



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

TESIS DOCTORAL

“VALIDACIÓN ANATÓMICA Y UTILIDAD CLÍNICA DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDETECTOR PARA OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA MEDIANTE PRÓTESIS BIOLÓGICA TRANSCATÉTER”

Doctorando:

Lorenzo Azzalini

Director:

Francesc Carreras Costa

Tutor:

Juan María Cinca Cusculola

Año 2015

A Luz María. Sin ti este trabajo no habría sido posible.

A mi madre y mi padre. Por vuestro amor incondicional.

Índice

Capítulo		Página
1	La válvula aórtica y la raíz aórtica: una aproximación basada en la anatomía	1
2	La estenosis valvular aórtica y su tratamiento con prótesis aórtica transcatóter (TAVI)	28
3	Hipótesis	43
4	Objetivos	44
5	Materiales y Métodos	45
6	Validación de la tomografía computarizada multidetector en el estudio anatómico de la válvula aórtica	50
7	Publicaciones	56
1	Azzalini L, Sharma UC, Ghoshhajra BB, Elmariah S, Inglessis I, Palacios IF, Abbara S. <i>Feasibility of C-arm computed tomography for transcatheter aortic valve replacement planning</i> . J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Jan-Feb;8(1):33-43.	
2	Azzalini L, Ghoshhajra BB, Elmariah S, Passeri JJ, Inglessis I, Palacios IF, Abbara S. <i>The aortic valve calcium nodule score (AVCNS) independently predicts paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement (TAVR)</i> . J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Mar-Apr;8(2):131-40.	
3	Azzalini L, Abbara S, Ghoshhajra BB. <i>Ultra-low contrast computed tomographic angiography (CTA) with 20-mL total dose for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning</i> . J Comput Assist Tomogr. 2014 Jan-Feb;38(1):105-9.	
8	Discusión	57
9	Conclusiones	67
10	Bibliografía	69

1. La válvula aórtica y la raíz aórtica: una aproximación basada en la anatomía

Anatomía humana normal de la raíz aórtica

Las primeras evidencias documentadas de interés en la anatomía del complejo valvular aórtico se remontan al Renacimiento, con las descripciones y los dibujos de Leonardo da Vinci (1513) [1] (Figuras 1 y 2).

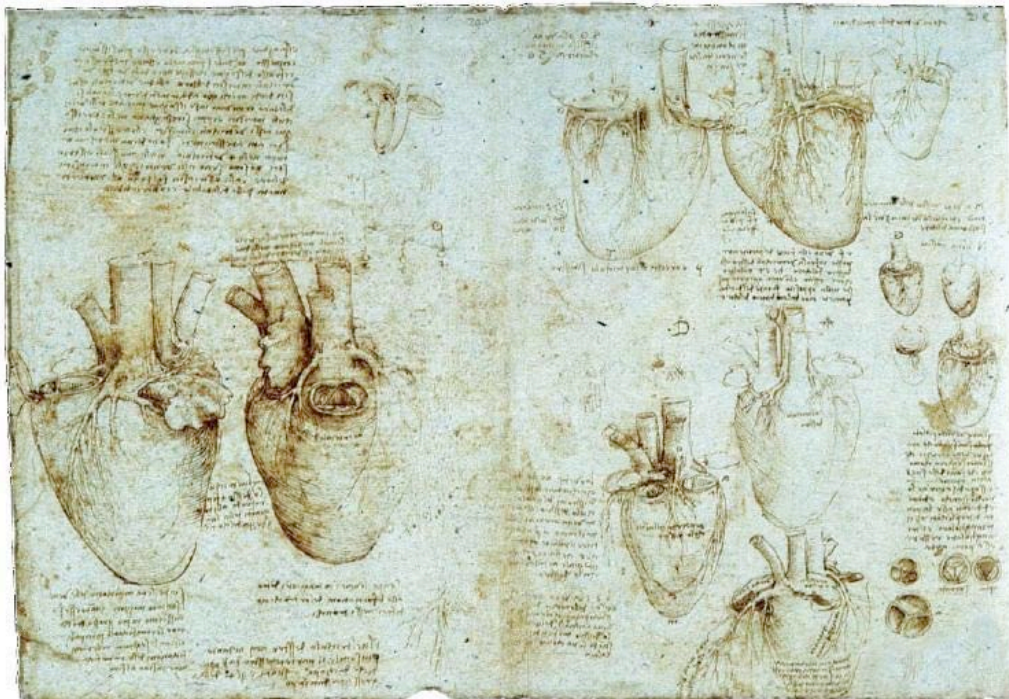


Figura 1. Corazón de un buey con las arterias coronarias y la válvula aórtica. Windsor, Royal Library, 19074v.

Se han publicado numerosos libros y artículos sobre este tema [2–5]. El interés para la anatomía de esta importante estructura ha aumentado recientemente, tras el desarrollo de técnicas transcatóter de implantación de prótesis aórticas biológicas (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*, TAVI).



Figura 2. Flujo sanguíneo en una válvula cardíaca trivalva y esquema de cómo construir esta válvula.

Windsor, Royal Library, 19082r.

La raíz aórtica es la continuación directa del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Está localizada a la derecha y posterior al infundíbulo subpulmonar, y se extiende proximalmente desde la unión de los velos valvulares aórticos en el TSVI, hasta distalmente la unión de éstos a nivel de la unión sinotubular [6]. Aproximadamente dos tercios de la circunferencia de la parte inferior de la raíz aórtica están en contacto con el septo interventricular muscular, mientras que el tercio restante está en continuidad fibrosa con el velo anterior de la válvula mitral.

Cuando se observa el corazón en una proyección anteroposterior, se evidencia que el complejo valvular aórtico es la pieza central del corazón. Éste tiene una orientación hacia

arriba y a la derecha, formando un ángulo de aproximadamente 45° con el plano mediano [7].

La raíz aórtica está compuesta por la unión ventrículo-arterial, los velos valvulares y los triángulos fibrosos entre los velos, los senos de Valsalva y la unión sinotubular. En las siguientes secciones se describirá detenidamente cada una de estas estructuras.

Anillo aórtico versus unión ventrículo-arterial

El término “anillo aórtico”, para referirse a la zona de transición entre TSVI y aorta ascendente, es de uso frecuente en la práctica clínica. Sin embargo, varios autores han criticado este término, prefiriendo la definición de “unión ventrículo-arterial” (UVA) [1,8–12], debido a que una estructura fibrosa similar a un anillo, a este nivel, no puede ser identificada.

Asimismo, existe bastante confusión en relación a qué se entiende por anillo aórtico. Para el ecocardiografista, el anillo aórtico correspondería al plano que pasa por el nadir de la línea de implantación de los velos valvulares [13]; mientras que, para el cirujano, se trataría generalmente de la línea de implantación de los velos, donde se cose la prótesis valvular [12]. Alternativamente, algunos autores [1] prefieren utilizar una definición basada en la anatomía, que incorpora el concepto de UVA – y no de anillo aórtico – para referirse a la zona de transición entre el miocardio del TSVI y el tejido fibroelástico de la aorta ascendente (la Figura 3 ilustra estos conceptos). Sin embargo, por cuestiones de comodidad y homogeneidad con la nomenclatura utilizada en la literatura, en los párrafos y capítulos sucesivos, cuando se utilice el término “anillo aórtico”, se hará referencia a la unión ventrículo-arterial aórtica.

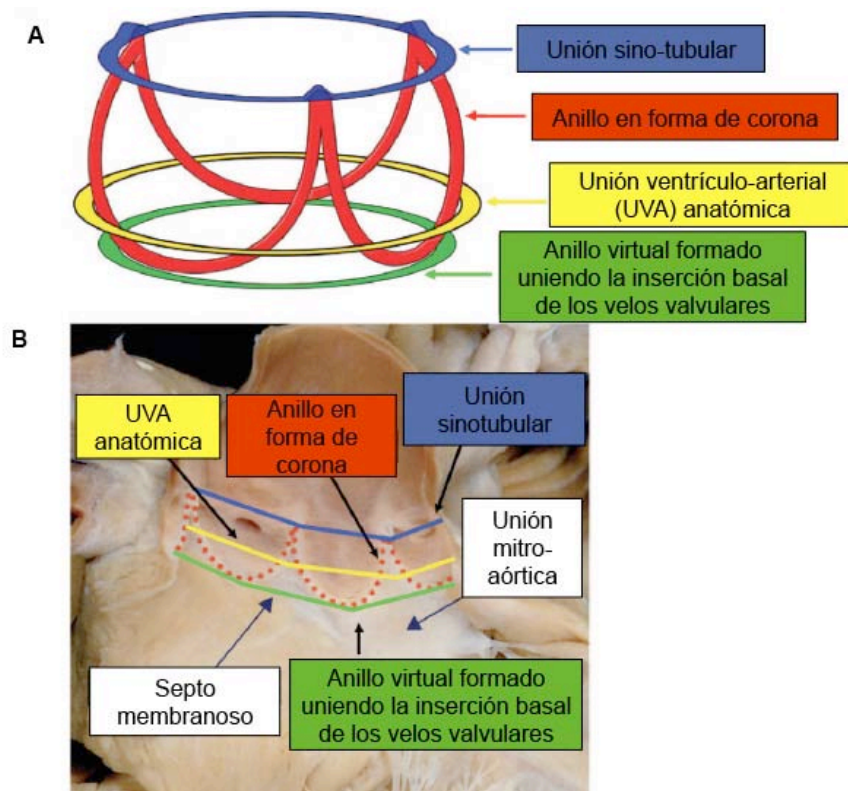


Figura 3. (A) La raíz aórtica contiene tres anillos circulares: el anillo formado uniendo la inserción basal de los velos valvulares, la unión ventrículo-arterial anatómica y la unión sinotubular. Los velos valvulares están suspendidos en forma de corona. (B) Tras eliminar los velos valvulares en un espécimen humano, se puede apreciar la disposición anatómica ilustrada en (A) (de: Piazza et al., *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-81).

