían una cardiopatía congénita reparada sin lesiones del lado izquierdo con tamaño biventricular normal, cinco fueron remitidos para screening familiar y la RMC fue informada como normal.

Los pacientes con ventrículo izquierdo borderline formaron un grupo heterogéneo constituido por casos con obstrucción del lado cardíaco izquierdo a diferentes niveles. Entre los pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, tres de ellos tenían atresia aórtica, uno de ellos con estenosis mitral asociada; cinco pacientes presentaron una comunicación interventricular como característica asociada.

Las características diagnósticas del grupo de pacientes con ventrículo izquierdo hipoplásico han sido resumidas en la Tabla 3.

Diagnóstico	Número de pacientes	Otras asociaciones
Hipoplasia del arco aórtico	5	2 VDDS (1 de ellos con atresia mitral + isomerismo auricular izquierdo + seno coronario sin techo)
Atresia aórtica	3	1 CIV
CIV	2	1 Válvula Aórtica Bicúspide + hipoplasia del arco aórtico
SHVI	3	1 Válvula Aórtica Bicúspide + hipoplasia del arco aórtico

**Tabla 3.** Rasgos frecuentes asociados al síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo (SHVI).

CIV= comunicación interventricular, SHVI= síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo, VDDS= ventrículo derecho de doble salida.

Músculos papilares principales: número y tendencia a dividirse

Encontramos una diferencia significativa en el número de grupos musculares principales entre los tres subgrupos (Figura 23) (prueba exacta de Fisher,  $p < 0,001$ ). Todos los pacientes incluidos en el grupo de tamaño normal presentaron dos grupos musculares principales independientes; sin embargo, cuatro (18%) con VI borderline y seis (46%) con ventrículo izquierdo hipoplásico presentaron un único músculo papilar (Tabla 4).

Curiosamente, el soporte superolateral fue el músculo ausente en el 90% de pacientes con un solo músculo papilar.

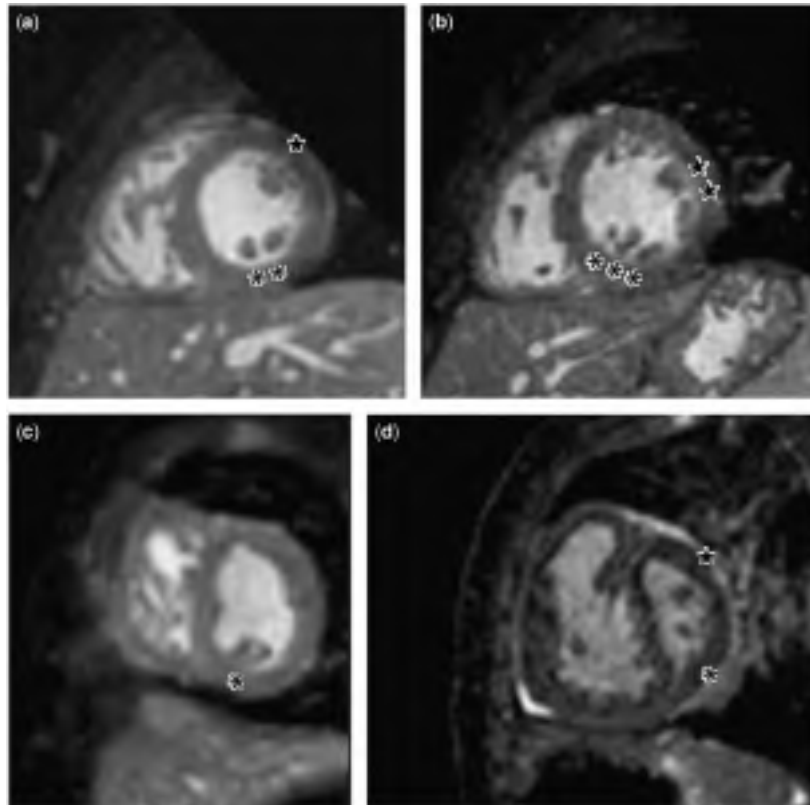
La división de los músculos papilares en varios vientres fue también un hallazgo frecuente, encontrándose una tendencia a la división en 2-4 vientres en cada músculo principal. El número de vientres observado en cada soporte ha sido resumido en la Tabla 4. En pacientes con ventrículo izquierdo de tamaño normal, se describieron entre 1 - 3 vientres en el soporte inferomedial, siendo 2 la moda en este grupo. En pacientes con VI borderline, el número de vientres varió entre 1 – 4 (moda= 1), y en el SHCI el número de vientres observado en el soporte inferomedial fue de 1 – 2 (moda 1). Hallamos una diferencia significativa en cuanto al número de vientres en los distintos grupos usando el test de Kruskal–Wallis,  $p=0.023$ ).

Con respecto al soporte superolateral, este grupo muscular estuvo normalmente compuesto por 1-3 vientres en pacientes con VI de tamaño normal y borderline (moda= 1). En casos de VI hipoplásico, este soporte presentó en todos los casos un único vientre. No hubo diferencia significativa entre grupos (test de Kruskal–Wallis,  $p=0.211$ ).

Por otro lado, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el número de vientres existentes en el músculo papilar inferomedial (moda= 2) en relación al superolateral (moda= 1;  $p=0.013$  – test de Wilcoxon).

Grupo	Nº pacientes con músculo papilar único		% pacientes (en cada grupo)
	Posición superolateral	Posición inferomedial	
Normal	0	0	0
Borderline	0	4	18
SHVI	1	5	46

**Tabla 4.** Número de pacientes con músculo papilar único y posición del mismo.



**Figura 23.** Distribución de los músculos papilares en función del tamaño ventricular. (a) Patrón más frecuente de organización de los músculos papilares en ventrículo izquierdo (VI) de tamaño normal: \*\* soporte inferomedial con dos vientos; ★ soporte superolateral con sólo un vientre. (b) Ventrículo izquierdo de tamaño normal con varios vientos en ambos soportes musculares (★★ soporte superolateral con dos vientos, \*\*\* soporte inferomedial con tres vientos). (c) Músculo papilar único en posición inferomedial en paciente con VI borderline (\*). (d) Músculos papilares formados por un único vientre en paciente con hipoplasia de cavidades izquierdas en posición inferomedial (\*) y superolateral (★).

#### Inserción de los pedículos musculares

La inserción pedicular fue descrita como de base ancha o base estrecha para los dos músculos papilares. Todos los pacientes (30) con ventrículo izquierdo de tamaño normal presentaron una base de inserción estrecha con pedículos musculares fusionados. En VI borderline e hipoplásicos el soporte muscular inferomedial mostró una inserción de base ancha en un 17 y un 8% de los casos respectivamente. Se encontró diferencia significativa al comparar la inserción en el soporte inferomedial entre los tres grupos (test de Fisher,  $p=0.023$ ).



El músculo superolateral presentó una base ancha en un 10% de los casos en los pacientes con VI borderline. Sin embargo, en todos los casos de VI de tamaño normal o hipoplásico, la inserción de este soporte fue estrecha. No hubo diferencia significativa utilizando el test de Fisher para comparar las características de la base de este soporte muscular entre los tres grupos ( $p=0.211$ ).

#### Ratio longitud de los músculos papilares/longitud del VI

El ratio medio correspondiente al soporte muscular superolateral varió de forma significativa entre los distintos grupos de pacientes (borderline:  $0.39\pm 0.07$ ; hipoplásico:  $0.36\pm 0.1$ ; normal:  $0.46\pm 0.08$ ; análisis de la varianza,  $p=0.009$ ). La prueba de Bonferroni mostró diferencia significativa al comparar el grupo constituido por pacientes con VI hipoplásico versus VI normal ( $p=0.035$ ) y borderline versus normal ( $p=0.044$ ). Sin embargo, al comparar el ratio medio correspondiente al soporte inferomedial, no se encontró diferencia significativa entre grupos (ratio medio  $0.42 \pm 0.09$  en pacientes con VI normal,  $0.38 \pm 0.07$  en borderline, y  $0.39 \pm 0.22$  en VI hipoplásico; análisis de la varianza,  $p=0.39$ ).

#### Ángulo entre músculos papilares

El ángulo entre ambos soportes musculares fue similar entre los distintos grupos de pacientes (ángulo medio  $113^\circ\pm 17^\circ$  en VI normal,  $111^\circ\pm 51^\circ$  en borderline y  $114^\circ\pm 57^\circ$  en VI hipoplásico; análisis de la varianza,  $p=0.99$ ). A pesar de no haber significación estadística, resulta llamativa la diferencia en la varianza entre los distintos grupos, siendo mucho más elevada en pacientes con VI hipoplásico y borderline en relación a los pacientes con VI normal.

*Reparación quirúrgica univentricular vs biventricular en pacientes con VI borderline*

Los pacientes con VI borderline fueron analizados en función del tipo de reparación realizada. Comparamos la edad, el ratio longitudinal entre músculos papilares y ventrículo izquierdo, el ángulo entre los soportes musculares, el tipo de inserción y los volúmenes telediastólico y telesístolicos para ambos subgrupos. No encontramos diferencia significativa para ninguna de las características analizadas.

## 4.2 Visualización de la anatomía cardíaca mediante el uso de iNav (image-based navigation)

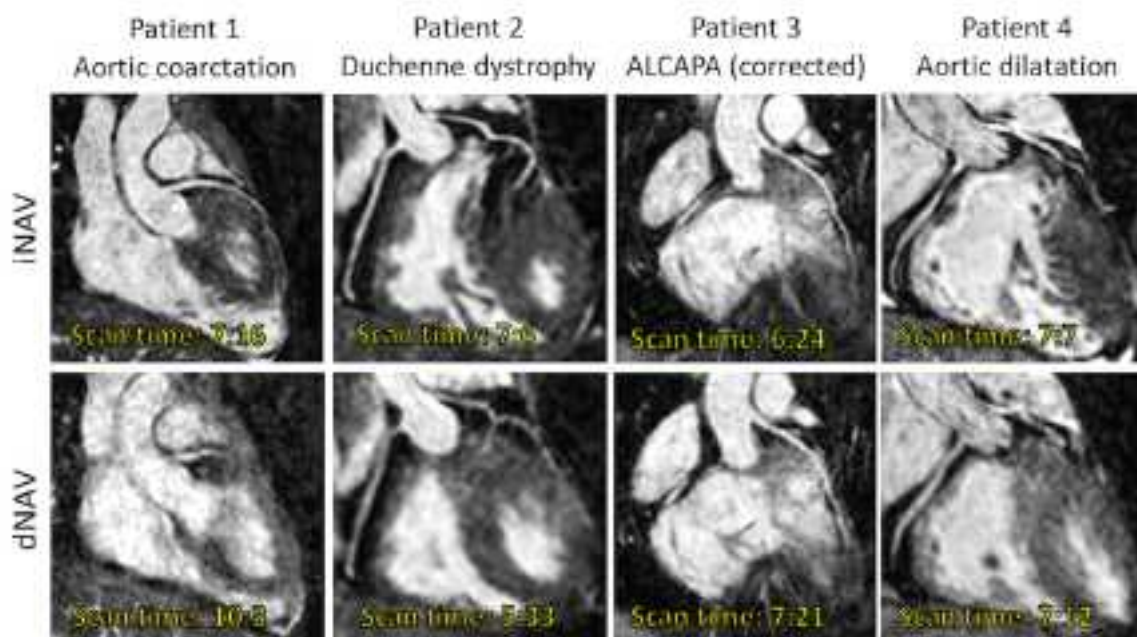
En el estudio de navegación basada en imagen para la mejora de la visualización de la anatomía cardíaca, se reclutaron 40 pacientes (27 niños, 13 niñas; mediana de peso: 44 kg, rango: 4-80 kg; mediana de edad: 12'6 años, rango: 3 meses-17 años). El diagnóstico y las características demográficas están resumidas en la Tabla 5.

Gating window (dNAV)	Weight (kg)	BSA (m <sup>2</sup> )	HR (bpm)	Age (years)	Sex	Diagnosis	N
3 mm	12 ± 5.2	0.53 ± 0.18	83 ± 15	3.1 ± 2.6	3 females	- 1 DILV, TGA, CoA - 6 CHD with GI involvement (including TOF, DORV, ccTGA) - 1 dextrocardia, ccTGA, PS - 1 BAV, AoCo - 1 VSD, LV non-compaction, Brugada	10
5 mm	29 ± 6.7	1.03 ± 0.15	90 ± 10	9.2 ± 1.7	2 females	- 1 TOF - 1 DORV - 3 GV disease	5
7 mm	56.6 ± 11.5	1.6 ± 0.22	76 ± 12	14 ± 2.5	9 females	- 4 Arrhythmias/ cardiomyopathy - 15 CHD with GI involvement ± VA valve disease (including TOF) - 2 AV valve disease - 2 HHS - 2 ALCAPA syndrome	25

ALCAPA Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery, CoA Coarctation of the aorta, AV atrioventricular, BAV bicuspid aortic valve, CHD congenital heart disease, DILV double inlet left ventricle, DORV double outlet right ventricle, GI great vessels, HHS hypoplastic left heart syndrome, PS pulmonary stenosis, LV left ventricle, TGA transposition of the great arteries, ccTGA congenitally corrected transposition of the great arteries, TOF tetralogy of Fallot, VA ventriculoarterial, VSD ventricular septal defect

**Tabla 5.** Diagnóstico y características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio iNAV vs dNAV.

Veinticinco resonancias se hicieron en pacientes bajo anestesia general y quince en pacientes despiertos. Se utilizó contraste intravenoso en 22 casos. Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal. La media de la frecuencia cardíaca fue  $75 \pm 14$  latidos por minuto (rango: 59 – 110). La figura 24 muestra imágenes representativas de 4 pacientes.

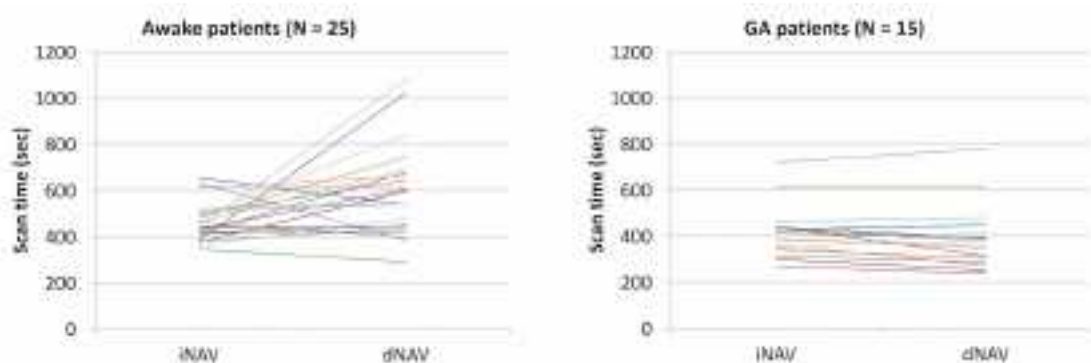


**Figura 24.** 3D bSSFP en 4 pacientes con cardiopatías congénitas, adquiridos usando iNAV (parte superior de la imagen) y dNAV (parte inferior). ALCAPA= Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery.

Tiempo de escaneado:

El tiempo de escaneado fue significativamente menor usando iNAV [min:sec] ( $6:59 \pm 1:23$ ) en relación a dNAV ( $9:17 \pm 2:34$ ) entre los 40 pacientes ( $p < 0.05$ ). La evaluación de los subgrupos con y sin anestesia mostró una diferencia significativa en los pacientes escaneados sin anestesia general ( $n = 25$ ) (iNAV  $7:48 \pm 1:26$  vs dNAV  $9:48 \pm 3:11$ ,  $p = 0.01$ ). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los pacientes anestesiados (iNAV =  $6:55 \pm 1:50$  versus dNAV =  $6:32 \pm 2:16$ ;  $p > 0.05$ ).

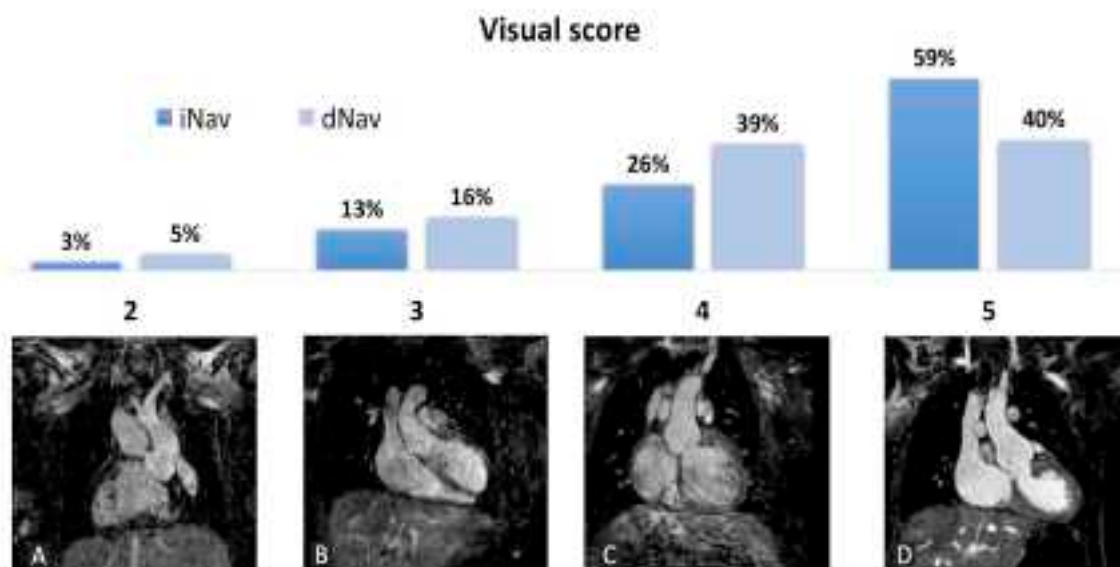
El tiempo de escaneado para pacientes despiertos y bajo anestesia general se ha representado en la figura 25.



**Figura 25.** Tiempo de escaneado para pacientes bajo anestesia general (imagen derecha) y en pacientes despiertos (imagen izquierda), utilizando iNAV y dNAV.

### Calidad de la imagen

En 39 de 40 casos (98%), iNAV recibió un score cualitativo igual o mayor que dNAV. El análisis con el test de Wilcoxon demostró una diferencia significativa a favor de iNAV versus dNAV ( $p = 0.002$ ). La figura 26 representa la valoración utilizada con el score y la puntuación de las imágenes.



**Figura 26 .** Score visual para las imágenes adquiridas con iNAV y dNAV. El porcentaje de casos para cada score se ha representado en la parte superior de la imagen. Las figuras A – D representan scores del 2 al 5 respectivamente. Ninguna imagen recibió un score de 1.

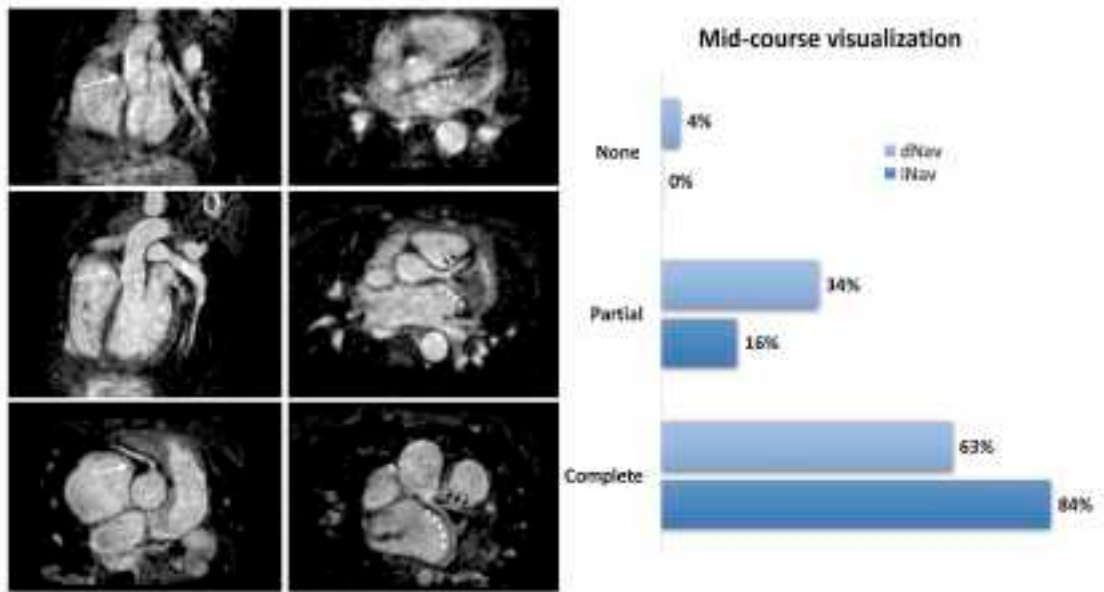
### Nitidez de los vasos:

La nitidez calculada de los vasos fue significativamente mayor utilizando iNAV para la ACD y la ADA (iNAV: 56.8%  $\pm$  1.7% vs dNAV: 53.7%  $\pm$  1.7%,  $P < 0.002$ ; y iNAV: 55.8%  $\pm$  1.61% vs dNAV: 49%  $\pm$  1.8%,  $P = 0.001$ , respectivamente). Sin embargo, no se encontró diferencia en el análisis de la ACx (iNAV: 52.2%  $\pm$  1.8% vs dNAV: 52.8%  $\pm$  1.7%,  $p =$  no significativa).

### Identificación del origen y longitud de las arterias coronarias:

Los orígenes de las arterias coronarias se observaron en todos los pacientes independientemente del tipo de corrección de movimiento utilizado. Sin embargo, se recogió una diferencia significativa en cuanto a la longitud del vaso visualizada utilizando iNAV para la ACD (iNAV: 6.6mm  $\pm$  0.49mm vs dNAV: 6.0mm  $\pm$  0.4 mm,  $p < 0.05$ ) y la ADA (iNAV: 7.3mm  $\pm$  0.6mm vs dNAV: 6.6mm  $\pm$  0.6mm,  $P = 0.001$ ). No se halló diferencia significativa para la ACx (iNAV: 5.2mm  $\pm$  0.5mm vs dNAV: 4.9mm  $\pm$  0.4mm,  $p =$  no significativa).

De la misma forma, el análisis subjetivo realizado por los observadores clínicos mostró un mejor resultado usando iNAV. El curso medio de las arterias coronarias no se visualizó en un 4% usando dNAV (vs 0% con iNAV). En un 34% de los casos no se consiguió visualizar el curso medio de las arterias en una o dos ramas usando dNAV (vs 16% con iNAV), Figura 27. El análisis individual de cada arteria coronaria mostró una diferencia estadísticamente significativa para cada una de las arterias coronarias al comparar la visualización del curso medio de la arteria usando iNAV vs dNAV. El curso de la ACD se visualizó en un 95% de los casos usando iNAV y un 85% usando dNAV ( $p < 0.05$ ). Para la ACx esta proporción fue de 89% (iNAV) vs 76% (dNAV) ( $p < 0.05$ ) y 94% vs 70% para la ACx ( $p < 0.001$ ).



**Figura 27.** Visualización del curso medio de las arterias coronarias. None = casos en los que sólo se visualizó el origen y el curso proximal de las arterias coronarias, sin visualización del curso medio (imágenes de dNAV en un paciente despierto). Partial = casos en los que la visualización de la porción media fue posible en 1-2 ramas coronarias (imágenes de iNAV en el paciente anterior, se muestran la ADA y ACx; la ACD sólo se visualiza en su porción proximal). Complete = las tres ramas coronarias son visibles en su curso medio (imágenes de un paciente bajo anestesia general).

### 4.3 Creación de modelos en pacientes con fístulas coronarias

#### Contribución de los modelos a la comprensión del origen y punto de drenaje de las fístulas coronarias

En los cuatro casos, los expertos en imagen definieron correctamente el origen de la fístula coronaria utilizando las imágenes del TAC. En 3 de los 4 casos incluidos en el estudio, el drenaje de la fístula también fue correctamente descrito. Sin embargo, en el tercer caso, uno de los expertos no describió el drenaje en su totalidad hasta visualizar el modelo 3D.

En el primer caso (mujer de 41 años), ambos cardiólogos identificaron correctamente la fístula de la arteria coronaria derecha drenando en el ventrículo izquierdo utilizando para ello solamente las imágenes del TAC.

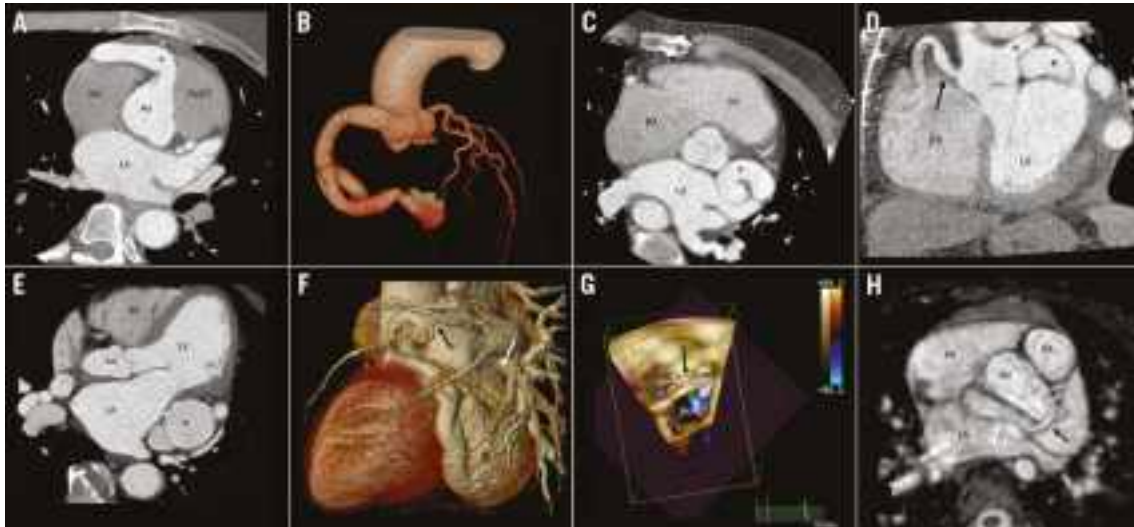
De manera similar, para el caso 2, un hombre de 59 años, ambos expertos en imagen describieron correctamente la afectación de ambas arterias coronarias en la fístula. La arteria coronaria izquierda se encontraba dilata de forma severa a lo largo de todo su curso; la coronaria izquierda presentaba dilatación entre leve y moderada.

El caso 3 fue el más complejo de los pacientes incluidos. La arteria coronaria izquierda tenía varios puntos de fistulización, con dos sacos aneurismáticos contiguos, cada uno de los cuales daba lugar a un nuevo trayecto con drenajes diferentes. A pesar de esta complejidad, ambos expertos informaron el origen sin errores. También observaron correctamente que esta estructura drenaba inicialmente en un gran aneurisma. En este punto de la interpretación de la imagen, los dos cardiólogos divergieron en su opinión. Uno dio una descripción completa, incluida la conexión a un segundo aneurisma más



pequeño, que a su vez mostró dos drenajes más, uno hacia la orejuela izquierda y otro al seno coronario. El otro observador describió que la fístula drenaba solo al seno coronario y no mencionó el segundo aneurisma. El segundo experto corrigió este error al analizar la segmentación preparada para la impresión 3D.

El caso 4, un paciente de 2 años remitido para la valoración de un soplo hallado de forma incidental mostró una anatomía fistulosa más sencilla. Un ecocardiograma transtorácico (ETT) mostró la fístula coronaria que se originaba en la coronaria izquierda y drenaba en la unión VCS-AD (vena cava superior a aurícula derecha) con un trayecto corto que rodeaba la raíz aórtica. Se solicitaron RMC (Philips Achieva 1.5 T, Holanda) y ecocardiograma transesofágico (ETE) para la evaluación anatómica de la fístula. Después de la angiografía con contraste (Dotarem®), se realizó la secuencia 3D bSSFP, siguiendo el protocolo institucional. La secuencia 3D SSFP se adquirió en sístole y diástole, con navegación respiratoria y ECG, utilizando los siguientes parámetros: orientación sagital; tiempo de repetición / tiempo de eco (ms): 3,4 / 1,7; ángulo flip, 90°; cortes contiguos; número cortes: 120; resolución isotrópica adquirida, 1,3 mm<sup>3</sup>; ventana de adquisición: 75 ms. En este paciente, la morfología de la fístula quedó bien definida por las imágenes iniciales. Ambos cardiólogos identificaron el origen de la fístula desde la arteria coronaria principal izquierda y su drenaje hacia la unión VCS-AD. Ni la presentación renderizada en volumen ni el modelo impreso en 3D agregaron más información sobre el origen fistuloso o su punto de drenaje.



**Figura 28.** Imágenes de TAC y RMC de los pacientes incluidos. A) & B) Paciente 1. A) Origen de la arteria coronaria derecha (\*). B) Imagen tridimensional de la fistula. C) & D) Paciente 2. Origen y curso de la arteria coronaria izquierda (\*) y derecha (flecha) en corte axial (C) y coronal (D). E) & F) Paciente 3. E) Saco aneurismático de gran tamaño (\*) y recorrido de la fístula, corte axial (nótese la calcificación). F) Imagen en 3D de la fistula mostrando el gran saco aneurismático principal (\*), un segundo aneurisma (flecha blanca) y su drenaje hacia la aurícula izquierda (flecha negra). G) & H) Paciente 4. G) Ecografía transtorácica mostrando el curso de la fistula coronaria alrededor de la raíz aórtica (\*). H) Origen de la fistula (flecha negra), curso (flecha blanca) y drenaje (\*) en un corte axial de la secuencia 3D bSSFP.

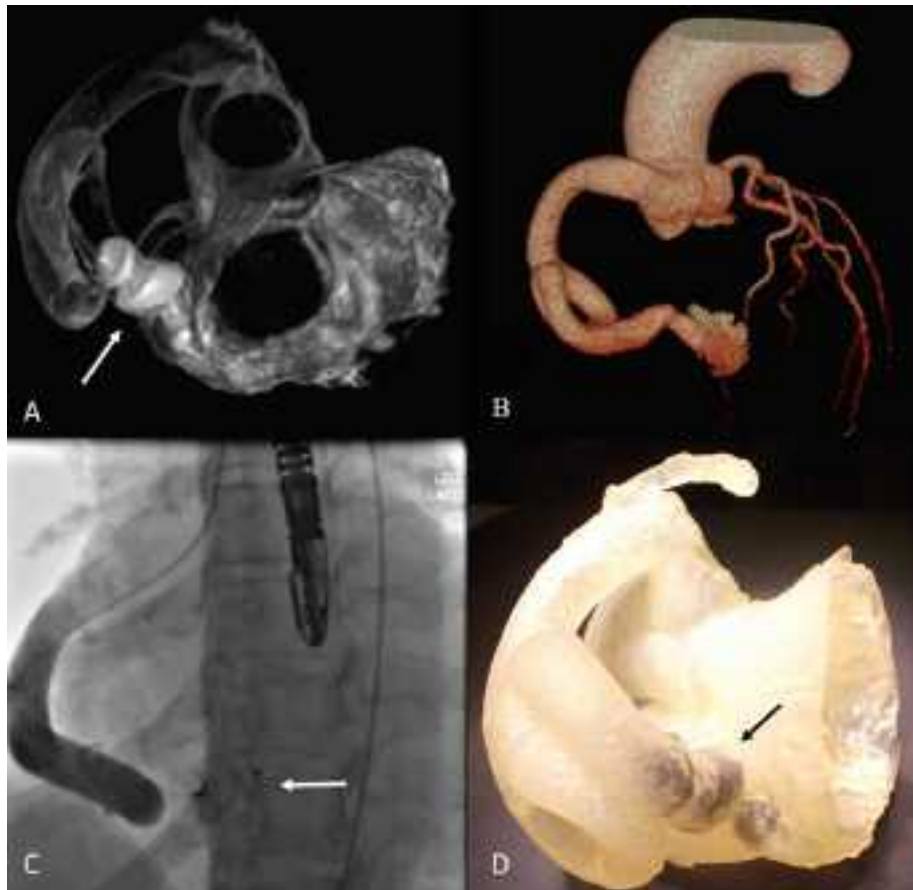
#### Contribución incremental a la comprensión del curso fistuloso intermedio

Utilizando sólo el TAC, los dos expertos en imagen sólo pudieron comprender el curso de la fístula de la arteria coronaria en la mitad (2/4) de los casos. Utilizando la reconstrucción en 3D, uno de los cardiólogos consiguió interpretar el curso en los casos restantes. Ambos expertos en imagen coincidieron en que proporcionar una descripción verbal concisa para comunicar el curso fistuloso, independientemente de las herramientas de diagnóstico utilizadas, resulta difícil en casos complejos.

#### Contribución a la toma de decisiones, planificación intervencionista y resultado clínico

Después de la revisión de las imágenes de eco y TAC (Figura 28), se presentaron los modelos impresos en 3D en la reunión multidisciplinar. Posteriormente, los cardiólogos intervencionistas inspeccionaron el modelo 3D y reconsideraron las decisiones tomadas inicialmente sólo con las imágenes. En los pacientes en los que se consideró llevar a cabo un cateterismo cardíaco, se realizó una simulación in vitro del procedimiento propuesto utilizando el modelo específico del paciente.

El paciente 1 fue intervenido con éxito en nuestro centro a pesar de la proximidad del drenaje de la fistula en la entrada del ventrículo izquierdo. La simulación in vitro del procedimiento dentro del modelo impreso en 3D fue crucial para planificar la intervención, permitiendo al cardiólogo intervencionista establecer el mejor punto para posicionar el dispositivo de oclusión. Durante el procedimiento, la angiografía coronaria confirmó una fistula de la arteria coronaria derecha, que drenaba en el ventrículo izquierdo, cerca de la entrada de la mitral. El dispositivo para su cierre fue colocado cerca del punto de drenaje de la fistula en el ventrículo izquierdo (Figura 29), dejando una distancia suficiente con el orificio de apertura al ventrículo para evitar dañar la válvula mitral y facilitando la vascularización del resto de las ramas conales y tributarias dependientes de la coronaria derecha.



**Figura 29.** Planificación del cateterismo en el paciente 1. A) Angiografía rotacional del modelo con el dispositivo colocado en el punto de drenaje de la fístula en el VI, cerca de la válvula mitral. B) Reconstrucción en 3D de las imágenes de TAC del mismo paciente. C) Cierre de la fístula con el dispositivo. D) Modelo 3D con el dispositivo cerca del punto de drenaje, en la misma ubicación en la que se realizó en el paciente durante el cateterismo.

En el caso 2, la inspección del modelo 3D cambió la decisión inicial. El caso se presentó en la sesión multidisciplinaria, el equipo intervencionista concluyó que la mejor opción era el cierre mediante cateterismo cardíaco. Sin embargo, el grado de afectación de ambas arterias coronarias no resultaba especialmente llamativo en las imágenes proyectadas. El cardiólogo intervencionista principal solo se dio cuenta de esta peculiaridad tras de inspeccionar el modelo impreso en 3D. Después de evaluar los riesgos con el paciente, se tomó la decisión de no continuar con la intervención.

La complejidad de la fistula coronaria en el caso 3 hizo que los cardiólogos intervencionistas descartaran la posibilidad del cierre percutáneo. Tras revisar los datos de imagen en la reunión multidisciplinar y el modelo 3D con el equipo intervencionista, se concluyó que el cateterismo sería un procedimiento de alto riesgo. En este caso, la revisión del modelo confirmó la decisión tomada inicialmente utilizando las imágenes de eco, TAC y la reconstrucción tridimensional del TAC. Este caso se trataba de una segunda opinión solicitada por un centro europeo. Nuestra institución recomendó cirugía para el cierre de la fistula, evitando así el cateterismo. A pesar de ello y tras exponer las opciones al paciente, se planificó y realizó la intervención por cateterismo en el centro de referencia. Durante el procedimiento, el primer dispositivo utilizado embolizó en el gran saco del aneurisma coronario izquierdo. Este era un AVP II de 16 mm destinado a cerrar la conexión con la orejuela izquierda. Se logró un cierre exitoso con un dispositivo para cierre de CIV (comunicación interventricular) de 16 mm en esta localización. Posteriormente, se utilizó un AVP II de 14 mm en el drenaje de la fistula en el seno coronario. Se colocó un stent de 3 x 18 mm en la circunfleja izquierda para evitar su oclusión y la posible isquemia en relación con el dispositivo que cerraba el drenaje a la orejuela izquierda. Unos días después, el stent se trombosó y el paciente necesitó un nuevo cateterismo. Durante el procedimiento, se logró la recanalización del mismo y el paciente evolucionó favorablemente.

En el caso 4 final, la inspección del modelo impreso en 3D confirmó los hallazgos de la presentación tomográfica y volumétrica de los datos de la imagen. También ayudó a planificar el procedimiento, plantear el lugar del cierre y seleccionar el tipo de dispositivo. El cateterismo se realizó en el modelo utilizando un Amplatzer Vascular Plug para simular el procedimiento. El dispositivo se colocó en la unión VCS-AD, cerrando la

porción final de la fístula y su drenaje hacia la aurícula. Durante la intervención del paciente, el cierre se logró utilizando un AVP II de 8 mm colocado en el punto medio del curso fistuloso. A pesar de que en el modelo se había simulado la colocación de un ADO-I en la unión fístula-aurícula derecha, esta opción no fue posible en el paciente debido a que no se consiguió la progresión del catéter utilizado hacia la aurícula derecha. Probablemente este hecho fue debido a la diferencia en la rigidez del modelo en comparación con el tejido humano, el efecto del flujo sanguíneo y el movimiento del corazón al latir. La angiografía posterior a la liberación del dispositivo mostró una buena posición sin flujo residual a través del mismo. El paciente fue dado de alta a las 48 horas, no se han descrito complicaciones en sus revisiones posteriores hasta la actualidad.