Anatomía de la unión ventrículo-arterial aórtica

La UVA, en efecto, es una estructura extremadamente compleja, tanto desde del punto de vista anatómico como hemodinámico. A diferencia de la válvula pulmonar, cuyos velos se implantan directamente en el infundíbulo pulmonar, que es una estructura exclusivamente muscular, la UVA aórtica se compone de una porción fibrosa y de una parte muscular [14]. La porción fibrosa, localizada en la parte posterior y derecha de la UVA, está formada por la unión mitro-aórtica, los dos trígonos, y la transición entre el septo membranoso y la pared aórtica. La parte fibrosa se extiende debajo del seno no coronario y parte del seno coronario izquierdo. La porción muscular, localizada en la zona anterior e izquierda de la UVA, está formada por el septo interventricular muscular. Esta parte

muscular está debajo del seno coronario derecho y parte del izquierdo [12]. La Figura 4 ilustra la histología de la UVA: en esta ilustración se aprecia claramente que la inserción basal de los velos valvulares está por debajo de la transición histológica entre TSVI y aorta ascendente. Asimismo, se observa que en el lugar donde la línea de inserción de los velos valvulares contacta con el músculo cardíaco, se encuentran incluidos segmentos miocárdicos en los senos de Valsalva. Estas características son similares para el seno coronario derecho y la parte anterior del izquierdo, mientras que la parte posterior del seno coronario izquierdo y todo el seno no coronario no contienen miocardio [11].

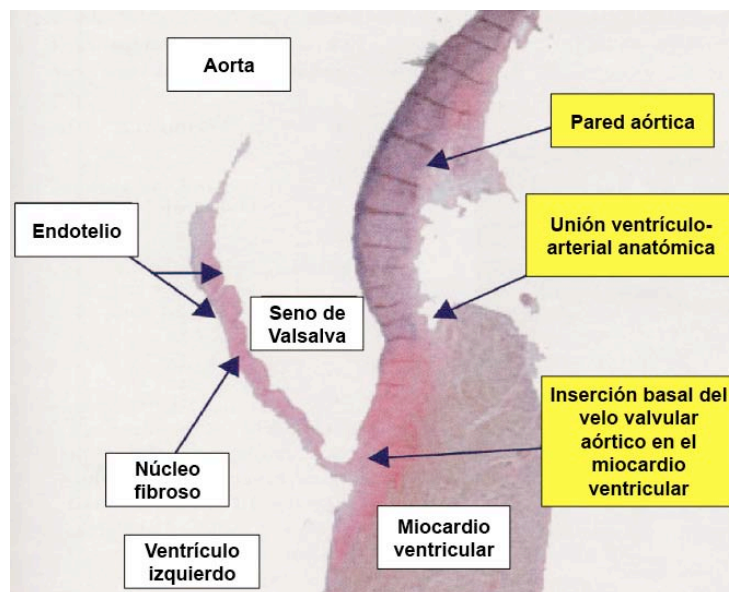


Figura 4. Histología de la unión ventrículo-arterial (UVA). Nótese que la inserción basal del velo valvular está por debajo de la transición histológica entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente (de: Piazza et al., *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-81).

En un estudio ecocardiográfico realizado hace 25 años, se analizó el tamaño de la UVA en niños y adultos sanos [13]. En promedio, la UVA (medida mediante técnica bidimensional, en plano paraesternal eje largo, a nivel del punto de inserción de los velos valvulares) tenía un diámetro de 26 ± 3 mm en los varones, y 23 ± 2 mm en las mujeres. Los valores indexados por superficie corporal eran de 13 ± 1 mm/m² para ambos sexos, y se encontró que los factores que más influenciaron el tamaño de la UVA fueron la superficie

corporal y la edad, mientras que la presión sanguínea mostró una influencia menor. En otro estudio sobre una población de pacientes que presentaban insuficiencia aórtica (secundaria a válvula aórtica bicúspide en el 23% de los casos), el diámetro medio de la UVA era de $27,6 \pm 2,5$ mm [15]. Otros autores confirman también que la UVA se encuentra dilatada en pacientes con válvula aórtica bicúspide (28 mm), respecto a aquellos con válvula aórtica trivalva (26 mm) [12].

Dinámica de la unión ventrículo-arterial y de la raíz aórtica durante el ciclo cardíaco

La UVA es una estructura compleja no sólo desde el punto de vista anatómico, sino también hemodinámico, ya que hay porciones de la raíz aórtica fibrosa que están expuestas a presiones ventriculares (las partes superiores de los triángulos entre los velos valvulares) y porciones del TSVI que están expuestas a presiones aórticas (las partes más basales de los senos de Valsalva).

La raíz aórtica es una estructura dinámica, cuyos componentes varían constantemente de forma y tamaño durante el ciclo cardíaco y en relación a los cambios de presión [16]. Durante la sístole, la unión sinotubular, sometida al aumento de presión en la aorta, se dilata, abriendo los velos valvulares. En cambio, la UVA, dependiendo anatómicamente y fisiológicamente del TSVI, se contrae. Durante la diástole, sucede lo contrario: la unión sinotubular se contrae y la UVA se dilata, contribuyendo al cierre de los velos valvulares [17]. Es así que, durante la sístole, la raíz aórtica adquiere una forma cilíndrica, mientras que en diástole presenta una forma de tronco de cono [18]. La Figura 5 muestra estos conceptos y la complejidad del flujo a través de la válvula aórtica.

El diámetro de la UVA puede variar hasta un 10% durante el ciclo cardíaco [19]. Los senos de Valsalva, que también cambian su forma y tamaño durante el ciclo cardíaco, generan corrientes circulares o vórtices que impiden el contacto de los velos valvulares con la pared aórtica (cuando éstos están completamente abiertos en sístole) [20]. Este

fenómeno tiene dos funciones: por un lado, se evita que los velos ocluyan los *ostia* de las arterias coronarias; y por otro lado, estas corrientes generan la fuerza inicial que contribuye al cierre valvular. Este cierre empieza ya en telesístole, antes de los cambios de presión, cuando la raíz aórtica, a nivel de la unión sinotubular, se dilata. Posteriormente, cuando el flujo a través de la válvula aórtica declina, el gradiente de presiones entre el lado aórtico y ventricular de los velos valvulares disminuye, y las mencionadas corrientes empujan suavemente los velos hacia el centro de la raíz aórtica, iniciando el proceso de cierre [20].

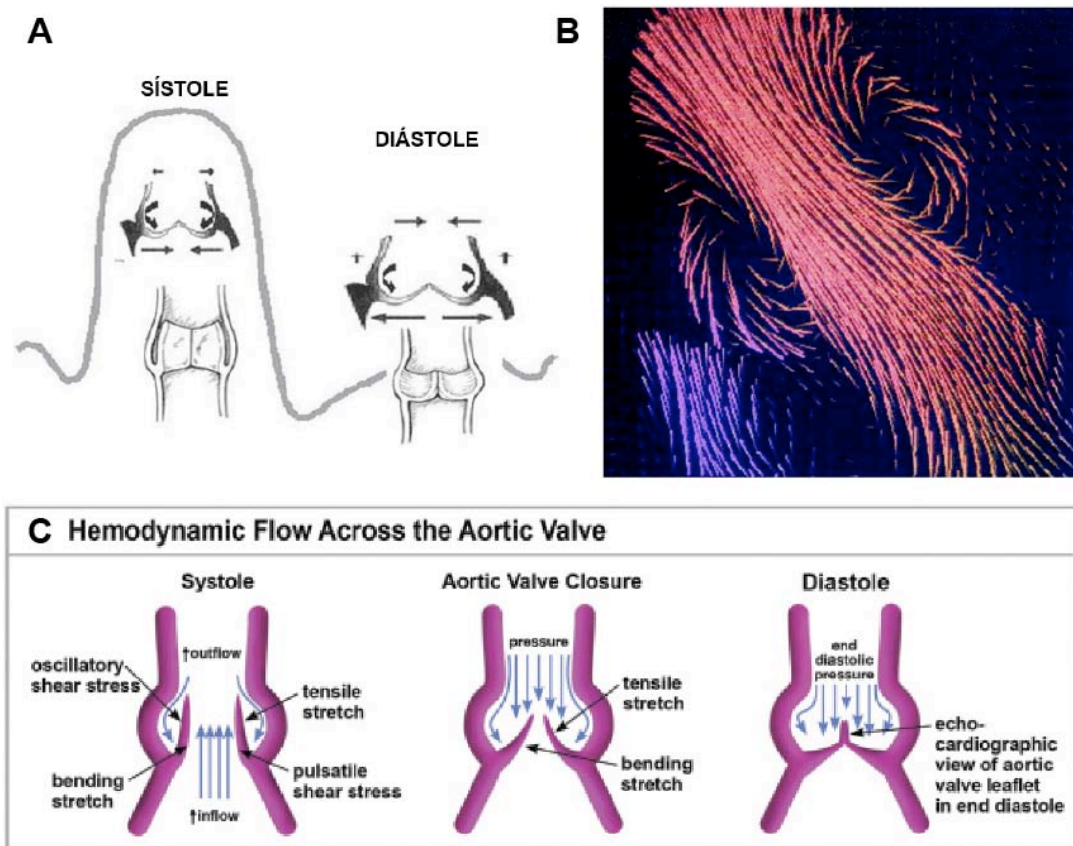


Figura 5. (A) Fisiología de la raíz aórtica durante sístole y diástole. Nótese los cambios de forma y tamaño de las diferentes partes de la raíz aórtica a lo largo del ciclo cardíaco, en relación a los cambios de presión sanguínea (de: Yacoub et al. *Circulation*. 2004;109:942-50). (B) Flujo a través de la válvula aórtica, estudiado con resonancia magnética (de: Kilner et al. *Circulation*. 1993;88:2235-47). (C) Aspectos hemodinámicos que afectan las células y la función de los velos valvulares aórticos durante el ciclo cardíaco (de: Rajamannan NM et al., *Circulation*. 2011;124:1783-91).