Los modelos se llevaron al laboratorio de cateterismo durante la intervención de los casos 1 y 4 y, a menudo, fueron manipulados por los cardiólogos intervencionistas que realizaron el procedimiento para interpretar la orientación espacial de la fístula en el interior del paciente.

#### **4.4 Utilización de modelos 3D para el aprendizaje de personal médico. Perspectivas futuras.**

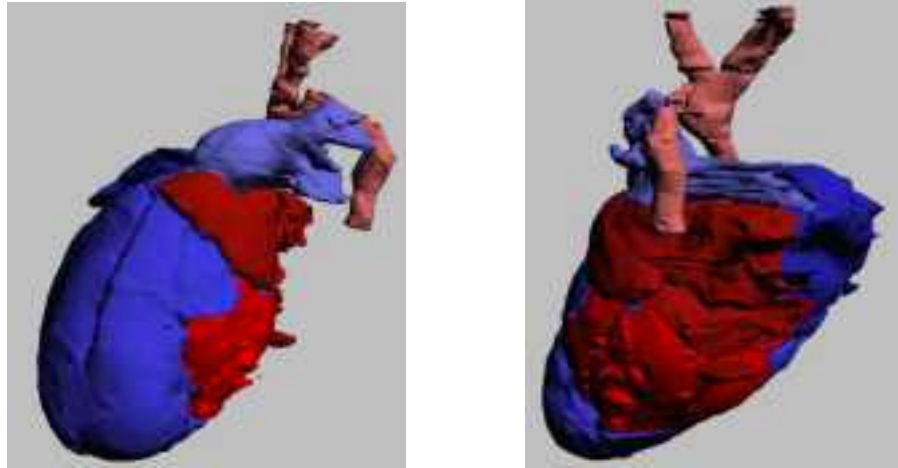
Debido al reducido número de especímenes procedentes de cadáveres disponibles con fines didácticos, y la singularidad y naturaleza única de la morfología de cada paciente, la creación de una biblioteca virtual con modelos anatómicos de cardiopatías complejas de escasa frecuencia es esencial para facilitar el aprendizaje sobre este tipo de patología.

Los hospitales regionales y comarcales carecen de los recursos necesarios y la capacidad para facilitar este tipo de docencia. Por estos motivos, se agruparon casos de pacientes en los que se imprimió un modelo para planificación quirúrgica o intervencionista. Debido al fin docente de la biblioteca y el carácter retrospectivo del uso de la imagen, el comité ético no consideró necesario consentimiento informado por parte de los pacientes cuyas imágenes fueron utilizadas para la creación de la plataforma virtual.

Se escogieron pacientes con Hipoplasia de Cavidades Izquierdas y sus estadios quirúrgicos de paliación, pacientes con Tetralogía de Fallot, Ventrículo Derecho de Doble Salida y Truncus Arteriosus (72). A continuación, analizamos cada grupo de forma detallada.

##### **4.4.1 Hipoplasia de cavidades izquierdas y sus distintos estadios**

La hipoplasia de cavidades izquierdas es una cardiopatía compleja en la que la mitad izquierda del corazón no se desarrolla durante el periodo embrionario (Figura 30).



*Figura 30. Imagen 3D de la morfología de un corazón con síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo, obtenido a partir de un microTAC de alta resolución de un feto afecto. La imagen izquierda muestra la visión anterior del corazón y la derecha la visión posterior (72).*

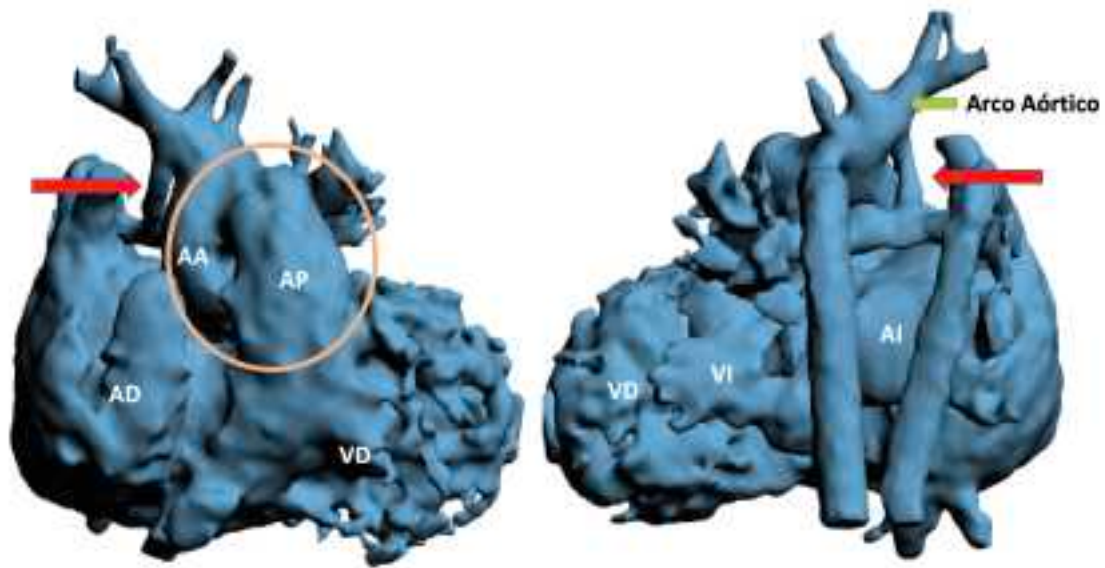
Existen varios estadios quirúrgicos para su paliación. Cuando el recién nacido es de bajo peso o si la anatomía es controvertida (por ejemplo en el caso de ventrículo izquierdo borderline o de tamaño normal con hipoplasia de la aorta ascendente o el arco aórtico), se realiza inicialmente un procedimiento híbrido en el que se coloca un stent a nivel del ductus y se realiza un banding en ambas ramas pulmonares, facilitando así el paso de sangre desde el ventrículo derecho a la aorta abdominal a través del stent del ductus y reduciendo la cantidad de flujo hacia las arterias pulmonares (Figura 31).





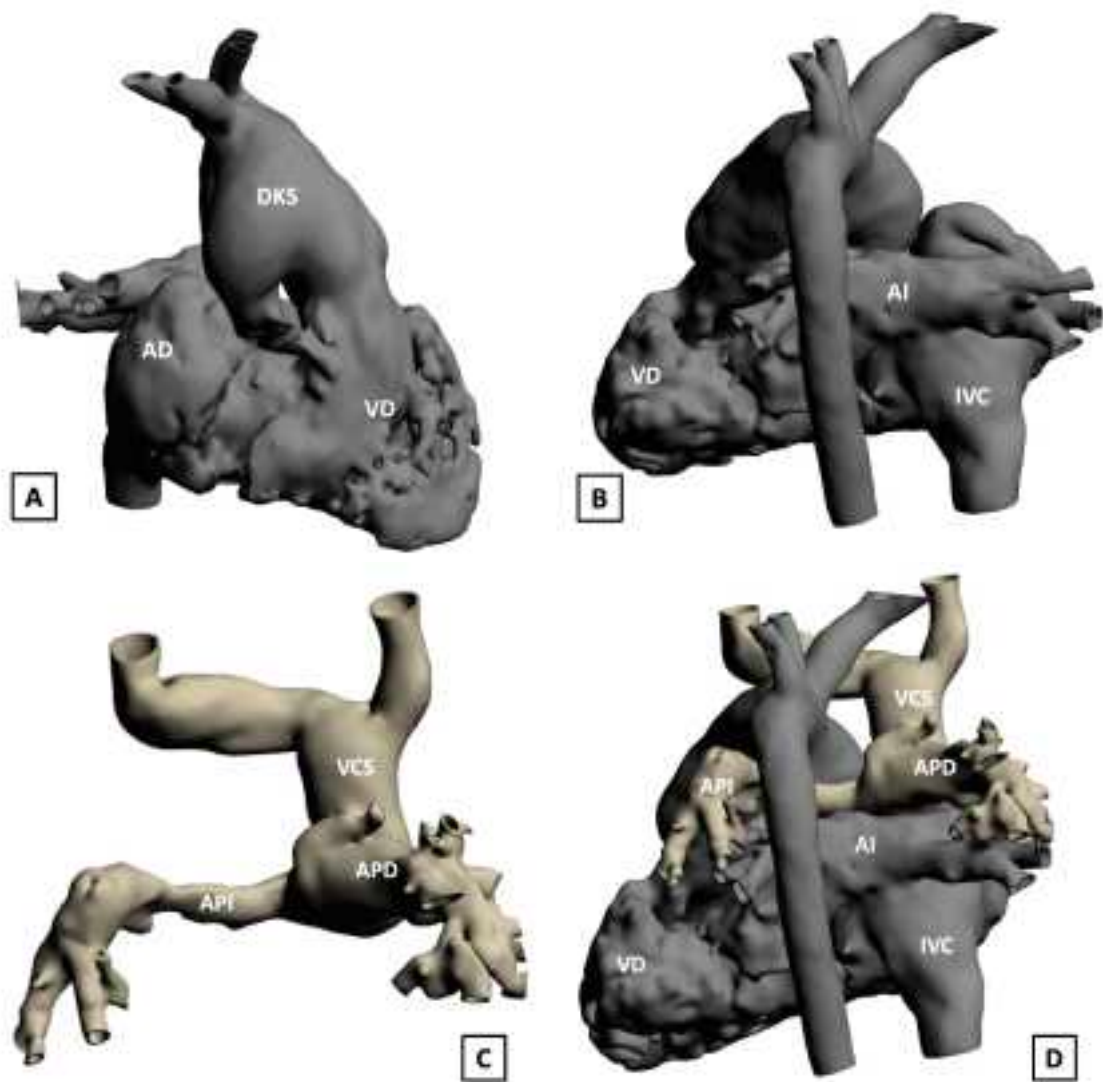
**Figura 31.** Modelo tridimensional del corazón de un paciente con hipoplasia ventricular izquierda tras procedimiento híbrido (colocación de stent en el ductus arterioso (flecha roja) y banding bilateral pulmonar). Imagen izquierda: vista anterior; imagen derecha: vista posterior (nótese el banding de la arteria pulmonar derecha – flecha blanca; stent en ductus arterioso – flecha roja) y la arteria aorta nativa (flecha azul) (72).

En la mayoría de los pacientes es posible realizar el estadio I de Norwood como primera intervención. Ésta consiste en la conversión de la arteria pulmonar en la arteria sistémica junto a la reconstrucción del arco aórtico, y la colocación de un shunt sistémico pulmonar, ya sea en forma de Blalock Taussig shunt (entre la arteria subclavia derecha y la rama pulmonar derecha) o como conexión tipo Sano (entre el ventrículo derecho y la rama pulmonar derecha) (Figura 32). En ciertas ocasiones, particularmente en casos de posible obstrucción del tracto de salida, en vez de reconstruir una nueva aorta con la arteria pulmonar, ambas arterias se anastomosan formando la conexión de Damus-Kaye (DKS) (Figura 32). En ocasiones también es necesaria la creación de una comunicación interauricular.

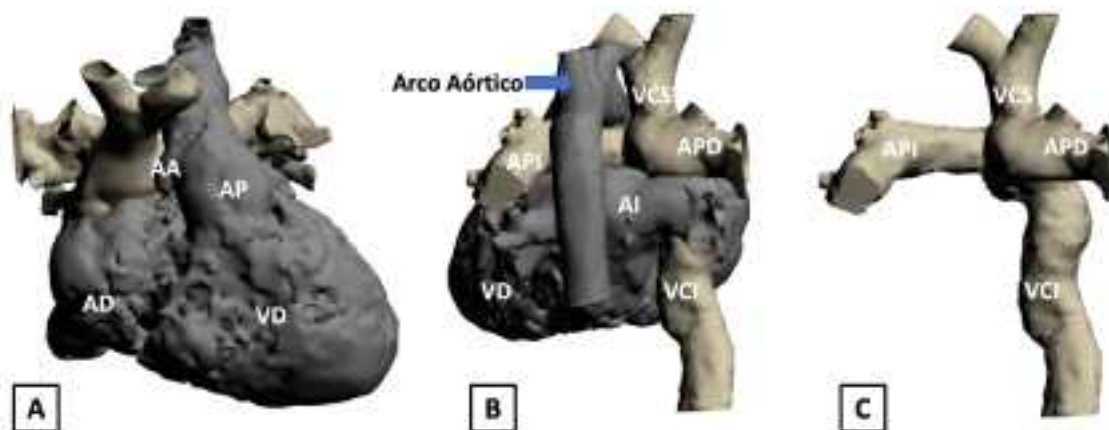


**Figura 32.** Modelo 3D representando la operación tipo Norwood + BT shunt (creación de neoaorta con la aorta nativa y la arteria pulmonar + creación de un shunt entre la arteria innominada o la subclavia y rama pulmonar del mismo lado anatómico, generalmente el derecho). Imagen izquierda: vista anterior (flecha roja: BT shunt, círculo naranja: neoaorta o conexión DKS); imagen derecha: vista posterior (flecha roja; BT shunt; flecha verde: arco aórtico).

El siguiente estado en la paliación es el Norwood II, Glenn o HemiFontan, que implica la anastomosis de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha y la eliminación del shunt creado en la operación anterior (Figura 33). La última operación es la cirugía de Fontan en la que la vena cava inferior se conecta a la rama pulmonar derecha (Figura 34).



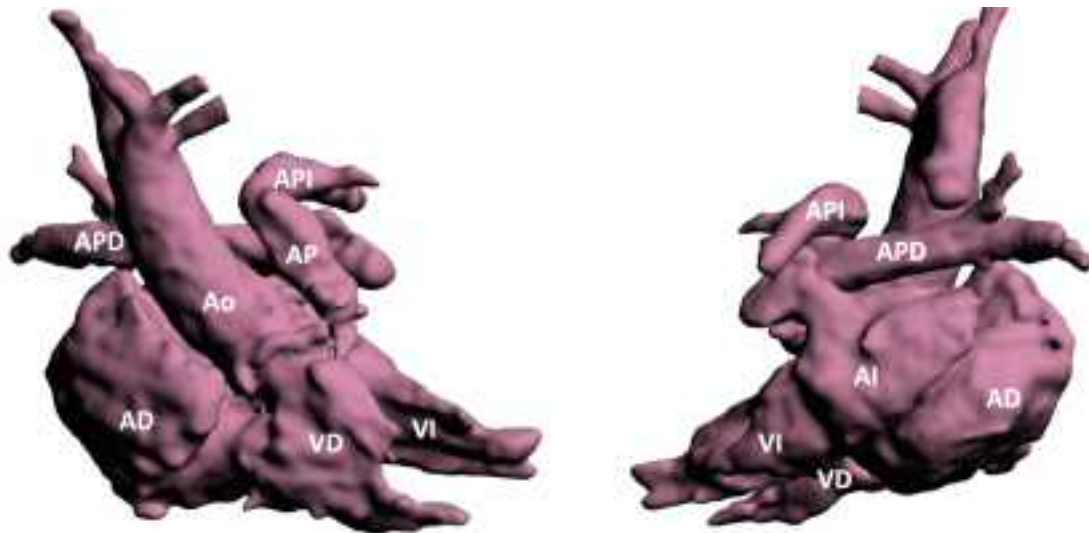
**Figura 33.** Hemi-Fontan (conexión de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha): la conexión de la cava superior a las ramas pulmonares ha sido segmentada de forma independiente al resto de la anatomía cardíaca para realzar la independencia de ambas circulaciones. A) Visión anterior de la anatomía cardíaca, mostrando la AD, el VD y la conexión DKS; B) Visión posterior mostrando la AI, VD y la VCI; C) Imagen del circuito Glenn: vena cava superior conectada a las ramas pulmonares, vista posterior; D) Anatomía cardíaca y Glenn en su conjunto en el mismo paciente, vista posterior.



**Figura 34.** Reconstrucción tridimensional tras cirugía de Fontan (conexión de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha). La circulación del circuito de Fontan se ha separado del resto de la anatomía cardíaca para facilitar su explicación. A) Visión anatómica en conjunto del corazón, vista anterior; B) Visión posterior de la misma (flecha azul: arco aórtico con troncos braquiocefálicos); C) Circuito de Fontan: anastomosis de la vena cava superior e inferior a las ramas pulmonares, visión posterior.

#### 4.4.2 Tetralogía de Fallot y sus complicaciones

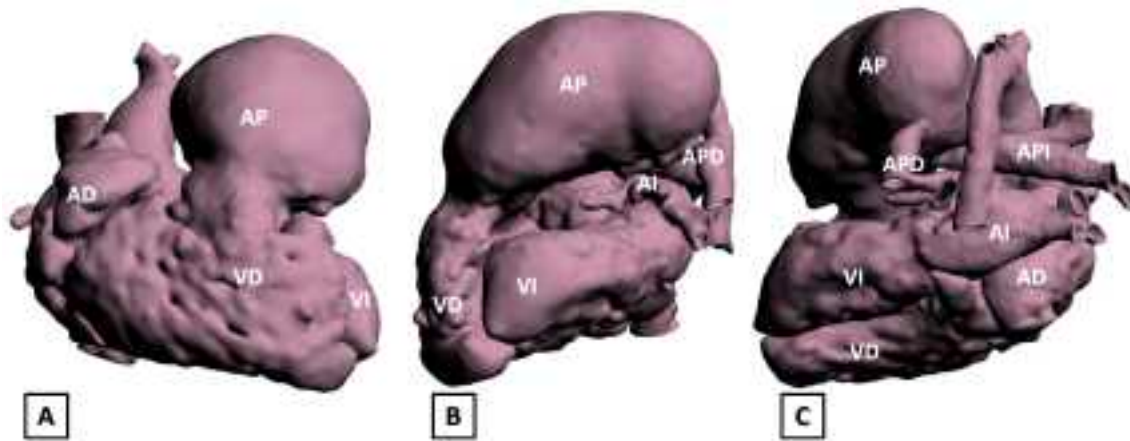
La tetralogía de Fallot ocurre embriológicamente cuando se produce la desviación anterior del septo interventricular, provocando estenosis pulmonar (infundibular, valvular y/o supra valvular según el caso), que a su vez conlleva la hipertrofia del ventrículo derecho, la aparición de una comunicación interventricular perimembranosa y cabalgamiento de la raíz aórtica sobre el septo (Figura 35).



*Figura 35. Morfología de la Tetralogía de Fallot previa a la reparación: hipertrofia del ventrículo derecho, comunicación interventricular perimembranosa, cabalgamiento aórtico, estenosis pulmonar (infundibular, valvular y/o supravalvular según el caso). Imagen izquierda visión anterior; imagen derecha: visión posterior.*

Esta patología precisa cirugía en los seis primeros meses de vida. En ciertos casos es necesaria una cirugía previa para garantizar el flujo a nivel pulmonar generalmente mediante la colocación de un BT shunt o vía cateterismo cardíaco.

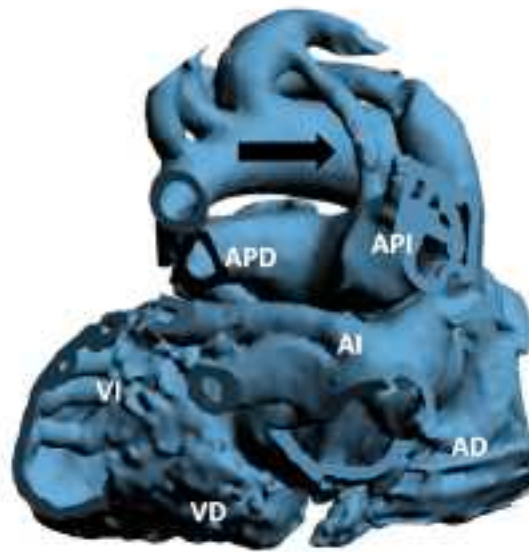
La cirugía reparadora consiste en ampliar el tracto de salida derecho para disminuir o eliminar si es posible la obstrucción del mismo. Para ello, es necesario eliminar las bandas musculares del TSVD (tracto de salida del ventrículo derecho), ampliar el anillo valvular pulmonar si éste es excesivamente pequeño, así como aumentar el diámetro de la arteria pulmonar y sus ramas si es preciso. Existen complicaciones después de la cirugía, generalmente asociadas a estenosis residuales a distintos niveles, pero en ocasiones el uso de material para aumentar el tamaño de las estructuras puede conllevar la dilatación de las mismas (Figura 36).



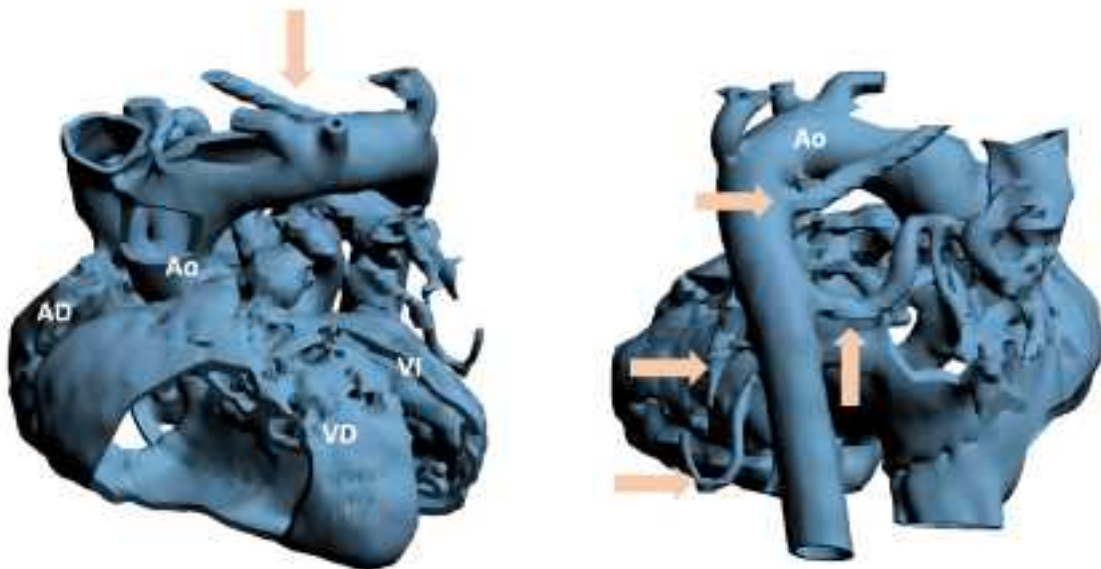
**Figura 36.** Dilatación severa del tracto de salida derecho y la arteria pulmonar, provocando estenosis del origen de las ramas pulmonares en paciente post-cirugía reparadora de Tetralogía de Fallot con parche transanular. A) Visión anterior, B) visión lateral izquierda, C) Visión posterior.

Existe una variante de la Tetralogía de Fallot llamada Síndrome de la válvula pulmonar ausente, que consiste en la falta de desarrollo o formación rudimentaria de las valvas pulmonares. En esta patología es característica la dilatación del tronco y de las ramas pulmonares, junto a la estenosis de la válvula pulmonar y del tracto de salida derecho (Figura 37).

En ocasiones, la Tetralogía de Fallot puede también conllevar la aparición de MAPCAs (Major aortopulmonary collateral arteries) (Figura 38).



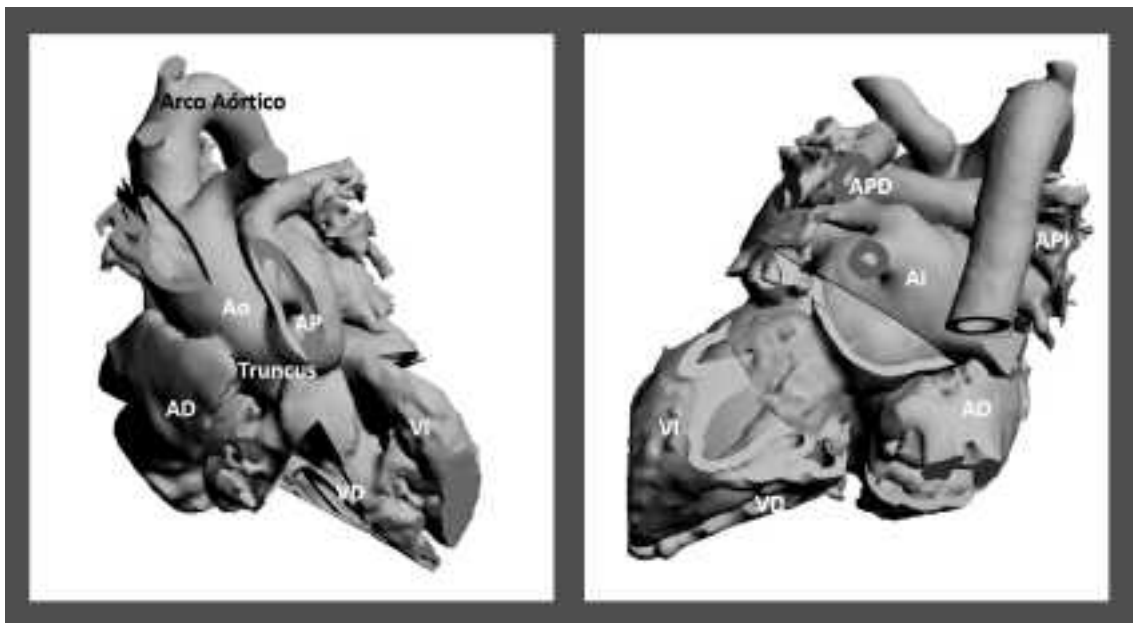
**Figura 37.** Variante "Válvula pulmonar ausente", visión anatómica posterior. Dilatación evidente de ambas ramas pulmonares. En este paciente también se realizó un BT shunt durante la cirugía dada la escasez de flujo anterógrado a través de la válvula pulmonar.



**Figura 38.** Tetralogía de Fallot con MAPCAs (major aorto-pulmonary collaterals, flechas de color naranja). Imagen izquierda: visión anterior; imagen derecha: visión posterior (72).

#### 4.4.3 Truncus arterioso

En el truncus arterioso los dos grandes vasos (arteria aorta y pulmonar) surgen de un mismo tronco común. Existen cuatro subtipos dependiendo de la existencia de arteria pulmonar principal y de la disposición del origen de las ramas pulmonares según la clasificación de Collet y Edwards (116). En el tipo I (Figura 39), existe una pequeña arteria pulmonar con origen cercano a la válvula truncal, generalmente esta arteria pulmonar se encuentra ubicada en lado izquierdo con respecto al tronco. En el tipo II, las ramas pulmonares tienen un origen independiente desde la parte posterior del tronco. En el tipo III, cada rama pulmonar sale de su lado correspondiente directamente del tronco. En el tipo IV ambas ramas surgen de la aorta descendente y se dirigen distalmente hacia el pulmón correspondiente.



*Figura 39. Truncus arterioso tipo I. Origen de la arteria pulmonar principal desde el tronco, en su lado izquierdo, dividiéndose posteriormente en rama pulmonar derecha e izquierda.*

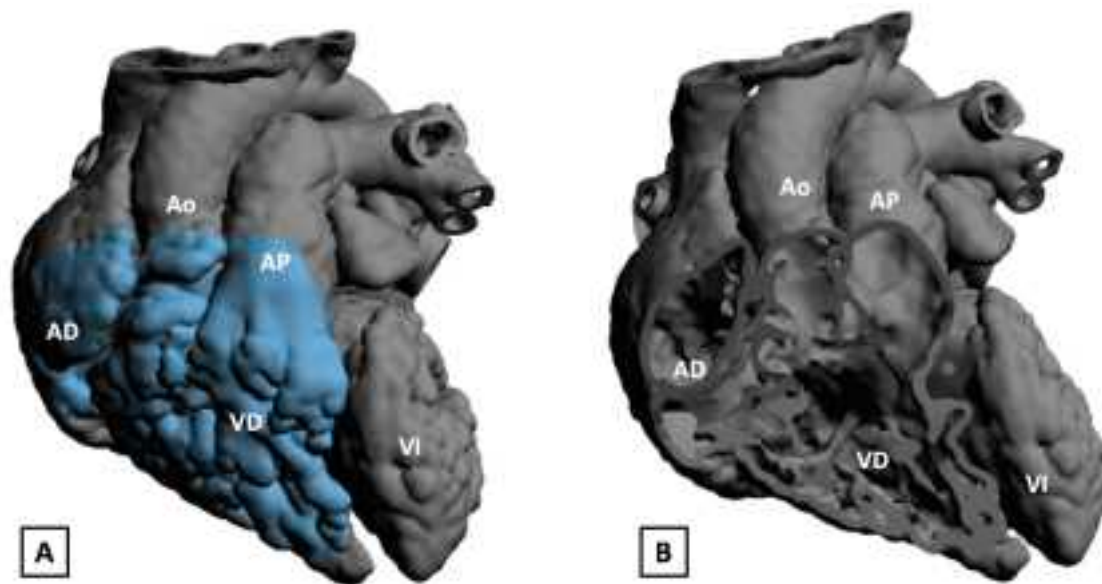


#### 4.4.4 Ventrículo derecho de doble salida

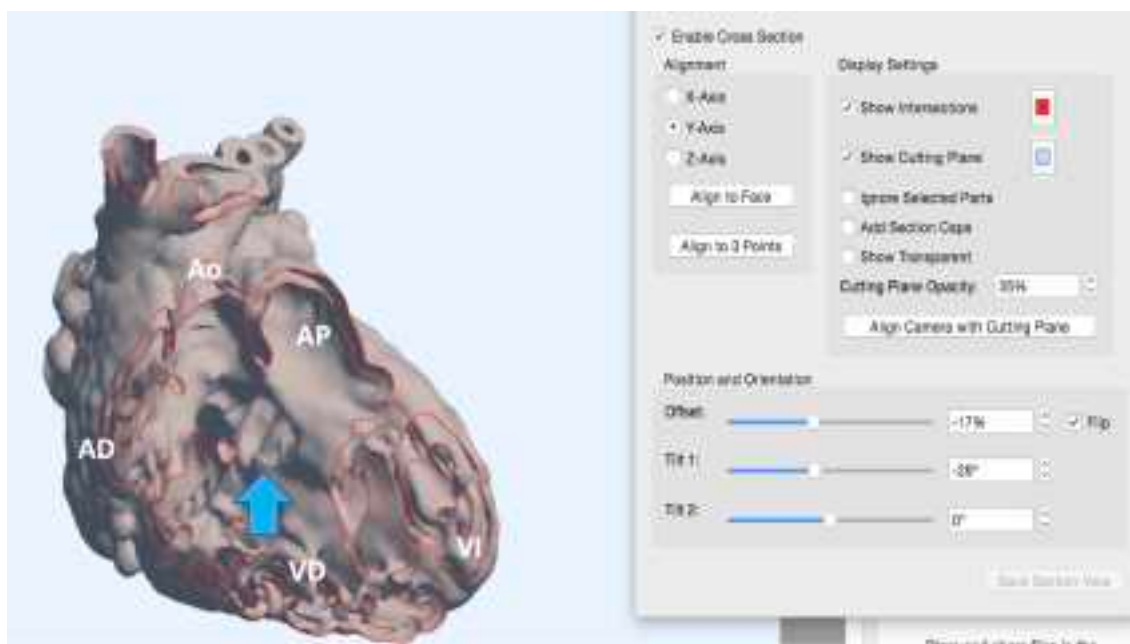
En esta patología los dos grandes vasos tienen su origen mayoritariamente desde el ventrículo derecho. Ambos ventrículos se encuentran comunicados a través de un defecto interventricular. Existen varios subtipos en función de la ubicación de la comunicación interventricular y su relación con los grandes vasos (117-119):

- 1) Comunicación interventricular subaórtica o perimembranosa: la CIV se encuentra en el septo perimembranoso en estrecha relación con la válvula aórtica (Figura 40).
- 2) Comunicación interventricular remota: la CIV se ubica lejos del origen de ambos vasos (Figura 41).
- 3) Comunicación interventricular subpulmonar (Taussig-Bing): la CIV se encuentra inferiormente a la válvula pulmonar, provocando una fisiopatología similar a la trasposición de grandes arterias.
- 4) Comunicación interventricular doblemente relacionada: el defecto interventricular está relacionado con el origen de ambos vasos.

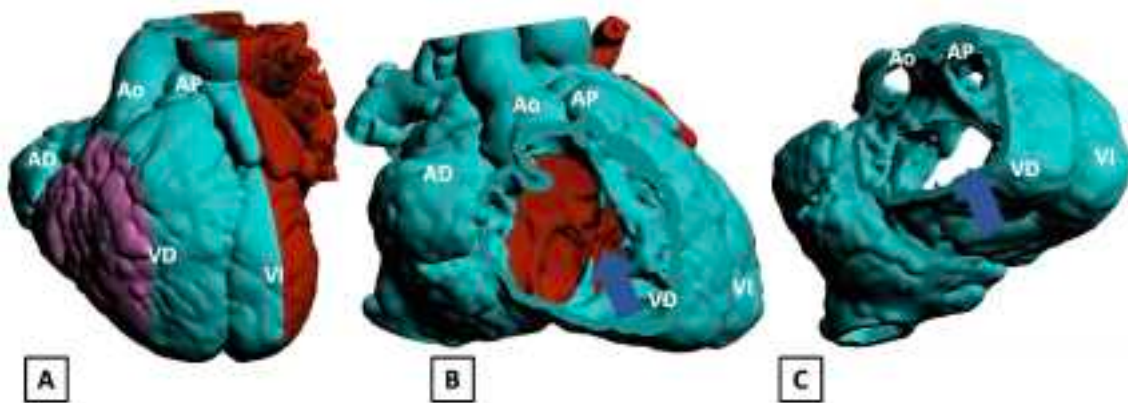
En ocasiones la CIV forma parte de una patología más compleja conocida como canal auriculoventricular, que consiste en un defecto de los cojinetes endocárdicos, afectando al tabique interauricular, el interventricular y las válvulas AV. En estos casos es posible que ambos vasos se originen en su mayor parte del VD, formando así un ventrículo derecho de doble salida (Figura 42).



**Figura 40.** Variante con comunicación interventricular perimembranosa y vasos normalmente relacionados con dextroposición aórtica. A) Visión frontal del modelo. B) Visión tras extracción de la porción anterior para la mejor observación de la salida de los vasos del VD.

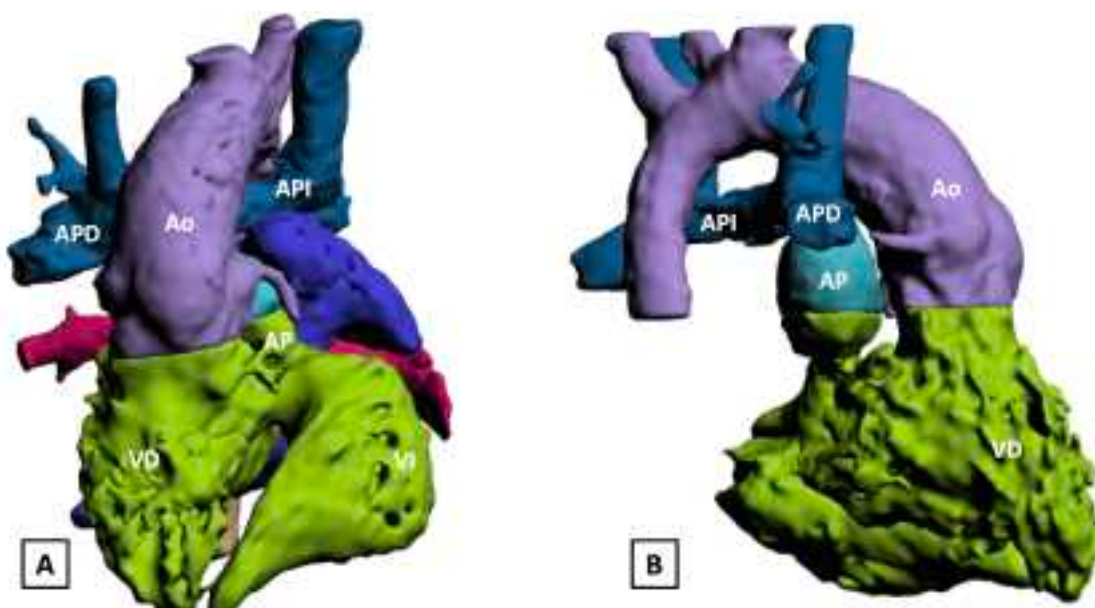


**Figura 41.** Ejemplo de PDF interactivo preparado para la página web de la biblioteca en un paciente con ventrículo derecho de doble salida y CIV remota. El usuario puede hacer cortes o navegar en el interior del corazón en los tres ejes del espacio.



**Figura 42.** Variante con defecto septal tipo canal auriculoventricular. El modelo ha sido diseñado en tres fragmentos para mostrar la relación entre la CIV y la salida de los grandes vasos. A) Modelo con las tres porciones unidas; B) Retirada parcial del VD, mostrando la CIA y CIV de gran tamaño (flecha azul); C) Se han retirado ambos fragmentos laterales del modelo para observar la anatomía interior incluyendo la relación de la CIV (flecha azul) con ambos vasos (nótese la disposición de los grandes vasos, ambos con origen en el VD).

En algunos pacientes con VDDS, la corrección biventricular no es posible y es necesaria la realización de cirugía paliativa en varios estadios hasta completar la operación de Fontan. Este hecho puede venir asociado al cruce de cuerdas tendinosas de las válvulas auriculoventriculares de un ventrículo a otro, la posición remota de la CIV o la ubicación del origen de los vasos con respecto a la CIV así como el tamaño de los mismos (Figura 43).