Morfología de la unión ventrículo-arterial aórtica

Históricamente, las primeras técnicas de imagen utilizadas para medir el tamaño de la UVA y de la raíz aórtica en general, eran de tipo bidimensional (ecocardiografía tradicional y aortografía) y valoraban habitualmente estas estructuras con un corte sagital. Sin embargo, como se ilustra en la Figura 6, esta aproximación comete una infraestimación sistemática en la medida del tamaño de la UVA y de la raíz aórtica, ya que estas estructuras no son circulares, sino elípticas. Numerosos estudios, tanto anatómicos [1] como basados en ecocardiografía tridimensional [21,22], tomografía computarizada multidetector [21–24] y resonancia magnética [25], han puesto en evidencia este hecho.

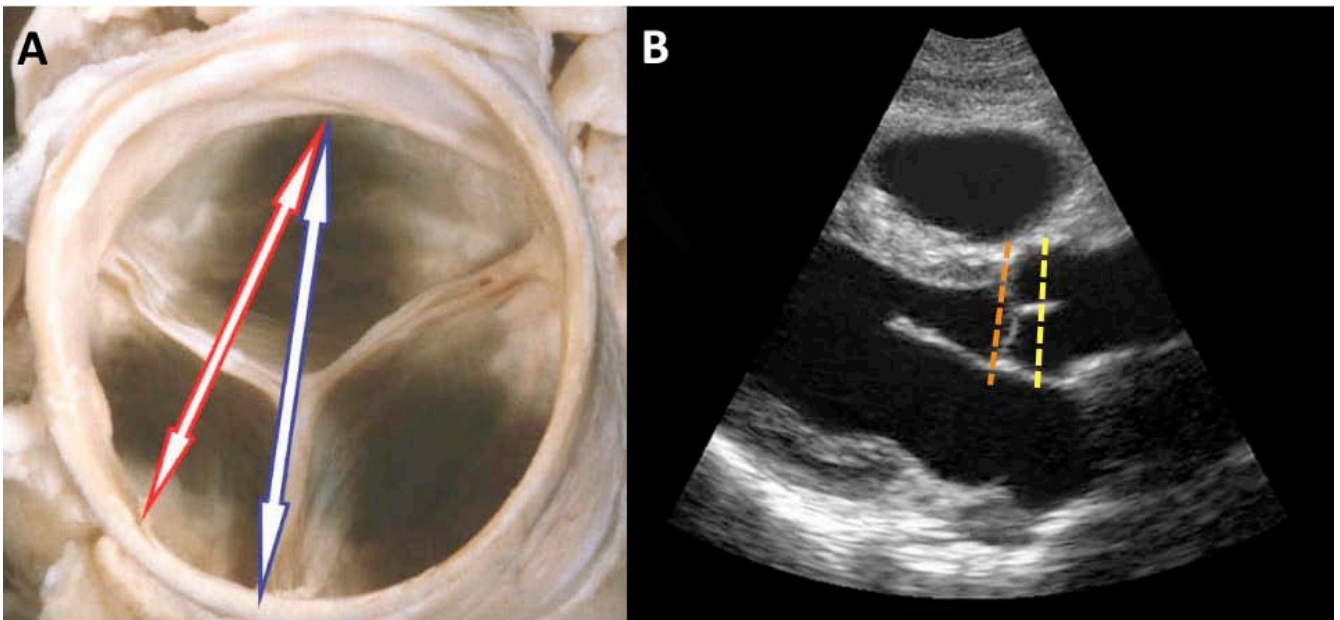


Figura 6. (A) Preparación anatómica de la raíz aórtica que muestra el error sistemático de medida de las técnicas de imagen bidimensionales, como la ecocardiografía bidimensional (B): las medidas tradicionales del anillo aórtico (línea naranja en B) y de los senos de Valsalva (línea amarilla en B) toman como referencia la inserción basal de los velos valvulares y el diámetro cúspide-cúspide, respectivamente (flechas rojas en A). Este plano no representa uno de los ejes máximos de la raíz aórtica, que pasan, en cambio, a través de una cúspide y de la comisura entre las otras dos cúspides (flechas azules en A: diámetro cúspide-comisura)

(Panel A, de: Piazza et al., *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-81).

Matemáticamente, una elipse es el lugar geométrico de todos los puntos en un plano, cuya suma de las distancias desde dos puntos fijos (focos) separados por una cierta distancia, es constante [26]. Si los semi-ejes largo y corto de una elipse son definidos con los parámetros a y b , respectivamente, la excentricidad de una elipse, ϵ , es $\sqrt{1-(b/a)^2}$. Si a y b tienen el mismo valor, ϵ es igual a 0, y la elipse equivale a un círculo. Si a es mucho mayor que b , ϵ tiende a 1, y la elipse se acerca a la forma de una parábola. La Figura 7 ilustra estos conceptos.

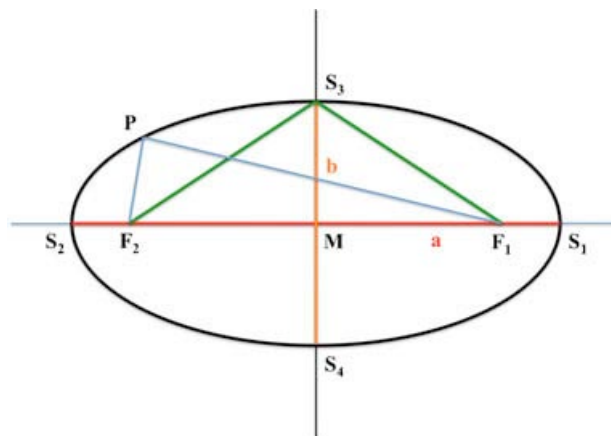


Figura 7. Una elipse es el lugar geométrico de todos los puntos en un plano (P), cuya suma de las distancias desde dos puntos fijos (focos, F_1 y F_2) separados por una cierta distancia, es constante. M es el punto medio de la elipse, S_1 - S_4 son los puntos angulares, a y b son los semi-ejes largo y corto, respectivamente (de: Rixe et al., Eur Radiol. 2012;22:2662-9).

Velos valvulares aórticos

La válvula aórtica normal es trivalva. El adecuado funcionamiento de la válvula depende de la correcta relación entre los velos valvulares. Existen variaciones del tamaño de la raíz aórtica existen entre individuo e individuo, pero también a nivel del mismo individuo se han observado variaciones del tamaño de todas las dimensiones de cada velo valvular (altura, anchura, área y volumen del seno de Valsalva) [27]. En un estudio de 200 corazones humanos sin patología conocida [28], se evidenció que la anchura media de los velos valvulares coronario derecho, coronario izquierdo y no coronario, era 25,9, 25,0

y 25,5 mm, respectivamente. Asimismo, la altura media de los mismos era 14,1, 14,2 y 14,1 mm, respectivamente. De los 200 corazones estudiados, sólo 5 tuvieron velos valvulares de tamaño exactamente igual. En el mismo estudio se obtuvieron resultados similares, al estimar la anchura, altura y área de los velos valvulares de 16 corazones con estenosis aórtica.

La zona de aposición (en la cara ventricular) a través de la cual los velos valvulares contactan entre sí en diástole se llama "lúnula". En su porción media, la lúnula presenta un engrosamiento, llamado "nódulo de Arancio", que se extiende a lo largo del 60% del margen inferior de la lúnula [9]. Cuando la válvula está cerrada, los márgenes inferiores de las lúnulas se unen, separando la sangre del ventrículo izquierdo de la de la aorta. Con la edad, los velos valvulares se vuelven más gruesos y rígidos, especialmente a nivel del nódulo de Arancio [29]: este es el primer hallazgo de esclerocalcificación degenerativa de los velos valvulares.

Triángulos entre los velos valvulares y trígonos fibrosos aórticos

Debido a la inserción de los velos valvulares en forma de semiluna, se observan tres extensiones del TSVI que alcanzan el nivel de la unión sinotubular [14]. Estos triángulos (Figura 8) no están formados por miocardio ventricular, sino por la pared fibrosa de la raíz aórtica. Los triángulos entre los velos valvulares son más finos y menos ricos en colágeno que la línea de inserción de los velos, y, por eso, se han indicado como zonas potenciales de formación de aneurismas [9]. El triángulo entre los senos coronarios izquierdo y derecho está justo detrás del tracto de salida del ventrículo derecho. El triángulo entre el seno coronario izquierdo y el no coronario está en estrecha relación con la unión mitro-aórtica y el seno pericárdico transverso. Finalmente, el triángulo entre el seno coronario derecho y el no coronario contacta con el septo membranoso. La Figura 9 ilustra esas relaciones.