**Figura 43.** CIV subpulmonar en paciente con malposición de grandes vasos, estenosis subpulmonar y valvular pulmonar en el que se realizó Glenn bilateral. Este modelo fue preparado en distintas porciones para mostrar los distintos componentes de la anatomía. En azul marino se encuentran las ramas pulmonares y su conexión a la cava superior izquierda y derecha respectivamente. La aorta se muestra de color violeta. Ambos ventrículos y su conexión a través de la CIV son de color verde. Las aurículas (eliminadas en la imagen en orientación sagital), son de color rojo en este modelo. A) Visión anterior; B) Visión sagital derecha.

## Capítulo 5. Discusión y Conclusiones

Las técnicas de imagen se han convertido en la piedra angular del diagnóstico en pacientes con cardiopatías congénitas. En la actualidad, la resonancia cardíaca es considerada imprescindible como parte del estudio en la mayoría de patologías cardíacas para la toma de decisiones previas a la cirugía (43).

La visualización tridimensional de ciertas estructuras es fundamental para la descripción anatómica de las mismas de forma detallada. Éste es el caso del aparato subvalvular de la válvula mitral, cuyo análisis está tomando cada vez mayor importancia en pacientes con ventrículo izquierdo borderline y su distinción con el ventrículo izquierdo hipoplásico (91). En un número importante de pacientes, la realización de un procedimiento híbrido permite ganar tiempo para aumentar el peso del paciente, así como para observar el progreso de las cavidades izquierdas de forma natural cuando su tamaño es borderline, ofreciendo la posibilidad en un número reducido de casos de rehabilitar el ventrículo izquierdo (120) (121, 122). El uso de forma aislada del volumen ventricular telediástolico para la decisión sobre la posibilidad de corrección biventricular es controvertido, puesto que en ciertos pacientes existe potencial para que el ventrículo siga creciendo después de la cirugía (96, 123). Minich y sus colaboradores analizaron la ecografía 2D y Doppler de siete pacientes y establecieron el volumen telediástolico mínimo para reparación biventricular  $\geq 10 \text{ ml/m}^2$  (96). Otras publicaciones establecen, sin embargo, que un valor de dicho volumen  $< 20 \text{ ml/m}^2$  es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con VI borderline (123-125). En el estudio realizado para esta tesis, los pacientes fueron incluidos en el grupo con VI hipoplásico si el volumen ventricular telediastólico era  $\leq 13 \text{ ml/m}^2$  cuantificado por resonancia cardíaca o  $\leq 20 \text{ ml/m}^2$  junto a la existencia de otros factores que imposibilitan la reparación biventricular tales como atresia mitral o estenosis mitral severa y/o atresia aórtica con septo íntegro.

La presencia de un único músculo papilar fue un hallazgo frecuente en pacientes con VI borderline (18% de los casos) y VI hipoplásico (46%) en la muestra de pacientes analizada. En general, el soporte muscular ausente fue el superolateral. Cuando este soporte muscular se encuentra presente, resulta ser más corto en los VI de pequeño tamaño en relación a los pacientes con VI normales. En general, el músculo papilar inferomedial suele estar formado por varios vientres (moda = 2 en nuestra serie), mientras que el superolateral suele tener sólo uno (moda = 1,  $p=0.013$ , test de Wilcoxon). Es frecuente además encontrar una inserción ancha de la base del soporte muscular, especialmente al analizar el músculo papilar inferomedial. A pesar de no encontrar diferencia significativa en el ángulo formado por los músculos papilares entre los grupos analizados, la variabilidad del mismo fue marcadamente mayor en los pacientes con VI borderline e hipoplásico en comparación con el grupo normal (media  $\pm$  desviación estándar: hipoplásico:  $114^{\circ}\pm 57^{\circ}$ ; borderline:  $111^{\circ}\pm 51^{\circ}$ ; normal:  $113^{\circ}\pm 17^{\circ}$ ).

Del Nido y sus colaboradores han descrito la rehabilitación del ventrículo izquierdo en algunos casos, aliviando la estenosis mitral y modificando quirúrgicamente los músculos papilares (120, 121). Durante la cirugía, ha sido descrita la separación de los músculos papilares y la re-configuración de zonas anormales de sujeción del músculo papilar al septo interventricular o la pared del ventrículo izquierdo, disminuyendo la posible obstrucción al tracto de entrada izquierdo. La morfología observada en la cohorte presentada ayuda a entender la necesidad de dicha reparación en algunos pacientes dado el patrón de organización de los músculos papilares – por ejemplo, la elongación de las cuerdas tendinosas del músculo papilar superolateral y la separación de los vientres del músculo inferomedial podría ayudar en algunos pacientes.

La secuencia tridimensional de resonancia magnética sincronizada con ECG (3D bSSFP) de todo el corazón es de gran utilidad para la valoración de los grandes vasos, las arterias

coronarias y las cámaras cardíacas en paciente con cardiopatías complejas, incluyendo aquellos con hipoplasia de cavidades izquierdas (93) (94). En el estudio presentado para la tesis, utilizamos una combinación de cines en eje corto y 3D bSSFP para demostrar la anatomía de los músculos papilares, ambas secuencias se encuentran incluidas el protocolo básico para pacientes fon SHCI antes y/o después de la cirugía. El equipo de del Nido y sus colaboradores describen la resonancia cardíaca como esencial para la valoración del VI borderline que se consideran aptos para la cirugía rehabilitadora (121). La resonancia además permite el cálculo del volumen ventricular de forma precisa, así como la presencia de endofibroelastosis ayudando a la decisión sobre la posibilidad de reparación ventricular (95). Desafortunadamente, a pesar de que la resonancia es la modalidad ideal para evaluar el volumen ventricular, la resolución no suele ser tener la precisión suficiente como para definir las cuerdas tendinosas y su unión a los músculos papilares desde la válvula mitral. Algunas publicaciones recientes han descrito estas características utilizando la ecocardiografía en tres dimensiones (126). Por lo tanto, es necesario mejorar la resolución y las características ofrecidas por la resonancia magnética para describir de forma más detallada estructuras anatómicas de pequeño tamaño.

La mayor limitación de esta parte del estudio es la corta edad de los pacientes incluidos en relación a los controles. Esto es debido a que la mayor parte de las resonancias pediátricas se realizan bajo anestesia general por la escasa colaboración de esta población, por lo que los controles fueron pacientes de mayor edad. Para mitigar este problema, todos los cálculos cuantitativos se indexaron según la superficie corporal o se estimaron en base al ratio usando la longitud del VI. En nuestro análisis, no se observaron diferencias morfológicas en cuanto a los músculos papilares entre la serie de pacientes comparada con VI de tamaño borderline que se sometió a una reparación quirúrgica

biventricular o aquellos que siguieron la cirugía paliativa univentricular. Sin embargo, es posible que esto se deba al tamaño muestral.

Dadas las dificultades para observar estructuras de pequeño tamaño en la población pediátrica con las características de las secuencias actuales, diseñamos un nuevo método para mejorar la secuencia 3D bSSFP, con el objetivo de disminuir el artefacto creado por la respiración del paciente. En nuestro estudio, utilizamos iNAV, que rastrea el movimiento del corazón dentro del tórax y lo comparamos frente a dNAV, que rastrea el diafragma, consiguiendo una mejor calidad de imagen en la visualización de las arterias coronarias. Escogimos esta estructura anatómica por ser de pequeño tamaño y porque su visualización por resonancia es de especial interés en la población pediátrica al evitar así la radiación que implica el TAC. La muestra en este caso fue un conjunto heterogéneo de pacientes en edad pediátrica, que refleja la población con indicación clínica de este tipo de estudio. Además de la mejora en la calidad de imagen, observamos una reducción en el tiempo de escaneado en los pacientes despiertos usando iNAV versus dNAV. Este hecho puede deberse a que la estrategia de programación con CRUISE asume una eficiencia del 50%, independientemente del patrón de respiración del paciente; mientras que dNAV utiliza una ventana de captura según la posición diafragmática de 3 a 7 mm en función del tamaño de paciente, resultando en una eficiencia variable según el patrón respiratorio en cada caso. Este hecho es de especial importancia en los pacientes despiertos puesto que la eficiencia puede cambiar durante la adquisición de la secuencia. La reducción del tiempo de adquisición fue del 25% usando iNAV frente dNAV. En el análisis subpoblacional de los pacientes bajo anestesia general no hubo diferencia significativa, esto se debe probablemente a la estabilidad del patrón respiratorio es esta parte de la muestra.



En cuanto a la nitidez de la imagen obtenida, iNAV mostró mejores resultados en comparación con dNAV. Esta diferencia fue aún más marcada en los pacientes despiertos, en los que encontramos diferencia estadísticamente significativa en la arteria coronaria derecha, descendente anterior y circunfleja. Sin embargo, al analizar toda la cohorte de pacientes en su conjunto, sólo se observó diferencia significativa en el estudio de la ACD y la ADA con el uso de iNAV frente a dNAV. Este hecho recalca la importancia del patrón respiratorio en los pacientes despiertos, en los que la respiración irregular hace impredecible la calidad de imagen y la duración de la adquisición de la secuencia.

El uso de iNAV en adultos con cardiopatías congénitas ha sido descrito anteriormente (127). Sin embargo, la adquisición de la imagen se basaba en la utilización de una señal respiratoria externa al corazón para mitigar el artefacto creado por la respiración del paciente. La nueva metodología para la adquisición de iNAV propuesta en esta tesis utiliza el movimiento cardíaco, simplificando la programación de la secuencia y mejorando eficiencia de la misma. En un estudio realizado por Monney y colaboradores (128), la programación de la adquisición del 3D bSSFP se hizo eliminando el artefacto que causa en la respiración directamente de la secuencia (los datos del movimiento respiratorio son extraídos del espacio K a nivel cardíaco y coronario) en 105 pacientes con cardiopatías congénitas (edad media 23 años), consiguiendo la visualización del origen y la parte proximal de la coronaria derecha, ADA y ACI en un 93, 87 and 98% de los casos respectivamente. En nuestro estudio, conseguimos visualizar el recorrido medio de las arterias coronarias en un 95, 89 y 94% de los casos para la ACD, ADA y ACI usando iNAV, con una diferencia significativa con respecto al uso de dNAV (85, 76 and 70% respectivamente).

La nitidez de los vasos también mejoró al usar iNAV. De la misma forma los resultados alcanzados con el score subjetivo fueron mejores o al menos similares al comparar iNAV

vs dNAV. El uso de iNAV facilita el ajuste de la región de interés a rastrear incluso mientras la secuencia se encuentra activa, sin necesidad de detener la adquisición; sin embargo, no fue necesario reajustar la región de interés en ninguno de los pacientes.

A pesar de que iNAV ha mostrado mejoría en la visualización del curso medio de las arterias coronarias, la porción distal sigue siendo difícil de delinear en resonancia cardíaca. La TAC sigue siendo la técnica de elección para alcanzar dicho objetivo, pues permite obtener una mayor resolución espacial y ofrece la posibilidad de reconstruir de forma retrospectiva a lo largo del ciclo cardíaco (97) (129). La limitación principal del uso del TAC en la edad pediátrica es la presencia de radiación así como la necesidad de administrar contraste ionizado (130). Por este motivo, es necesaria la mejora continua de la visualización de las arterias coronarias mediante resonancia.

Para la planificación del cierre de las fistulas coronarias utilizamos imágenes de TAC en 3 pacientes adultos, y resonancia cardíaca en el paciente pediátrico. En todos los pacientes se creó una representación tridimensional inicial y posteriormente se imprimió un modelo específico para cada paciente. En cada caso se analizó el valor de cada paso diagnóstico (imagen adquirida inicialmente, representación 3D y modelo) para la comprensión de la anatomía. En casos de fistulas coronarias simples, para los expertos en imagen la representación en 3D y el modelo contribuyen poco al diagnóstico. Sin embargo, en casos de complejidad anatómica, la representación tridimensional y el modelo ayudan a la interpretación de la imagen y facilitan la comunicación de la morfología al equipo de cardiólogos intervencionistas, demostrando la importancia del examen físico del modelo especialmente durante la planificación del procedimiento para el cierre de la fistula. La simulación del mismo permite al intervencionista anticipar que tipo de dispositivo y tamaño necesitará para el procedimiento, permitiendo así asegurar

su disponibilidad el día de la intervención y posiblemente reduciendo el tiempo necesario para realizar la intervención, como ocurre con otras cardiopatías complejas (131).

### **Conclusiones**

A lo largo del desarrollo de esta tesis, analizamos la anatomía de los músculos papilares comparando su morfología en pacientes con ventrículo izquierdo hipoplásico, borderline y de tamaño normal, concluyendo que la ausencia de uno de los soportes musculares es frecuente en pacientes con VI de pequeño tamaño, particularmente el superolateral y éste suele ser más corto en este grupo cuando se encuentra presente. En general, el músculo inferomedial suele tener más de un vientre y una base de inserción ancha. Aunque no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con VI borderline que siguieron una vía de reparación biventricular y aquellos a los que se les ofreció cirugía paliativa univentricular, este hecho puede deberse al pequeño tamaño muestral.

A pesar de ser la modalidad ideal para obtener imágenes transversales en la población pediátrica por la ausencia de radiación, la resonancia magnética no siempre consigue una definición detallada de la anatomía cuando se intentan visualizar estructuras de pequeño tamaño. Para mejorar esta limitación, se optimizó la secuencia 3D bSSFP, utilizando una metodología de rastreo basada en el movimiento cardíaco, y se comparó con la secuencia habitual que usa la posición diafragmática para programar la adquisición de las imágenes. La secuencia descrita mejoró la calidad de la imagen, medida con scores cuantitativos y cualitativos, así como la proporción de los pacientes en los que es posible observar el recorrido medio de las arterias coronarias. El tiempo de adquisición de la secuencia fue más corto en pacientes despiertos escaneados con esta metodología en relación al rastreo diafragmático utilizado habitualmente.

En pacientes con sospecha de patología coronaria tales como las fístulas, las imágenes de TAC o resonancia son fundamentales para describir el origen, el curso y el punto de drenaje de la misma. Cuando el curso fistuloso es complejo, la utilización de un modelo 3D ayuda no sólo a la comprensión del recorrido y las estructuras afectas, si no que también facilita la comunicación entre profesionales y la planificación del procedimiento. La creación de modelos tridimensionales es esencial para mejorar el entendimiento de la patología cardíaca y el aprendizaje del personal médico. Durante el desarrollo de esta tesis, elaboramos una biblioteca virtual con el objetivo de permitir a todos los hospitales europeos la posibilidad de acceder a casos complejos con modelos anatómicos reales, ofreciendo la imagen por ecografía, la resonancia magnética, el pdf interactivo y la posibilidad de imprimir el modelo 3D a través de un archivo STL. Este sigue siendo parte de nuestra investigación actual y su mejora nuestro reto diario.

## Chapter 5. Discussion and Conclusions

Imaging techniques have become the cornerstone in the diagnosis of patients with congenital heart disease. Currently, CMR is considered essential as part of the study in most cardiac pathologies for decision-making prior to surgery (43).

The three-dimensional visualization of certain structures is crucial for their anatomical description in detail. This is the case of the mitral valve apparatus, which is assuming great importance in patients with borderline size of the left ventricle, as this structure may impact on single ventricle versus biventricular repair (91). In a significant number of patients, performing a hybrid procedure allows time to increase the patient's weight, as well as to observe the progress of the size of the left cavities when their size is borderline, offering the possibility in a small number of cases of rehabilitating the left ventricle (120) (121, 122). The isolated use of end-diastolic ventricular volumes for the decision on the possibility of biventricular correction is controversial, since in certain patients there is potential for the ventricle to continue to grow after surgery (96, 123). Minich et al analyzed the 2D and Doppler ultrasound of seven patients and established the minimum end-diastolic volume for biventricular repair  $\geq 10 \text{ ml/m}^2$  (96). Other publications establish, however, that a value of this volume  $<20 \text{ ml/m}^2$  is a risk factor for mortality in patients with borderline LV (123-125). In the study carried out for this thesis, patients were included in the group with hypoplastic LV if the end-diastolic ventricular volume was  $\leq 13 \text{ ml / m}^2$  quantified by cardiac MRI or  $\leq 20 \text{ ml/m}^2$  if definite features that precluded for biventricular repair such as mitral atresia or severe mitral hypoplasia and aortic atresia with intact ventricular septum were diagnosed.

The presence of a single papillary muscle was a frequent finding in patients with borderline LVs (18% of cases) and hypoplastic LV (46%) in the sample of patients analyzed. Overall, the absent muscle support was the superolateral. When this muscle

support is present, it turns out to be shorter in small LVs in relation to patients with normal size LVs. In most cases, the inferomedial papillary muscle is usually formed by several bellies (mode = 2 in our series), while the superolateral muscle usually has only one belly (mode = 1,  $p = 0.013$ , Wilcoxon test). It is also common to find a wide insertion of the base of the muscle support, especially when analyzing the inferomedial papillary muscle. Despite the fact that no significant difference was found when analysing the angle formed by the papillary muscles between the groups included, the variability of the value of this angle was markedly greater in patients with borderline and hypoplastic LV compared to the normal group (mean  $\pm$  standard deviation: hypoplastic:  $114^\circ \pm 57^\circ$ ; borderline:  $111^\circ \pm 51^\circ$ ; normal:  $113^\circ \pm 17^\circ$ ). Del Nido et al have described the rehabilitation of the left ventricle in some cases, relieving mitral stenosis and surgically modifying the papillary muscles (120, 121). During surgery, the separation of the papillary muscles and the re-configuration of abnormal areas of attachment of the papillary muscle to the interventricular septum or the wall of the left ventricle has been described, decreasing the possible obstruction to the left inflow. The morphology observed in the cohort presented helps to understand the need for such repair in some patients given the pattern of organization of the papillary muscles – for example, the elongation of the tendon cords of the superolateral papillary muscle and the separation of the bellies from the inferomedial muscle could help in some patients.

Whole heart, ECG triggered 3D bSSFP is a useful MRI sequence for the assessment of great arteries, coronary arteries and cardiac chambers in patients with complex heart disease, including those with hypoplasia of the left heart (93) (94). In the study presented for the thesis, we used a combination of short axis cines and 3D bSSFP to demonstrate the anatomy of the papillary muscles, both sequences are included in the basic protocol for patients with HLHS before and / or after surgery. Del Nido's team describe CMR as

essential for the assessment of borderline LV particularly when considering suitability for surgical rehabilitation (121). In addition to this, CMR facilitates the calculation of ventricular volumes accurately, as well as assessing the presence of endocardial fibroelastosis, helping decision-making on the possibility of biventricular repair (95). Unfortunately, although cardiac MRI is the ideal modality for assessing ventricular volume, the resolution is usually not accurate enough to define the chordae and their attachments to the papillary muscles from the mitral valve. Recent publications have described these features using three-dimensional echocardiography (126). Therefore, it is necessary to improve the resolution and characteristics offered by CMR to describe in more detail small anatomical structures.

The biggest limitation of this part of the study is the young age of the patients included in relation to the controls. This is because most paediatric MRIs are performed under general anesthesia due to the limited cooperation of this population, so the controls were older patients. To mitigate this problem, all quantitative calculations were indexed according to body surface area or estimated based on the ratio using the length of the LV. In our analysis, no morphological differences in papillary muscles were observed between the series of patients with borderline LVs who underwent biventricular surgical repair in comparison to those who followed univentricular palliative surgery. However, it is possible that this is due to the sample size.

Given the difficulties to evaluate small cardiac structures in the paediatric population with the settings of the available sequences, we designed a new method to improve the three-dimensional visualization by modifying the 3D bSSFP sequence, with the aim of reducing the artifact created by the patient's breathing. In our study, we used iNAV, which tracks the movement of the heart within the chest, and compared it to dNAV, which tracks the

diaphragm, achieving better image quality when analysing coronary arteries. We chose the coronary arteries as our target because they are small in size and their visualization using CMR is of special interest in the pediatric population, as it avoids the radiation involved in CT. The sample in this case was a heterogeneous group of pediatric patients with congenital heart defects, which reflects the population that is referred for this type of study in a clinical setting. In addition to the improvement in image quality, we observed a reduction in scan time in awake patients using iNAV versus dNAV. This may be due to the fact that the programming strategy with CRUISE assumes an efficiency of 50%, regardless of the patient's breathing pattern; while dNAV uses a capture window depending on the diaphragmatic position from 3 to 7 mm depending on the patient's weight, resulting in a variable efficiency depending on the respiratory pattern in each case. This fact is of special importance in awake patients since the efficiency can change during the acquisition of the sequence. The acquisition time reduction was 25% using iNAV versus dNAV. When analysing the patients under general anesthesia as a separate group, there was no significant difference between iNAV and dNAV in terms of time of acquisition. This is probably due to the stability of the respiratory pattern in this part of the sample.

As revealed in the subgroup analysis of vessel sharpness scores, iNAV appears to perform particularly well relative to dNAV in awake patients where statistically significant improvements were found for the RCA, LAD and LCX. However, for the entire patient cohort, including awake patients and those under general anesthesia, statistically significant coronary sharpness improvements were only observed for the RCA and LAD using iNAV. This highlights the important role of adequate respiratory motion correction in awake patients, where irregular breathing, unpredictable image quality and scan times are often observed using the conventional technique.



The use of iNAV in adults with congenital heart disease has been described previously (127). However, the previously proposed iNAV technique was limited to respiratory gating using an external respiratory bellows' measurement. In contrast, the proposed iNAV described in these thesis employs inline gating using the iNAV measurements, thereby simplifying scan setup and improving gating performance. In a study conducted by Monney et al. (128), respiratory self-gating was used in 105 CHD patients with successful visualisation of the origin and proximal course of RCA, LAD and LCX in 93, 87 and 98%, respectively. In this thesis, both iNAV and dNAV achieved 100% success rate for visualization of origin and proximal course for all coronary arteries. In our study, the mid-course was visualized in 95, 89 and 94% for the RCA, LAD and LCX respectively when using iNAV. These results showed a significant difference compared to dNAV, in which mid-course visualization was only achieved in 85, 76 and 70% of the visualizations among cases, respectively.

The coronary vessel sharpness was found to be improved using iNAV compared to dNAV. This is consistent with the results reached in subjective scoring, where most of the cases had better or equal image quality in the analysis of the images acquired with iNAV in relation to dNAV. Apart from the quantifiable improvements in image quality and scan time, iNAV also provided improvements in CMRA ease-of-use as no dedicated scan planning is required for the navigator. The tracked region of interest (ROI) is defined as the local shim geometry which is typically the same for all scans throughout the CMR examination and planned to encompass the heart and great arteries. Due to the real-time iNAV reconstruction and motion feedback, the scan can be stopped and ROI re-defined if the motion tracking is deemed inadequate. However, during the study re-planning of the iNAV ROI was not necessary in any of the patients.

Although iNAV has shown improvement in visualization of the midcourse of the coronary arteries, their distal portion remains difficult to delineate using cardiac MRI. CT continues to be the technique of choice to achieve this aim, as it provides higher spatial resolution and offers the possibility of retrospective reconstruction throughout the cardiac cycle (97) (129). The limitation of the use of CT in the pediatric age is associated with the radiation it involves as well as the need to administer ionized contrast (130). For this reason, continuous improvement of the visualization of the coronary arteries using CMR is essential, particularly in children with CHD, as they constitute a vulnerable population given the need for repeated diagnostic and interventional procedures, where the definition of the proximal coronary anatomy is vital.

For the planning of the closure of the coronary fistulae, we used CT images in 3 adult patients, and cardiac magnetic resonance in the pediatric patient. An initial three-dimensional representation was created for all patients, and a patient-specific model was subsequently printed. In each case, the incremental value of each diagnostic step (initially acquired image, 3D representation, and model) to the understanding of the anatomy was analyzed. When the observer was an imaging expert, the rendered image and the 3D model contributed little to the diagnosis in patients with simple coronary fistulas. However, in cases of anatomical complexity, the three-dimensional representation and the model helped the interpretation of the image and facilitated the communication of the morphology to the team of interventional cardiologists, demonstrating the importance of the physical examination of the model, especially during the planning of the procedure, for the closure of the fistula. Its simulation allows the interventionist to anticipate what type and size of device will be needed for the procedure, thus ensuring its availability on

the day of the intervention and possibly reducing the time needed to perform the intervention, as occurs with other complex heart diseases (131).

### **Conclusions**

Throughout the development of this thesis, we analyzed the anatomy of the papillary muscles, comparing their morphology in patients with hypoplastic, borderline, and normal-sized left ventricles, concluding that the absence of one of the muscular supports is frequent in patients with small LV size, particularly the superolateral, and this is usually shorter in this group when it is present. In general, the inferomedial muscle usually has more than one belly and a wider base of insertion. Although we found no significant differences between patients with borderline LV who underwent a biventricular repair pathway and those who were offered univentricular palliative surgery, this may be due to the small sample size.

Despite being the ideal modality for obtaining cross-sectional images in the pediatric population due to the absence of radiation, magnetic resonance does not always achieve a detailed definition of the anatomy when trying to visualize small structures. To overcome this limitation, the 3D bSSFP sequence was optimized using a cardiac motion-based tracking methodology and compared with the usual sequence that uses diaphragmatic motion to program image acquisition. iNAV offers better quality images for coronary visualization in children with congenital or suspected heart disease. The mid-course of the coronary arteries is more often visualized with this method. The reduction in scan time is an advantage in awake patients, particularly in children, in whom the cooperation to remain still for long periods of time is limited.

In patients with suspected coronary pathology such as fistulae, CT or MRI images are essential to describe its origin, course, and drainage point. When the fistulous course is complex, the use of a 3D model helps not only to understand the route and the affected structures, but also facilitates communication between professionals and the planning of the procedure.

The creation of three-dimensional models is essential to improve the understanding of cardiac pathology and the learning of medical personnel. During the development of this thesis, a virtual library was created to provide all European hospitals with the possibility of accessing complex cases with real anatomical models, offering access to ultrasound imaging, cardiac MRI, an interactive pdf and the possibility of printing the 3D model using an STL file. The use of 3D models for educative and communication purposes is still part of our current research and its continuous development our main goal.

## Contribuciones a Congresos durante la Tesis Doctoral

- 1. Time-resolved Angiography and & 3D-printing in CHD: understanding a difficult case.** Velasco Forte, María Nieves; Byrne, Nicholas ; Valverde, Israel; Greil, Gerald F; Hussain, Tarique. SCMR Congress, 2015.
- 2. 3D printed models for surgical planning in complex congenital heart diseases.** Valverde I., Gomez G., Suarez-Mejias C., Hosseinpour A.R., Velasco M.N., Hazekamp M., Roest A., Vazquez-Jimenez J.F, El-Rassi I., Uribe S., Gomez-Cia T. AEPC Congress 2015.
- 3. Surgical planning in patients with complex congenital heart disease with 3D models: European multicentre study.** I. Valverde; G. Gomez; M.N. Velasco; C. Suarez-Mejias; T. Gomez-Cia; J.A. Rivas-González; A. Méndez; A. Gonzalez-Calle; M. Hazekamp; A. Roest; Adsuar A; I. El-Rassi; T.Hussain; I. Zabala<sup>5</sup>, Ruiz-Alonso E; M.A. Tejeiro; C. Merino, J.M. Caffarena; F. Prada; S. Durairaj; B. Manso; A. Moruno; AR. Hosseinpour. Oral presentation. Spanish National Congress of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease (Valladolid, May 2016). Awarded best oral presentation.
- 4. Hearts in 3D and 4D.** 3D printing Workshop “Criss-crossing your mind”. Leiden, Invited oral presentation. February 2016.
- 5. 3D printing: workflow to incorporate into normal practice.** M.N. Velasco Forte. Invited oral presentation. EuroEcho Imaging, December 2016.

6. **Patient-specific 3D printing in a complex case of heterotaxy syndrome.** Nick Byrne, Mari Nieves Velasco Forte, David Anderson, Yaso Emmanuel, Christoph Kiesewetter, Gareth Morgan, Tarique Hussain, Israel Valverde. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2017.
  
7. **Passive Tracking Sequence with Positive Contrast using Partial Saturation for MR-guided Cardiac Catheterisation.** Mari Nieves Velasco Forte, Kuberan Pushparajah, Tobias Schaeffter, Reza Razavi, Sébastien Roujol. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2017.
  
8. **Utility of 3D printing techniques for Interventional Planning.** Velasco Forte M.N., Valverde I, Byrne N, Pusphparajah K, Gomez-Ciriza G, Rosenthal E, Qureshi S, Tandon A, Razavi R, Krasemann T, Hussain T. AEPC, 2017.
  
9. **Imaging and 3D printing in planning interventions.** Mari Nieves Velasco Forte, Israel Valverde. Invited oral presentation. CSI 2017.
  
10. **Papillary muscles in borderline LV's: morphological differences compared to normal.** Velasco Forte, María N.; Grisps, Martin; Nassar, Mohamed S; Greil, Gerald F.; Hussain, Tarique. Poster. SCMR Congress, 2015.
  
11. **Borderline Left Ventricles: morphological differences in papillary muscles compared to normal.** Velasco Forte M., Nassar M., Simpson J., Miller O., Hussain T. Poster. AEPC Congress 2015.

- 12. 3D printed models for interventional planning – Assessment in patients with Coronary Fistula.** Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde Perez I, Ruijsink B, Krasemann T, Gomez Ciria G, Mendes I, Morgan G, Qureshi S, Hussain T. Poster presentation. Poster. AEPC (Association for European Paediatric Cardiology), Rome, June 2016.
  
- 13. Use of semi-automated cardiac segmentation tool improves reproducibility and speed of segmentation of contaminated MRA datasets.** Tandon A.(1,2), Dyer A.K.(1,2), Byrne N.(3), Velasco Forte M.D.L.N (3), Dillenbeck J.M.(1,2), Greil G.F.(1,2), Hussain T.(1,2). AEPC, June 2016.
  
- 14. Steps towards automated image segmentation as part of a 3D printing pipeline in congenital heart disease.** Nick Byrne, Mari Nieves Velasco Forte, Srinivas Narayan, Gerald F Greil, Israel Valverde, Tarique Hussain. Poster. SCMR (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance), Los Angeles, February 2016
  
- 15. “Routine 3D SSFP cine imaging for improved analysis of myocardial volumetry and deformation”.** Bram Ruijsink, María N Velasco Forte, Miguel S Vieira, Rene M Botnar, Tarique Hussain. SCMR Los Angeles, February 2016.
  
- 16. “Interventional planning using 3D models: assessment in patients with coronary fistulae”.** M.N. Velasco Forte, I Valverde, N. Byrne 1,2, G. Gómez Ciriza, B. Ruijsink, A. Bell, I Mendes, S. Qureshi, T Krasemann, T. Hussain.

Spanish National Congress of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease (Valladolid, May 2016).

**17. “Future perspective of catheterization in congenital heart disease: from the hybrid procedure to the solely MRI guided catheterization”.** *aneurismático*

Spanish National Congress of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease (Valladolid, May 2016). Awarded best poster presentation.

**18. “Papillary muscles in patients with borderline left ventricles. Differences compared to normal subjects”.** M.N. Velasco Forte, I Valverde, M. Nassar, B.

Ruijsink, N. Byrne, M. Silva Vieira, S. Narayan, J. Simpson, T. Hussain. Spanish National Congress of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease (Valladolid, May 2016).

**19. “Visualization of coronary arteries in patients with congenital heart disease using whole-heart image navigated coronary MR angiography”.**

*aneurismático* Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2017.

**20. “Interventional planning through 3d printing techniques”.** Velasco Forte

M.N., Byrne N., Valverde Perez I., Pushparajah K., Razavi, R.; Rosenthal, E.; Qureshi. S; Hussain T. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2017.

**21. “A Passive Tracking Sequence with Positive Contrast using Partial Saturation (pSAT) for MR-guided Cardiac Catheterisation”.** Mari Nieves



Velasco Forte, Kuberan Pushparajah, Tobias Schaeffter, Reza Razavi, Sébastien Roujol. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2017.

**22. “MRI-guided cardiac catheterisation using a partial saturation (pSAT) approach in patients with congenital heart disease”.** Mari Nieves Velasco Forte, Sébastien Roujol, Kuberan Pushparajah, Nick Byrne, Bram Ruijsink, Israel Valverde, Tobias Schaeffter, Reza Razavi. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2017.

**23. Visualization of coronary arteries in patients with congenital heart disease using whole-heart image navigated coronary MR angiography.** Mari Nieves Velasco Forte, Kuberan Pushparajah, Srinavas Narayan, Sujeev Mathur, Israel Valverde, Aaron Bell, Hannah Bellsham-Revell, Reza Razavi, Markus Henningson. AEPC 2017.

**24. MRI-guided catheterization in children and young adults with congenital heart disease using the partial saturation (pSAT) sequence: Initial findings in diagnostic procedures.** Mari Nieves Velasco Forte, Sébastien Roujol, Bram Ruijsink, Israel Valverde, Phuoc Duong, Sascha Krueger, Tobias Schaeffter, Steffen Weiss, Tarique Hussain, Kuberan Pushparajah, Reza Razavi. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2018.

**25. Anything but Open-and-Shut: Patient-Specific 3D Printed Heart Valves Within Models of Congenital Heart Disease.** N. Byrne, M. Velasco Forte, A.

Gomez, K. Pushparajah, I. Valverde. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance Congress, 2018.

**26. Can meteorological change impact the incidence of Kawasaki disease?** Mari Nieves Velasco Forte, Robert Tulloh. AEPC Conference, 2021

**27. Transcatheter closure of SVASD – State of the Art. Cardiovascular CT for case selection.** Invited lecture. CardioEgypt Conference, 2022.

**28. Right Heart Abnormalities.** Tricuspid atresia, tricuspid dysplasia and Ebstein's anomaly. Invited lecture. Fetal Cardiology Course, Bristol 2022.

**29. MRI-guided Right and Left Heart catheterisation in CHD.** SCMR online 2021

**30. Ventricular ectopics in the context of Fetal Heart Block needing salbutamol treatment.** Mari Nieves Velasco Forte, Alexandra Matthews, Angela Hobbs, Victoria Bills, Camilla Snook, Patricia Caldas. AEPC Conference 2022.

**31. Timothy syndrome and anaesthesia: a case of an extremely long QT.**  
Alexandre Matthews, Mari Nieves Velasco Forte, Cecilia Gonzalez Corcia, Graham Stuart. AEPC Conference 2022.

**32. Clinical Fetal Cardiac MRI.** Invited Lecture. ISMRM, London, 2022

## **Becas obtenidas para el desarrollo de la tesis**

Beca de la AEPC (Association For European Paediatric And Congenital Cardiology) concedida en 2017. Colaboración multicéntrica de la Universidad de Sevilla, Universidad de Leyden y King's College London para la investigación en el campo de la impresión tridimensional en cardiopatías congénitas complejas y la elaboración de una biblioteca de acceso internacional.