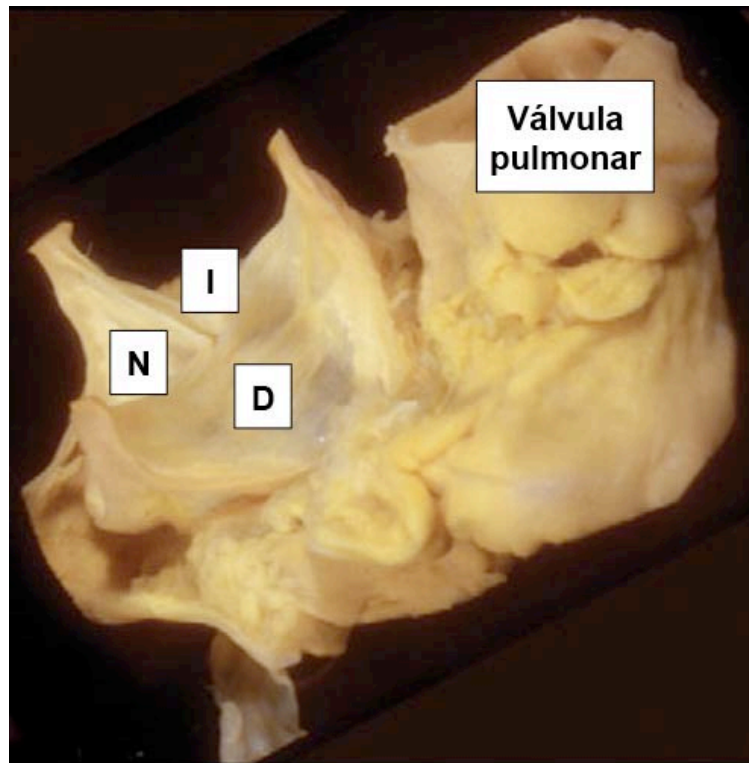


Figura 8. Preparación que muestra los triángulos entre los velos valvulares (I: izquierdo; D: derecho; N: no coronario), tras la eliminación de la pared de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva (de: Ho, SY. Eur J Echocardiogr. 2009;10:i3-10).

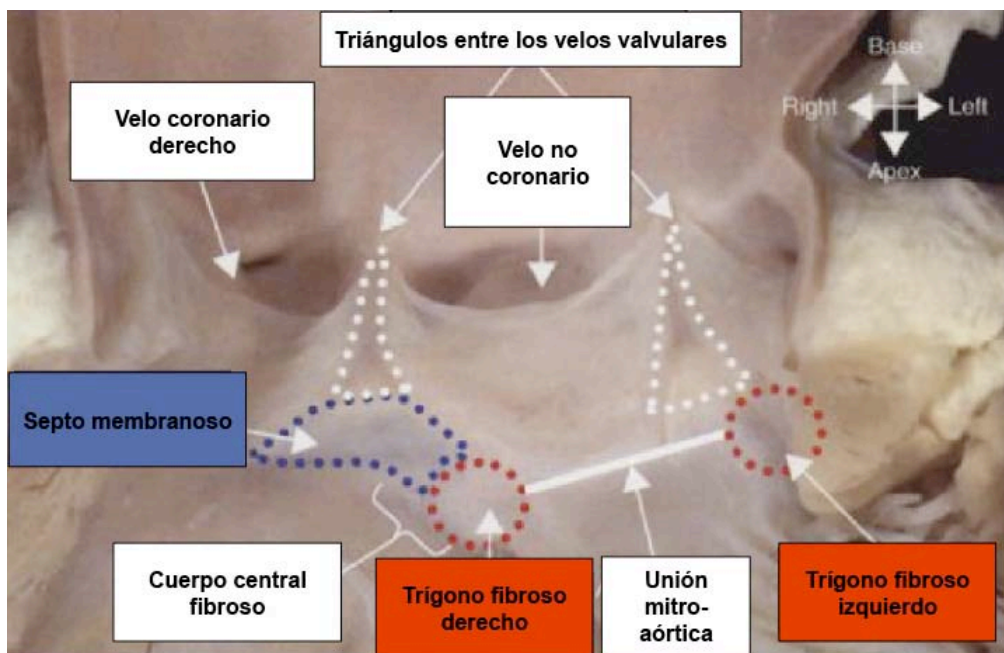


Figura 9. Disección de la raíz aórtica abierta desde el ventrículo izquierdo que muestra la continuidad entre los triángulos entre los velos valvulares, los trígonos fibrosos y el septo membranoso (de: Piazza et al., Circ Cardiovasc Interv. 2008;1:74-81).

La unión mitro-aórtica está compuesta por el tejido fibroso que existe entre el velo anterior de la válvula mitral y la parte de la raíz aórtica inmediatamente inferior a los senos de Valsalva izquierdo y no coronario de la válvula aórtica. Los extremos de la unión mitro-aórtica constituyen los trígonos fibrosos izquierdo y derecho (Figura 9). El trígono fibroso derecho, junto con el septo membranoso, constituye el cuerpo central fibroso del corazón: esta región fibrosa es el sitio donde el septo membranoso, las válvulas aurículo-ventriculares y la válvula aórtica se unen. El trígono fibroso derecho, a su vez, contiene el haz de His, como se describirá en la siguiente sección.

Senos de Valsalva y unión sinotubular aórtica

Los espacios entre la superficie luminal de las tres protuberancias de la raíz aórtica y sus correspondientes velos valvulares son conocidos como “senos de Valsalva”. El borde superior de los senos de Valsalva es llamado “unión sinotubular”. La Figura 10 representa estas estructuras.

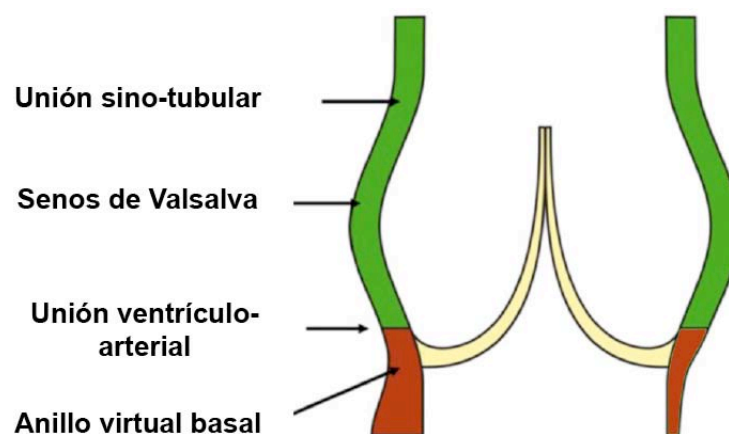


Figura 10. Unión sinotubular y senos de Valsalva (de: Anderson, RH. Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery, 2007;1-8).

El área luminal de la aorta, a nivel de la unión sinotubular, aumenta con la edad y el peso del corazón [30], estando probablemente este último hallazgo en relación con la

hipertensión arterial sistémica. Desde un punto de vista volumétrico, los senos de Valsalva tienen volumen máximo cuando la válvula aórtica está cerrada: en diástole, los senos de Valsalva actúan de reservorio para permitir el llenado de las coronarias. El seno coronario derecho es el más grande (tanto por anchura, como por altura). Por el mismo criterio, el seno coronario izquierdo es el más pequeño [30,31]. El plano de la unión sinotubular no es paralelo al de la base de los senos de Valsalva, sino que presenta una angulación de 11° [32]. Habitualmente, el diámetro ecográfico de la unión sinotubular es aproximadamente el 75% del máximo diámetro de los senos de Valsalva.

Los tres senos de Valsalva están contenidos en el saco pericárdico. La rotura de un seno de Valsalva (por ejemplo, facilitada por un aneurisma) puede poner en comunicación la raíz aórtica con el pericardio o una cavidad cardíaca. En el caso de la rotura del seno no coronario, la comunicación de la raíz aórtica sería con la aurícula izquierda o la aurícula derecha. El seno coronario izquierdo se puede abrir hacia la aurícula izquierda o el saco pericárdico. Finalmente, la rotura del seno coronario derecho (la más frecuente) puede poner en comunicación la raíz aórtica con la aurícula derecha o el tracto de salida del ventrículo derecho [33].

Relación entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la raíz aórtica

El TSVI está compuesto por una parte muscular (el septo interventricular muscular) y una parte fibrosa (la unión mitro-aórtica), siendo mayor la primera. Se sabe que la orientación del TSVI varía con la edad. En una serie de corazones humanos sin patología conocida, el ángulo entre la cámara de salida y las partes trabeculadas apicales del septo interventricular oscilaba entre 90° y 120° en sujetos de >60 años, mientras en individuos <20 años variaba entre 135° y 180° [34]. En los sujetos más jóvenes, el TSVI representaba una extensión más recta del ventrículo izquierdo en la raíz aórtica, mientras que en los más añosos este punto de unión presenta una forma más angulada.

Relación entre la válvula aórtica y el sistema de conducción

El nodo aurículo-ventricular está situado en el triángulo de Koch, en la aurícula derecha. Este triángulo de Koch está constituido por el tendón de Tódaro, la inserción del velo septal de la válvula tricúspide y el orificio del seno coronario. Asimismo, el ápex de este triángulo está ocupado por el componente aurículo-ventricular del septo membranoso. El nodo aurículo-ventricular tiene situación inferior al ápex del triángulo de Koch, junto con el septo membranoso. Según lo descrito, el nodo aurículo-ventricular se encuentra en relación estrecha con la región subaórtica y el septo membranoso del TSVI (Figura 11).

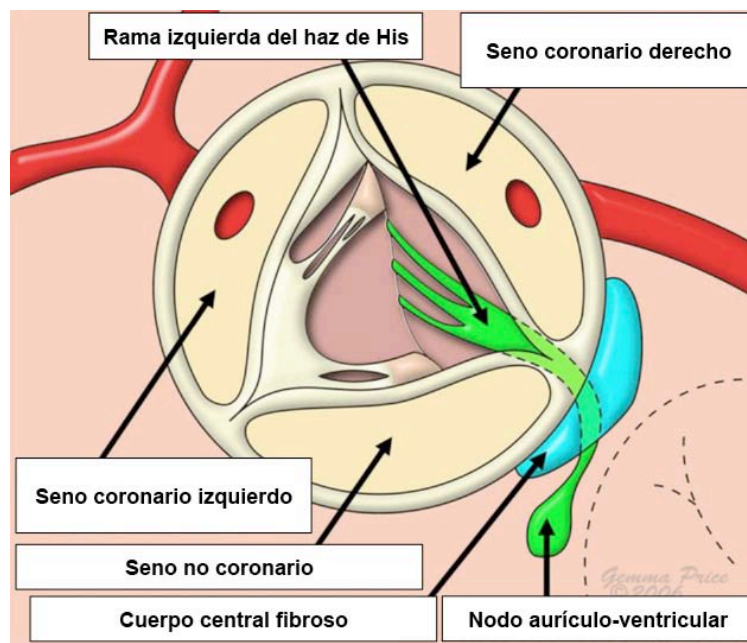


Figura 11. Vista quirúrgica de la válvula aórtica y su relación con el nodo aurículo-ventricular (de: Anderson, RH. Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery, 2007;1-8).

Esta relación tan estrecha permite comprender el porqué las patologías que afectan la válvula aórtica pueden causar bloqueo aurículo-ventricular completo o trastornos de la conducción intraventricular. El nodo aurículo-ventricular se continúa con el haz de His, que atraviesa el septo membranoso y penetra en el ventrículo izquierdo a través del

cuerpo central fibroso del corazón. Por lo tanto, el haz de His guarda relación estrecha con la base del triángulo que separa el velo coronario derecho y el velo no coronario (Figura 12).

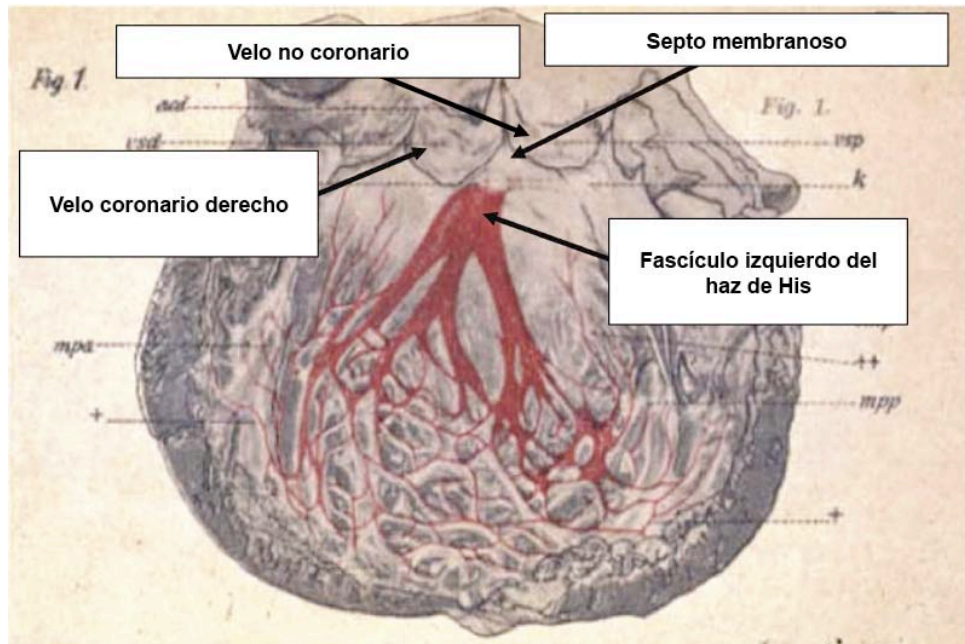


Figura 12. En esta monografía de Tawara (1906) se observa como el fascículo izquierdo del haz de His sale justo debajo de la base del triángulo entre el velo coronario derecho y no coronario de la válvula aórtica, y descende luego a lo largo del septo interventricular (de: Tawara S. Das Reizleitungssystem de Säugetierherzgens: eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Faden. Jena, Germany: Verlag von Gustav Fischer; 1906).

Posición de las arterias coronarias

En la mayoría de los casos, los *ostia* de las dos arterias coronarias se encuentran en los dos senos de Valsalva anteriores, justo debajo de la unión sinotubular [35,36], aunque no es inusual que adopten una posición ligeramente superior a dicha unión sinotubular. Los hallazgos de diferentes estudios han mostrado distancias variables entre los *ostia* de las arterias coronarias y la inserción basal del correspondiente seno de Valsalva (coronaria izquierda: entre $12,6 \pm 2,61$ mm y $14,4 \pm 2,9$ mm; coronaria derecha: entre $13,2 \pm 2,64$ mm y

17,2±3,3 mm) [24,37]. En uno de estos estudios, no se observaron diferencias significativas para los pacientes con y sin estenosis aórtica severa [24].

Variantes anormales y patológicas de la válvula aórtica

La válvula aórtica puede presentar entre 1 y 4 velos. Anomalías biomecánicas de la válvula aórtica pueden resultar en estenosis o insuficiencia aórtica, o en ambas.

La variante más común es la válvula aórtica bicúspide, que presenta solo dos velos. La incidencia de esta anomalía en la población general es muy alta (1-2%) [38,39]. La mayoría de estos pacientes están asintomáticos y no presentan signos de enfermedad. Sin embargo, constituyen un grupo con una incidencia precoz de esclerosis y calcificación valvular, y, consecuentemente, con mayor probabilidad de desarrollar estenosis aórtica, al compararlos con sujetos con válvula aórtica tricúspide. La morfología de la válvula aórtica bicúspide es muy variable: los dos velos pueden tener aproximadamente el mismo tamaño, o uno puede ser sensiblemente más grande que el otro. En muchos casos se observa un rafe entre los dos velos fusionados: éste marca el sitio donde, durante la embriogénesis, los dos velos se habrían tenido que separar. Existen fundamentalmente dos tipos de válvula aórtica bicúspide: las que tienen configuración anteroposterior y las que presentan disposición izquierda-derecha. En alguna serie, la configuración anteroposterior es la más común (79%) [40]: en este caso, el seno de Valsalva anterior contiene ambas arterias coronarias y también el falso rafe. Esta variante es la que más frecuentemente se asocia a coartación de aorta [41]. Según otros autores, la disposición izquierda-derecha sería algo más frecuente (53%) [38]: en este caso, la arteria coronaria izquierda origina en el seno de Valsalva izquierdo, la derecha nace en el derecho, y el falso rafe separa el velo coronario derecho del no coronario [11].

La válvula aórtica unicúspide es una variante que ocurre raramente de forma aislada. Más frecuentemente se asocia con otras malformaciones congénitas del corazón izquierdo

[11]. El velo único se inserta circunferencialmente alrededor del orificio, que tiene situación central.

Finalmente, la válvula aórtica cuadrilobulada es extremadamente rara y se asocia más frecuentemente a insuficiencia valvular [9].

Histología y biología molecular del complejo valvular aórtico

Arquitectura tisular y células de las válvulas cardíacas

La función de las válvulas cardíacas es cumplida por un grupo especializado de células y una matriz extracelular heterogénea, dispuestas en una estructura tisular específica y altamente diferenciada, que responde dinámicamente al ambiente biomecánico externo [42].

Las cuatro válvulas cardíacas tienen una estructura histológica parecida, compuesta por células endoteliales valvulares (CEV) a nivel de la superficie de contacto con la sangre, células intersticiales valvulares (CIV) y matriz extracelular valvular (MEV), que está compuesta mayoritariamente por colágeno, elastina y glicosaminoglicanos [43]. La válvula aórtica presenta una capa colagenosa densa justo debajo de su lado aórtico, que le proporciona fuerza y resistencia: la capa *fibrosa*, un núcleo central de tejido conectivo compuesto por fibroblastos y fibras de colágeno, dispuestas longitudinalmente, paralelamente al margen de los velos. Debajo de ésta, se encuentra la capa *espongiosa*, compuesta por un tejido conectivo laxo rico en glicosaminoglicanos, fibroblastos y células mesenquimales. Finalmente, la capa *ventricular*, rica en fibras de elastina alineadas radialmente (perpendicularmente al margen de los velos), está posicionada justo debajo del lado ventricular de la válvula aórtica (Figura 13) [43,44]. Recientes estudios han permitido demostrar que en la válvula aórtica existen diferentes subpoblaciones celulares con características morfológicas y secretorias únicas, y que son capaces de promover la calcificación, la osificación y la angiogénesis [45].

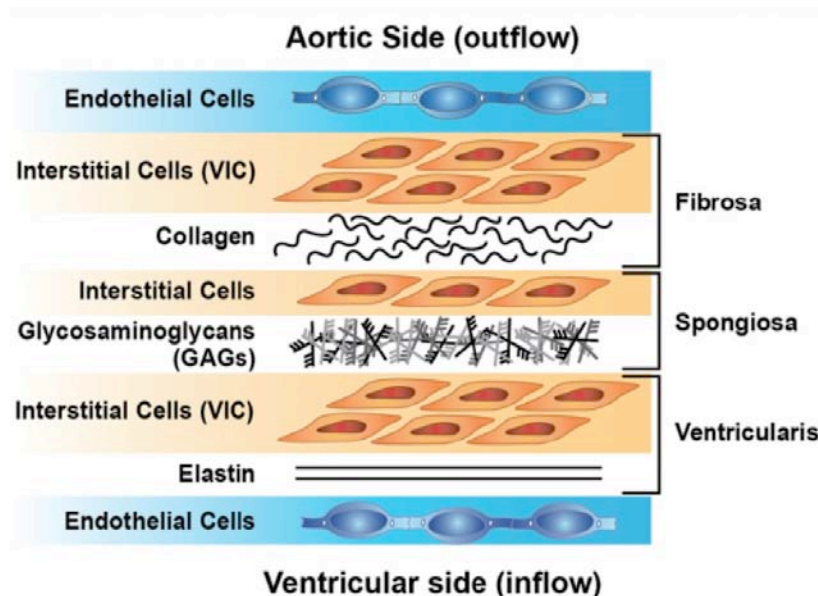


Figura 13. Arquitectura celular de la válvula aórtica normal (de: Rajamannan NM et al., Circulation. 2011;124:1783-91).