## Publicaciones para la tesis doctoral

- 1. Three-dimensional analysis of papillary muscles' morphology in borderline left ventricles.** Velasco Forte, Mari Nieves; Nassar, Mohamed; Byrne, Nick; Silva Vieira, Miguel; Ruijsink, Bram; Valverde Pérez, Israel; Simpson, John; Hussain, Tarique. *Cardiology in the Young*, 2017. Sep; 27(7):1369-1376. PMID: 28782496. (91)
- 2. Visualization of coronary arteries in paediatric patients using whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of image-navigation and the standard approach for respiratory motion compensation.** Mari Nieves Velasco Forte, Israel Valverde; Nanda Prabhu, Srinivas Ananth Narayan, Aaron Bell, Sujeev Mathur, Reza Razavi, Tarique Hussain, Kuberan Pushparajah, Markus Henningson. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019 Feb 25;21(1):13. doi: 10.1186/s12968-019-0525-8. (92)
- 3. 3D printed models in patients with coronary artery fistulas: anatomical assessment and interventional planning.** Velasco Forte, Mari Nieves; Byrne, Nick; Valverde Perez, Israel; Bell, Aaron; Gómez-Ciriza, Gorka; Krasemann, Thomas; Sievert, Horst; Simpson, John; Pushparajah, Kuberan; Razavi, Reza; Qureshi, Shakeel; Hussain, Tarique. *Eurointervention*, 2017 Oct 13;13(9):e1080-e1083. PMID: 28555593. (67)
- 4. Living the heart in three dimensions: applications of 3D printing in CHD.** Velasco Forte MN, Hussain T, Roest A, Gomez G, Jongbloed M, Simpson J, Pushparajah K, Byrne N, Valverde I. *Cardiol Young*. 2019 Jun 14:1-11. doi:

10.1017/S1047951119000398. (72)

## Otras publicaciones

- 1. The use of 3D-printed models in patient communication: a scoping review.**  
Gemma Traynor, Andrew Shearn, Elena G Milano, Maria Victoria Ordonez, Mari Nieves Velasco Forte, Massimo Caputo, Silvia Schievano, Hannah Mustard, Jo Wray, Giovanni Biglino. *Journal of 3D printing in medicine*, 19 January 2022. 10.2217/3dp-2021-0021.
- 2. Criss-cross heart three-dimensional printed models in medical education: a multi-center study on their value as a supporting tool to conventional imaging.** Valverde, Israel; Gomez, Gorka; Byrne, Nick; Anwar, Shafkat; Silva, Miguel Ángel; Martín Talavera, María; Pushparajah, Kuberan; Velasco Forte, María Nieves. *Anat Sci Educ*. 2021 May 18. doi: 10.1002/ase.2105
- 3. Affordable Three-Dimensional Printed Heart Models.** Gorka Gómez-Ciriza, Tomás Gómez-Cía, José Antonio Rivas-González, Mari Nieves Velasco Forte and Israel Valverde. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.642011>
- 4. MRI for Guided Right and Left Heart Cardiac Catheterization: A Prospective Study in Congenital Heart Disease.** Mari Nieves Velasco Forte, Sébastien Roujol, PhD,<sup>1</sup> Bram Ruijsink, Israel Valverde, Phuoc Duong, Nick Byrne, Sascha Krueger, Steffen Weiss, PhD,<sup>5</sup> Yousef Arar, Surendranath R. Veeram Reddy, Tobias Schaeffter, Tarique Hussain, Reza Razavi, Kuberan Pushparajah. *JMRI*, 2020. DOI: 10.1002/jmri.27426

- 5. Synergy in the heart: RV systolic function plays a key role in optimizing LV performance during exercise.** Ruijsink B, Velasco Forte MN, Duong P, Asner L, Pushparajah K, Frigiola A, Nordsletten D, Razavi R. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Sep 1;319(3):H642-H650. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2020. Epub 2020 Aug 7.
- 6. Sinus Venosus Defects. Anatomic Variants and Transcatheter Closure Feasibility Using Virtual Reality Planning.** Animesh Tandon, Barbara E.U. Burkhardt, Maria Batsis, Thomas M. Zellers, Mari Nieves Velasco Forte, Israel Valverde, Ryan P. McMahan, Kristine J. Guleserian, Gerald F. Greil and Tarique Hussain. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Volume 12, Issue 5, May 2019.
- 7. Creating three dimensional models of the right ventricular outflow tract: influence of contrast, sequence, operator, and threshold.** Barbara E. U. Burkhardt, Nicholas K. Brown. Jaclyn E. Carberry. Marí Nieves Velasco Forte, Nicholas Byrne, Gerald Greil, Tarique Hussain. Animesh Tandon. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;35(11):2067-2076. doi: 10.1007/s10554-019-01646-1. Epub 2019 Jun 15.
- 8. Early experience of transcatheter correction of superior sinus venosus atrial septal defect with partial anomalous pulmonary venous drainage.** Riahi M, Velasco Forte MN, Byrne N, Hermuzi A, Jones M, Baruteau AE, Valverde I, Qureshi SA, Rosenthal E. *EuroIntervention*. 2018 Oct 20;14(8):868-876. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00304. PMID: 30012542

- 9. Evaluation of a modified Cheatham-Platinum stent for the treatment of aortic coarctation by finite element modelling.** Burkhardt BE, Byrne N, Velasco Forte MN, Iannaccone F, De Beule M, Morgan GJ, Hussain T. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2018 Apr 27;7:2048004018773958. doi: 10.1177/2048004018773958. eCollection 2018 Jan-Dec. PMID: 29760913
- 10. Cover image.** Mari Nieves Velasco Forte; Nick Byrne; Israel Valverde; Gorka Gomez Ciriza; Antony Hermuzi; Pimpak Prachasilchai; Gur Mainzer; Kuberan Pushparajah; Markus Henningson; Tarique Hussain; Shakeel Qureshi; Eric Rosenthal. *JACC Cardiovascular Imaging.* February 2018.
- 11. Interventional correction of Sinus Venosus Atrial Septal Defect and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage: Procedural planning using 3D printed models.** Mari Nieves Velasco Forte; Nick Byrne; Israel Valverde; Gorka Gomez Ciriza; Antony Hermuzi; Pimpak Prachasilchai; Gur Mainzer; Kuberan Pushparajah; Markus Henningson; Tarique Hussain; Shakeel Qureshi; Eric Rosenthal. *JACC Cardiovascular Imaging* 2017. PMID: 28917677.
- 12. Improved Passive Catheter Tracking with Positive Contrast for MR-guided Cardiac Catheterization using Partial Saturation (pSAT).** Velasco Forte, María de las Nieves; Pushparajah, Kuberan; Schaeffter, Tobias; Valverde Perez, Israel; Rhode, Kawal; Ruijsink, Bram; Alhrishy, Mazen; Chiribiri, Amadeo; Ismail, Tefvik; Hussain, Tarique; Razavi, Reza; Roujol, Sébastien. *JCMR*, 2017. 2017 Aug 15;19(1):60. doi: 10.1186/s12968-017-0368-0. PMID: 28806996.



- 13. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system.** Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hussain T. JRSM Cardiovascular Disease. 2016 Apr 29. PMID: 27170842.
- 14. Semi-automatic Cardiac and Respiratory Gated MRI for Cardiac Assessment During Exercise.** Bram Ruijsink, Esther Puyol-Antón, Muhammad Usman, Joshua van Amerom, Phuoc Duong, Mari Nieves Velasco Forte, Kuberan Pushparajah, Alessandra Frigiola, David A. Nordsletten, Andrew P. King, Reza Razavi. Molecular Imaging, Reconstruction and Analysis of Moving Body Organs, and Stroke Imaging and Treatment, 2017. pp 86-95. Conference paper.
- 15. Use of A Semi-Automated Cardiac Segmentation Tool Improves Reproducibility And Speed Of Segmentation Of Contaminated Right Heart Magnetic Resonance Angiography.** Tandon A, Byrne N, Nieves Velasco Forte M de L, Zhang S, Dyer AK, Dillenbeck JM, Greil GF, Hussain T. The international journal of cardiovascular imaging, 2016 Aug;32(8):1273-9. doi: 10.1007/s10554-016-0906-0.
- 16. Timely Pulmonary Valve Replacement May Allow Preservation Of Left Ventricular Circumferential Strain In Patients With Tetralogy of Fallot.** Barbara Elisabeth Ursula Burkhardt, Mari Nieves Velasco Forte, Saravanan Durairaj, Isma Rafiq, Israel Valverde, Animesh Tandon, John

Simpson, Tarique Hussain. *Frontiers in Pediatrics*, 2017. 2017 Feb 28;5:39. doi: 10.3389/fped.2017.00039. PMID: 28293551.

**17. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study.** Valverde I, Gomez-Ciriza G, Hussain T, Suarez-Mejias C, Velasco-Forte MN, Byrne N, Ordoñez A, Gonzalez-Calle A, Anderson D, Hazekamp MG, Roest AAW, Rivas-Gonzalez J, Uribe S, El-Rassi I, Simpson J, Miller O, Ruiz E, Zabala I, Mendez A, Manso B, Gallego P, Prada F, Cantinotti M, Ait-Ali L, Merino C, Parry A, Poirier N, Greil G, Razavi R, Gomez-Cia T, Hosseinpour AR. *European journal of cardiothoracic surgery*, 2017 Dec 1;52(6):1139-1148. doi: 10.1093/ejcts/ezx208. PMID: 28977423.

**18. NT-proBNP as Marker of Ventricular Dilatation and Pulmonary Regurgitation After Surgical Correction of Tetralogy of Fallot: A MRI Validation Study.** Paolino A, Hussain T, Pavon A, Velasco MN, Uribe S, Ordoñez A, Valverde I. *Pediatr Cardiol*. 2016 Nov 21. *Pediatr Cardiol*. 2017 Feb;38(2):324-331. doi: 10.1007/s00246-016-1516-2. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872995.

**19. 3D Printed Models for Planning Endovascular Stenting in Transverse Aortic Arch Hypoplasia.** Israel Valverde, Gorka Gomez, Jose Felix Coserria, Cristina Suarez-Mejias, Sergio Uribe, Julio Sotelo, Maria Nieves Velasco, Jose Santos De Soto, Amir-Reza Hosseinpour and Tomas Gomez-Cia. *Catheterization and*

Cardiovascular Interventions. [Catheter Cardiovasc Interv.](#) 2015 May;85(6):1006-12. doi: 10.1002/ccd.25810. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25557983

## Apéndice I

Protocolo para la evaluación de la utilidad de modelos 3D en cardiopatías congénitas entregado para la valoración por el comité ético.

PROTOCOL TITLE:

### **3D MODELS FOR INTERVENTIONAL AND SURGICAL PLANNING IN CONGENITAL HEART DISEASE**

#### **Sponsor**

Name: Jennifer Boston  
Address: Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust  
R&D Department  
16<sup>th</sup> Floor, Tower Wing  
Great Maze pond  
London SE1 9RT  
Telephone: Ext Tel: 0207188981; 1Int tel: 89811  
Fax: 02071881295  
Email: [Jennifer.Boston@gstt.nhs.uk](mailto:Jennifer.Boston@gstt.nhs.uk)

#### **Chief Investigator**

Name: Kuberan Pushparajah  
Address: F06 Evelina London Children's Hospital, Westminster Bridge Road,  
London SE1 7EH  
Telephone: 020 71884563  
Fax: 020 7188 4556  
Email: [kuberan.pushparajah@kcl.ac.uk](mailto:kuberan.pushparajah@kcl.ac.uk)

#### **Name and address of Co-Investigator(s), Statistician, Laboratories etc**

Name: Mari Nieves Velasco Forte  
Address: F4 North Wing, Saint Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, SE1  
7EH  
Telephone: 07593 608069  
Email: [mnieves.velasco@kcl.ac.uk](mailto:mnieves.velasco@kcl.ac.uk)

Name: Israel Valverde  
Address: The Rayne Institute, F04 Lambeth Wing St Thomas' Hospital. Westminster  
Bridge Road, London SE1 7EH  
Telephone: 07849912341 / +34 658823820

Email: [isra.valverde@kcl.ac.uk](mailto:isra.valverde@kcl.ac.uk)

Name: Nicholas Byrne

Address: F03 Lambeth Wing St Thomas' Hospital. Westminster Bridge Road,  
London SE1 7EH

Telephone: 07717603891

Email: [nicholas.byrne@kcl.ac.uk](mailto:nicholas.byrne@kcl.ac.uk)

## Study Synopsis

Title of clinical trial	3d Models For Interventional And Surgical Planning In Congenital Heart Disease
Protocol Short Title/Acronym	3D Models In Congenital Heart Disease
Study Phase if not mentioned in title	N/A
Sponsor name	GSTT
Chief Investigator	Dr Kuberan Pushparajah
REC number	N/A
Medical condition or disease under investigation	N/A
Purpose of clinical trial	Assessment of the utility of 3D models for interventional and surgical planning in Congenital Heart Disease
Primary objective	To analyse the utility of the use of 3D models for interventional and surgical in congenital heart disease
Secondary objective (s)	N/A
Trial Design	Observational study
Endpoints	<b>Primary endpoints:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 3D models are useful for interventional and surgical planning in patients with complex congenital heart disease.</li></ul> <b>Secondary endpoints:</b>

	<p>To create patient specific processed data in a computer file format required for 3D printing. These are known as STL files (STereoLithography).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To create dedicated questionnaires to evaluate the benefit of the 3D models</li> <li>• To study reliability of 3D printed models. This will involve a correlation study of measurements obtained from conventional 2D raw data as compared to those obtained from 3D imaging files, and to compare these against the 3D printed hearts</li> </ul>
Sample Size	An initial pilot sample size of 50 will be used. This data will be used to determine the final sample size of a future study
Summary of eligibility criteria	Patients with congenital heart disease from the paediatric cardiology unit or Adult congenital heart disease unit referred for a cardiac MRI, MDCT or 3D echocardiogram
Version and date of final protocol	Version 1.0 Date: 12.04.2016
Version and date of protocol amendments	N/A

## 1. Background & Rationale

*This should comprise a brief description of the proposed study, a description of the population to be studied, the investigational product(s), device(s) or radiation exposure, a summary of findings from non-clinical studies that potentially have clinical significance, and from previous clinical trials that are relevant to the trial. A summary of the known and potential risks and benefits to human subjects should be presented, together with a justification for the choice of route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s). This should be supported by appropriate references to the published literature on the disease or condition, its treatment and the use of the study drug for the indication. Data from previous studies as well as any other information that provides background for the trial should be cited. A statement that the trial will be conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki (specifying which amendment), the principles of GCP and all (if any) applicable regulatory requirements is essential. It should also be stated that the protocol is to be submitted for approval by an NHS Research Ethics Committee (REC). The name of the Ethics Committee must be stated if the protocol has already been submitted to the Committee.*

Complex congenital heart disease (CHD) can represent a challenge for surgical and interventional planning. Moreover, their anatomical details can be difficult to understand for trainees. In these cases, cardiac magnetic resonance (CMR) and multi-detector computed tomography (MDCT) are common diagnostic tools and are usually requested for further assessment when the need for a new therapeutic step is approaching. Both imaging techniques are commonly used for 3D printing by segmenting the region of

interest depending on the patient's disease and medical history (68). Recent publications have shown their usefulness in surgical and interventional cardiac procedures (132-137). Their benefit has also been tested when explaining pathology and mechanisms of disease to patients and to their relatives (134).

Although there is an increasing amount of reports in literature about their usefulness as medical tools, little is known about the accuracy of the segmentation-to-print process, the influence of the several available printer technologies or on the educational value of 3D printed models.

In this project, we will assess their utility for surgical and interventional planning. 3D models would be created from patient's imaging data acquired for clinical purposes (MRI, MDCT and 3D echocardiography).

Their usefulness will be evaluated by questionnaires that will be completed by surgeons and paediatric cardiologists from GSTT.

This study will be conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki (1996), and in accordance with all applicable regulatory requirements including but not limited to the Research Governance Framework, Trust and Research Office policies and procedures and any subsequent amendments.

## **2 Trial Objectives, Design and Statistics**

### **2.1. Trial Objectives**

*This should comprise specific statements of the purpose (ie aims and objectives) of the study, together with a definition of the primary (and secondary) endpoints of the study.*

*(See also 4.1.1 and 4.1.2 of this protocol)*

The hypothesis of the study is the capability of 3D printed models to improve planning for surgical and interventional procedures.

#### Research questions:

1. Are 3D models useful for surgical and interventional planning?
2. How reliable are our 3D print models?

#### Primary endpoint:

- 3D models are useful for interventional and surgical in complex congenital heart disease.

#### Secondary endpoint:

To create patient specific processed data in a computer file format required for 3D printing. These are known as STL files (STereoLithography).<sup>[11]</sup>

- To create dedicated questionnaires to evaluate the benefit of the 3D models
- To study reliability of 3D printed models. This will involve a correlation study of measurements obtained from conventional 2D raw data as compared to those obtained from 3D imaging files, and to compare these against the 3D printed hearts

## 2.2 Trial Design & Flowchart

*A description of the design of trial to be conducted (eg double-blind, single-blind, open label, placebo-controlled, parallel-group, double-dummy, cross-over, etc.) should be given. Please also include a schematic diagram (flow chart) of trial procedures and stages is desirable as it is particularly useful for determining activities involved during each clinic visit (eg blood tests or scans, treatment, diary completion, adverse event monitoring, physical examination etc).*

### **Methods:**

#### **1. Congenital Heart Disease and Patient population:**

Retrospective study including patients with complex congenital heart disease within any age range. Only patients in whom a 3D model has been requested by their referring cardiac surgeon or cardiology consultant in order to plan the surgery or catheterization will be included.

#### **2. Image data**

Retrospective imaging data will be collected either from high resolution MRI, MDCT and 3D echocardiography where available. 3D echocardiograms are ideal for the assessment of valvar structures and septal defects for surgical planning (138) (139) (140). Early experience has shown it is possible to utilise 3D echocardiogram datasets for 3D printing but this is yet to be improved (141).

#### **3. 3D model creation**

##### **a. Segmentation**

Segmentation is the process by which a 3D virtual model is generated with the structures and areas of interest. It is based on the isolation of the cardiac structures of interest such as the aorta and the ventricles and exclusion of other non-relevant such as bones or pulmonary arteries from the source medical images. For this task there are several commercial software packages such as AYRA (142) or Mimics (143). Usually commercial software have a pre-processing phase in which the image is standardized and filtered to eliminate noise. Then an enhancement of the contrast is applied to increase the intensity difference between the blood pool (white) and the myocardium and vessel wall (grey). After this pre-processing, the image is segmented using thresholding and region growing methodologies. There is normally a 2D DICOM viewer with multiplanar reformatting where the user can see the selected anatomical structures of interest. Then the software creates a 3D polygonal mesh that can be visualized from different distances and perspectives.

##### **b. Computer Aided Design**

The segmented geometry (virtual model) is exported in a standard fabrication format as stereolithography file (.stl), widely used for rapid prototyping, computer-aided design (CAD) and manufacturing. It is necessary to manipulate the mesh created to transform it into a valid file for the rapid prototyping machine. Holes, roughness, incorrect mesh density, and other problems of the mesh are corrected, and then the wall thickness of the model is defined to simulate, in as realistic way as possible, the vessel



walls. Supports and reinforcements to assure the correct fabrication of the model are also included in the 3D geometry.

#### **4. 3D printing**

We aim to use 3D polyjet printing and Fused Deposition Modelling to print the models. Fused deposition technology uses a process whereby a filament is melted and deposited over a bed where it solidifies forming a solid layer of material. There are different polymers that can be used in this kind of machines, some of them are rigid (PLA, ABS, HIPS, Nylon, etc) and others are flexible (MakerBot Flexible Filament, NinjaFlex Filament, Recreus Filaflex). Printing temperature varies from 195C to 240C and elongation at break from 160% to > 300%. Both kinds of polymers are processed melted in an extrusion nozzle that is moved under the machine code commands creating a 0.1-0.25 mm Z-layer. Each layer deposited over the previous solidifies, building a 3D solid structure. Heart model walls can have different thickness; this range means that the models have different distensibility and behaviour when they are simulated as a real heart in the catheterization room. The process needs about 600 layers to build a 15 cm height model.

3D polyjet printing consists on a photopolymer technology that simulates rubber, polypropylene and standard manufacturing plastics. It utilizes sing 16-micron layer resolution. The 3D printer jets and instantly UV-cures tiny droplets of liquid photopolymer. Fine layers accumulate on the build tray to create a 3D model. Where overhangs or complex shapes require support, the 3D printer adds a removable gel-like support material, which can be washed away later on.

#### **5. Studying reliability of the 3D printed models**

Several anatomical landmarks will be defined, and dimensions measured in 2D imaging files and 3D STL files. Results will be compared between two techniques and between the printed models.

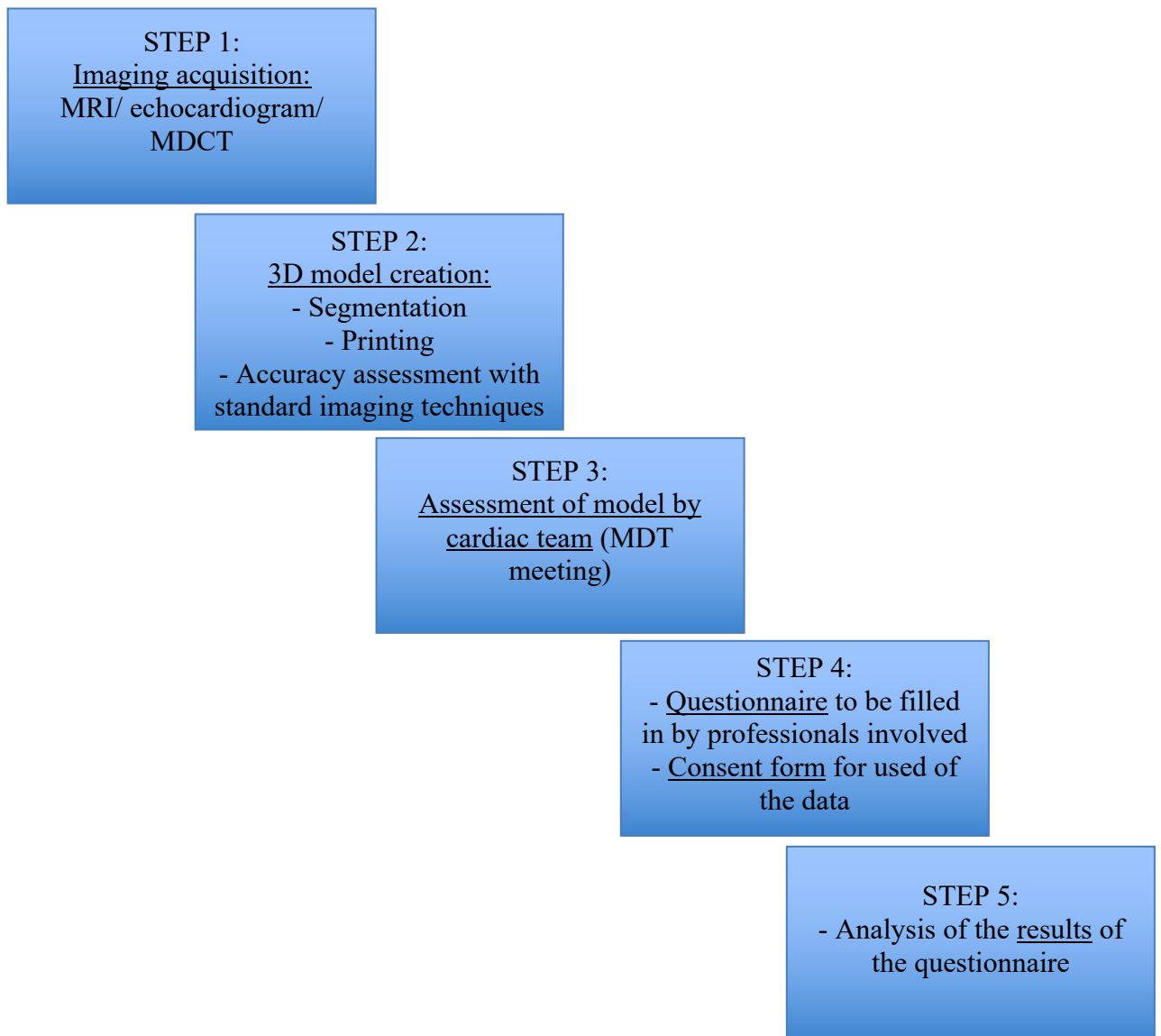
#### **6. Studying benefit of the 3D printed models for interventional and surgical planning.**

Dedicated questionnaires for testing the usefulness of 3D printed models will be performed to the professionals involved (please see Questionnaire for assessment in cardiac interventions). A consent form has been designed for doctors and other members of the team to participate in the study (please see Consent form for participants).

### **2.3 Trial Flowchart**

*Please include a time/event matrix (flow chart) of trial procedures and stages. This desirable as it is particularly useful for determining activities involved during each clinic visit (eg blood tests or scans, treatment, diary completion, adverse event monitoring, physical examination etc).*

## FLOWCHART:



## 2.4 Trial Statistics

*A description of the measures taken to avoid, or at least minimize, bias should be given. Specifically, this normally means describing the procedure(s) for randomisation and blinding. A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analyses should also be provided. The number of subjects to be enrolled (in multicentre trials, the numbers of subjects for each site) should be stated, together with the rationale for the sample size (the “power calculation”). The level of significance that is to be used in each trial analysis must be stipulated, together with the procedure(s) for accounting for any missing, unused, and spurious data. Procedures for reporting any deviation from the original statistical plan should be described and justified. The data set for any analysis must be clearly stipulated (eg “all subjects”, “randomised subjects”, “intent to treat”) and the population(s) should be clearly defined.*

Statistical analysis will be aimed to:

- Assess the utility of 3D models for trainees regarding CHD. For this purpose, dedicated questionnaires to evaluate the benefit of the digital and hands-on 3D print models will be created.
- Study reliability of 3D printed models by performing a correlation study of measurements obtained from conventional 2D raw data as compared to those obtained from 3D imaging files.

### **2.4.1 Sample Size**

An initial pilot sample size of 50 will be used. This data will be used to determine the final sample size.

### **2.4.2 Randomisation**

N/A. Only patients in whom a 3D model is required for clinical purposes will be included.

### **2.4.3 Analysis**

Statistical analysis will be performed for assessment of the utility of the 3D models in terms of teaching strategies and their accuracy and reliability when compared to imaging modalities (echocardiography/MRI/CT).

This will be performed by the members of the working team.

## **3. Selection and Withdrawal of Subjects**

### **3.1 Inclusion Criteria**

*This section should contain details of age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a subject is deemed to be suitable (eligible) to participate in the trial. This also includes healthy volunteers and any “control” groups etc. Each such “group” should be defined separately. Informed consent to participate (preferably written and witnessed) must be stated as an inclusion criterion. A simple list format is the preferred style.*

- Congenital heart disease (CHD): patients with any kind of congenital heart defect in which a 3D model is clinically indicated and has been requested by their referring cardiac surgeon or paediatric cardiologist or for teaching purposes.
- Age: any patient with CHD will be included from newborns to adulthood.
- Patients will be included retrospectively (those in whom a 3D model has been requested by their referring consultant or for teaching purposes)

### **3.2 Exclusion Criteria**

*This section should contain details of age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a subject is considered to be unsuitable for inclusion into the study population. (Examples frequently include exposure to prior radiotherapy in cancer*

trials, and participation in a trial with an investigational product within the previous three months in pharmacokinetics trials). A simple list format is the preferred style.

N/A. All patients in whom a 3D model has been requested will be included.

### **3.3 Withdrawal of Subjects**

*Please provide details of when and how to withdraw subjects from the trial or investigational product treatment. It is essential that you specify the type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects and indicate whether (and if so, how) withdrawn subjects are to be replaced, as well as arrangements for safety assessment follow-up of any subjects withdrawn from the trial as a result of (Serious) Adverse Events.*

N/A

## **4 Assessment of Efficacy**

### **4.1 Efficacy Parameters**

*Describe the measures that will be used to determine the efficacy of treatment (eg glucose, blood pressure, tumour reduction etc). Primary efficacy parameters should be stated first, then any secondary parameters and “surrogate markers” listed in 4.1.2.*

#### **4.1.1 Primary Efficacy Parameters**

- The usefulness of the 3D printed models will be performed using questionnaires (please see “Questionnaire: 3D models for interventional and surgical planning in congenital heart disease. Version 1, date 12.04.2016”)
- The reliability of 3D printed models will be assessed by performing a correlation study of measurements obtained from conventional 2D raw data as compared to those obtained from 3D imaging files.

## **5 Assessment of Safety**

### **5.1 Specification, Timing and Recording of Safety Parameters.**

*Describe the measures that will be used to determine subject safety during the study. These will include physical examination, blood tests and adverse event reporting. Obviously, there will be close correlation with efficacy testing intervals and efficacy blood tests etc. In this section the tests that to be performed for assessing the safety of the subject should be appropriate to the treatment (eg WBC and platelets in chemotherapy, LFTs if there is a known or suspected risk of hepatotoxicity, U&Es if there is a risk of renal problems etc), although “general” assessments from FBC or SMAC would be acceptable. As with efficacy measures, please stipulate (ie repeat even if given above) the times at which safety evaluations will be conducted (Please do not*

*write “see above” in this section; please copy & paste from 4.2 as and where appropriate).*

This is a retrospective observational study with no intrusion into normal clinical approach to the patient.

## **5.2 Procedures for Recording and Reporting Adverse Events**

No adverse events are expected given that this is an observational study that would be using retrospective imaging data.

## **6. Trial Steering Committee**

*Define function of committee and list names etc*

No steering committee will be created.

## **7. Direct Access to Source Data and Documents**

*The sponsor should ensure that it is specified in the protocol (or reference is made to another written agreement) that the investigator(s) and the institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, REC review, and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data and other documents (ie patients’ case sheets, blood test reports, X-ray reports, histology reports etc).*

- MRI or MDCT data will be anonymized and analysed in the workstations provided in the Evelina London Children’s Hospital by the members of the direct care team of the patient.
- Mimics® software will be used for segmentation (only anonymised data would be used with this purpose)

## **8. Quality Assurance, Data Handling, Publication Policy and Finance**

*Give details as to how QC will be maintained, data handling procedures, publication policy and finance.*

Imaging data will be taken retrospectively. Only patients in whom a 3D model has been requested for clinical reasons will be part of the study. We expect the data to be published in a medical journal. Therefore, no additional costs are expected.



**PARTICIPANTS CONSENT FORM**

**Study Title: 3D MODELS FOR INTERVENTIONAL AND SURGICAL PLANNING IN CONGENITAL HEART DISEASE**

I agree with the answers given in the questionnaire that I have filled in to be published for research purposes

I confirm that I have read and understood the Staff Information Sheet Version 1.0 dated 12/04/2016 for the above study

I agree to take part in the study

Name:  
Date:  
Signature:

Name of person requesting consent:  
Date:  
Role:  
Signature:



## Apéndice II – Artículos incluidos en la tesis

*Cardiology in the Young* 2017; Page 1 of 8  
doi:10.1017/S1047951117000439

© Cambridge University Press, 2017

### Original Article

## Morphological three-dimensional analysis of papillary muscles in borderline left ventricles

Mari N. Velasco Forte,<sup>1,2</sup> Mohamed Nassar,<sup>1,3</sup> Nick Byrne,<sup>1</sup> Miguel Silva Vieira,<sup>1</sup> Israel V. Pérez,<sup>1,2,4</sup> Bram Ruijsink,<sup>1</sup> John Simpson,<sup>1,2</sup> Tarique Hussain<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Division of Imaging Science, King's College London BHF Centre, Biomedical Research Centre; <sup>2</sup>Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Cardiothoracic Surgery Department, Alexandria University, Alexandria, Egypt; <sup>4</sup>Cardiovascular Pathology Unit, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), Virgen del Rocio University Hospital/CSIC/University of Seville, Seville, Spain; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, UT Southwestern Medical Centre, Dallas, Texas, United States of America

**Abstract** *Objective:* Mitral valve anatomy has a significant impact on potential surgical options for patients with hypoplastic or borderline left ventricle. Papillary muscle morphology is a major component regarding this aspect. The purpose of this study was to use cardiac magnetic resonance to describe the differences in papillary muscle anatomy between normal, borderline, and hypoplastic left ventricles. *Methods:* We carried out a retrospective, observational cardiac magnetic resonance study of children (median age 5.36 years) with normal (n = 30), borderline (n = 22), or hypoplastic (n = 13) left ventricles. Borderline and hypoplastic cases had undergone an initial hybrid procedure. Morphological features of the papillary muscles, location, and arrangement were analysed and compared across groups. *Results:* All normal ventricles had two papillary muscles with narrow pedicles; however, 18% of borderline and 46% of hypoplastic cases had a single papillary muscle, usually the inferomedial type. In addition, in borderline or hypoplastic ventricles, the supporting pedicle occasionally displayed a wide insertion along the ventricular wall. The length ratio of the superolateral support was significantly different between groups (normal:  $0.46 \pm 0.08$ ; borderline:  $0.39 \pm 0.07$ ; hypoplastic:  $0.36 \pm 0.1$ ;  $p = 0.009$ ). No significant difference, however, was found when analysing the inferomedial type ( $0.42 \pm 0.09$ ;  $0.38 \pm 0.07$ ;  $0.39 \pm 0.22$ ,  $p = 0.39$ ). The angle subtended between supports was also similar among groups ( $113^\circ \pm 17^\circ$ ;  $111^\circ \pm 51^\circ$  and  $114^\circ \pm 57^\circ$ ;  $p = 0.99$ ). A total of eight children with borderline left ventricle underwent biventricular repair. There were no significant differentiating features for papillary muscle morphology in this subgroup. *Conclusions:* The superolateral support can be shorter or absent in borderline or hypoplastic left ventricle cases. The papillary muscle pedicles in these patients often show a broad insertion. These changes have important implications on surgical options and should be described routinely.

**Keywords:** Hypoplastic left heart syndrome; borderline left ventricle; cardiac magnetic resonance; papillary muscles

Received: 9 September 2016; Accepted: 16 February 2017

**D**URING FETAL DEVELOPMENT, BOTH THE ATRIO-ventricular valve leaflets and the chordae tendinae are derived from the endocardial

cushions. From the trabecular muscle of the left ventricle arise compacting columns that form a muscular ridge. The anterior and posterior part of this ridge will become the papillary muscles by a process called delamination, which consists of a gradual loosening of muscle. Therefore, in normal patients, papillary muscles are organised as two discrete groups of papillary muscles, which arise

Correspondence to: T. Hussain, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas Children's Medical Center, D2.433 1935 Medical District Drive, Dallas, TX 75390, United States of America. Tel: (001) 214-456-0647; Fax: (001) 214-456-6154; E-mail: tarique@doctors.org.uk



from the apical two-thirds of the left ventricular wall. The tendinous cords extend from their tips. In postnatal life, papillary muscles hold a superolateral and inferomedial position.<sup>1</sup> We have chosen to use this consistent and anatomically correct terminology, rather than the traditional misleading terms – anterolateral and posteromedial.<sup>2</sup>

In necropsy studies, considerable anatomical variability of the papillary muscles has been observed. Each papillary muscle may be viewed as a major trunk from which a variable number of heads or fingers project. According to Roberts and Cohen,<sup>3</sup> the superolateral papillary muscle usually consists of a single major muscle group (75% of cases), whereas the inferomedial papillary muscle often consists of two or three major muscle groups (65%). The base-to-apex lengths of the papillary muscles also vary considerably.

In normal left ventricles, papillary muscles arise at the junction of the middle and lower thirds of the left ventricle. If malpositioned, they may arise from the upper third of the ventricular wall, causing inflow stenosis.<sup>3</sup> The most frequent congenital papillary muscle malformation is the occurrence of only a single muscle, which may be the most common cause of congenital mitral stenosis. In addition to this, asymmetric papillary muscles can develop when one of the two do not correctly delimitate from the ventricular wall.<sup>3</sup> An accessory papillary muscle is also a common variant but is usually of no functional significance.<sup>3</sup> A true postchordal mitral valve is a relatively rare abnormality, resulting from abnormal compaction of the left ventricular myocardium. In this article, we describe the use of cardiac magnetic resonance to assess papillary muscle morphology and demonstrate how this varies between normal, borderline, and hypoplastic left ventricles.

### Materials and methods

This was a single-institution, retrospective, observational study. Institutional Review Board approval was obtained before commencing the study.

Cardiac magnetic resonance is utilised in a wide range of patients to assess the anatomy and function of the heart and the great vessels. All cardiac magnetic resonance scans were performed on a 1.5-T Achieva clinical magnetic resonance scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). General anaesthesia was administered when required according to patient age and cooperation.

Patients with borderline left ventricles have a cardiac magnetic resonance as part of their diagnostic study before undergoing surgery and during their follow-up according to the institutional protocol. A selection of standard short-axis cine and three-dimensional, whole-heart, steady-state, free-precession sequences<sup>4,5</sup> were used to assess the position of the papillary muscles, their

length ratio – that is, length of papillary muscles/length of the left ventricle – the angle between both papillary muscles, the number of major muscle groups, and the characteristics of their insertion.

A whole-heart, three-dimensional, steady-state, free-precession sequence was acquired in a sagittal orientation (repetition time/echo time ms, 5.6/1.7; flip angle, 70°; number of slices, 60–120; isotropic resolution, 1–1.5 mm<sup>3</sup>; acquisition window, 60–75 ms). Short-axis cines were acquired using a standard, retrospective, two-dimensional, steady-state free-precession sequence. Imaging parameters were as follows: repetition time/echo time: 5.0 ms/1.5 ms, flip angle 60°, 30 cardiac phases per average heart beat, field of view 280–400 mm, matrix size 172–196, slice thickness 6–10 mm, no intersection gap, sensitivity encoding for spatial under-sampling (factor 2), 12–16 slices to cover the ventricles from the apex to the base – that is, six to eight breath holds.

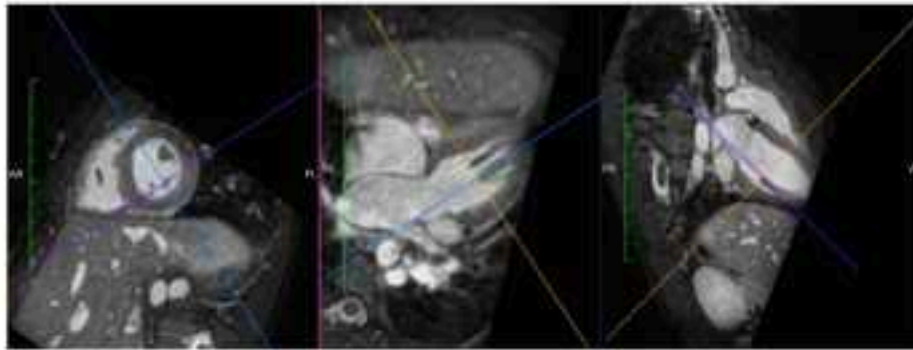
The length ratio of the papillary muscles was analysed in each patient using three-dimensional, steady-state, free-precession. A four-chamber view on multiplanar re-format allowed the measurement of the length of the left ventricle from the mitral annulus to the apex. The lengths of the papillary muscles was estimated parallel to the axis of the left ventricle scrolling from the view previously described (Fig 1).

Patients were divided as having a discrete or a broad insertion depending on the attachment to the ventricle of the bellies defining them. When attaching immediately adjacent to each other to the ventricular wall or when defined by a single belly, papillary muscles were considered to have a narrow insertion; when inserting as separated bellies far from each other, they were considered to have a broad insertion (Fig 2, Supplementary videos 1 and 2).

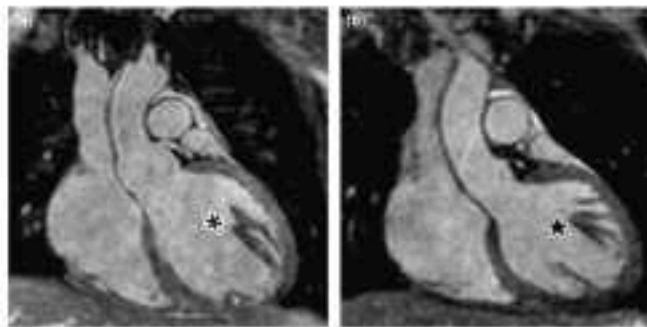
When having a discrete insertion, the angle between major muscle groups was measured. In order to perform the measurement, the centre point of the muscles group was taken as a reference, and a line was drawn through the angle subtended at the centre of the left ventricle between the centre points of the papillary muscle group insertion points (Fig 3).