Características morfológicas y funciones de las células de las válvulas cardíacas

Las CIV y las CEV están sujetas a cambios dinámicos en su fenotipo a lo largo de toda la vida del ser humano, en respuesta a estímulos externos, como se ha demostrado mediante análisis histológicos cuantitativos de válvulas semilunares obtenidas de fetos, neonatos, niños y adultos [46,47].

La densidad, proliferación y apoptosis de las CIV son significativamente más altas en válvulas fetales, en comparación con válvulas de sujetos adultos. Las CIV son abundantes en todas las capas de las válvulas cardíacas. Secretan MEV y expresan enzimas que la degradan y contribuyen a su remodelado (por ejemplo, metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores). Las CIV tienen características de fibroblastos quiescentes y reparan continuamente el daño fisiológico de la MEV que se produce durante el funcionamiento normal de la válvula aórtica [46]. La Tabla 1 ilustra los fenotipos que las CIV pueden adquirir, que son fundamentales para el desarrollo normal, la homeostasis y el funcionamiento de la válvula aórtica, y juegan un papel importante en el desarrollo de la

calcificación valvular. Una vez activadas, las CIV se pueden diferenciar en una variedad de diferentes tipos celulares [48], como miofibroblastos y osteoblastos.

Las CEV de la válvula aórtica son fenotípicamente diferentes de las CEV de la aorta y de otras localizaciones del sistema circulatorio [49]. Probablemente, las CEV interactúan con las CIV para mantener la integridad del tejido valvular y están potencialmente implicadas en la patogénesis de las valvulopatías. Hay evidencia de que las CEV expresan diferentes perfiles transcripcionales según se encuentren en el lado aórtico o ventricular de la válvula aórtica, según lo observado en un modelo porcino adulto normal, y se ha postulado que estas diferencias podrían explicar la típica localización de la calcificación valvular aórtica precoz, que se observa predominantemente en el lado aórtico [50].

Tabla 1. Fenotipos de células intersticiales valvulares (CIV) *in vitro* (de: Liu AC et al., Am J Pathol. 2007;171;1407-18).

Tipo celular	Ubicación	Función
Células progenitoras endoteliales/mesenquimales	Cojines cardíacos del embrión	Originan las CIVq residentes
CIVq	Velos valvulares	Mantienen la estructura y la función valvular fisiológica e inhiben la angiogénesis en los velos
CIVp	Médula ósea, circulación, velos valvulares	Entran en la válvula o ya residen en ella, y se convierten en CIVa para reparar los velos
CIVa	Velos valvulares	Contienen α -actina; promueven procesos de reparación (proliferación, migración, remodelado de la matriz extracelular)
CIVob	Velos valvulares	Calcificación, condrogénesis y osteogénesis en las válvulas cardíacas; secretan fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteopontina y sialoproteína ósea

Fisiopatología molecular y celular de la calcificación valvular aórtica

La valvulopatía aórtica degenerativa es un proceso lentamente progresivo, con un *continuum* que abarca desde un ligero engrosamiento de los velos valvulares sin obstrucción al flujo (esclerosis aórtica), hasta la calcificación severa que obstaculiza el movimiento de los velos (estenosis aórtica) [44] (Figura 14).

En el pasado, se creía que éste fuera un proceso meramente pasivo, con depósito de calcio debido al desgaste de los velos valvulares a lo largo de los años. Sin embargo, existe evidencia de que la valvulopatía aórtica degenerativa es un proceso activo, similar a la aterosclerosis, con depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y calcificación activa, con mecanismos similares a la deposición ósea [44].

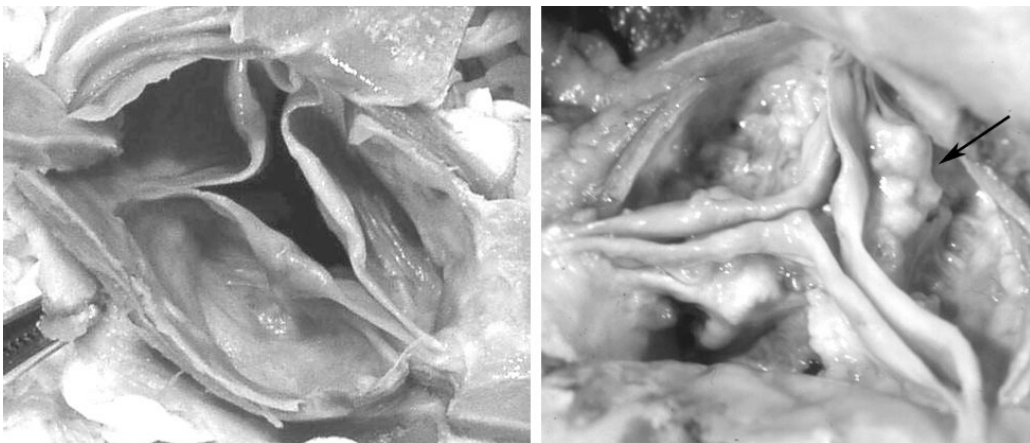


Figura 14. Preparación anatómica de una válvula aórtica mínimamente enferma (izquierda) y otra con estenosis importante (derecha). En ésta última, se observa prominente calcificación en el lado aórtico de los velos valvulares (flecha), pero las comisuras están libres de enfermedad (de: Freeman RV and Otto CM, *Circulation* 2005;111:3316-3326).

Aunque a nivel molecular y celular la calcificación en los diferentes órganos y tejidos obedece a mecanismos similares, hay datos que sugieren que la progresión de la calcificación en la válvula aórtica es un proceso independiente de la calcificación en otras localizaciones (arterias coronarias, aorta y hueso) [51]. En un reciente estudio en 101

pacientes con estenosis y esclerosis valvular aórtica, se evidenció que los niveles de captación de ^{18}F -NaF (un trazador que se fija a la hidroxiapatita), detectados en la válvula aórtica, la aorta, las arterias coronarias y la columna vertebral, mediante tomografía por emisión de positrones (PET), no presentaban correlación entre ellos [51]. La calcificación valvular aórtica, por otro lado, sí presentaba cierto grado de correlación con el grado de la estenosis aórtica [51].

La Figura 15 ilustra esquemáticamente la fisiopatología molecular y celular de la estenosis aórtica degenerativa.

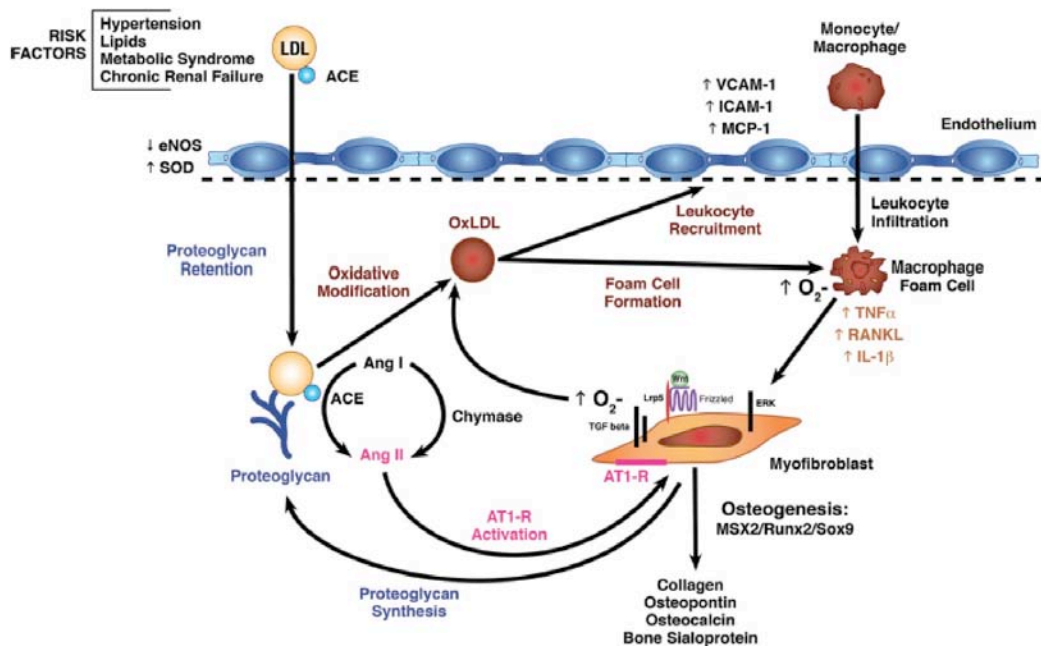


Figura 15. Papel de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, el estrés oxidativo y la activación del sistema renina-angiotensina, en la patogénesis de la estenosis aórtica degenerativa. ACE: enzima convertidora de la angiotensina; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular tipo 1; ICAM-1: molécula de adhesión celular intercelular tipo 1; MCP-1: proteína quimioattractora de monocitos tipo 1; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; AT1-R: receptor de la angiotensina 1; oxLDL: LDL oxidadas; SOD: superóxido dismutasa; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; Ang: angiotensina; TGF- β : factor de transformación de crecimiento β ; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (de: Rajamannan NM et al., Circulation. 2011;124:1783-91).