Patients were divided into three groups – normal, borderline, and hypoplastic – according to left ventricle volume indexed by body surface area. Patients were included in the hypoplastic group if the end-diastolic volume was  $\leq 1.3$  ml/m<sup>2</sup> or  $\leq 20$  ml/m<sup>2</sup> with definite features that precluded for biventricular repair, such as mitral atresia, severe mitral hypoplasia, and aortic atresia with intact ventricular septum.<sup>6,7</sup>

In borderline cases, biventricular repair was not ruled out at initial surgery. A hybrid procedure, consisting of pulmonary artery banding and patent arterial duct stenting, was performed in all patients with either hypoplastic or borderline left ventricles.



**Figure 1.** The length of the papillary muscle was measured parallel to the axis of the left ventricle, extending from a four-chamber view to a single-plane re-format.



**Figure 2.** (a) Narrow insertion of the mitral annulus in the septolateral support (\*) in a normal-sized left ventricle (LV). (b) Broad insertion of the mitral annulus in the septolateral support (\*) in a borderline LV.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 19, 2010; SPSS, Chicago, Illinois, United States of America). Analysis of variance test was used to compare the mean length ratio for papillary muscles, age, and angle between papillary muscles. The Bonferroni correction was applied for post hoc testing. The number of papillary muscles and the characteristics of their insertion were analysed using Fisher's exact test. The splitting of papillary muscles between groups was analysed using a Kruskal-Wallis test.

## Results

### Patients

A total of 30 consecutive patients with normal-sized left ventricles, 22 with borderline, and 43 with hypoplastic left ventricles were included in the

present study. Their median age was 5.36 years (with a range from 1 month to 20 years). There were 26 female and 39 male patients.

### Diagnosis

Among patients with normal-sized left ventricles, five had mild valvar CHD or mild pulmonary artery stenosis, 18 had a repaired biventricular CHD without left-sided lesions, and five were referred for screening and had a normal heart.

Borderline left ventricles comprised a heterogeneous group of patients with obstruction of the left heart at different levels.

Among patients with hypoplastic left heart syndrome, three of them had aortic atresia, one of them with associated mitral stenosis; five patients had ventricular septal defect as an associated feature.

Associated diagnostic features for borderline and hypoplastic left ventricles are summarised in Tables 1 and 2.

#### Major muscle groups: number and tendency to split

The number of major muscle groups was found to be significantly different between groups (Fig 4) (Fisher exact test,  $p < 0.001$ ). All patients included in the normal-sized group had two discrete major muscle groups; however, four (18%) borderline and six hypoplastic (46%) left ventricle cases had a single papillary muscle (Table 3). Interestingly, the superolateral support was the absent muscle in 90% of patients with a single papillary muscle.

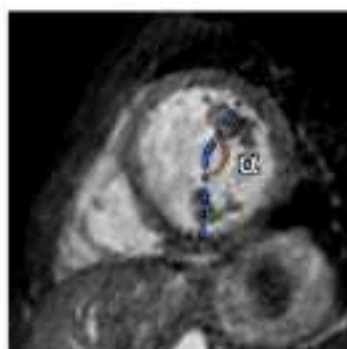


Figure 3. The curve point of the muscle group was taken as a reference, and a line was drawn through the angle subtended at the corner of the left ventricle between the insertion points of the papillary muscle insertions.

Splitting of papillary muscles was a frequent finding. In each group and for each papillary muscle, splitting of the muscle into two to four bellies was observed (Fig 2). The number of bellies for each major muscle group (Table 4) was compared between normal-sized, borderline, and hypoplastic ventricles applying a Kruskal–Wallis test. In the inferomedial support, the number of bellies ranged from 1 to 3 in normal-sized ventricles and showed a mode of 2. In borderline ventricles, it ranged from 1 to 4 (mode = 1), and in hypoplastic ones the inferomedial support was defined by one or two bellies when present (mode = 1). A significant difference among groups was found regarding this support (Kruskal–Wallis test,  $p = 0.025$ ).

The superolateral support showed one to three bellies in normal-sized and borderline ventricles when present (mode = 1). In hypoplastic cases, the number of bellies was always 1 if present. No difference was detected when comparing the number of bellies of the superolateral papillary muscle between groups (Kruskal–Wallis test,  $p = 0.211$ ).

Overall, the inferomedial papillary muscle often split into more bellies (mode = 2) than the superolateral muscle (mode = 1,  $p = 0.013$  by Wilcoxon's signed-rank test).

#### Inversion of pedicles

Insertion of papillary muscles was described as either narrow or wide for both the superolateral and the inferomedial muscles (Fig 2).

A narrow insertion with fused pedicles was observed in all 30 normal-sized left ventricles for both papillary muscles, whereas in borderline and hypoplastic cases the inferomedial muscle had a broad

Table 1. Associated features in patients with borderline left ventricles.

Diagnosis	Number of patients	Other associations
AALV	8	1 IAA, VSD, aortic stenosis 2 uAVSD 1 ASD, bicuspid AoV 1 coarctation, ASD, mitral stenosis 2 VSD 1 mitral stenosis
Aortic coarctation	6**	1 critical aortic stenosis* 1 PDA, critical aortic stenosis 1 VSD
Aortic stenosis	8**	2 bicuspid aortic valve stenosis 6 critical aortic stenosis (5 with EPL, 1 valvular mitral regurgitation, 1 AALV*)
Aortic regurgitation	2	2 critical aortic stenosis 2 VSD

AALV = aortic arch hypoplasia; ASD = atrial septal defect; AoV = aortic valve; EPL = endocardial fibroelastosis; IAA = interrupted aortic arch; PDA = patent ductus arteriosus; uAVSD = unbalanced atrioventricular septal defect; VSD = ventricular septal defect

\*Same patient

\*\*1 patient is included in both groups

Table 2. Associated features in patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS)

Diagnosis	Number of patients	Other associations
Aortic arch hypoplasia	5	2 DORV (one of them involving mitral atresia + LA isomerism + partial unroofed CS)
Aortic atresia	3	1 VSD
VSD	2	1 bicuspid aortic valve + AAI
HLHS	5	1 bicuspid aortic valve + AAI

AAI = aortic arch hypoplasia; CS = coronary sinus; DORV = double-outlet right ventricle; LA = left atrium; VSD = ventricular septal defect

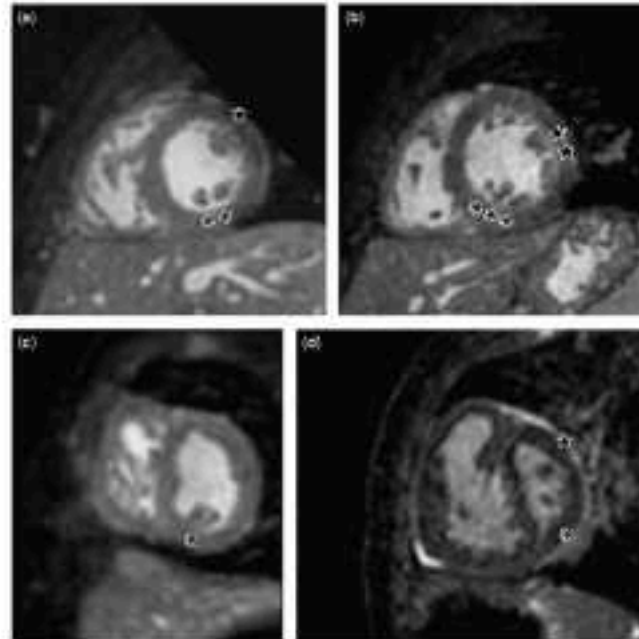


Figure 4. (a) Most common papillary muscle arrangement in normal-sized left ventricle (LV). \*\*inferomedial support defined by two bellies; \*superolateral support defined by one. (b) Normal-sized LV showing several bellies defining each group (\*\*\*) superolateral support showing two bellies, \*\*\*inferomedial group showing three. (c) Single papillary muscle in borderline LV. (d) Papillary muscle defined by one belly in the inferolateral (\*) and inferomedial support in hypoplastic left heart syndrome (\*\*).

insertion in 17 and 8% of the patients, respectively. A significant difference was found when comparing this width of inferomedial insertion among groups (Fisher's exact test:  $p=0.025$ ). The superolateral papillary muscle showed a wide pedicle in 10% of cases with borderline left ventricles. This insertion was narrow in all cases with a hypoplastic or normal left ventricle (Fisher's exact test comparing across groups:  $p=0.211$ ).

*Length ratio of papillary muscles*

The mean length ratio of the superolateral muscle was significantly different across groups (borderline:  $0.39 \pm 0.07$ ; hypoplastic:  $0.36 \pm 0.1$ ; normal:  $0.46 \pm 0.08$ ; analysis of variance,  $p=0.009$ ). Post hoc testing with Bonferroni's correction showed significant differences in comparison with hypoplastic versus normal ( $p=0.035$ ) and borderline versus normal ( $p=0.040$ ).

Downloaded from <https://www.cambridge.org/core>. King's College London, on 07 Apr 2017 at 17:02:25, subject to the Cambridge Core terms of use, available at <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/S0007122616000425>

Table 3. Number of patients with a single papillary muscle for each group and position of the remaining muscle.

Group	N° patients with a single papillary muscle		% of patients (for each group)
	SL position	IM position	
Normal	0	0	0
Borderline	0	4	18
Hypoplastic	1	5	46

SL = supralateral; IM = inferomedial.

Table 4. Number of bellies in the supralateral and inferomedial support among groups.

Group	Inferomedial support					Total (number of patients)
	Number of bellies					
	0	1	2	3	4	
Normal	0	10	3	2	0	30
Borderline	0	10	8	3	1	22
Hypoplastic	1	9	3	0	0	13
Total	1	29	29	3	1	63
Group	Supralateral support					Total (number of patients)
	Number of bellies					
	0	1	2	3	4	
Normal	0	19	6	3	0	30
Borderline	4	12	5	1	0	22
Hypoplastic	5	8	0	0	0	13
Total	9	39	11	4	0	63

In contrast, when analysing the mean length ratio of the inferomedial support, no significant difference was detected among patients from different groups (mean length ratio  $0.82 \pm 0.09$  in normal,  $0.58 \pm 0.07$  in borderline, and  $0.39 \pm 0.22$  in hypoplastic left ventricles; analysis of variance  $p = 0.39$ ).

#### Angle between major muscle groups

This angle was found to be similar in the three groups analysed (mean angle  $113^\circ \pm 17^\circ$  in normal,  $111^\circ \pm 31^\circ$  in borderline and  $114^\circ \pm 57^\circ$  in hypoplastic cases, analysis of variance  $p = 0.99$ ). Of note, the variance of the angle was much higher in borderline and hypoplastic ventricles compared with normal.

#### Biventricular versus univentricular repair in patients with borderline left ventricle

Patients with borderline left ventricles were separately analysed according to the type of surgical repair they had undergone. Age, length ratio of papillary muscles, angle between major muscle groups, insertion of pedicles, and end-systolic and

end-diastolic volumes were compared. No significant differences were found for any of the features analysed.

#### Discussion

The mitral valve apparatus is assuming great importance in patients with borderline size of the left ventricle, as this structure may impact on single-ventricle versus biventricular repair. Furthermore, the introduction of the hybrid procedure as the first step in surgery for patients with borderline left ventricle provides the opportunity to decide whether single or biventricular repair is the best option for a certain patient at a later stage. This allows for more comprehensive surgery for left ventricle rehabilitation at a later age and at significantly larger size.<sup>8–10</sup>

In our study, a consecutive group of patients with hypoplastic left heart syndrome and borderline cases was included. All the patients were initially managed with a hybrid procedure. The cut-off dimension for end-diastolic volume has always been controversial. The potential of the left ventricle to grow after surgery is well established.<sup>7,11</sup> Minich *et al* performed two-dimensional and Doppler echocardiography to assess the possibility of left ventricular growth after birth in patients with hypoplastic left ventricles. They selected seven newborns from a cohort of 68 and described the minimum end-diastolic volume for biventricular repair as  $\geq 10 \text{ ml/m}^2$  using echocardiographic measurements.<sup>7</sup> Different publications have reported a left ventricular end-diastolic volume of  $< 20 \text{ ml/m}^2$  as a risk factor for death in patients with borderline left ventricle.<sup>11,12,13</sup> In this study, patients were included in the hypoplastic group if the end-diastolic volume was  $\leq 13 \text{ ml/m}^2$  by cardiac magnetic resonance or  $\leq 20 \text{ ml/m}^2$  if definite features that precluded for biventricular repair such as mitral atresia or severe mitral hypoplasia and aortic atresia with intact ventricular septum were diagnosed.

It was observed that a single papillary muscle was a common anomaly in patients with small left ventricle (18% in borderline left ventricle and 46% in hypoplastic cases in our series). The missing support is usually the supralateral type. When present, however, the supralateral support was significantly shorter in smaller left ventricles compared with normal. No difference in length ratio was found when comparing the inferomedial support.

Overall, the inferomedial papillary muscle often split into more bellies (mode = 2) than the supralateral muscle (mode = 1,  $p = 0.013$  by Wilcoxon's signed-rank test). Furthermore, a wide insertion of either one or both supports is a common finding in small left ventricles and it is more often seen with the inferomedial papillary muscle.

The approach of papillary muscles during mitral stenosis relief and primary left ventricle rehabilitation has been described by del Nido et al.<sup>8,9</sup> During surgery, patients with borderline left ventricles may undergo separation, splitting, of papillary muscles and abnormal attachments of papillary muscles to the septum or the left ventricle free wall as part of the relief of the left inflow tract obstruction. The description given by our cohort helps in understanding the morphological approach required – for example, given the patterns observed, lengthening of the suprolateral papillary muscle chordae and splitting of the inferomedial muscle may be appropriate. At the very least, the described approach to defining morphology enables the experienced surgeon to plan his procedure in advance.

Electrocardiogram-gated three dimensional of the whole heart is a useful MRI sequence to assess the great vessels, the coronary arteries, and the cardiac chambers in patients with complex CHD including hypoplastic left heart syndrome.<sup>4,5,13</sup> In this study, a combination of short-axis cine and three-dimensional whole heart demonstrated the anatomy of papillary muscles in all patients. These sequences are already a part of the MRI protocol in our center in the assessment of patients with hypoplastic left heart syndrome before undergoing surgery and during follow-up. In their article, del Nido et al define MRI as essential in the imaging of patients with borderline left-heart structures who are considered candidates for left ventricle rehabilitation.<sup>9</sup> Cardiac magnetic resonance also allows for the accurate evaluation of left ventricular volumes in this cohort to further empower decision making regarding suitability for biventricular repair.<sup>6</sup> The versatility of cardiac magnetic resonance imaging also allows for the detection of clinically important endomyocardial fibrosis.<sup>14</sup>

Even if cardiac magnetic resonance is the ideal technique to assess ventricular volumes, current resolution does not allow an accurate definition of the attachments of the mitral leaflets to the papillary muscles through the chordae. In recent publications, these characteristics have been described by using three-dimensional echocardiography. Rice et al, assess the utility of three-dimensional echo when assessing the chordal apparatus and its relationship to the papillary muscles. Their publication shows the importance of three-dimensional imaging to demonstrate the extent of the papillary muscle and to describe the subvalvar apparatus in situations such as the absence of chordae and loss of interchordal spaces that cannot be projected on two-dimensional echocardiographic images.<sup>15</sup> Another recent study by Kim et al on parachute mitral valve demonstrated a strong correlation between the reduction of mitral orifice size and the degree of asymmetry of the

papillary muscle location. Moreover, there was a considerable reduction in leaflet coaptation and abnormal leaflet deformation corresponding to the anomalous location of the papillary muscle tips;<sup>17</sup> three-dimensional echocardiography therefore has a complementary role in the assessment of patients with borderline or hypoplastic left ventricles, and this is the patients of ongoing clinical research.

As a limitation to this study, the age of patients included in the different groups was found to be significantly different. The reason for this fact is that, owing to the young age of children undergoing cardiac magnetic resonance when suffering from hypoplastic left heart syndrome and its variants, it was difficult to achieve age match with normal controls. Therefore, children included in the normal group were older than those with borderline or hypoplastic left ventricles. In order to neutralize this limitation, all relevant quantitative values were indexed to heart size or body surface area. Although healthy patients would have been optimal for this project, paediatric scans rely on the use of general anaesthesia for the acquisition of images. Therefore, only clinical studies have been used with no volunteer inclusion; however, our findings for our control group in terms of papillary muscle morphology are similar to autopsy publications of normal hearts.<sup>3</sup>

No morphological differences of the papillary muscles were found within this series when comparing children with borderline left ventricle undergoing successful biventricular repair against those undergoing single-ventricle surgical palliation. Given the small number of cases with biventricular repair included in the present study, significance may be reached with a bigger sample.

This study describes papillary muscle morphology by using cardiac magnetic resonance in hypoplastic and borderline left ventricles. It emphasizes the importance of taking into account the anatomy of the papillary muscles when assessing the mitral valve, subvalvar apparatus, and the size of the left ventricles.

There is a tendency for the suprolateral papillary muscle to be shorter or absent in small left ventricles, and the inferomedial support is often split into several bellies and sometimes shows a broad insertion. Although no differences were found between patients with borderline left ventricles undergoing biventricular repair and those following a single-ventricle route, this might be related to the small population size included in the present study.

#### Acknowledgements

None.

### Financial Support

This study was supported by the Department of Health via the National Institute for Health Research (NIHR) comprehensive Biomedical Research Centre award to Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital NHS Foundation Trust. The Division of Biomedical Engineering & Cardiovascular Imaging is part of the Centre of Excellence in Medical Engineering and is funded by the Wellcome Trust and EPSRC (grant number WT 088641/Z/09/Z). King's College London is a British Heart Foundation centre of excellence funded by the British Heart Foundation award RE08003.

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Ethical Standards

All procedures performed in studies involving human patients were in accordance with the ethical standards of the institutional committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study includes anonymized retrospective data only. For this study, specific formal consent was not required (Research & Development registration number: RJ115/N249).

### Supplementary material

To view supplementary material for this article, please visit <https://doi.org/10.1017/S104795117000439>

### References

1. Sigalla PE, III, Avit E. Congenital malformations of the mitral valve. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 460–470.
2. Anderson RH, Bassett K, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Amr* 2004; 205: 159–177.
3. Roberts WC, Cohen LS. Left ventricular papillary muscles. Description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. *Circulation* 1972; 66: 138–154.
4. Hussain T, Loustour D, Bellizzi-Rosell H, et al. Three-dimensional dual-plane whole-heart MR imaging: clinical implications for congenital heart disease. *Radiology* 2012; 263: 547–554.
5. Hochfeld E, Hussain T, Qureshi S, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in congenital heart disease as an alternative to diagnostic invasive cardiac catheterisation: a single center experience. *Congest Heart Dis* 2013; 8: 322–327.
6. Grone-Wissermann L, Yun TJ, Al-Sadi O, et al. Bicuspid hypoplasia of the left ventricle in neonates: imaging for decision-making from functional assessment with magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1429–1436.
7. Mitchell IL, Tani LY, Hawkins JA, Shaddy RE. Feasibility of postnatal left ventricular growth in selected infants with non-compensating left ventricle. *Am Heart J* 1997; 135: 370–374.
8. Quinones LG, Del Nido PJ. Valve reconstruction for congenital mitral valve disease. *Medtronic Man Cardiovasc Surg*. 2015. <https://doi.org/10.1093/mtm/mtu007>. PubMed PMID: 26012595.
9. Erano NM, Bacha EA, McElhinney DB, et al. Primary left ventricular rehabilitation is effective in normalizing two-ventricle physiology in the bicuspid left heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1275–1282.
10. Nasar MS, Nasser SA, Nymur A, et al. Second stage after initial hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome: arterial vs venous disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 550–557.
11. Cassa AE. Bicuspid left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 67–73.
12. Harrison JW Jr., Lapinetti PM, Magley MD, et al. Prediction of operative mortality in critical valvular aortic stenosis presenting in infancy. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 537–540.
13. Panzer MK, Mehta GA, Graham TP Jr., Johns JA, Bouch RJ Jr. Echocardiographic estimation of critical left ventricular size in infants with isolated aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1000–1055.
14. Uribe S, Hussain T, Valverde I, et al. Congenital heart disease in children: coronary MR angiography during systole and diastole with dual cardiac phase whole-heart imaging. *Radiology* 2011; 260: 252–260.
15. Tawersky W, del Nido PJ, Powell AJ, Marshall AG, Lock JE, Geva T. Utilization of magnetic resonance imaging of left ventricular endocardial fibroelastosis in infants after fetal intervention for aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1568–1570.
16. Bas K, Simpson J. Three-dimensional echocardiography of congenital abnormalities of the left atrioventricular valve. *Echo Res Pract* 2015; 2: R13–R24.
17. Rhee Y, McPherson DD, Kim H. Effect of congenital anomalies of the papillary muscles on mitral valve function. *J Med Biol Eng* 2013; 53: 104–112.

RESEARCH

Open Access



# Visualization of coronary arteries in paediatric patients using whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of image-navigation and the standard approach for respiratory motion compensation

Mari Nieves Velasco Forte<sup>1,2,3</sup>, Israel Valverde<sup>1,2,3</sup>, Nanda Prabhu<sup>2</sup>, Teresa Correia<sup>1</sup>, Srinivas Ananth Narayan<sup>1,2</sup>, Aaron Bell<sup>2</sup>, Sujeev Mathur<sup>2</sup>, Reza Razavi<sup>1,2</sup>, Tarique Hussain<sup>1,4</sup>, Kuberan Pushparajah<sup>1,2</sup> and Markus Henningsson<sup>1,5\*</sup>

## Abstract

**Aims:** To investigate the use of respiratory motion compensation using image-based navigation (iNAV) with constant respiratory efficiency using single end-expiratory thresholding (CRUISE) for coronary magnetic resonance angiography (CMRA), and compare it to the conventional diaphragmatic navigator (dNAV) in paediatric patients with congenital or suspected heart disease.

**Methods:** iNAV allowed direct tracking of the respiratory heart motion and was generated using balanced steady state free precession startup echoes. Respiratory gating was achieved using CRUISE with a fixed 50% efficiency. Whole-heart CMRA was acquired with 1.3 mm isotropic resolution. For comparison, CMRA with identical imaging parameters were acquired using dNAV. Scan time, visualization of coronary artery origins and mid-course, imaging quality and sharpness was compared between the two sequences.

**Results:** Forty patients (13 females; median weight: 44 kg; median age: 12.6, range: 3 months–17 years) were enrolled. 25 scans were performed in awake patients. A contrast agent was used in 22 patients. The scan time was significantly reduced using iNAV for awake patients (iNAV 7:48 ± 1:26 vs dNAV 9:48 ± 3:11,  $P = 0.01$ ) but not for patients under general anaesthesia (iNAV = 6:55 ± 1:50 versus dNAV = 6:32 ± 2:16;  $P = 0.32$ ). In 98% of the cases, iNAV image quality had an equal or higher score than dNAV. The visual score analysis showed a clear difference, favouring iNAV ( $P = 0.002$ ). The right coronary artery and the left anterior descending vessel sharpness was significantly improved (iNAV: 56.8% ± 10.1% vs dNAV: 53.7% ± 9.9%,  $P < 0.002$  and iNAV: 55.8% ± 8.6% vs dNAV: 53% ± 9.2%,  $P = 0.001$ , respectively).

(Continued on next page)

\* Correspondence: [markus.henningsson@kcl.ac.uk](mailto:markus.henningsson@kcl.ac.uk)

<sup>1</sup>Division of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, UK

<sup>2</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

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



© The Author(s). 2019 **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)

**Conclusion:** INAV allows for a higher success rate and clearer depiction of the mid-course of coronary arteries in paediatric patients. Its acquisition time is shorter in awake patients and image quality score is equal or superior to the conventional method in most cases.

**Keywords:** Coronary magnetic resonance angiography, Respiratory motion compensation, Coronary artery disease, Image-based navigation

## Background

Whole-heart coronary magnetic resonance angiography (CMRA) is commonly used in paediatric patients, especially in those with congenital heart disease (CHD) to assess cardiac morphology and structural disease [1]. This technique allows for volumetric data acquisition with adequate signal-to-noise ratio and spatial resolution that provides crucial diagnostic information for clinical assessment in these patients [2]. However, the extensive scan time of CMRA requires acquisition during free-breathing and respiratory motion compensation techniques to mitigate motion artifacts [3, 4]. The most common approach involves the use of an interleaved one-dimensional respiratory 'navigator' acquisition positioned on the right hemi-diaphragm. The diaphragmatic navigator (dNAV) can be used to gate the CMRA scan by discarding and re-acquiring CMRA data, which falls outside a pre-defined end-expiratory gating window [5]. The dNAV can also be used to correct for the respiratory motion by employing a linear tracking factor between the respiratory motion of the diaphragm and that of the heart, often assumed to be 0.6 [6].

Recently, advanced CMRA motion compensation strategies have been proposed to improve image quality [7], reduce scan time [8], or both [9]. These primarily involve measuring the respiratory motion directly on the heart, rather than the diaphragm. Direct motion measurements have been achieved using self-navigation [10] where the navigator is extracted from the CMRA data or image-based navigation (iNAV) where two-dimensional or three-dimensional real-time images are interleaved with the CMRA scan [11–14]. Similar to dNAV, gating can be combined with iNAV to mitigate respiratory motion artifacts and improve image quality at the expense of scan time. Image-based navigation was demonstrated to be superior to dNAV in adult patients with congenital heart disease, in a recent study [9]. However, the iNAV technique relied on an external bellows signal for respiratory gating. More recently, respiratory gating has been implemented for the iNAV utilizing Constant Respiratory Using Single End-expiratory Thresholding (CRUISE), allowing gating with a fixed efficiency without relying on external signal [15]. The main advantages of CRUISE compared to external respiratory bellows gating

are the simplified and fully inline scan setup, predictable scan time, and avoidance of potential hysteresis and poor correlation between bellows and heart motion. The aim of this work was to investigate the use of iNAV CRUISE for CMRA motion compensation and compare it to the conventional dNAV in paediatric patients with CHD or suspected heart disease.

## Materials and methods

### Patient selection

The study was approved by the National Research Ethics Service (IRB: 10/102802/65) and all participants provided written informed consent. Between March 2016 and October 2016 consecutive paediatric patients with congenital heart disease referred to Evelina Children's Hospital, London, UK for cardiovascular magnetic resonance (CMR) were considered for inclusion. Patients with haemodynamic instability or referred from intensive care unit were not included in the study in order to avoid any increase in general anaesthetic (GA) time.

### CMR protocol

All experiments were performed on a 1.5 T clinical scanner (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) using a 5-channel cardiac coil. The CMR protocol was modified based on the specific clinical indications, but typically included multi-slice cine, phase contrast flow, black blood vessel wall imaging, and dynamic contrast enhanced CMRA. Dotarem<sup>®</sup> (Gadoterate meglumine; concentration: 0.5 mmol/ml of gadolinium; dose: 0.2 mmol/kg) or Gadovist<sup>®</sup> (gadobutrol, concentration: 1.0 mmol/ml; dose: 0.1 mmol/kg) contrast agents were used as required depending on the indication for CMR scan. If dynamic contrast enhanced CMRA was performed, it was followed immediately by the CMRA scans using iNAV and dNAV in a randomised order. General anaesthesia was utilized when clinically indicated as per our institutional protocol.

The CMRA used balanced steady-state free precession (bSSFP) readout with the following imaging parameters: field-of-view = 250–300 × 250–300 × 60–100 mm<sup>3</sup>, acquired resolution = 1.3 × 1.3 × 1.3 mm<sup>3</sup>, repetition time/echo time = 3.9/1.95 ms, flip angle = 70°, and parallel imaging acceleration factor = 2 (in-plane phase encoding direction).

Vector-cardiography (VCG) triggering was used to minimize cardiac motion, with subject-specific trigger delays and acquisition windows using the longest rest period at a single phase of the cardiac cycle. To improve CMRA contrast, T2 prep (echo time = 35 ms) and fat suppression pre-pulses were used. Using these imaging parameters, and assuming a heart rate of 80 bpm and 100 ms acquisition window, the nominal scan time was 3 min and 20 s. The CMRA scan with *d*NAV motion compensation used a tracking factor of 0.6 and gating window according to patient's weight (3 mm if less than 20 kg, 5 mm if between 20 kg and 40 kg, and 7 mm if more than 40 kg) for all patients. The CMRA scan with *i*NAV motion compensation is described in the following section.

#### Image-navigated CMRA motion compensation

The acquisition of *i*NAV was performed by adding phase encoding gradients to the 10 startup echoes of the bSSFP sequence [11]. A region-of-interest encompassing the whole heart was tracked in foot-head (FH) and left-right (LR) direction, and selected using the local phase geometry. The *i*NAV reference was defined as the first acquired navigator to which all subsequent *i*NAVs were registered using normalized cross-correlation. The 2D translational correction was applied to the CMRA k-space raw data by modulating its phase. Respiratory gating was implemented using CRUISE [12]. In brief, this approach acquires twice as much data as needed to fill CMRA k-space (resulting in exactly 50% gating efficiency) and only the half acquired at the most end-expiratory was used to reconstruct the gated image. Both *i*NAV correction and gating was performed in real time on the scanner, and no post-processing was required.

#### Image analysis

All CMRA images were reformatted using dedicated software [16] to visualize the right coronary artery (RCA), left main, left anterior descending artery (LAD), and left circumflex artery (LCX). Images were objectively and subjectively analysed in terms of [1] image quality [2], sharpness of the vessel [3] identification of the coronary artery origins [4], length of coronary arteries (quantitative and qualitative assessment).

A visual score was used, based on a previous CMRA patient study [17], to qualitatively assess overall CMRA image quality using the following scale: 1 – coronary artery poorly visualized, 2 – coronary artery visible but with marked blurring, 3 – coronary artery visible with moderate blurring, 4 – coronary artery visible with mild blurring, and 5 – coronary artery visible with sharp edges. Analysis of the visual score and course of the coronary arteries was performed using *i*NAV and *d*NAV 3D datasets for all patients by three independent, blinded observers (MNV, IV and TH). All observers had 5 years

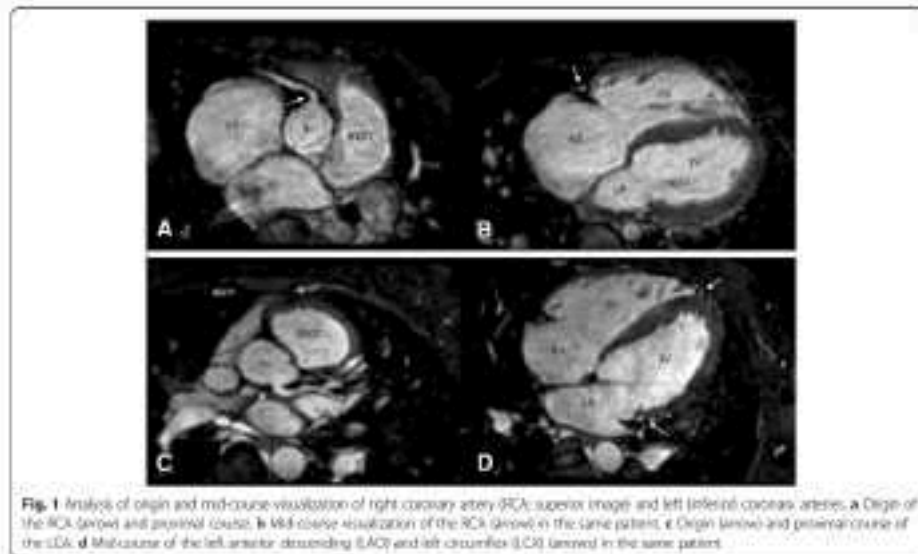
or more of experience in CMR imaging analysis. Intra- and inter-observer agreement was calculated. Absolute agreement for image quality was noted when both observers gave exactly the same scores and relative agreement was defined by scores differing by no more than one point. Inter-observer agreement was reported as mean comparisons across all 3 observer combinations (i.e. MNV vs IV, IV vs TH and MNV vs TH).

The vessel sharpness was calculated on the first 4 cm of all coronary arteries, as a percentage where 0% equals no edge and 100% a step edge, using dedicated software [16] by an expert with 9 years of experience in CMRA (MH). Vessel sharpness was performed by a second expert (TC) for both techniques on 10 random patients, resulting in a total of 60 analysed vessels. The readers were blinded to the motion correction method used when performing the vessel sharpness analysis. A subgroup analysis was performed on the coronary vessel sharpness measurements, where patients scanned during general anaesthesia were analysed separately from awake patients. Furthermore, another subgroup analysis was performed, separating scans performed using contrast agents from scans without.

For each patient, we assessed whether the origin, proximal and mid-course of the coronary arteries were visible, on a multiplanar reformat. Proximal visualization was considered satisfactory when the origins of both coronary arteries were observed. Mid-course depiction was described for each coronary artery as represented in Fig. 1 for the RCA and LCX, visualization was considered successful when their course was visualised up to the mid-point of the atrioventricular (AV) groove using the AV valve as a reference point; for the LAD, its course was followed along the ventricular septum up to same point as the LCX. Also the length of each coronary artery was quantitatively measured using dedicated software [16].

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) statistics toolbox and SPSS (v 20.0, International Business Machines, Armonk, New York, USA). For the continuous variables vessel sharpness and scan time, a two-tailed t-test was performed to evaluate statistical significance. Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation unless specified otherwise. Proximal and distal visualization was compared between *i*NAV and *d*NAV datasets as a proportion of success rate among all visualizations performed by the 2 observers. For the categorical variable (visual score) a Wilcoxon signed rank test was performed to evaluate statistical significance. Categorical variables are presented as median, 75th percentile, 25th percentile. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. A



**Fig. 1** Analysis of origin and mid-course visualization of right coronary artery (RCA); superior (right) and left (inferior) coronal arteries. **a** Origin of the RCA (arrow) and proximal course. **b** Mid-course visualization of the RCA (arrow) in the same patient. **c** Origin (arrow) and proximal course of the LAD. **d** Mid-course of the left anterior descending (LAD) and left circumflex (LCX) (arrow) in the same patient

Holm-Bonferroni correction was performed where multiple comparisons were used.

**Results**

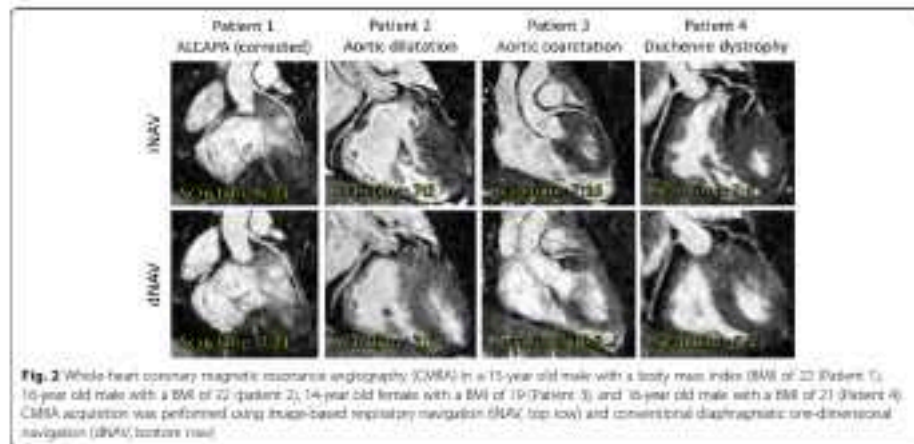
A total of 40 patients (27 males; median weight: 44 kg; range: 4–80; median age: 12.6 years, range: 3 months–17 years) were enrolled. There was no significant difference in age according to the sex of the patients (females: mean 11.4 years, range: 2.8 months – 15.6 years; males: 10.3 years, range: 3.8 months – 17 years,  $P > 0.5$ ).

Diagnosis and demographic features are summarised in Table 1. An extended explanation of diagnostic characteristics is provided in Additional file 1. Twenty-five scans were performed in awake patients and 15 under general anaesthesia. A contrast agent was used in 22 cases, 6 using Gadovist and 16 using Dotarem. All patients were in sinus rhythm and median heart rate during scan acquisition was 75 beats per minute (range: 59–110). Representative images from 4 patients are shown in Fig. 2.

**Table 1** Demographic features and diagnosis for patients according to gating window used during cNAV scanning

Gating window (gNAV)	Weight (kg)	BSA (m <sup>2</sup> )	HR (bpm)	Age (years)	Sex	Diagnosis	n
3 mm	42 ± 5.2	0.93 ± 0.18	80 ± 15	3.1 ± 2.6	2 females	- 1 DCM, TGA, CoA - 6 CHD with GI involvement (including TGF, DORV & TGA) - 1 abnormal aortic root, PS - 1 BAV, AoCo - 1 VSD, LV non-compaction, thapsigargin	10
5 mm	29 ± 8.7	0.83 ± 0.15	80 ± 10	8.2 ± 1.7	2 females	- 1 TGF - 1 DORV - 3 GI disease	5
7 mm	50.0 ± 11.3	1.6 ± 0.22	76 ± 12	14 ± 2.9	8 females	- 4 arrhythmia/ cardiomyopathy - 15 CHD with GI involvement + VA valve disease (including TGF) - 2 AV valve disease - 2 ASD - 1 RLCMA (pre3-coro)	25

ALDPA Aortic root Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery, CoA Coarctation of the aorta, AV atrioventricular, BAV bicuspid aortic valve, CHD congenital heart disease, DORV double outlet left ventricle, DORV double outlet right ventricle, GI great vessels, ASD hypoplastic left heart syndrome, PS pulmonary stenosis, LV left ventricle, TGA transposition of the great arteries, VSD congenitally corrected transposition of the great arteries, TGF tetralogy of Fallot, VA ventriculoarterial, VSD ventricular septal defect



**Fig. 2** Whole heart coronary magnetic resonance angiography (CMRA) in a 13-year old male with a body mass index (BMI) of 22 (Patient 1), 16-year old male with a BMI of 22 (patient 2), 14-year old female with a BMI of 19 (Patient 3) and 16-year old male with a BMI of 21 (Patient 4). CMRA acquisition was performed using breath-based respiratory navigation (iNAV, top row) and conventional diaphragmatic one-dimensional navigation (dNAV, bottom row)

**Scan time**

The scan time was significantly shorter using iNAV [min:sec] (6:59 ± 1:23) compared to conventional dNAV (9:17 ± 2:54,  $P < 0.05$ ). Subgroup evaluation between awake and patients under GA demonstrated that shorter acquisition time was significantly reduced only for awake patients ( $n = 25$ ) (iNAV 7:08 ± 1:36 vs dNAV 9:48 ± 3:11,  $P = 0.01$ ). However, there were no significant differences in scan time for patients under general anaesthesia (iNAV = 6:55 ± 1:50 versus dNAV = 6:53 ± 2:16;  $P = 0.33$ ). The scan time for awake and general anaesthesia patients are shown in Fig. 3.

**Image quality**

In 39 out of 40 cases (98%), iNAV image quality had a similar or higher score than images acquired with dNAV. Intra and inter-observer image quality absolute agreement (where both observed scores are exactly the same) was excellent at 92.5% (95% confidence interval 86.7, 98.3) and 81.7% (95% confidence interval 76.8, 86.6) respectively. Relative agreement (where observed scores differed by no more than one point) was 100% for intra-observer measurements and 100% for inter-observer measurements. The analysis of the visual score with Wilcoxon test showed a statistically significant difference in favour of iNAV versus dNAV ( $P = 0.003$ ). The results of the visual score for all patients are summarized in Fig. 4.

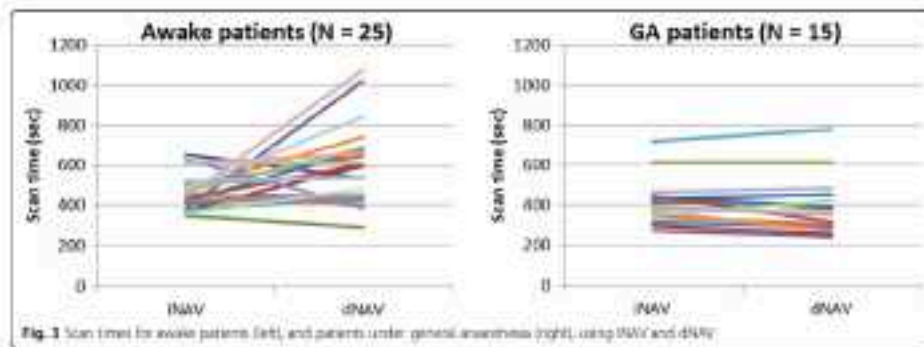
**Vessel sharpness**

In the combined analysis of all 40 patients, the sharpness of the vessels was significantly higher with iNAV for the RCA and the LAD (iNAV: 56.8 ± 10.1% vs dNAV: 53.7 ± 9.9%,  $P < 0.001$ , and iNAV: 55.8 ± 8.6% vs

dNAV: 53 ± 9.2%,  $P = 0.001$ , respectively). However, there was no significant difference for the LCX (iNAV: 52.2% ± 9.8% vs dNAV: 49.1% ± 10.1%,  $P = 0.18$ ). The subgroup analysis of patients scanned with contrast agents ( $n = 22$ ) and those without ( $n = 18$ ) yielded a statistically significant difference for the LAD in patients without contrast agents, where the iNAV performed better than the dNAV (iNAV: 56.9% ± 9.3% vs dNAV: 53.6% ± 10.5%,  $P = 0.01$ ). The subgroup analysis of patients scanned under general anaesthesia ( $n = 15$ ) and those awake ( $n = 25$ ) resulted in a statistically significant difference for the RCA (iNAV: 58% ± 8.4% vs dNAV: 54.3% ± 8.5%,  $P = 0.005$ ), LAD (iNAV: 57% ± 9.1% vs dNAV: 54% ± 10.1%,  $P = 0.01$ ) and LCX (iNAV: 56.3% ± 7.4% vs dNAV: 52% ± 9%,  $P = 0.01$ ) in awake patients. The subgroup analysis of the vessel sharpness measurements is shown in Fig. 5. The inter-observer agreement for the coronary vessel sharpness measurements was good, and similar for both iNAV and dNAV, with a small bias of 0.3% for iNAV and 0.5% for dNAV. The 95% confidence interval was 6.8% to -6.4% for iNAV and 7.4% to -6.5% for dNAV.

**Identification of coronary artery origins and visualized coronary artery length**

Although the coronary artery origins were depicted in all patients independently of the type of motion correction strategy that was utilized, quantitative analysis of the length of the coronary arteries using iNAV demonstrated a significant improvement in the length of the coronary arteries visualized for the RCA (iNAV: 6.6 mm ± 0.49 mm vs dNAV: 6.0 mm ± 0.4 mm,  $P < 0.05$ ) and the LAD (iNAV: 7.3 mm ± 0.6 mm vs dNAV: 6.6 mm ± 0.6

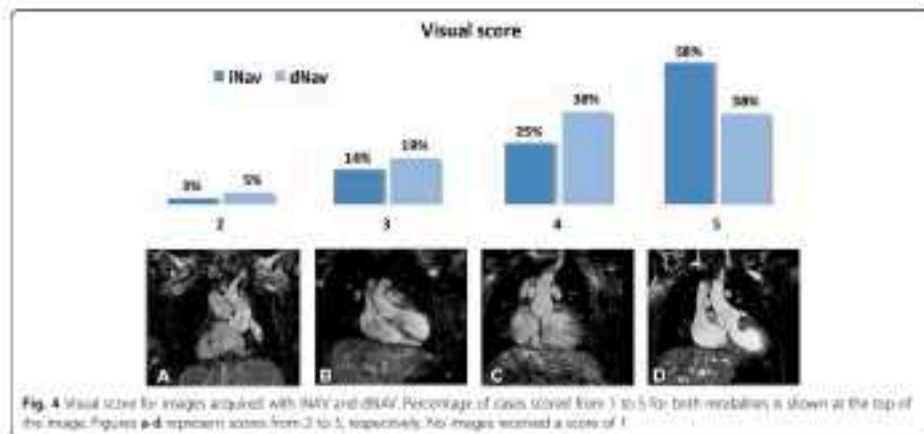


mm,  $P < 0.01$ ) with no significant difference in the case of the LCx (iNAV:  $5.2 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$  vs dNAV:  $4.9 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ ,  $P = 0.27$ ).

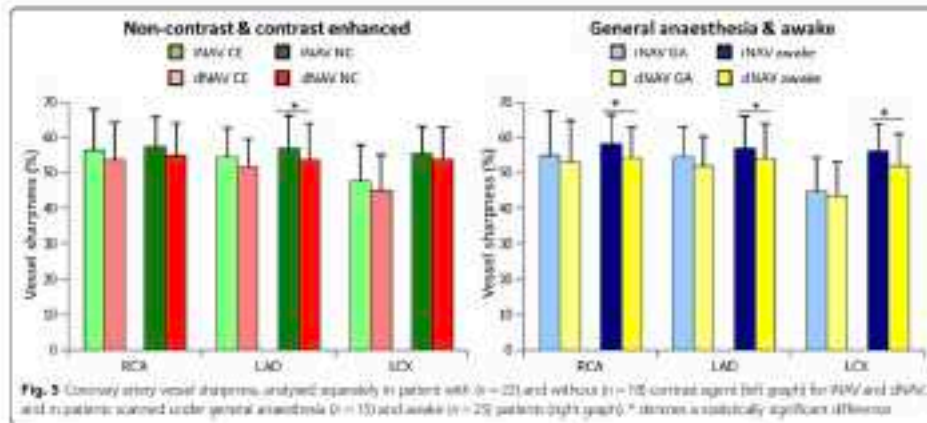
In agreement with numerical analysis, mid-course assessment from CMR clinicians showed improved results when using iNAV. The mid-course of the coronary arteries was not visualized in any of the coronary arteries in 4% using dNAV (vs 0% using iNAV) and was visualized in only one or two branches in 34% (vs 16% using iNAV). Subsequently, a complete visualization in all 3 coronary arteries was possible using iNAV in 84% of cases, and 63% using dNAV. An individual analysis for each coronary artery revealed a significant difference for each one independently when comparing mid-course visualization with iNAV and dNAV. The mid-course of the RCA was visualized in 95% of the cases using iNAV and 85% with dNAV ( $P < 0.05$ ). This proportion was 89% (iNAV) vs 76% (dNAV) for the LAD ( $P > 0.05$ ) and 94% vs 70% for LCx ( $P < 0.001$ ).

**Discussion**

In this study, we have evaluated a new method for respiratory motion compensation in a heterogeneous population of paediatric patients demonstrating improvements in image quality compared to the conventional motion compensation techniques. Furthermore, we observed a significant reduction in CMRA scan time in awake patients using the proposed motion compensation technique. The reduced scan time using iNAV compared to dNAV is due to the CRUISE gating strategy which assumes a constant 50% efficiency, regardless of patient breathing pattern. Conversely, dNAV uses a predefined constant gating window (based on the patient weight), resulting in a variable efficiency depending on the breathing pattern. This is particularly pertinent in non-anesthetised patients where the gating efficiency may change during the scan, potentially leading to excessive scan times. In this cohort of patients there was a



**Fig. 4** Visual score for images acquired with iNAV and dNAV. Percentage of scans scored from 1 to 5 for both modalities is shown at the top of the image. Figures a-d represent scores from 2 to 5, respectively. No images worsened a score of 1.



significant reduction in scan time using iNAV with CRUISE gating, compared to gated dNAV, of approximately 25%. Importantly, for the non-anaesthetised patients the standard deviation of the scan time using iNAV CRUISE was less than half of the gated dNAV scans, suggesting the scan time is much more predictable with this approach. A typical total examination time in these patients is approximately an hour, with an estimated 5–10 min allocated for whole-heart CMRA. Although the average dNAV scan time in awake patients is within the upper bound of this range, there is a high variability with a standard deviation of over 3 min. With the dNAV technique we recorded scan times of 18 min which would increase the total examination time by approximately 15%. For general anaesthesia patients there was no significant difference in scan time between the two techniques. This can be explained by the stable breathing pattern of patients under general anaesthesia leading to a constant gating efficiency even using a narrow gating window, which is the case for dNAV. Similarly, the scan time standard deviation was approximately the same using iNAV CRUISE and gated dNAV in this cohort.

As revealed in the subgroup analysis of vessel sharpness scores, iNAV appears to perform particularly well relative to dNAV in awake patients where statistically significant improvements were found for the RCA, LAD and LCX. However, for the entire patient cohort, including awake patients and those under general anaesthesia, statistically significant coronary sharpness improvements were only observed for the RCA and LAD using iNAV. This highlights the important role of adequate respiratory motion correction in awake patients, where irregular breathing, unpredictable image quality and scan times are often observed using the conventional technique.

The use of iNAV in adult patients with CHD has been previously reported [9]. However, the previously proposed iNAV technique was limited to respiratory gating using an external respiratory bellows' measurement. In contrast, the proposed iNAV employs inline gating using the iNAV measurements, thereby simplifying scan setup and improving gating performance. In a recent study by Monney et al. [18] respiratory self-gating was used in 105 CHD patients with successful visualisation of the origin and proximal course of RCA, LAD and LCX in 93, 87 and 98%, respectively. In this study, both iNAV and dNAV achieved 100% success rate for visualisation of origin and proximal course for all coronary arteries. In our study, the mid-course was visualized in 95, 89 and 94% for the RCA, LAD and LCX respectively when using iNAV. These results showed a significant difference compared to dNAV, in which mid-course visualization was only achieved in 85, 76 and 70% of the visualizations among cases, respectively.

The coronary vessel sharpness was found to be improved using iNAV compared to dNAV. This is consistent with the results reached in subjective scoring, where most of the cases had better or equal image quality in the analysis of the images acquired with iNAV in relation to dNAV.

Apart from the quantifiable improvements in image quality and scan time, iNAV also provided improvements in CMRA ease-of-use as no dedicated scan planning is required for the navigator. The tracked region of interest (ROE) is defined as the local shim geometry which is typically the same for all scans throughout the CMR examination and planned to encompass the heart and great arteries. Due to the real-time iNAV reconstruction and motion feedback, the scan can be stopped and ROI re-defined if the motion tracking is deemed inadequate.

However, during the study re-planning of the iNAV ROI was not necessary in any of the patients.

Although the proposed iNAV technique improves the quality of the images for visualization of coronary arteries and extends its depiction to their mid-course, the distal coronary anatomy is still difficult to delineate in CMR. Multi-Detector Computer Tomography (MDCT) remains a better tool for this purpose especially in children, owing to the higher spatial resolution, variability in the heart rate and the possibility of reconstruction over multiple cardiac cycles when retrospective acquisition is applied [1, 19]. However, despite offering high quality images, coronary MDCT angiography involves radiation and requires iodinated contrast in all patients [20]. Efforts are therefore being made in order to improve coronary anatomy and wall motion characterization with CMR, particularly in children with CHD [2], as they constitute a vulnerable population given the need for repeated diagnostic and interventional procedures, where the definition of the proximal coronary anatomy is vital [21, 22]. In this regard, we have previously shown the accuracy of the 3d whole-heart technique in imaging the proximal course of the coronary arteries in these cases [23–25]. We have also previously shown the applicability in the morphological diagnosis of these patients [26, 27]. Given the known high accuracy of the technique, in this study, we chose to demonstrate an improvement in image quality as a surrogate for improving accuracy further. Indeed, to show an improvement in accuracy would require a much larger study for adequate statistical power.

There is currently a trend within the research community towards continuously acquired multi-phase CMRA, which allows retrospective selection of the optimal phase to visualize the coronary arteries. Typically, continuous CMRA acquisitions rely on a 1D self-navigation signal for beat-to-beat motion correction [28–30]. A limitation of iNAV in this context is that the temporal footprint (approximately 40ms) encroaches on the time available to acquire CMRA data, which may lead to a lower temporal resolution or prolonged scan time. However, there are drawbacks associated with continuous CMRA acquisitions compared to single-phase CMRA. Primarily, signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio are lower in continuous CMRA due to the repeatedly performed RF-pulses throughout the cardiac cycle [31]. In comparison, single phase CMRA has intrinsically high signal-to-noise ratio due to the T1 recovery between acquisition windows. Although exogenous contrast agents may be used to improve the signal-to-noise ratio in continuous CMRA, there is increased vigilance regarding the use of gadolinium-based agents due to potential risks of long-term retention, while iron-oxide based agents are also associated with potential for adverse events.

Our study has other limitations. Firstly, the patient cohort was limited to a relatively small number and from a single centre. Due to the small sample size no sub-group analysis was performed to assess the influence of factors such as general anaesthesia, contrast agent, age, body-mass index or heart rate on image quality. A larger cohort of patients, from multiple centres would be valuable to confirm our current findings, establish the diagnostic performance and clinical utility of this technique. Second, the size of the gating window used for respiratory motion correction in conventional dNAV 3D bSSFP acquisition varied between patients as was established according to the weight of the child following our protocol in clinical scans. These empirically determined gating windows were used to ensure a reasonably constant gating efficiency of approximately 50%, and subsequently a predictable scan time.

## Conclusion

iNAV offers better quality images for coronary visualization in children with congenital or suspected heart disease. The mid-course of the coronary arteries is more often visualized with this method. The reduction in scan time is an advantage in awake patients, particularly in children, in whom the cooperation to remain still for long periods of time is limited.

## Additional file

**Additional file 1:** Table S1. Diagnostic features and CMR indicators for all 40 patients. ICCF 25 kb

## Abbreviations

AI: Artificial Intelligence; bSSFP: Balanced steady-state free precession; CHD: Congenital heart disease; CMR: Cardiovascular magnetic resonance; CMRA: Coronary magnetic resonance angiography; CMRAE: Contrast sensitivity efficiency using single end-expiratory freeholding; dNAV: Diaphragmatic navigator; FH: Foot-hold; iNAV: Image-based navigator; LAD: Left anterior descending coronary artery; LCA: Left circumflex coronary artery; MDCT: Multi-detector computer tomography; RCA: Right coronary artery; RL: Right-left; ROI: Region of interest; VCS: Vector cardiography

## Acknowledgements

Not applicable.

## Funding

This work was supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Cardiovascular Healthcare Technology Cooperative (CHC) and Biomedical Research Centre (BRC) awards (St George's & St Thomas) NHS Foundation Trust in partnership with King's College London. The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NIHR, the NHS or the Department of Health and Social Care. This work was additionally supported by the Wellcome/EPSC Centre for Medical Engineering at King's College London (WT 086640/2/09/2) as well as the BHF Centre of Excellence British Heart Foundation award RG08002.

## Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (AW). The data are not publicly available due

to them containing information that could compromise research participant privacy/consent.

#### Authors' contributions

MW, V, RP and JF collected and analyzed the datasets. MW and JF drafted the manuscript. RP, JARL, AE, JF, RW, JH contributed to the conception and design of the study and helped in writing the manuscript. TH, MW, V, JH and JFC contributed to the statistical analysis and the interpretation of the data. All authors read and approved the final manuscript.

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the National Research Ethics Service (16/01080/001). All participants provided written informed consent.

#### Consent for publication

All applicable.

#### 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>Division of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, UK. <sup>2</sup>Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children's Hospital, Guys and St Thomas NHS Foundation Trust, London, UK. <sup>3</sup>Cardiovascular Pathology Unit, Institute of Biomedical Sciences, IRC, Virginia and Poon University Hospital/CSC, University of South Florida, Saint, USA. <sup>4</sup>Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Centre, 7523 Medical District Drive, Dallas, USA. <sup>5</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden.

Received: 9 October 2018 Accepted: 5 February 2019

Published online: 25 February 2019

#### References

1. Gell G, Suster AA, Silva Velho M, Hussain T. 3D whole heart imaging for congenital heart disease. *Front Pediatr*. 2017;7:9.
2. Hussain T, Lazaritan D, Bekbaev-Rival H, Valverde L, Beerbaum P, Razavi B, et al. Three-dimensional dual-phase whole-heart MRI imaging: clinical implications for congenital heart disease. *Radiology*. 2012;203:347–54.
3. Scott AG, Regele J, Finken DJ. Motion in cardiovascular MRI imaging. *Radiology*. 2009;250:3371–81.
4. Hemmingway M, Botnar RM. Addressed respiratory motion compensation for coronary MR angiography. *Semin Cardiovasc Med*. 2013;13(2):282–99.
5. Wang Y, Rozema FJ, Greene RC, Reddy S, Chavan R. Navigator echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25:1155–60.
6. Dennis RC, McConnell MV, Blazynski VC, Clancy AL, Edelman RH, Manning WR. Prospective navigator correction of image position for coronary MR angiography. *Radiology*. 1997;203:733–4.
7. Jui J, Kato HD, Ingle RL, Basser D, Cheng JC, Hsu JJ, et al. Real-time motion correction with 3D image-based navigation for coronary MR angiography. *Magn Reson Med*. 2017;77(3):1884–93.
8. Picot D, Winney P, Jones C, Coppo S, Kozawa G, van Hemsak W, et al. Real-time self-calibrated Dixon-based whole-heart coronary MR angiography: initial experience in patients. *Radiology*. 2014;270(2):278–86.
9. Hemmingway M, Hussain T, Veira M, Gell G, Jankin J, Erdemoglu G, et al. Whole-heart coronary MR angiography using image-based navigation for the detection of coronary anomalies in adult patients with congenital heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39:2947–55.
10. Seifried C, Baumert P, Nefke K, Djavanri S, Suster A. Free-breathing whole-heart coronary MRA with 3D volume SPP and self-navigated image reconstruction. *Magn Reson Med*. 2005;54(2):478–82.
11. Hemmingway M, Koken P, Seifried C, Baumert P, Fritsch C, Botnar RM. Whole-heart coronary MR angiography with 3D self-navigated image reconstruction. *Magn Reson Med*. 2011;65:1235–43.
12. Regele J, Gashouse PJ, Yang GZ, Finken DJ. Non-model-based correction of respiratory motion using beat-to-beat 3D optical flow-based imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:820–9.
13. Moghar M, Regele J, Hemmingway M, Koenig R, Veira M, Hussain T, et al. Three-dimensional heart motion for whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med*. 2014;71(2):218–26.
14. Wu HH, Carthy P, Hu SS, Nishimura DG, McConnell MV. Free-breathing multiphase whole-heart coronary MR angiography using image-based navigation and three-dimensional color mapping. *Magn Reson Med*. 2011; 66(4):1083–93.
15. Hemmingway M, Sunk U, van Erftingen G, Koenig R. Coronary MR angiography using image-based respiratory motion compensation with retrospective correction and beat gating efficiency. *Magn Reson Med*. 2016;79:1416–22.
16. Clarke A, Botnar RM, Van Mulken WJ, Botnar RM, Manning WR, Suster A. "Scale bubble" visualization and quantitative analysis of 3D coronary magnetic resonance angiograms. *Magn Reson Med*. 2005;54:1258–66.
17. Kim AP, Taylor PC, Jones M, Razavi B, Peir S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary anomalies. *N Engl J Med*. 2001;345(2):146–9.
18. Murray P, Pochini D, Kutz L, Vicenti G, Coppo S, Naveira SC, et al. Single-Centre Experience of the application of self-navigated 3D whole-heart cardiovascular magnetic resonance for the assessment of cardiac anatomy in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:155.
19. Mavrougi S, Matsuda M, Mengoni G, Koleski G. Contribution of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of coronary arteries. *World J Cardiol*. 2014;6(10):1080–8.
20. Sun C, Ding GH, Ng KH, Chan YH. CT angiography current status and continuing challenges. *Chin J Radiol*. 2012;46:707:849–55.
21. An H, Li L, Anderson MG, Forti L, Spodis I, Vetro E, Picano E. Cumulative-patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart*. 2013;93:2628–34.
22. Herten RM, Duppel G, Fritsch C, Reddy S, Beerbaum P, Gatzka A, Finken DJ, Suster AA. Surrogate-adapted cardiac MR angiography to reduce exposure from cardiac catheterizations in children. *Heart*. 2012;118(2):341–6.
23. Beerbaum P, Janousek S, Lawe XJ, Gell G, Burchen W, Koenig R. Coronary anomalies assessed by whole-heart isotropic 3D magnetic resonance imaging for cardiac morphology in congenital heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(2):250–7.
24. Tangheroni T, Bell A, Heple S, Hussain T, Beerbaum P, Schwaiber T, Razavi B, Botnar RM, Gell G. Detection of coronary artery anomalies in infants and young children with congenital heart disease by using MR imaging. *Radiology*. 2011;219(1):136–7.
25. Hussain T, Maffei S, Reddy S, Valverde L, Bhat K, Hemmingway M, Botnar RM, Simpson I, Gell G. Coronary artery size and origin imaging in children: a comparative study of MRI and trans-thoracic echocardiography. *BMJ Med Imaging*. 2015;15:43.
26. Murali DV, Hussain T, Botnar RM, Tandon A, Gell G, Davy AK, Hemmingway M. Dual-phase whole-heart imaging using image navigation in congenital heart disease. *BMC Med Imaging*. 2018;18(1):30.
27. Saravanan TS, Kupich H, Gell G, Gu-Hoon J, Barb P, Meyer H, Pflerssen EM, Beerbaum P. Operator-independent isotropic three-dimensional magnetic resonance imaging for morphology in congenital heart disease: a validation study. *Circulation*. 2006;113(2):183–9.
28. Coppo S, Picot D, Bonanno G, Chapiro L, Vicenti G, Feliciano P, et al. Real-time self-navigated 3D whole-heart 3D whole-heart self-navigated golden-angle MRI initial results. *Magn Reson Med*. 2015;74(5):1336–45.
29. Pang L, Chen Y, Fan Z, Nguyen C, Yang Q, Xu Y, Li D. High efficiency coronary MR angiography with nonrigid cardiac motion correction. *Magn Reson Med*. 2006;56(2):1346–53.
30. Han F, Zhou Z, Han F, Gu Y, Nguyen H, Fink JP, Yu F. Self-gated 4D multiphase steady-state imaging with cardiac enhancement (MUSE) using respiratory triggered k-space PCMG validation in children with congenital heart disease. *Magn Reson Med*. 2017;78(2):472–83.
31. Jankin M, Regele J, Razavi B, Gell G, Finken DJ, Fritsch C. Free-breathing whole-heart 3D cine MRI with self-gated Cartesian acquisition. *Magn Reson Insights*. 2017;5(4):24–31.



## 3D printed models in patients with coronary artery fistulae: anatomical assessment and interventional planning



Mari Nieves Velasco Forte<sup>1,2,3</sup>, MD; Nick Byrne<sup>4,5</sup>, MSc; Israel Valverde Perez<sup>1,2,3</sup>, MD; Anton Bell<sup>1</sup>, MD; Gorka Gómez-Ciriza<sup>1</sup>, BEng; Thomas Kawesani<sup>1,2</sup>, MD; Horst Sievert<sup>1</sup>, MD; John Simpson<sup>1,2</sup>, MD; Kubenai Pushpanajah<sup>1,2</sup>, MD; Reza Razaee<sup>1,2</sup>, MD; Shukoel Qureshi<sup>1</sup>, MD; Turigine Hussain<sup>4,5,6</sup>, PhD

*1. Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, London, United Kingdom; 2. Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; 3. Cardiovascular Pathology Unit, Institute of Biomedical Sciences of Seville, IBS, Virgen del Rocío University Hospital (CSIC) University of Seville, Seville, Spain; 4. Department of Medical Physics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; 5. Department of Cardiology (Oskar Kellermann Hospital), Cardiovascular Center-Frankfurt, Frankfurt, Germany; 6. Department of Pediatrics, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA*

M.N. Velasco Forte and N. Byrne contributed equally to this paper.

This paper also includes supplementary data published online at: <http://www.scitecresearch.com/handle/document/1246/1776144>

### KEYWORDS

- coronary fistulae
- magnetic resonance imaging
- multiplane computed tomography
- non-invasive imaging

### Abstract

**Aims:** Coronary artery fistulae represent one of the most challenging anatomical defects to define accurately. We aimed to investigate the additional benefit conferred by volume rendering of tomographic images and 3D printing for diagnosis and interventional planning.

**Methods and results:** Four cases of coronary fistulae were considered for transcatheter closure. Multidetector computed tomography (three cases) or cardiac magnetic resonance (one case) images were acquired and segmented using Mimics software. Each case was reviewed after incremental consideration of diagnostic resources: two cardiologists reported course and volume-rendered images; device closure was discussed by the interventional cardiology team. All diagnoses and planned management were reviewed after inspection of a 3D model. Using source images alone, both cardiologists correctly described the course and drainage in two out of four cases. Aided by volume rendering, this improved to three out of four cases. Inspection of the 3D printed model prompted the planned interventional approach and device sizing to be altered in two out of four cases. In one out of four cases, the intervention was abandoned after inspection of the 3D printed model.

**Conclusions:** Diagnosis and management of patients with coronary artery fistulae rely on detailed image analyses. 3D models add value when determining the feasibility of, and the approach to intervention in these cases.

\*Corresponding author: University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas Children's Medical Center, 222 JJJ 1895 Medical District Drive, Dallas, TX 75390, USA. E-mail: [mvf@lshtm.ac.uk](mailto:mvf@lshtm.ac.uk)

### Abbreviations

3D	three-dimensional
AV	atrioventricular
CHD	congenital heart disease
CMR	cardiac magnetic resonance
LAA	left atrial appendage
LV	left ventricle
MDCT	multidetector computed tomography
RA	right atrium
RCA	right coronary artery
STL	stereolithography
SVC	superior vena cava
TGE	transoesophageal echocardiography
TTE	transthoracic echocardiography
VR	volume-rendered

### Introduction

Additive manufacturing offers advantages for diagnosis, decision making and treatment planning in anatomically complex congenital heart disease (CHD).

The purpose of this study was to evaluate the incremental contributions of conventional reporting of cardiac magnetic resonance (CMR) and computed tomography (CT) images, three-dimensional (3D) volume rendering, and 3D printed models, to the diagnosis and interventional planning of coronary artery fistulae.

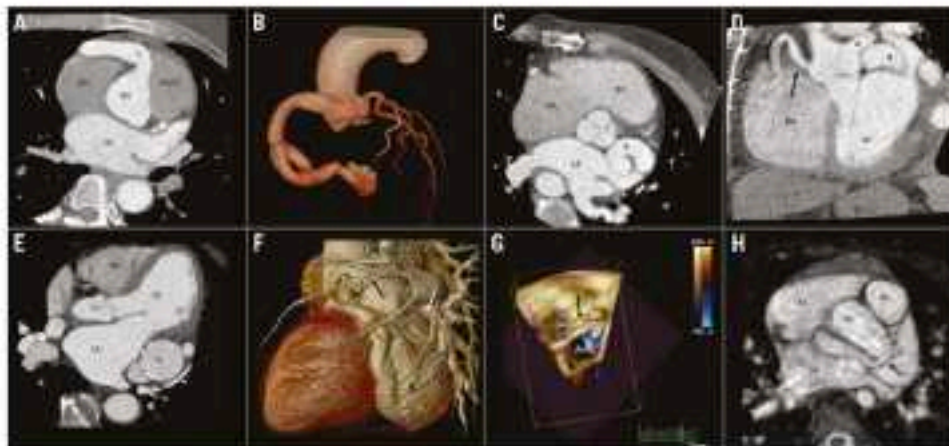
### Materials and methods

Three adults and one child with coronary artery fistulae was referred to our centre for a second opinion to intervention. Relevant anatomy (Figure 1) was segmented from multidetector computed tomography (MDCT) or 3D balanced steady-state free precession (bSSFP) images using Mimics medical software and Materialise 3-matic (version 10.0 & 18.0, respectively; Materialise NV, Leuven, Belgium). Intensity thresholding, cropping and region growing tools were used for segmentation and refined using manual editing (approximate mean segmentation time: three hours). A thickness of 1 mm was introduced outside the surface to yield a hollow model maintaining the image-derived blood pool wall. Generated stereolithography (STL) files were sent to the polyjet printer (Obj550 Connex; Stratasys, Ltd, Eden Prairie, MN, USA), printing in flexible TangoPlus FullCure<sup>®</sup> 930 (Stratasys) for interventional simulation (Figure 2).

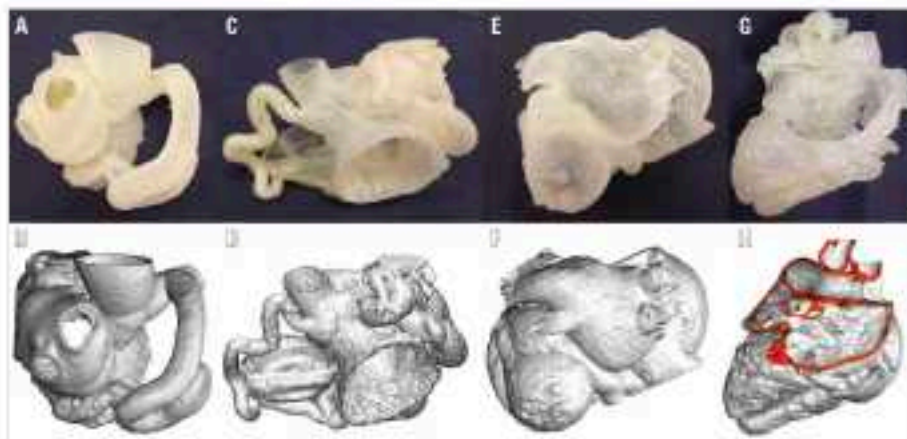
For the paediatric case, due to tearing of the TangoPlus model during simulation, a second model was fabricated in a flexible thermoplastic polyurethane by fused deposition modelling (Witbox printer; BQ, Las Rozas de Madrid, Spain).

### REVIEW OF DIAGNOSTIC INFORMATION

The three sources of diagnostic information (raw images, volume-rendered [VR] images and 3D model) were reviewed incrementally to assess their value.



**Figure 1.** Reformatted images of MDCT and CMR. A) & B) Patient 1. A) RCA origin (\*). B) Volume-rendered image of the fistula. C) & D) Patient 2. Origin and course of the left (\*) and right (arrow) coronary fistulae in modified axial (C) and coronal views (D). E) & F) Patient 3. E) Large aneurysm (a) (\*) and course of the fistula, axial view (superoinferiorly). F) VR image of the fistula showing large aneurysm (a) (\*), axial aneurysm (white arrow) and drainage towards the LA (black arrow). G) & H) Patient 4. G) TTE showing course of the fistula around the aortic root (\*). H) Origin of the fistula (black arrow), coil in white arrow) and drainage (\*) as a modified axial view from 3D-bSSFP.



**Figure 2.** Patient-specific cardiac-vascular image and 3D model for patient 1 (A & B), 2 (C & D), 3 (E & F), 4 (G & H).

Two cardiologists (each having >10 years' experience of CHD imaging) reviewed the data independently, reporting origin, course and drainage of fistula structures and indicating whether they could represent the findings verbally.

Source and VR images were used to determine the best way to proceed regarding interventional decision making at a multi-disciplinary meeting. The 3D model was subsequently shown to re-evaluate the plan.

We assessed the incremental value of each resource by comparing the reporting at each stage and variations in the advice given.

**Results**

**Case 1.** (41-year-old female). Both observers correctly identified a gene right coronary artery (RCA) to left ventricle (LV) fistula (Figure 1A, Figure 1B) from source MDCT data.

**Case 2.** (59-year-old male). From source CT data, both correctly reported a fistula involving both coronary arteries with dilation along their entire, respective lengths and their drainage to the coronary sinus (CS) (Figure 1C, Figure 1D). However, the complexity of the courses precluded verbal communication without the aid of VR reconstruction.

**Case 3.** (67-year-old male). The patient exhibited a fistulous network of the left coronary artery (LCA), with two aneurysms in series draining to the left atrial appendage (LAA) and the CS (Figure 1E, Figure 1F). Both observers reported the origin and CS drainage from source MDCT data. One observer failed to mention the drainage of the second aneurysm to the LAA. This error was corrected when analysing segmentation prepared for 3D printing (Figure 2F).

**Case 4.** (2-year-old boy). The fistula originated from the left main stem and drained into the superior vena cava-right atrium (SVC-RA) junction surrounding the aortic root. CNR, transoesophageal

echocardiography (TOE) and trans thoracic echocardiography (TTE) were performed (Figure 1G, Figure 1H, Moving image 1). Both observers correctly reported from source images, with no incremental benefit from volume rendering or 3D printed models.

**CONTRIBUTION TO DECISION MAKING AND PLANNING**

Interventional cardiologists inspected the 3D model and reconsidered decisions initially made with source and VR images. For those referred for cardiac catheter intervention, simulation of the proposed procedure was performed using the 3D model in the cathlab.

**Case 1.** *In vivo* simulation (Figure 2A) derived from rendered segmentation (Figure 2B) allowed planning of the best landing point for the occlusion device (Moving image 2). During the procedure, selective coronary angiography confirmed anatomy. As planned, closure was achieved with a 16 mm AMPLATZER™ Vascular Plug II (AVP II, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) positioned near the drainage of the fistula to the LV.

**Case 2.** After multidisciplinary discussion, the team endorsed catheter intervention. However, interventional cardiologists only realised the extent of the involvement of both coronary arteries after inspecting the model (Figure 2C) derived from rendered segmentation (Figure 2D). Hence, its review changed the decision, leading to conservative management.

**Case 3.** After reviewing the imaging data, the team decided that the complexity of the anatomy would result in a high-risk procedure. Review of the 3D model (Figure 2E) derived from rendered segmentation (Figure 2F) did not change the decision to advise surgery over transcatheter intervention. Despite this, after discussion with the patient, percutaneous intervention was planned and performed at the referring centre.

During the procedure, the first device (a 16 mm AVP II), aiming to close the connection to the LAA, embolised into the large aneurysm sac. Closure was achieved with a 16 mm VSD Occluder (St. Jude Medical). A 14 mm AVP II was released at the drainage to the CS. A 3–18 mm Endovascular® drug-eluting stent (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was placed in the left circumflex to avoid its occlusion and subsequent ischaemia in relation to the device closing drainage to the LAA.

**Case 4.** The 3D model aided the selection of the approach and device (Figure 2G derived from random segmentation Figure 2H). During simulation, the plug was placed at the SVC-RA junction, closing the final portion of the fistula and its drainage into the atrium. During the intervention, closure was achieved using an 8 mm AVP II plug placed at the mid-point of the fistulous course (Moving image 3). Distal placement of the plug, as planned, failed in the patient due to the delivery sheath displacement back to the RA.

Active reference to models during the intervention in cases 1 and 4 aided spatial orientation throughout the procedure.

## Discussion

Methods for 3D visualization of the cardiac anatomy (such as MDCT and CMR) are vital for patients with complex CHD. We have previously published our experience on the utility of dual-phase whole-heart imaging for coronary visualization in CHD<sup>2</sup>. For the imaging expert, our findings suggest that VR and 3D printing contribute little to diagnosis in cases of simple coronary artery fistula. However, where the anatomy is complicated, VR and 3D models aid the interpretation of these images and facilitate communication of the morphology to the interventional team.