Estrés oxidativo

Uno de los primeros eventos en la fisiopatología de la calcificación valvular aórtica es el estrés oxidativo, posiblemente desencadenado por disfunción endotelial debida a un aumento del estrés mecánico sobre los velos valvulares, de una forma similar a lo que ocurre precozmente en las lesiones ateroscleróticas [44]. Pero, a diferencia de la aterosclerosis, en la que el mecanismo fundamental que modula el estrés oxidativo es el aumento de la actividad de la NAD(P) oxidasa, en la estenosis aórtica el estrés oxidativo es debido sobretodo a la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) [52]. En la enfermedad degenerativa aórtica, se ha demostrado que existe una anomalía en la función de la eNOS, que conlleva a una disminución de los niveles de óxido nítrico en el endotelio valvular [53,54]. Asimismo, se ha observado que los niveles de superóxido y peróxido de hidrógeno están claramente aumentados en válvulas aórticas calcificadas humanas [52] y murinas [55].

Inflamación

Las células inflamatorias son el tipo celular predominante en los primeros estadios de lesión valvular aórtica, habiéndose identificado linfocitos T [56,57] y macrófagos [58]. Los linfocitos T activados en el subendotelio y en la capa fibrosa liberan citoquinas, como el factor de crecimiento transformante β_1 (TGF- β_1) [59], interleuquina-1 β [60] y citoquinas proinflamatorias que activan las metaloproteinasas [60] de la matriz: todo esto contribuye a la formación de matriz extracelular, remodelado y calcificación local [44]. Además, la tensacina C, que ha estado involucrada en la promoción del crecimiento celular, la estimulación de la formación ósea y la mineralización, también ha sido identificada en los velos valvulares calcificados [61,62].

Calcificación

La fisiopatología de la estenosis aórtica degenerativa está centrada en la calcificación y tiene como protagonista, a nivel celular, el osteoblasto [63]. Existe evidencia de que, en válvulas humanas patológicas, hay expresión de genes osteogénicos [63]. La probable fuente de los miofibroblastos y osteoblastos que aparecen en la válvula aórtica calcificada sería las CIV (esta población incluye células similares a los progenitores mesenquimales que son altamente plásticos [48]), y un pequeño número de progenitores circulantes [64] y células mesenquimales que se originan de células endoteliales [65]. Los factores desencadenantes de la activación de las CIV podrían ser las fuerzas biomecánicas anómalas (hipertensión [66], estiramiento [67], cizallamiento [67] o excesiva rigidez de la MEV [68]), las especies reactivas del oxígeno [43], las citoquinas inflamatorias [60,69,70] y los factores de crecimiento [71]. Además, se ha demostrado que las estatinas, tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos animales, disminuyen la proliferación de las CIV, la apoptosis y la calcificación [72–74].

La calcificación es en gran parte la responsable de la progresión hemodinámica de la estenosis aórtica. En el caso de la calcificación valvular aórtica, los cambios celulares asociados incluyen la expresión de osteoblastos, la proliferación celular y la aterosclerosis [63,75–77]. Por otro lado, existe evidencia de que las células vasculares humanas se pueden diferenciar en fenotipos con capacidad de calcificación [61,78–81]. Esta calcificación, en el sistema cardiovascular, está compuesta por hidroxapatita, depositada en una matriz de colágeno, osteopontina y otras proteínas de la matriz ósea [75,76,82]. De estas sustancias, en particular, la osteopontina es expresada por los macrófagos y su nivel de expresión (mRNA) muestra correlación con el grado y la localización de la calcificación valvular [76,82]. Finalmente, los hallazgos de un estudio histológico sobre 347 válvulas aórticas humanas, sustituidas con prótesis por estenosis aórtica severa, muestran que el 83% presentaba evidencia de calcificación distrófica, y hasta el 13%

contenía tejido óseo lamelar o endocondral con médula ósea hematopoiética y evidencia de remodelado [75].

Lípidos

Los lípidos también juegan un papel importante en iniciar la señalización celular que dará lugar a la calcificación vascular y valvular [83]. En cada velo valvular se puede observar acumulación lipídica focal extracelular a nivel subendotelial, con desplazamiento de la lámina elástica y extensión a la capa fibrosa [44,58] (Figura 16).

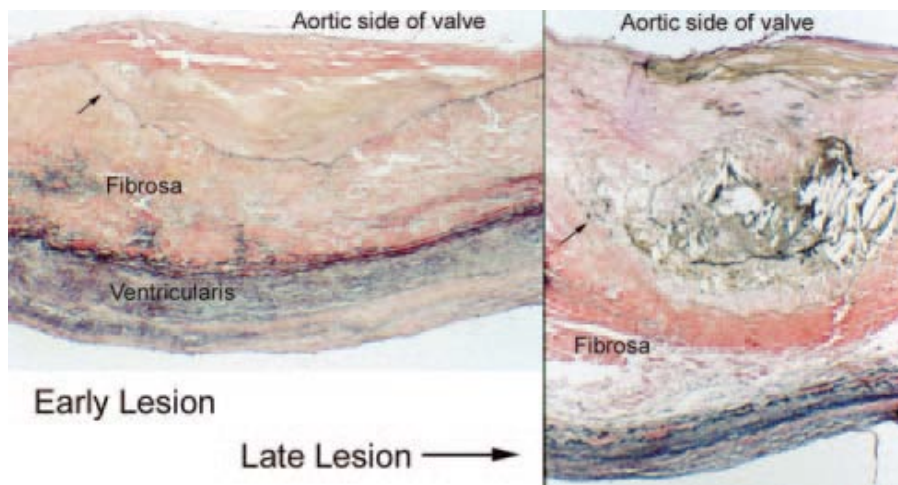


Figura 16. Cambios histológicos en la estenosis aórtica degenerativa. En el panel de la izquierda se pueden observar las lesiones precoces: acumulación de células, matriz y lípidos extracelulares, a nivel subendotelial, en el lado aórtico del velo valvular, con desplazamiento de la lámina elástica subendotelial (flecha). En estadios más avanzados (panel de la derecha), existe acumulación significativa de lípidos, células y matriz extracelular; la lámina elástica está desplazada y fragmentada (flecha). En ambos estadios, la enfermedad afecta la capa fibrosa adyacente (de: Freeman RV and Otto CM, Circulation 2005;111:3316-3326).

Se ha observado la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en válvulas calcificadas [84,85]. Éstas son acumuladas por los macrófagos, que se transforman en células esponjosas, de forma similar a lo que sucede en las lesiones ateroscleróticas [84].

Enzima convertidora de la angiotensina

Por otro lado, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es expresada y está unida a las LDL en las válvulas aórticas calcificadas [86]: es entonces posible que la ECA sea transportada en las lesiones por las partículas LDL. Además, la angiotensina II ha sido identificada en las lesiones valvulares aórticas precoces: esto implica que la ECA está activa enzimáticamente [86]. Finalmente, en un estudio se evidenció una menor progresión de la valvulopatía aórtica en pacientes que tomaban inhibidores de la ECA (IECA), en comparación con sujetos que no los tomaban [87].

Modelos animales

Los modelos animales de estenosis aórtica degenerativa más utilizados han sido animales hipercolesterolémicos (por ejemplo, ratones con mutación del receptor de la apoE y de las LDL [55,64,88]). Las válvulas aórticas de ratones y conejos hipercolesterolémicos [53,77,89], caracterizadas por velos engrosados con lesiones subendoteliales ricas en macrófagos (estadios precoces) y formación de depósitos de calcio en el lado aórtico de la válvula aórtica (estadios tardíos), reproducen algunas de las alteraciones patológicas clave encontradas en la valvulopatía aórtica en humanos. Sin embargo, estos modelos animales de calcificación valvular aórtica presentan también limitaciones, y hasta ahora ninguno ha sido capaz de explicar completamente todas las alteraciones del proceso patológico humano.

Calcificación valvular aórtica versus aterosclerosis [44]

Como se ha descrito previamente, si bien existen similitudes entre el proceso de calcificación valvular aórtica y la aterosclerosis (estrés oxidativo, infiltración de LDL

oxidadas, presencia de macrófagos que las fagocitan, etc.), también existen diferencias importantes entre ambos fenómenos (Tabla 2).

Por ejemplo, mientras que las células musculares lisas son las protagonistas en la aterosclerosis, este tipo celular no está presente en las válvulas aórticas calcificadas, que, en cambio, son ricas en fibroblastos y miofibroblastos. Aunque en las placas ateroscleróticas también se observa calcificación, en la valvulopatía aórtica degenerativa la calcificación se inicia más precozmente y es más importante.

Un reciente estudio realizado con tomografía por emisión de positrones – tomografía computarizada (PET-TC) en 101 pacientes con estenosis o esclerosis valvular aórtica demostró que el trazador de calcificación $^{18}\text{F-NaF}$ presentaba una actividad muy marcada en las válvulas aórticas de estos pacientes, mientras que el $^{18}\text{F-FDG}$, un trazador de inflamación, estaba disminuido con respecto a los niveles observados en áreas de ateromatosis aórtica [51]. Estos datos sugieren que, en la estenosis aórtica, la inflamación tiene un papel menos importante, y que el fenómeno fundamental que gobierna la degeneración valvular es la calcificación. Además, esta observación también explicaría el fracaso clínico de los intentos de ralentizar el progreso de la estenosis aórtica con estatinas, fármacos con propiedades antiinflamatorias [51,90,91].

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, aunque existe cierta superposición en el perfil de estas dos poblaciones, algunos importantes factores de riesgo reconocidos para la aterosclerosis como el sexo y la diabetes, no estarían asociados tan estrechamente a la calcificación valvular aórtica.

Finalmente, la progresión clínica de la estenosis aórtica es muy lenta, con un gradual aumento del grosor de los velos valvulares y de la obstrucción hemodinámica. En cambio, los eventos clínicos relacionados con la aterosclerosis siguen un curso mucho más agudo (síndromes coronario, aórtico y neurovascular agudos), determinados por la rotura de la placa, con consecuente trombosis y oclusión vascular. Mientras que la estabilización de la

placa y los tratamientos antitrombóticos han demostrado claramente su eficacia en la aterosclerosis, estas estrategias terapéuticas tienen muy pocas probabilidades de resultar beneficiosas en el tratamiento de la calcificación valvular aórtica.