Our study demonstrates the importance of a physical 3D representation of the anatomy in complex cases, particularly when planning the approach and the device for closure. Simulation may ensure that the correct equipment is available and hence reduce procedure times. This is in line with previous reports of interventional planning in CHD<sup>5</sup>.

In keeping with a previous systematic review<sup>4</sup>, we relied on manual editing and semi-automated methods of image segmentation. This resulted in a long processing timeline, inconsistent with routine clinical practice.

## Limitations

In addition to the image segmentation time, there are also limitations of the model simulation. As highlighted by case 4, the 3D printed model could not reliably replicate the mechanical properties of the heart's tissues and did not simulate blood flow.

## Conclusions

Volume rendering of MDCT and CMR images is essential for accurate diagnosis in complex coronary artery fistulae. 3D printed models are helpful for simulation and preprocedural planning. They represent a valuable communication tool, enabling

the imaging specialist to convey their understanding of patient-specific anatomy to the interventional cardiologist.

## Impact on daily practice

Structural disease demands a fully 3D appreciation of anatomy. In this regard, patient-specific 3D printed models can provide a useful adjunct in the care of patients with complex CHD.

## Funding

This work was supported by the National Institute for Health Research Cardiovascular Health Technology Cooperative and Biomedical Research Centre awarded to Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London.

## Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

- Hassain T, Mellini S, Paol SA, Valverde L, Bilika K, Benningsson M, Botnar RM, Simpson J, Greil GE. Coronary artery size and origin imaging in children: a comparative study of MRI and non-thoracic echocardiography. *BMC Med Imaging*. 2015; 15:48.
- Uribe S, Hassain T, Valverde L, Tejos C, Ibarrazaval P, Fava M, Boerbaum P, Botnar RM, Razavi R, Schaeffer T, Greil GE. Congenital heart disease in children: coronary MR angiography during systole and diastole with dual cardiac phase whole-heart imaging. *Radiology*. 2011;260:232–40.
- Valverde L, Gomez G, Coseriu JE, Suarez-Mejias C, Uribe S, Sotelo J, Velasco MN, Santos De Soto J, Hossainpour AR, Gonzalez T. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:1006–12.
- Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde L, Hassain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;3:2048004016645467.

## Supplementary data

**Moving image 1.** 3D echo showing the course of the fistula in case 4.

**Moving image 2.** Rotational angiography of the 3D model after closure device positioning.

**Moving image 3.** Post-release angiography showing AVP II in situ with no residual flow (case 4).

The supplementary data are published online at: <http://www.permissions.com/creativecommons/2.0/uk/nc/164>



## Review Article

Cite this article: Velasco Forte M, Hussain T, Roest A, Gomez D, Jongbloed M, Simpson J, Pashparajah K, Byrne N, and Valverde I (2019) Living the heart in three dimensions: applications of 3D printing in CHD. *Cardiology in the Young*, page 1 of 11. doi:10.1017/S104781119000308

Received: 20 November 2018  
Revised: 7 February 2019  
Accepted: 13 February 2019


## Key words:

CHD; 3D printing; cardiac magnetic resonance

## Author for correspondence:

Mari Nieves Velasco-Forte, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, P04 Lambeth Wing, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Rd, Lambeth, London SE1 7EH, UK.  
Tel: +44 1845 812341.  
E-mail: m.velasco@kcl.ac.uk

## Living the heart in three dimensions: applications of 3D printing in CHD

Mari Nieves Velasco Forte<sup>1,2,5</sup>, Tarique Hussain<sup>4</sup>, Arno Roest<sup>3</sup>, Gorka Gomez<sup>2</sup>, Monique Jongbloed<sup>6</sup>, John Simpson<sup>1,3</sup>, Kuberan Pashparajah<sup>1,4</sup>, Nick Byrne<sup>1</sup> and Israel Valverde<sup>1,2,5</sup> 

<sup>1</sup>Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>Cardiovascular Pathology Unit, Institute of Biomedicine of Seville, IBS, Virgen del Rocío University Hospital/CSIC/University of Seville, Seville, Spain; <sup>3</sup>Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, UT Southwestern Medical Center, 3535 Medical District Drive, Dallas, TX, USA and <sup>5</sup>Department of Pediatric Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

## Abstract

Advances in biomedical engineering have led to three-dimensional (3D)-printed models being used for a broad range of different applications. Teaching medical personnel, communicating with patients and relatives, planning complex heart surgery, or designing new techniques for repair of CHD via cardiac catheterisation are some options available using patient-specific 3D-printed models. The management of CHD can be challenging owing to the wide spectrum of morphological conditions and the differences between patients. Direct visualisation and manipulation of the patients' individual anatomy has opened new horizons in personalised treatment, providing the possibility of performing the whole procedure *in vitro* beforehand, thus anticipating complications and possible outcomes. In this review, we discuss the workflow to implement 3D printing in clinical practice, the imaging modalities used for anatomical segmentation, the applications of this emerging technique in patients with structural heart disease, and its limitations and future directions.

Since 2014, the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology has supported scientific projects in the field of paediatric and congenital cardiology in Europe led by junior members. The aim is to support junior members to develop an international and collaborative research study involving European centres.

In 2015, the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology junior research grant was awarded for the evaluation of 3D-printed models in different scenarios of CHD, such as surgical planning, interventional planning, education of trainees, and communication with patients and parents. In this editorial, we will present the research output supported with this grant and introduce the readers to 3D printing technology, providing an overview of the imaging requirements for generating a 3D model. We will review current scientific evidence on the usefulness of 3D cardiovascular models in congenital and structural heart disease.

The increasing anatomical complexity of the patients undergoing congenital cardiac surgery over time has created the need for new techniques to assess cardiac morphology and structural defects, with multi-detector CT and cardiac MRI being currently part of their routine evaluation. Subsequently, 3D images have become available, with the limitation that although a 3D representation of the anatomy is provided, it is configured within the confines of a two-dimensional screen. The complexity of severe types of CHD precludes the understanding of the disease without the manipulation and direct visualisation of the patient's heart features.

The first medical 3D printing techniques were aimed to plan cranial,<sup>1–4</sup> maxillofacial,<sup>5–6</sup> and orthopaedic surgery.<sup>7–9</sup> Since then, a wide variety of different materials and printing techniques have developed, offering now the possibility of using them in different scenarios, including cardiovascular disease. In this review, we will discuss how to create a patient-specific 3D model and their applications for patients with CHD.

## How to create a 3D-printed model

## Image acquisition

Most 3D models are created from CT or MRI whole-heart datasets. Some minimum requirements are necessary. Each slice must be contiguous to the preceding one, the image should be isotropic, and any data element acquired must relate to every other image data point with a fixed relationship.



Figure 1. Adapted from Velasco Forte et al. 3D balance steady-state precession acquired with image-based navigator for a patient with partial anomalous pulmonary venous connection. Superior vena cava defect is axial (a) and coronal (b) information. Pathway of anomalous pulmonary vein into the RA (white arrow) in coronal view (c). An = aorta, LA = left atrium, LPV = left pulmonary artery, LV = left ventricle, MPA = main pulmonary artery, RA = right atrium, RPA = right pulmonary artery, SVC = superior vena cava.

The preference between one imaging technique and another is based on the experience of the centre, the main structure of interest, and the age of the patient, with a tendency to use MRI in younger population to avoid radiation.<sup>5,6</sup> Although being of significant relevance, the details for sequences acquisition are not always explained in clinical studies.<sup>11–13</sup> ECG-gated 3D balance steady-state precession and contrast-enhanced MRI angiography are the most common reported techniques when MRI is the selected imaging method.<sup>8,9,14–17,18</sup> Image-based navigation for motion correction in 3D balance steady-state precession acquisition has been used for creation of models in complex interventional planning.<sup>19</sup> The sharpness of the borders of the cardiac contours and vessels and the small vessel size achieved with this technique help the operator to perform a detailed segmentation of the patient's anatomy (Fig 1).

In other studies, CT is the imaging technique of choice, and it has been described as being one of the easiest modalities with which to create a model for 3D printing in a recent review.<sup>18</sup> 3D echocardiography has also been utilised when cardiac valves are the target of the segmentation. Promising results have been achieved both in combining 3D echo with CT or as isolated datasets.<sup>20–22</sup> However, a recent study states that CT may be better than echocardiography when the left atrial appendage is the region of interest, to plan device closure in patients with atrial fibrillation.<sup>23</sup>

As this field is still developing, new imaging modalities are emerging as possible options for 3D printing. This is the case of rotational angiography, which allows tomographic slices to be routinely reconstructed with high spatial resolution. A short case series has been recently published, suggesting that this option may spread the opportunity to create 3D models to a larger number of centres.<sup>24</sup>

#### Image segmentation

Once the image is acquired, the data are imported into a segmentation software, where the anatomy of interest is delineated and separated from the surrounding tissues. Several software packages have been reported for this purpose. It is, however, quite common that the name of the software or program used is not mentioned in the study. Our group performed a systematic review on the image segmentation methodology,<sup>25</sup> showing that only 34% of journal publications provided sufficient detail for their methodology to be reproduced. A further 38% mentioned the methods that they had used but did not explain how these had been applied, and the remaining 29% of publications did not provide any description of their method whatsoever.

There are several software packages available either commercially or as open source access platforms.<sup>18,25–29</sup> The segmentation

process is carried out by the use of manual and semi-automatic methods. Brightness thresholding, region growing, and manual editing are the three most frequently used methods.<sup>18,25,30</sup>

Once the segmentation is finished, the stereolithography file (.stl) created is sent to computer-aided design software, where refinement of the anatomy is performed. This process allows the creation of hollow models with smooth surfaces, as well as trimming the end of the vessels or cutting the model to show its inside. The segmentation process using a free-access segmentation tool and computer-aided design methodology are represented in Figure 2.

#### 3D printing techniques and materials

Rapid prototyping technology can be subtractive or additive depending on the printing method used. Regarding subtractive techniques, only milling is applied in the medical field. Fixed deposition modelling, polyjet printing, stereolithography, and selective laser sintering are the most common additive techniques utilised in medicine.<sup>30,31,32</sup>

In fixed deposition modelling, a thermoplastic filament is forced through a heated extrusion nozzle. The filament is melted while moving in vertical and horizontal directions. The layer of material hardens immediately after extrusion; the process is repeated layer by layer until the model is finished. A support material that is later dissolved is printed within the actual model.

Polyjet modelling works in a similar way to an ink-jet printer. During the process, layers of liquid photopolymers are jetted in the predefined shape using computer-aided files. Each layer hardens quickly under ultraviolet light. Multiple layers are incorporated until the model is complete.

Stereolithography builds the models through the polymerisation of a photopolymeric resin. A digitally controlled ultraviolet beam hardens the surface of the resin layer by layer.

Selective laser sintering uses a high-power laser to fuse metal or ceramic powder. It offers highly accurate 3D models, used for functional prototypes or medical implants, but it is also generally higher in cost when compared to other additive manufacturing techniques.

Several materials with different properties have been used to print cardiovascular structures. Initially, hard materials were utilised to show cardiac anatomy and great vessels.<sup>13,33</sup> However, rubber-like models printed in a hollow fashion have become more common for the routine planning of interventions as they provide a more realistic representation of the patient's cardiac anatomy, which is essential to plan any surgical or interventional procedure.<sup>34</sup> Other interesting features of new materials are the spectrum of opacity and transparency and softness.

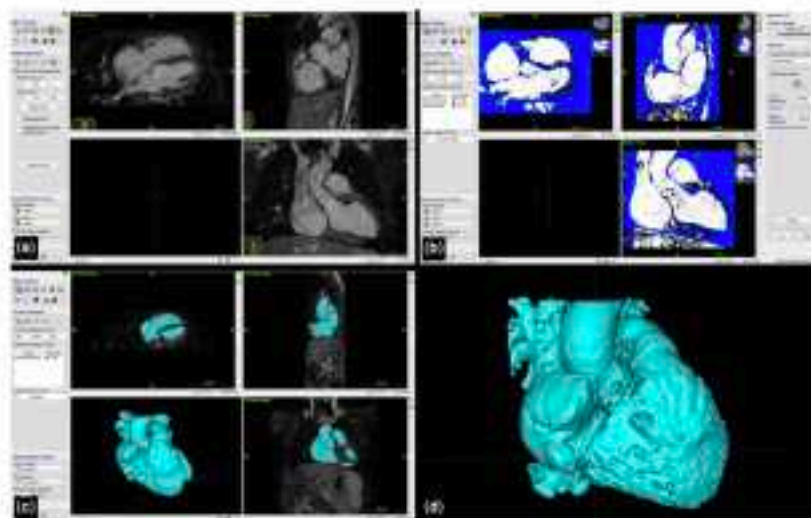


Figure 3. Steps of the segmentation process using an online open-source segmentation tool. (a) Image cropping, (b) Thresholding, (c) Manual editing of the anatomy, (d) 3D representation of the segmentation.

### Applications in CHD

#### Clinical practice

Recent reviews have extensively described the use of 3D printing for procedural planning in a wide range of patients with congenital and structural heart disease.<sup>10,15,16,30,31</sup>

#### • Surgical planning

3D models have proven to be useful when complex anatomy precludes anatomical understanding using 2D images provided by conventional imaging such as echocardiography, CT, and MRI. We recently published a multicentre study involving 19 international centres showing high accuracy of the models, with no significant difference between the model itself and the CT or MRI images used to perform the segmentation; the design methodology is illustrated in Figure 3.<sup>14</sup> In the same study, in 19 of 40 cases, the 3D model changed the management or surgical approach initially concluded by multidisciplinary discussion before having access to the model.

Patients with double-outlet right ventricle, tetralogy of Fallot, pulmonary atresia, and hypoplastic left heart syndrome seem to be the groups that have benefited the most from this emerging technique.<sup>17,18,20–22</sup> In a single-centre study including five patients with double-outlet right ventricle and non-committed ventricular septal defect, the 3D model showed better scoring than conventional imaging, and in three cases, a biventricular repair was successfully carried out.<sup>23</sup> A case report also illustrated the importance of 3D printing in a patient with double-outlet right ventricle, dextrocardia, and supra-tricuspid ring.<sup>24</sup>

Other studies have also demonstrated the relevance of this technique in patients with other cardiac disease, such as complex atrioventricular septal defect, congenitally corrected transposition

of the great arteries, complex total anomalous pulmonary venous connection, multiple ventricular septal defects, crisscross heart, or isomerism.<sup>24,25</sup>

In addition to CHD, rapid prototyping has been utilised for patients with different types of structural heart disease. Simulation of cardiac mysectomy has been performed in patients with severe forms of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.<sup>26,27</sup> Cardiac tumours have also been benefited from this technique and have been utilised to identify structures at risk and to determine appropriate therapeutic option and surgical approaches.<sup>28,29,34</sup>

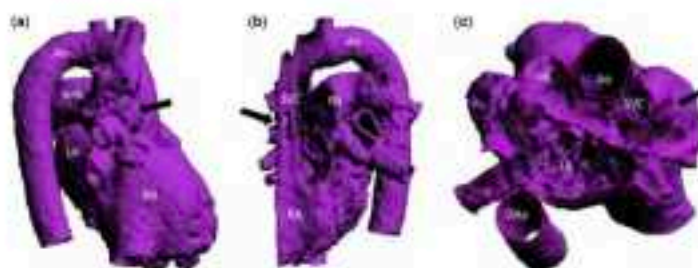
A new procedure has emerged for the treatment of aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome, using 3D-printed models of the aortic root. These are made in thermoplastic by rapid prototyping, manufacturing a personalised support of a macroporous polymer mesh. The support is positioned around the aorta, closely applied from the aortoventricular junction to the proximal aortic arch, allowing preservation of the aortic valve and the patient's coronary arteries.<sup>32–35</sup>

#### • Cardiac catheterisation: interventional planning

Visualisation of patients' anatomy in three dimensions and the opportunity to manipulate it in our own hands have allowed us to understand better the relationships between cardiac structures and have opened new horizons in treatment for patients with CHD. This is the case of patients with aortic arch anomalies<sup>36</sup> or mitral valve disease. High-risk patients in whom open-heart surgery is not a therapeutic option can now benefit from palliative procedures. This is the case of patients receiving a Mitraclip via cardiac catheterisation. Although mimicking the properties of the tissue of the cardiac leaflets appears challenging, some groups have developed models with deformable leaflets. During simulation, patient-specific models helped to plan the best landing

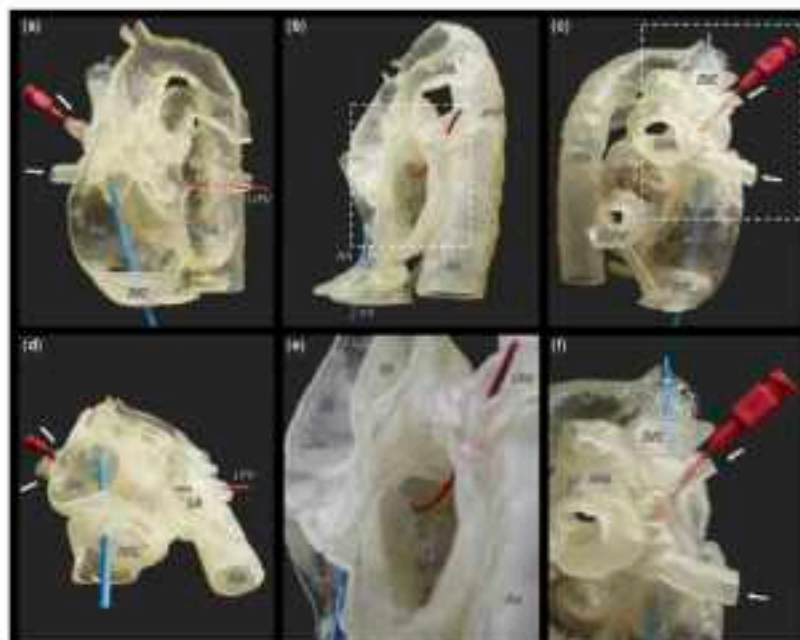


**Figure 2.** International study involving ten participating centers. Sonographic, clinical and imaging data (CT and MR) were collected by participating centres, de-identified and uploaded to a dedicated cloud server. Data was downloaded by a single centre (NH) for centralisation, 3D printing and evaluation of 3D printing measurement accuracy. 3D printed models were sent by urgent delivery post to the referral centre for evaluation, communication with the medical team and parents of the patients and hands-on simulation of the surgery. Participating centres: Hospital Virgen del Rocío (Seville, Spain), Berlin Children's Hospital (London, United Kingdom), Bristol Royal Hospital for Children (Bristol, United Kingdom), Leiden University Medical Centre (Leiden, The Netherlands), Montreal Children's Hospital (Montreal, Canada), Fondazione Policlinico Gabriele Moncalvo (Milan, Italy), Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, Spain), Hospital de Córdoba (Córdoba, Spain), Hospital Hospital de Málaga (Málaga, Spain), American University of Beirut (Beirut, Lebanon). Adapted from Valverde et al.<sup>16</sup>



**Figure 4.** 3D segmentation of the heart of a patient with partial anomalous pulmonary venous connection. The model was printed 1:1 scale, and 2 mm thickness was added using computer-aided design techniques. (a) Lateral view of the heart showing right upper pulmonary vein (RUPV, black arrow) draining into the superior vena cava (SVC). (b) Sagittal cut showing course of the drainage of the RUPV into the SVC (black arrow). (c) Axial reformats showing pathway of the RUPV (black arrow), draining into the SVC and perfusing towards the left atrium (LA).





**Figure 5.** The flexible, translucent models were inserted to conform to the expected relationship of the anomalous pulmonary veins (PVs) (arrows) to the superior vena cava (SVC) and left atrium (LA). Within the model, a balloon-mounted stent catheter was placed in the SVC to right atrium (RA) junction (blue catheter), while a dilator (red) was passed from the anomalous right upper PV to the left upper pulmonary vein (LUPV). The distance from the anomalous PV to the SVC-RA junction was measured using the three-dimensional (3D) model and the cross-sectional images described in the preceding text. This allowed calculation of the length of the stent to close the defect and redirect the flow of the partial anomalous pulmonary venous drainage towards the LA.

point and provided direct visualisation of the morphological result.<sup>28,29</sup>

3D printing has also facilitated the implementation of transcatheter approach in the treatment of the aortic valve.<sup>30</sup> Aortic root 3D models have proven to accurately reproduce the anatomy of patients and aid prediction of paravalvular aortic regurgitation in transcatheter aortic valve replacement.<sup>31</sup>

Our group recently described a novel procedure to treat partial anomalous pulmonary venous connection and sinus venosus defect based on patient-specific models. 3D models helped to demonstrate that stenting the superior vena cava towards the right atrium, occluding the sinus venosus defect, and redirecting the pulmonary venous flow into the left atrium to correct this common defect diagnosed in adulthood are feasible (Figs 4 and 5). This new technique avoids cardiac bypass and allows the patient to be discharged home within 24 hours.<sup>32</sup>

Coronary fistulae have a tendency to show tortuous course and unpredictable places of drainage. We demonstrated that in patients with this condition, 3D models have an impact on decision making within professionals in the medical field and on how to proceed with patients' management, they assist to plan the procedure and to explain patients and relatives the anatomy of their heart (Fig 6).<sup>3</sup>

Patients with tetralogy of Fallot and other forms of right ventricular outflow tract abnormalities tend to need repeated surgical

procedures in life to treat pulmonary stenosis at different levels or valve regurgitation. The use of transcatheter pulmonary valve replacement has slowly gained popularity in this context. However, the density of tuberculations and irregularities, combined with dilatation of the right ventricle of these patients, often make it difficult to perform the percutaneous implantation of the valve, leading to prolonged procedure and radiation times. Several studies have aimed to plan the valve implantation using patient-specific models,<sup>33</sup> based on segmentations from MRI<sup>34</sup> and CT.<sup>35</sup> In these studies, 3D models helped the whole multidisciplinary team to visualise the intervention, try out different strategies, and design individualised solutions for a population with widely differing cardiac anatomies<sup>37</sup> and more accurate selection of patients for percutaneous pulmonary valve implantation than using MRI images alone,<sup>34</sup> as well as better planning of the procedure in the context of complications like right ventricular outflow tract aneurysms.<sup>34</sup>

#### Educative and training

3D printing models have the potential to serve as unique educational tools for healthcare professionals. They have been used across a different range of medical personnel for training purposes.

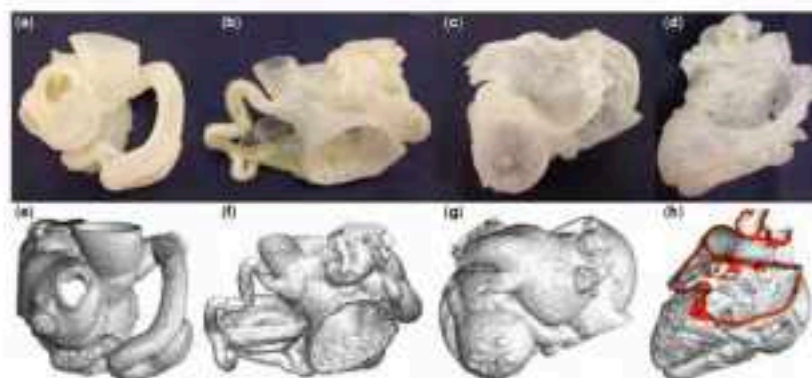


Figure 8. Adapted from Velasco et al. Patient-specific surface-rendered CT scan (upper row) and respective 3D models (lower row) for the four patients included in the study.

Riglino et al discussed the utility of using 3D models to teach nurses through a wide spectrum of CHD.<sup>55</sup> In their study, 100 paediatric and adult cardiac nurses were offered the possibility of handling 3D models of a healthy heart, repaired transposition of the great arteries (arterial switch operation), aortic coarctation, tetralogy of Fallot, pulmonary atresia with intact ventricular septum, and the three stages of palliated hypoplastic left heart syndrome. They concluded that 3D models helped in the appreciation of anatomy; however, implementation of the models by using labels and colours to highlight the lesion of interest may help optimising the 3D models for teaching and training purposes.

Other studies have offered expert input with a more orientated pattern of teaching on topics such as tetralogy of Fallot.<sup>56</sup> Surgical trainees have also benefitted from 3D printing on rubberlike materials. In a study by Yoo et al,<sup>57</sup> 81 surgeons or trainees performed simulated surgical procedures during different hands-on courses. In a similar way, simulations are encouraged for interventional procedures.<sup>58,59</sup> Hands-on seminars have also been proposed as an educational tool using 3D models for paediatric registrars learning on ventricular septal defects.<sup>60</sup> Another study has shown the benefits of its use for vascular rings in this population of trainees.<sup>61</sup>

As illustrated by the above examples, the methodology of the teaching varies among studies. The lack of consistency makes the possibility of comparisons between outcomes between studies challenging. Although results on improvements in knowledge acquisition when comparing 3D models against images alone remain controversial,<sup>55–57,60,61</sup> there is a generally positive and enthusiastic feedback from participants with a higher score in satisfaction when 3D printing is involved.<sup>58</sup>

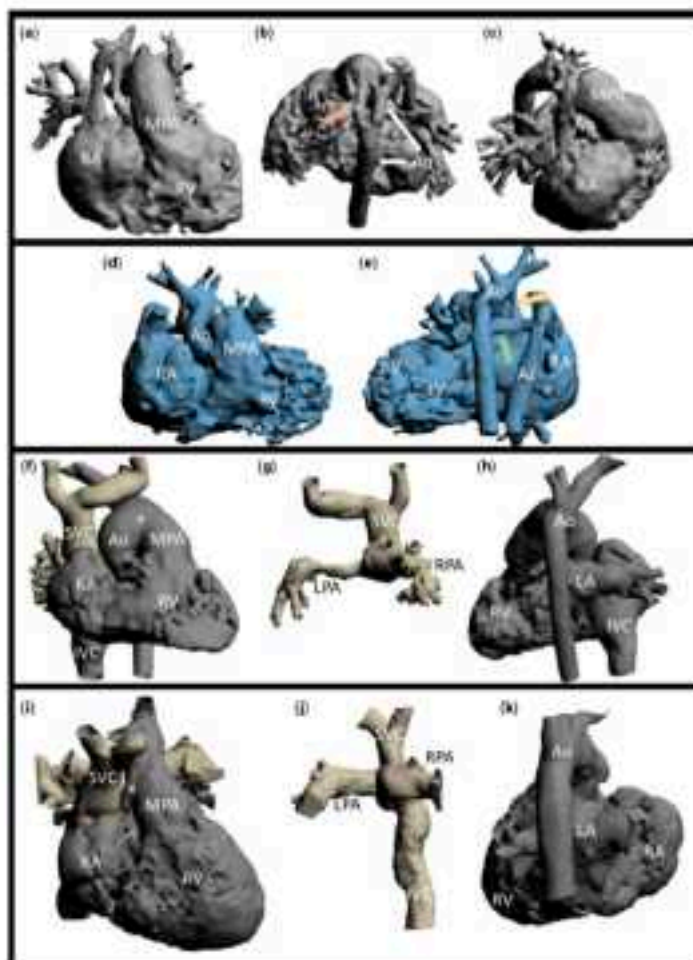
The limited amount of original pathological specimens available for teaching purposes and the increasing number of clinical applications of these models as well the current facility to share digital files make 3D models a desirable alternative to offer direct visualisation of the anatomy to students and medical personnel in training. The creation of a library has previously been suggested in this context. As part of the Junior Association for European Paediatric and Congenital Cardiology grant, an open-source library to share stereolithography files ready to print across all

the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology members has been created. Making 3D images available through online collections can provide hospitals and research centres with free access to a broad spectrum of heart conditions. A wide range of anatomical variants for different spectrums of CHD has been gathered with this purpose, including hypoplastic left heart syndrome and its surgical stages, double-outlet right ventricle, tetralogy of Fallot, and truncus arteriosus (Figs 7–9).<sup>62</sup>

#### Communication with patients and relatives

Although the main area of research in rapid prototyping have been focused on pre-surgical planning and cardiac catheterisation, there is an increasing awareness of their importance in communication with patients. Riglino et al<sup>55</sup> demonstrated that parents find the model useful to understand their child's disease. It was described in their feedback as more user friendly than medical images. Their employment did not significantly increase the duration of the consultation. Interestingly, the blind assessment performed to assess parent's knowledge on the CHD did not improve significantly after the consultation regardless the use of the 3D model; however, their perceived understanding of the disease was rated as higher. A study aiming to assess their impact on patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy also showed high satisfaction rates.<sup>64</sup>

Evaluation of their impact in transition clinic has also been carried out.<sup>65</sup> This study involved 20 adolescents aged 14–18 years with tetralogy of Fallot, transposition of the great arteries, aortic coarctation, pulmonary atresia, aortic valve stenosis, double-outlet right ventricle, and Ebstein's anomaly. Teenagers reported to be impressed by seeing their own heart and the level of detail the models were constructed with. They described the models as interesting, useful, and helpful in understanding their disease, and 30% of the patients referred that the models made them more anxious. An increase in their awareness of the impact of the disease in their life style was also disclosed after the consultation.



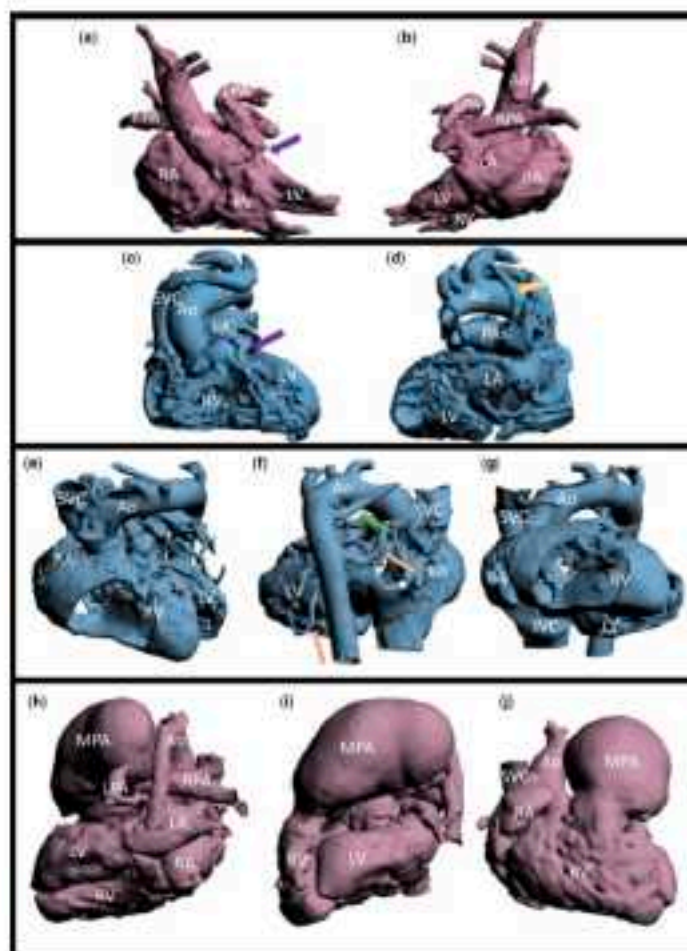
**Figure 7:** Hypertrophic left heart syndrome (HLHS), spectrum of post-operative outcomes. (a, b, c) HLHS s/p hybrid procedure view, anterior, posterior, and lateral view, respectively. Note patent ductus arteriosus (PDA) with stent in situ (pink arrow). (d and e) S/p Norwood stage, anterior and posterior view, respectively. Note Blalock-Taussig (BT) shunt (orange arrow) connecting to pulmonary branches (green arrow). (c, g, i) S/p Glenn procedure. (f) Anterior view, showing full anatomy. (g) Posterior view of Glenn (configuration superior caval vein (SCV) connected to right pulmonary artery (RPA)). (h) Posterior view of cardiac anatomy when removing Glenn connection. (i, j) S/p Fontan completion. (k) Anterior view of the cardiac anatomy. (l) Posterior view of the Fontan connection (SCV and inferior caval vein (ICV) to RPA). (m) Posterior view of cardiac anatomy when removing Fontan connection.

**Limitations and future directions**

Patient-specific 3D-printed models have extensively proven to have a significant effect in clinical decision making and procedure planning in open-heart surgery or cardiac catheterisation, allowing for development of new techniques and approaches in patients with CHD.<sup>17-19,22-24,26,27,32,33,35,36,40-42</sup> Special efforts are currently being made in order to improve the materials that the models

are built with in order to mimic the behaviour of the myocardium, the valve leaflets, and the great vessels' wall as much as possible. Differences in healthy and pathologic cardiac tissue are also to be taken into account. The segmentation process in rapid prototyping is based on their visual characteristics; therefore, advances in imaging methods such as 3D echo are necessary before a more detailed characterisation is achievable. This fact also brings on

Downloaded from <https://www.cambridge.org/core>. King's College London, on 14 Jun 2018 at 00:01:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/S1047971118000708>



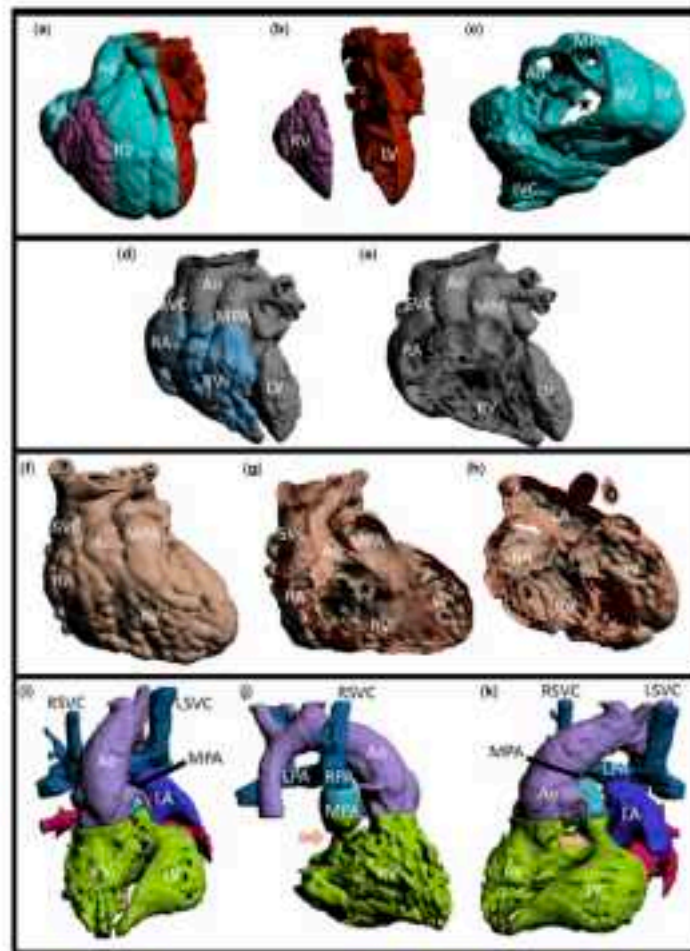
**Figure 8.** Tetralogy of Fallot (TOF): (a) and (b) corrected TOF, Anterior and posterior view, respectively. Note severe RVOTO (right ventricular outflow tract obstruction; purple arrow), (c) and (d) TOF – absent pulmonary valve, Anterior and posterior view, respectively. Note dilation of pulmonary branches and Blalock–Tausig (BT) shunt (yellow arrow) because of the severely stenotic RVOT (purple arrow); (e) and (f) TOF – severe RVOTO, (e) Anterior view, (f) Posterior view. Note stenotic right aortic arch (green arrow) and Major aortic-pulmonary collateral arteries (MAPCA) (pink arrow); (g) Lateral view showing ventricular septal defect (VSD). (h), (i) TOF – severe MR, dilated aorta post-repair with trans-aortic patch. Posterior, lateral, and anterior view, respectively. A = aorta; ICA = inferior caval vein; LA = left atrium; LPA = left pulmonary artery; LV = left ventricle; MPA = main pulmonary artery; RA = right atrium; RPA = right pulmonary artery; RV = right ventricle; SVC = superior caval vein

bood another limitation: the segmentation process is time-consuming and requires familiarity with the software, the use of cross-sectional imaging and a broad understanding on cardiac morphology. The manual editing of the segmentation process allows free creation and deletion of anatomical features, and consequently, expert's return on the methodology is paramount to complete a reliable model.

The limited number of available pathological specimens makes 3D models an attractive option for teaching purposes. However, we

believe that providing expert's input during the teaching session is essential, in the same way that imaging modalities in which MRI or echocardiography are explained during training. The involvement of the lecturer may improve the interaction of the students with the model and the understanding of the anatomy as reported in hands-on seminars.<sup>16,17,28</sup>

In future, automatic segmentation with minimal manual editing may reduce the amount of time invested in the process, therefore decreasing its costs and spreading its use across the world.



**Figure 5.** Double outlet right ventricle (DORV), (a, b, c) atrioventricular septal defect (AVSD) and DORV. (a) Whole heart anatomy. (b) Cut performed in both ventricles to show internal morphology. (c) Coronal cut of the right ventricle. (d) Coronal cut of the left ventricle. (e) Anterior view of the heart after removal of the ventricular cuts. (f) Lateral view after removal of ventricular cuts. Note AVSD (star) and aorta and main pulmonary artery (MPA) arising from the right ventricle (RV). (g) and (h) DORV – atrioventricular septal defect (AVSD). (g) Anterior view of whole heart anatomy. Note cut performed in 3D model to show the internal structures and its relationships. (h) Anterior view after removal of previous cut structures, showing aorta and MPA arising from the RV and aorta arising from the LV. (i, j, k) DORV – non-coronary AVSD. (j) Axial cut of the model showing AVSD (star) at the level of the atrioventricular valves. (j, k) DORV – severe subpulmonary stenosis (j) bilateral (k) left cardiac structure has been segmented in a different colour (light blue: MPA, navy blue: LA, pink: RA, green: ventricles, purple: aorta, tan/olive: pulmonary arteries post bilateral (k) stenosis). (l) Anterior view showing all cardiac structures, note AVSD (star) and MPA (black arrow) posterior to aorta. (i) Right lateral view showing relationship of the great vessels and the severe subpulmonary stenosis (orange arrow). Note LA and RA have been removed. (j) Left lateral view showing all cardiac structures. Note severe AVSD (orange arrow). Abb: aorta; BC = inferior caval vein; LA = left atrium; LPA = left pulmonary artery; LV = left ventricle; RA = right atrium; RPA = right pulmonary artery; SVC = superior caval vein.

Visualization of the anatomy in 3D will become routine practice before cardiac surgery, allowing for better planning of the procedure and selection of candidates for novel, less invasive techniques.

**Acknowledgements.** We would like to thank the Pediatric Cardiology Unit in the Evelina London Children's Hospital for their collaboration in this paper.

**Author ORCID.** Inad Yáñez [ORCID: 0000-0001-5651-8900](https://orcid.org/0000-0001-5651-8900)

**Financial Support:** MNY was awarded the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology junior research grant in 2015 to support the 3D printing scientific project in the field of paediatric and congenital cardiology in Europe.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Ethical Statement:** The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the Health Research Authority (REC reference: 16/LO/1483).

## References

- Hetsler E, Fischer FS, Bokros S, et al. Custom-made cast fixation (orthop) produced with CAD/CAM for the reconstruction of cranial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:534–538.
- Seder HE, Haas PT, Zalkofsky CP, et al. The value of stereolithographic models for preoperative diagnosis of craniofacial deformities and planning of surgical corrections. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:327–333.
- Park GC, Whelan JB, Clark WD. Correction of congenital ear/eye using stereolithography for surgical planning. *Plast Reconstr Surg* 2002;105:1444–1447.
- Chang DS, Frazier TH, Patrick CM, Jr, Miller MJ. The accuracy of stereolithography in planning craniofacial bone replacement. *J Craniofac Surg* 2003;14:164–170.
- D'Urso PS, Barber TM, Barwaker WL, et al. Stereolithographic biomodeling in cranio-maxillofacial surgery: a prospective trial. *J Craniofacial Surg* 1999;11:30–37.
- Winder J, Rabb H. Medical rapid prototyping technologies: state of the art and current limitations for application in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1006–1013.
- Mazari S, Leopold SS, Karanich D, Short S, Pan HA. CT-generated 3-dimensional models for complex aortic reconstruction. *J Arthroplasty* 2000;15:644–655. doi: 10.1054/arth.2000.6626.
- Mann RL, Rabb H, Barak R, Jastor RA. The use of a reconstructed three-dimensional aortic model from CT to aid the surgical management of a total aortic archopathy: a case study. *Med Surg Phys* 2000;23:523–526.
- Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde Peter I, et al. 3D printed models in patients with coronary artery fistulae: anatomical assessment and interventional planning. *Eurointervention* 2017;13:e1080–e1085. doi: 10.4244/e13-13-06807.
- Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde I, et al. Intraoperative correction of sinus venosus atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous drainage: procedural planning using 3D printed models. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:273–278. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.013.
- Sodian R, Weber S, Muckert M, et al. Stereolithographic models for surgical planning in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1854–1857. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.004.
- Sodian R, Schramm D, Schmitt C, et al. 3-dimensional printing of models to create custom-made devices for coil embolization of an anastomotic leak after aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg* 2008;88:974–978. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.014.
- Schramm D, Haselbeil S, Hagl C, Sodan R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;47:1044–1052. doi: 10.1093/ejcts/ezs195.
- Gird CP, Wolf J, Kautzner A, et al. Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging. *Clin Res Cardiol* 2007;96:176–183. doi: 10.1007/s00332-007-0482-5.
- Moel-Lank S, Hebler M, Kohler T, et al. Physical models aiding in complex congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:275–277. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.003.
- Valverde I, Gomez G, Caseris IF, et al. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:1806–1812. doi: 10.1002/ccd.23838.
- Valverde I, Gomez G, Gonzalez A, et al. Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in NBH-like procedure. *Cardiol Young* 2015;25:699–704. doi: 10.1017/S1047951114000742.
- Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hasebe S. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. *BSM Cardiovasc Dis* 2016;5:2048064016645467. doi: 10.1177/2048064016645467.
- Ohtsui IM, Ibrahim NS, Hasebe S, et al. 3D printing from cardiovascular CT: a practical guide and review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:307–326. doi: 10.2195/cdt.2017.01.12.
- Valverde I, Papan DS, Jose Grande-Alm E, Little SB. 3D printed modeling of the mitral valve for catheter-based structural interventions. *Ann Biomed Eng* 2017;45:508–519. doi: 10.1007/s10439-016-1678-3.
- Scalzo AR, Nguyen AV, Hsu A, et al. Comparison of 3D echocardiogram-derived 3D printed valve models to modelled models for simulated repair of pediatric atrioventricular valves. *Pediatr Cardiol* 2016;37:538–547. doi: 10.1007/s00246-017-1785-4.
- Gonndl J, Petráš T, Szondi EP, et al. Integration of computed tomography and three-dimensional echocardiography for hybrid three-dimensional printing in congenital heart disease. *J Digit Imaging* 2016;29:665–669. doi: 10.1007/s12229-016-9479-8.
- Ohtsui I, Hasebe S, Morita DL, et al. CT-based 3D printing is superior to transoesophageal echocardiography for pre-procedure planning in left atrial appendage device closure. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:821–831. doi: 10.1007/s10554-017-1189-6.
- Parrini M, Dodier J, Thangaraju V, et al. Feasibility and validity of printing 3D heart models from rotational angiography. *Pediatr Cardiol* 2016;37:455–458. doi: 10.1007/s00246-017-1799-y.
- Castro-Alto A, Valverde I, Kany S. Three-dimensional printed models in congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;23:137–144. doi: 10.1007/s10254-016-0983-2.
- Gustropoulos AA, Mitsoukas D, You SJ, et al. Applications of 3D printing in cardiovascular devices. *Nat Rev Cardiol* 2016;12:701–710. doi: 10.1038/nrcardio.2016.170.
- Gustropoulos AA, Stegeman ML, George E, et al. Cardiothoracic applications of 3-dimensional printing. *J Thorac Imaging* 2016;31:251–272. doi: 10.1097/ITL.0000000000000217.
- Saavedra-Majias C, Gomez-Crista G, Valverde I, Parra-Calderrero C, Gomez-Crista T. New technologies applied to surgical procedures: virtual reality and rapid prototyping. *Insid Health Technol Inform* 2015;216: 669–671.
- Valverde I, Masadighi B, Mita BK, Little SB. Cardiac 3D printing and its future directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:171–184. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.001.
- Valverde I. Three-dimensional printed cardiac models: applications in the field of medical education, cardiovascular surgery, and structural heart interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70: 242–249. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.012.
- Kim MS, Hanagun AB, Carroll JD. Use of rapid prototyping in the care of patients with structural heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:210–216. doi: 10.1186/1547-1226-11-001.
- Kim MS, Hanagun AB, Wink G, Quinlan ES, Carroll JD. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. *Circulation* 2008;117:2388–2394. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749877.
- Ngan EM, Rebecka IM, Ross DB, et al. The rapid prototyping of anatomic models in pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:364–369. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.02.047.
- Valverde I, Gomez-Crista G, Hasebe S, et al. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an interventional medicine study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52:1139–1148. doi: 10.1093/ejcts/ezw128.
- Kinsky L, Trifun M, Ba NK, Taku H. Three-dimensional printed prototypes refine the anatomy of post-modified Norwood-L complex aortic arch obstruction and allow pre-surgical simulation of the repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:236–240. doi: 10.1093/icvts/ivw120.
- Suzutani I, Taniguchi M, Harada K, Fukuzawa M, Yagham T. Simulative operation on congenital heart disease using rubber-like urethane stereolithographic biomodels based on 3D datasets of multibeam computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:302–306. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.07.046.
- Bonattiangeli E, Rindler S, Wolf I, et al. The practical clinical value of three-dimensional models of complex congenitally malformed hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;136:571–580. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.011.

38. Corleir S, Harati A, Chokhadas M, et al. Clinical application and multidisciplinary assessment of three-dimensional printing in double-outlet right ventricle with restrictive ventricular septal defect. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;7:344-350. doi: 10.1177/215013511559645604.
39. Farooqi KM, Nielsen IC, Uppu SC, et al. Use of 3-dimensional printing to demonstrate complex intracardiac relationships in double-outlet right ventricle for surgical planning. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e008041. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003043.
40. Hirayama JL, Burke TM, Scola SP, et al. Scan, plan, print, practice, perform: development and use of a patient-specific 3-dimensional printed model in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:132-140. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.007.
41. Yang DH, Kang JW, Kim N, et al. Myocardial 3-dimensional printing for septal myectomy guidance in a patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2015;132:908-911. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015842.
42. Son KH, Kim KW, Ahn CB, et al. Surgical planning by 3D printing for primary cardiac Subarachnoid cyst. *Yonsei Med J* 2015;56:1735-1737. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1735.
43. Schrems D, Geleber N, Sodhan R. Three-dimensional printing of models for surgical planning in patients with primary cardiac tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;140:1407-1408. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.036.
44. Jacobs S, Grassl R, Mohr FW, Falk V. 3D-imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery: a preliminary study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:6-9. doi: 10.1016/j.icvts.2007.10.004.
45. Golewerth T, Lamperth M, Mohr FW, et al. The Tailor of Göttingen: a jacket for the Marfan's aorta. *Lancet* 2004;364:1242. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17308-X.
46. Pepper L, Golewerth T, Ufey M, et al. Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for five test patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:340-345. doi: 10.1016/j.icvts.2009.12.019.
47. Tronzo T, Tallrothberg B, Golewerth T, et al. Personalised external aortic root support (PEAR5) in Marfan syndrome: analysis of 1-9 year outcomes by intention to treat in a cohort of the first 30 consecutive patients to receive a novel tissue and valve-conserving procedure, compared with the published results of aortic root replacement. *Heart* 2014;100:969-975. doi: 10.1136/heartjnl-2015-304913.
48. Liße SH, Vukovic M, Avenatti S, Barochaudani M, Burke CM. 3D printed modeling for patient-specific aortic valve intervention: repair with a clip and a plug. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:975-975. doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.027.
49. Fgalla HR, Webb JG, Luceri A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:2226-2259. doi: 10.1093/eurheartj/ehw133.
50. Ripley B, Koff T, Chaturvedi MK, et al. 3D printing based on cardiac CT enables anatomic visualization prior to transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:28-36. doi: 10.1016/j.jcct.2015.12.004.
51. Valverde J, Sarago J, Prieto R, Zamarruga JL. Three-dimensional printing *in vitro* simulation of percutaneous pulmonary valve implantation in large right ventricular outflow tract. *Dis Heart J* 2017;10:1281-1281. doi: 10.1089/dxheart.2017.0146.
52. Schrems S, Migliorini F, Coiro L, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data. *Radiology* 2007;242:480-487. doi: 10.1148/radiol.2422031894.
53. Phillips AB, Verin A, Shah A, et al. Development of a novel hybrid strategy for transcatheter pulmonary valve placement in patients following transcatheter patch repair of tetralogy of Fallot. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:400-410. doi: 10.1002/ccd.23113.
54. Inangi S, Velasco Ferte M, Byrne N, et al. Complex percutaneous pulmonary versus P valve implantation with simultaneous device closure of KVOT aneurysm: The use of 3D modelling to perform mock intervention trial in planning. *CSI Franklin* 2018.
55. Biglino G, Capelli C, Konradou D, et al. Use of 3D models of congenital heart disease as an education tool for cardiac nurses. *Congenit Heart Dis* 2017;12:113-118. doi: 10.1111/chd.12414.
56. Lake YS, Hanchahal AS, Kriger A, O'Brien LJ. Impact of 3D models of tetralogy of Fallot for medical education: impact on learning congenital heart disease. *BMC Med Educ* 2017;17:34. doi: 10.1186/s12893-017-0899-0.
57. Yeo M, Spay T, Austin EH, 3rd, Yoo TJ, van Arsdoll GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1530-1546. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.054.
58. Gross SR, Klein AJ, Pancholy S, et al. The current state of medical simulation in interventional cardiology: a clinical document from the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention's (SCAI) Simulation Committee. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;63:37-46. doi: 10.1002/ccd.25048.
59. Gopal DV, Boshen JA, Kinsel DC, et al. Simulation devices in interventional radiology: validation pending. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:215-216. doi: 10.1097/VLI.0b013e3180097400.10245.1A.
60. Costello JP, O'Brien JJ, Shi L, et al. Incorporating three-dimensional printing into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for resident physicians. *Congenit Heart Dis* 2015; 10:185-190. doi: 10.1111/chd.12238.
61. Jones TW, Sackler MD. Use of 3D models of vascular rings and slings to improve resident education. *Congenit Heart Dis* 2017;12:678-682. doi: 10.1111/chd.12486.
62. Velasco Ferte M. 3D printing for teaching clinicians: summary AEPIC junior Grant 2015. In: 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPIC), Lyon, Cardiology in the Young 2017.
63. Biglino G, Capelli C, Warr I, et al. 3D-manufactured patient-specific models of congenital heart defects for communication in clinical practice: feasibility and acceptability. *BMJ Open* 2015;9:e007365. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007165.
64. Gao HC, Wang Y, Dai L, Ben CW, Li JH, Li YQ. Application of 3D printing in the surgical planning of hypertrophic obstructive cardiomyopathy and physician-patient communication: a preliminary study. *J Thorac Dis* 2018;09:867-873. doi: 10.21037/jtd.2018.06.55.
65. Biglino G, Konradou D, Gasparini M, et al. Printing the air of patient-specific cardiac models as a novel tool to facilitate communication during clinical consultations. *Polmer Cardiol* 2017;38:615-618. doi: 10.1007/s00046-017-1596-8.

## Referencias

1. Toshio Nakanishi RRM, H.Scott Baldwin, Bradley B. Keller, Deepak Srivastava, Hiroyuki Yamagishi. Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease 2016.
2. Nora JJ, Dodd PF, McNamara DG, Hattwick MA, Leachman RD, Cooley DA. Risk to offspring of parents with congenital heart defects. *JAMA*. 1969;209(13):2052-3.
3. Wang X, Li P, Chen S, Xi L, Guo Y, Guo A, et al. Influence of genes and the environment in familial congenital heart defects. *Mol Med Rep*. 2014;9(2):695-700.
4. Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013;128(11):1182-8.
5. Dina C, Bouatia-Naji N, Tucker N, Delling FN, Toomer K, Durst R, et al. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nat Genet*. 2015;47(10):1206-11.
6. Durst R, Sauls K, Peal DS, deVlaming A, Toomer K, Leyne M, et al. Mutations in *DCHS1* cause mitral valve prolapse. *Nature*. 2015;525(7567):109-13.
7. 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.
8. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in *ZIC3*. *Nat Genet*. 1997;17(3):305-8.
9. Shieh JT, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1236-41.
10. Gelb BD, Chung WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(7):a013953.
11. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):923-40.
12. Bouma BJ, Mulder BJ. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):908-22.
13. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254-63.
14. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics*. 2015;136(4):e864-70.
15. Srinathan SK, Bonser RS, Sethia B, Thorne SA, Brawn WJ, Barron DJ. Changing practice of cardiac surgery in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2005;91(2):207-12.
16. Berdat PA, Immer F, Pfammatter JP, Carrel T. Reoperations in adults with congenital heart disease: analysis of early outcome. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):239-45.
17. Padalino MA, Spegiorin S, Rizzoli G, Crupi G, Vida VL, Bernabei M, et al. Midterm results of surgical intervention for congenital heart disease in adults: an Italian multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(1):106-13, 13 e1-9.
18. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-72.
19. van der Bom T, Mulder BJ, Meijboom FJ, van Dijk AP, Pieper PG, Vliegen HW, et al. Contemporary survival of adults with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(24):1989-95.



20. Vida VL, Berggren H, Brawn WJ, Daenen W, Di Carlo D, Di Donato R, et al. Risk of surgery for congenital heart disease in the adult: a multicentered European study. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(1):161-8.
21. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010;31(10):1220-9.
22. Zomer AC, Ionescu-Ittu R, Vaartjes I, Pilote L, Mackie AS, Therrien J, et al. Sex differences in hospital mortality in adults with congenital heart disease: the impact of reproductive health. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):58-67.
23. Kuijpers JM, Mulder BJ, Bouma BJ. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J.* 2015;23(4):205-11.
24. Kuijpers JM, van der Bom T, van Riel AC, Meijboom FJ, van Dijk AP, Pieper PG, et al. Secundum atrial septal defect is associated with reduced survival in adult men. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2079-86.
25. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Diller GP, Rosendahl U, Belitsis G, et al. Outcome of cardiac surgery in patients with congenital heart disease in England between 1997 and 2015. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178963.
26. Sluman MA, Zomer AC, Vaartjes I, Bouma BJ, Mulder BJ. Congenital heart disease may hurt men more than women in job participation. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):230-2.
27. Wu CW, Wu R, Shi RY, An DA, Chen BH, Jiang M, et al. Histogram Analysis of Native T1 Mapping and Its Relationship to Left Ventricular Late Gadolinium Enhancement, Hypertrophy, and Segmental Myocardial Mechanics in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(3):668-77.
28. Garcia-Fernandez MA. Evolución de la imagen cardiaca a través de las publicaciones científicas en revistas médicas: un largo y fecundo camino. *Revista Española de Cardiología.* 2014;67(11):920-4.
29. Jone PN, Schowengerdt KO, Jr. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(3):709-15, Table of Contents.
30. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):798-803.
31. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(2):127-33.
32. Kuo BT, Whitbeck MG, Gurley JC, Smith MD. Double atrial septal defect: diagnosis and closure guidance with 3D transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2011;28(6):E115-7.
33. Chenier MT, E.M.; Kapadia, S.M.; Krishnaswamy, A. Multimodality imaging in the cardiac catheterization laboratory: a new era in sight. *Interventional Cardiology.* 2013;5(3).
34. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:51.
35. Edwards RM, Reddy GP, Kicska G. The functional single ventricle: how imaging guides treatment. *Clin Imaging.* 2016;40(6):1146-55.
36. Chan FP, Hanneman K. Computed tomography and magnetic resonance imaging in neonates with congenital cardiovascular disease. *Semin Ultrasound CT MR.* 2015;36(2):146-60.

37. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, et al. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):281-97.
38. Meng H, Grosse-Wortmann L. Gadolinium in pediatric cardiovascular magnetic resonance: what we know and how we practice. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:56.
39. Goyen M, Laub G, Ladd ME, Debatin JF, Barkhausen J, Truemmler KH, et al. Dynamic 3D MR angiography of the pulmonary arteries in under four seconds. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(3):372-7.
40. Geva T, Greil GF, Marshall AC, Landzberg M, Powell AJ. Gadolinium-enhanced 3-dimensional magnetic resonance angiography of pulmonary blood supply in patients with complex pulmonary stenosis or atresia: comparison with x-ray angiography. *Circulation*. 2002;106(4):473-8.
41. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31(7):794-805.
42. Ntsinjana HN, Hughes ML, Taylor AM. The role of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:51.
43. Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical Practice Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease 2020. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4153-4.
44. Schicchi N, Secinaro A, Muscogiuri G, Ciliberti P, Leonardi B, Santangelo T, et al. Multicenter review: role of cardiovascular magnetic resonance in diagnostic evaluation, pre-procedural planning and follow-up for patients with congenital heart disease. *Radiol Med*. 2016;121(5):342-51.
45. Jalanko M, Vaananen H, Tarkiainen M, Sipola P, Jaaskelainen P, Lauerma K, et al. Fibrosis and wall thickness affect ventricular repolarization dynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(6):e12582.
46. Taylor AM. Cardiac imaging: MR or CT? Which to use when. *Pediatr Radiol*. 2008;38 Suppl 3:S433-8.
47. Bret-Zurita M, Cuesta E, Carton A, Diez J, Aroca A, Oliver JM, et al. Usefulness of 64-detector computed tomography in the diagnosis and management of patients with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(11):898-905.
48. Lee T, Tsai IC, Fu YC, Jan SL, Wang CC, Chang Y, et al. Using multidetector-row CT in neonates with complex congenital heart disease to replace diagnostic cardiac catheterization for anatomical investigation: initial experiences in technical and clinical feasibility. *Pediatr Radiol*. 2006;36(12):1273-82.
49. Fang W, Zhao L, Xiong CM, Ni XH, He ZX, He JG, et al. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ*. 2012;2(3):365-72.
50. Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, Cuellar-Calabria H, Ferreira-Gonzalez I, Gonzalez-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-26.
51. Grani C, Benz DC, Possner M, Clerc OF, Mikulicic F, Vontobel J, et al. Fused cardiac hybrid imaging with coronary computed tomography angiography and positron

- emission tomography in patients with complex coronary artery anomalies. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(1):49-57.
52. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):371-8.
53. Nassif M, Abdelghani M, Bouma BJ, Straver B, Blom NA, Koch KT, et al. Historical developments of atrial septal defect closure devices: what we learn from the past. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(6):555-68.
54. Bishnoi RN, Coulson JD, Ringel RE. Recent advances in interventional pediatric cardiology. *Adv Pediatr.* 2013;60(1):187-200.
55. Qureshi SA, Tynan M. Catheter closure of coronary artery fistulas. *J Interv Cardiol.* 2001;14(3):299-307.
56. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1189-95.
57. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation.* 2008;117(15):1964-72.
58. Lynch W, Boekholdt SM, Hazekamp MG, de Winter RJ, Koolbergen DR. Hybrid branch pulmonary artery stent placement in adults with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(4):499-503.
59. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):50-60.
60. Toh S, Ang J, George JJ, Jayawardena O, Mahbub S, Harky A. Outcomes in techniques of valve sparing aortic root replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2021;36(1):178-87.
61. Volguina IV, Miller DC, LeMaire SA, Palmero LC, Wang XL, Connolly HM, et al. Valve-sparing and valve-replacing techniques for aortic root replacement in patients with Marfan syndrome: Analysis of early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(5):1124-32.
62. Treasure T, Takkenberg JJ, Goleworthy T, Rega F, Petrou M, Rosendahl U, et al. Personalised external aortic root support (PEARS) in Marfan syndrome: analysis of 1-9 year outcomes by intention-to-treat in a cohort of the first 30 consecutive patients to receive a novel tissue and valve-conserving procedure, compared with the published results of aortic root replacement. *Heart.* 2014;100(12):969-75.
63. Matsuo K, Kabasawa M, Asano S, Tateno S, Kawasoe Y, Okajima Y, et al. Surgical treatment for adult congenital heart disease: consideration for indications and procedures. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(2):57-64.
64. Anwar S, Singh GK, Varughese J, Nguyen H, Billadello JJ, Sheybani EF, et al. 3D Printing in Complex Congenital Heart Disease: Across a Spectrum of Age, Pathology, and Imaging Techniques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8):953-6.
65. Bruckheimer E, Rotschild C. Holography for imaging in structural heart disease. *EuroIntervention.* 2016;12 Suppl X:X81-X4.
66. Bruckheimer E, Rotschild C, Dagan T, Amir G, Kaufman A, Gelman S, et al. Computer-generated real-time digital holography: first time use in clinical medical imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(8):845-9.
67. Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde Perez I, Bell A, Gomez-Ciriza G, Krasemann T, et al. 3D printed models in patients with coronary artery fistulae: anatomical assessment and interventional planning. *EuroIntervention.* 2017;13(9):e1080-e3.

68. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(6):1044-52.
69. Sodian R, Weber S, Markert M, Rassouljian D, Kaczmarek I, Lueth TC, et al. Stereolithographic models for surgical planning in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5):1854-7.
70. Sodian R, Schmauss D, Schmitz C, Bigdeli A, Haeberle S, Schmoeckel M, et al. 3-dimensional printing of models to create custom-made devices for coil embolization of an anastomotic leak after aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):974-8.
71. Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016645467.
72. Velasco Forte MN, Hussain T, Roest A, Gomez G, Jongbloed M, Simpson J, et al. Living the heart in three dimensions: applications of 3D printing in CHD - ERRATUM. *Cardiol Young.* 2019;29(12):1570.
73. Greil GF, Wolf I, Kuettner A, Fenchel M, Miller S, Martirosian P, et al. Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(3):176-85.
74. Mottl-Link S, Hubler M, Kuhne T, Rietdorf U, Krueger JJ, Schnackenburg B, et al. Physical models aiding in complex congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):273-7.
75. Valverde I, Gomez G, Coserria JF, Suarez-Mejias C, Uribe S, Sotelo J, et al. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(6):1006-12.
76. Otton JM, Birbara NS, Hussain T, Greil G, Foley TA, Pather N. 3D printing from cardiovascular CT: a practical guide and review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):507-26.
77. Vukicevic M, Puperi DS, Jane Grande-Allen K, Little SH. 3D Printed Modeling of the Mitral Valve for Catheter-Based Structural Interventions. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(2):508-19.
78. Scanlan AB, Nguyen AV, Ilina A, Lasso A, Cripe L, Jegatheeswaran A, et al. Comparison of 3D Echocardiogram-Derived 3D Printed Valve Models to Molded Models for Simulated Repair of Pediatric Atrioventricular Valves. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(3):538-47.
79. Gosnell J, Pietila T, Samuel BP, Kurup HK, Haw MP, Vettukattil JJ. Integration of Computed Tomography and Three-Dimensional Echocardiography for Hybrid Three-Dimensional Printing in Congenital Heart Disease. *J Digit Imaging.* 2016;29(6):665-9.
80. Obasare E, Mainigi SK, Morris DL, Slipczuk L, Goykhman I, Friend E, et al. CT based 3D printing is superior to transesophageal echocardiography for pre-procedure planning in left atrial appendage device closure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):821-31.
81. Parimi M, Buelter J, Thanugundla V, Condoor S, Parkar N, Danon S, et al. Feasibility and Validity of Printing 3D Heart Models from Rotational Angiography. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(4):653-8.
82. Cantinotti M, Valverde I, Kutty S. Three-dimensional printed models in congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(1):137-44.
83. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo SJ, Liu PP, Chatzizisis YS, Rybicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(12):701-18.

84. Giannopoulos AA, Steigner ML, George E, Barile M, Hunsaker AR, Rybicki FJ, et al. Cardiothoracic Applications of 3-dimensional Printing. *J Thorac Imaging*. 2016;31(5):253-72.
85. Suarez-Mejias C, Gomez-Ciriza G, Valverde I, Parra Calderon C, Gomez-Cia T. New technologies applied to surgical processes: Virtual Reality and rapid prototyping. *Stud Health Technol Inform*. 2015;210:669-71.
86. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):171-84.
87. Valverde I. Three-dimensional Printed Cardiac Models: Applications in the Field of Medical Education, Cardiovascular Surgery, and Structural Heart Interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(4):282-91.
88. Kim MS, Hansgen AR, Wink O, Quaiife RA, Carroll JD. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. *Circulation*. 2008;117(18):2388-94.
89. Ngan EM, Rebeyka IM, Ross DB, Hirji M, Wolfaardt JF, Seelaus R, et al. The rapid prototyping of anatomic models in pulmonary atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(2):264-9.
90. Valverde I, Gomez-Ciriza G, Hussain T, Suarez-Mejias C, Velasco-Forte MN, Byrne N, et al. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1139-48.
91. Velasco Forte MN, Nassar M, Byrne N, Silva Vieira M, Perez IV, Ruijsink B, et al. Morphological three-dimensional analysis of papillary muscles in borderline left ventricles. *Cardiol Young*. 2017;27(7):1369-76.
92. Velasco Forte MN, Valverde I, Prabhu N, Correia T, Narayan SA, Bell A, et al. Visualization of coronary arteries in paediatric patients using whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of image-navigation and the standard approach for respiratory motion compensation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):13.
93. Hussain T, Lossnitzer D, Bellsham-Revell H, Valverde I, Beerbaum P, Razavi R, et al. Three-dimensional dual-phase whole-heart MR imaging: clinical implications for congenital heart disease. *Radiology*. 2012;263(2):547-54.
94. Heathfield E, Hussain T, Qureshi S, Valverde I, Witter T, Douiri A, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in congenital heart disease as an alternative to diagnostic invasive cardiac catheterization: a single center experience. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(4):322-7.
95. Grosse-Wortmann L, Yun TJ, Al-Radi O, Kim S, Nii M, Lee KJ, et al. Borderline hypoplasia of the left ventricle in neonates: insights for decision-making from functional assessment with magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(6):1429-36.
96. Minich LL, Tani LY, Hawkins JA, Shaddy RE. Possibility of postnatal left ventricular growth in selected infants with non-apex-forming left ventricles. *Am Heart J*. 1997;133(5):570-4.
97. Greil G, Tandon AA, Silva Vieira M, Hussain T. 3D Whole Heart Imaging for Congenital Heart Disease. *Front Pediatr*. 2017;5:36.
98. Scott AD, Keegan J, Firmin DN. Motion in cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2009;250(2):331-51.
99. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology*. 1996;198(1):55-60.

100. Danias PG, McConnell MV, Khasgiwala VC, Chuang ML, Edelman RR, Manning WJ. Prospective navigator correction of image position for coronary MR angiography. *Radiology*. 1997;203(3):733-6.
101. Luo J, Addy NO, Ingle RR, Baron CA, Cheng JY, Hu BS, et al. Nonrigid Motion Correction With 3D Image-Based Navigators for Coronary MR Angiography. *Magn Reson Med*. 2017;77(5):1884-93.
102. Piccini D, Monney P, Sierro C, Coppo S, Bonanno G, van Heeswijk RB, et al. Respiratory self-navigated postcontrast whole-heart coronary MR angiography: initial experience in patients. *Radiology*. 2014;270(2):378-86.
103. Henningsson M, Koken P, Stehning C, Razavi R, Prieto C, Botnar RM. Whole-heart coronary MR angiography with 2D self-navigated image reconstruction. *Magn Reson Med*. 2012;67(2):437-45.
104. Moghari MH, Roujol S, Henningsson M, Kissinger KV, Annese D, Nezafat R, et al. Three-dimensional heart locator for whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med*. 2014;71(6):2118-26.
105. Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Non-model-based correction of respiratory motion using beat-to-beat 3D spiral fat-selective imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(3):624-9.
106. Wu HH, Gurney PT, Hu BS, Nishimura DG, McConnell MV. Free-breathing multiphase whole-heart coronary MR angiography using image-based navigators and three-dimensional cones imaging. *Magn Reson Med*. 2013;69(4):1083-93.
107. Etienne A, Botnar RM, Van Muiswinkel AM, Boesiger P, Manning WJ, Stuber M. "Soap-Bubble" visualization and quantitative analysis of 3D coronary magnetic resonance angiograms. *Magn Reson Med*. 2002;48(4):658-66.
108. Diaz de la Llera LS, Fournier Andray JA, Gomez Moreno S, Mayol Deya A, Gonzalez Garcia A, Perez Fernandez-Cortacero JA. [Percutaneous occlusion with coils of coronary artery fistulas in adults]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(1):93-6.
109. Biglino G, Capelli C, Koniordou D, Robertshaw D, Leaver LK, Schievano S, et al. Use of 3D models of congenital heart disease as an education tool for cardiac nurses. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(1):113-8.
110. Loke YH, Harahsheh AS, Krieger A, Olivieri LJ. Usage of 3D models of tetralogy of Fallot for medical education: impact on learning congenital heart disease. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):54.
111. Yoo SJ, Spray T, Austin EH, 3rd, Yun TJ, van Arsdell GS. Hands-on surgical training of congenital heart surgery using 3-dimensional print models. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1530-40.
112. Green SM, Klein AJ, Pancholy S, Rao SV, Steinberg D, Lipner R, et al. The current state of medical simulation in interventional cardiology: a clinical document from the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention's (SCAI) Simulation Committee. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(1):37-46.
113. Gould DA, Reekers JA, Kessel DO, Chalmers NC, Sapoval M, Patel AA, et al. Simulation devices in interventional radiology: validation pending. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(2 Pt 1):215-6.
114. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, Krieger A, Alfares F, Thabit O, et al. Incorporating three-dimensional printing into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for resident physicians. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(2):185-90.
115. Jones TW, Seckeler MD. Use of 3D models of vascular rings and slings to improve resident education. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):578-82.
116. Collett RW, Edwards JE. Persistent truncus arteriosus; a classification according to anatomic types. *Surg Clin North Am*. 1949;29(4):1245-70.

117. Walters HL, 3rd, Mavroudis C, Tchervenkov CI, Jacobs JP, Lacour-Gayet F, Jacobs ML. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4 Suppl):S249-63.
118. Ebadi A, Spicer DE, Backer CL, Fricker FJ, Anderson RH. Double-outlet right ventricle revisited. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):598-604.
119. Lev M, Bharati S, Meng CC, Liberthson RR, Paul MH, Idriss F. A concept of double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64(2):271-81.
120. Quinonez LG, Del Nido PJ. Valve reconstruction for congenital mitral valve disease. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2015;2015.
121. Emani SM, Bacha EA, McElhinney DB, Marx GR, Tworetzky W, Pigula FA, et al. Primary left ventricular rehabilitation is effective in maintaining two-ventricle physiology in the borderline left heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1276-82.
122. Nassar MS, Narayan SA, Nyman A, Salih C, Austin CB, Anderson D, et al. Second stage after initial hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome: Arterial or venous shunt? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(2):350-7.
123. Corno AF. Borderline left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(1):67-73.
124. Hammon JW, Jr., Lupinetti FM, Maples MD, Merrill WH, First WH, Graham TP, Jr., et al. Predictors of operative mortality in critical valvular aortic stenosis presenting in infancy. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(5):537-40.
125. Parsons MK, Moreau GA, Graham TP, Jr., Johns JA, Boucek RJ, Jr. Echocardiographic estimation of critical left ventricular size in infants with isolated aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(4):1049-55.
126. Rice K, Simpson J. Three-dimensional echocardiography of congenital abnormalities of the left atrioventricular valve. *Echo Res Pract.* 2015;2(1):R13-24.
127. Henningsson M, Hussain T, Vieira MS, Greil GF, Smink J, Ensbergen GV, et al. Whole-heart coronary MR angiography using image-based navigation for the detection of coronary anomalies in adult patients with congenital heart disease. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(4):947-55.
128. Monney P, Piccini D, Rutz T, Vincenti G, Coppo S, Koestner SC, et al. Single centre experience of the application of self navigated 3D whole heart cardiovascular magnetic resonance for the assessment of cardiac anatomy in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:55.
129. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Contribution of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of coronary arteries. *World J Cardiol.* 2014;6(10):1060-6.
130. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol.* 2012;85(1013):495-510.
131. Hussain T, Mathur S, Peel SA, Valverde I, Bilska K, Henningsson M, et al. Coronary artery size and origin imaging in children: a comparative study of MRI and trans-thoracic echocardiography. *BMC Med Imaging.* 2015;15:48.
132. Kim MS, Hansgen AR, Carroll JD. Use of rapid prototyping in the care of patients with structural heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(6):210-6.
133. Noecker AM, Chen JF, Zhou Q, White RD, Kopcak MW, Arruda MJ, et al. Development of patient-specific three-dimensional pediatric cardiac models. *ASAIO J.* 2006;52(3):349-53.
134. Olivieri L, Krieger A, Chen MY, Kim P, Kanter JP. 3D heart model guides complex stent angioplasty of pulmonary venous baffle obstruction in a Mustard repair of D-TGA. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):e297-8.
135. Samuel BP, Pinto C, Pietila T, Vettukattil JJ. Ultrasound-Derived Three-Dimensional Printing in Congenital Heart Disease. *J Digit Imaging.* 2015;28(4):459-61.

136. Valverde I, Gomez G, Gonzalez A, Suarez-Mejias C, Adsuar A, Coserria JF, et al. Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure. *Cardiol Young*. 2015;25(4):698-704.
137. Valverde I, Gomez G, Gonzalez A, Suarez-Mejias C, Adsuar A, Coserria JF, et al. Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure. *Cardiol Young*. 2015;25(4):698-704.
138. Pushparajah K, Barlow A, Tran VH, Miller OI, Zidere V, Vaidyanathan B, et al. A systematic three-dimensional echocardiographic approach to assist surgical planning in double outlet right ventricle. *Echocardiography*. 2013;30(2):234-8.
139. Pushparajah K, Miller OI, Simpson JM. 3D echocardiography of the atrial septum: anatomical features and landmarks for the echocardiographer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(9):981-4.
140. Charakida M, Pushparajah K, Anderson D, Simpson JM. Insights gained from three-dimensional imaging modalities for closure of ventricular septal defects. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):954-61.
141. Olivieri LJ, Krieger A, Loke YH, Nath DS, Kim PC, Sable CA. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(4):392-7.
142. Fernandez-Alvarez JA, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, Gacto-Sanchez P, Suarez-Mejias C, Gomez-Ciriza G, et al. Virtual reality AYRA software for preoperative planning in facial allotransplantation. *J Craniofac Surg*. 2014;25(5):1805-9.
143. Schievano S, Migliavacca F, Coats L, Khambadkone S, Carminati M, Wilson N, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data. *Radiology*. 2007;242(2):490-7.