Tabla 2. Similitudes y diferencias entre la calcificación valvular aórtica y la aterosclerosis (de: Freeman RV and Otto CM, Circulation 2005;111:3316-3326).

	Calcificación valvular aórtica	Aterosclerosis
<u>Características histopatológicas</u>		
Acumulación de lipoproteínas	++++	++++
Oxidación lipídica	++++	++++
Calcificación	+++++	++
Cambios inflamatorios	++++	++++
Marcadores sistémicos de inflamación	+	++
Polimorfismos genéticos	++	+++
Células prominentes	Fibroblastos	Células musculares lisas
<u>Factores de riesgo clínicos</u>		
Sexo masculino	+	++++
Insuficiencia renal	++++	++++
Tabaquismo	+++	++++
Hipertensión	++	++++
Dislipemia	+++	++++
Diabetes mellitus	+	+++++
Disfunción endotelial	++	++++

2. La estenosis valvular aórtica y su tratamiento con prótesis aórtica transcatéter (TAVI)

Epidemiología de la estenosis aórtica y su tratamiento percutáneo

La estenosis aórtica (EAo) es la valvulopatía más prevalente en los países industrializados, y su incidencia aumenta proporcionalmente con la edad de la población [92]. Se estima que 1 de cada 20 sujetos de más de 75 años presenta estenosis aórtica moderada o severa [92].

En un estudio que incluyó 128 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa, tras 4 años de seguimiento, sólo el 33% se mantuvieron asintomáticos y sin necesidad de sustitución valvular [93]. Asimismo, el grado de calcificación valvular resultó ser un importante predictor independiente de supervivencia libre de eventos: sólo el 20% de los pacientes con calcificación moderada o severa se mantuvieron vivos o sin síntomas que indicaran una sustitución valvular [93].

Si bien es conocido que los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica presentan baja mortalidad [93–95], el desarrollo de síntomas son marcadores de mal pronóstico. En un estudio que incluyó 55 pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa que rechazaron la cirugía de sustitución valvular aórtica, el promedio de supervivencia fue de tan sólo 2 años, y menos del 20% de los enfermos estaban vivos a los 5 años de seguimiento [95].

Los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática deberían someterse a cirugía de sustitución valvular aórtica, ya que los enfermos con estas características que no se operan presentan mal pronóstico [96]. A pesar de esto, se ha observado que en la práctica clínica habitual hasta un tercio de estos enfermos no llegan a operarse, principalmente por presentar comorbilidades y un elevado riesgo quirúrgico [97].

Recientemente, se ha introducido la implantación de prótesis aórticas biológicas transcatóter (TAVI) como alternativa terapéutica para este importante grupo de pacientes. Los resultados a corto y mediano plazo hasta ahora observados han sido positivos [98–101].

Implantación de prótesis aórtica transcatóter (TAVI) [102,103]

Tipos de prótesis

La implantación transcatóter de una prótesis aórtica biológica se denomina *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) (o *transcatheter aortic valve replacement* (TAVR) en Estados Unidos). Las prótesis aórticas transcatóter se anclan en el anillo aórtico y desplazan los velos valvulares nativos contra la pared de la raíz aórtica, a diferencia de la cirugía de sustitución valvular aórtica, en que los velos son resecados completamente.

Existen varias prótesis para TAVI, pero las más comúnmente utilizadas en la práctica clínica habitual son la Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA), y la Medtronic CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). El dispositivo de Edwards es una prótesis trivalva de pericardio bovino, montada en un *stent* de cromo-cobalto, expandible manualmente con un balón. Está disponible en los diámetros de 23, 26 y 29 mm. El dispositivo de Medtronic es una prótesis trivalva de pericardio porcino, montada en una estructura auto-expandible de nitinol. Está disponible en los diámetros de 23, 26, 29 y 31 mm. Esta prótesis puede ser recuperada, movilizada y reimplantada en una posición diferente, hasta el momento en que haya sido completamente liberada del introductor. Actualmente ambas prótesis se insertan a través de un introductor de 18 French. La Tabla 3 resume las principales diferencias entre estos dos tipos de prótesis y la Figura 17 ilustra los dos dispositivos.

Tabla 3. Diferencias entre los dos tipos de prótesis aórticas transcatheter comúnmente utilizadas.

	Medtronic CoreValve	Edwards SAPIEN
Tamaño mínimo de la arteria femoral	6,5 mm	7 mm
Composición	Pericardio porcino sobre un <i>stent</i> de nitinol	Pericardio bovino sobre un <i>stent</i> de cromo-cobalto
Introduccion	18 French	18 French
Tamaño del anillo aórtico	18-29 mm	18-27 mm
Mecanismo de implantación	Auto-expandible	Expansión manual con balón
Ritmo ventricular en el momento del implante	Espontáneo	Sobreestimulación (160-180 latidos por minuto)

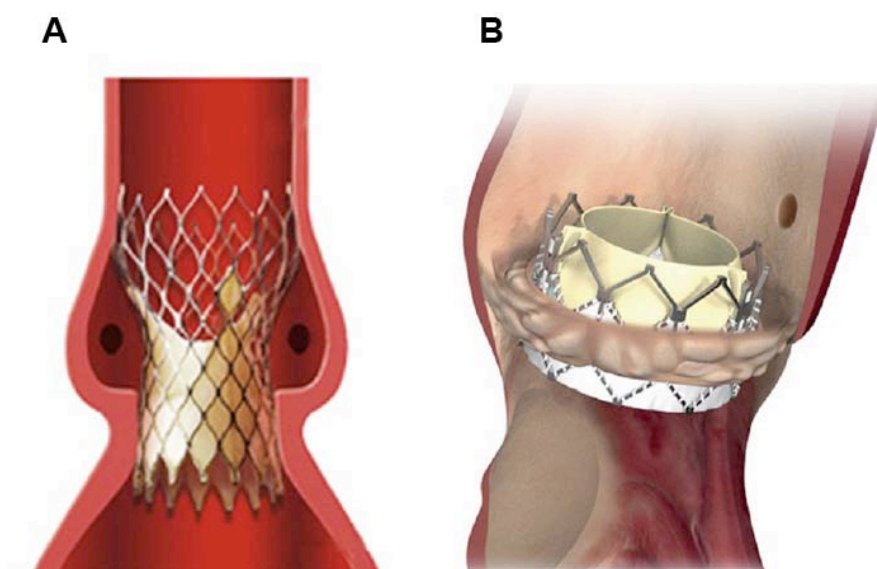


Figura 17. Prótesis aórticas transcatheter Medtronic CoreValve (A) y Edwards SAPIEN (B) (imágenes comerciales de Medtronic y Edwards Lifesciences).

Accesos

El acceso más comúnmente utilizado es el transfemoral, sea por vía percutánea o tras disección y exposición quirúrgica. Si este acceso no es viable por las características del paciente (arteriopatía periférica, extrema tortuosidad del eje aorto-iliofemoral), se puede acceder a través de la arteria subclavia o por vía transaórtica retrógrada (entrando en la

aorta torácica ascendente tras mini-toracotomía). Además, la prótesis Edwards SAPIEN puede ser implantada también por vía transapical. Finalmente, se ha publicado recientemente una serie de casos en los que el acceso utilizado fue a través de la vena femoral, con creación de una fístula arteriovenosa entre la vena cava inferior y la aorta abdominal (la fístula es cerrada al final del procedimiento de TAVI con un dispositivo tipo Amplatz) [104].

Elección de la prótesis

La elección de la prótesis debe tener en cuenta las características específicas de cada paciente, y en particular: el tamaño del anillo aórtico, el patrón de calcificación de la válvula y del anillo aórtico, la distancia de los *ostia* de las arterias coronarias, la altura y anchura de los senos de Valsalva, la longitud de los velos valvulares, y la presencia de un trastorno de la conducción aurículo-ventricular de base. Además, el tamaño y el grado de calcificación y tortuosidad del eje aorto-iliofemoral son factores a tener en cuenta a la hora de elegir el acceso. Se ha observado que, a la hora de elegir el tamaño de la prótesis, es conveniente lograr cierto grado de sobredimensionamiento (*oversizing*), para minimizar el riesgo de regurgitación paravalvular [105], si bien un exceso en este sentido puede condicionar complicaciones (disfunción de los velos valvulares, rotura del anillo, disección de aorta).

Procedimiento de TAVI

El objetivo del procedimiento es la liberación y el anclaje estable de la prótesis sin causar obstrucción de los *ostia* de las arterias coronarias, embolización de material aterosclerótico o cálcico, interferencia con el funcionamiento de la válvula mitral, daño al sistema de conducción, rotura o disección de la raíz aórtica, o complicaciones relacionadas con el acceso.

Existen dos grandes grupos de accesos a la válvula aórtica: retrógrados y anterógrados. El acceso retrógrado más comúnmente utilizado es el transfemoral. Sin embargo, en muchas ocasiones esta vía no puede ser empleada, debido a arteriopatía periférica o simplemente a un insuficiente calibre de los vasos iliofemorales. Otros accesos retrógrados son el transubclavio y el transaórtico (a través de minitoracotomía para exponer la aorta torácica ascendente).

Actualmente, en la mayoría de casos, los accesos vasculares se realizan tras disección quirúrgica con el objetivo de lograr un mayor control de la arteria, hecho que constituye un factor crítico a la hora del cierre. Sin embargo, el acceso transfemoral se puede realizar también de forma segura por vía percutánea. Una vez logrado el acceso vascular y haber comprobado la ausencia de complicaciones, se procede a la inserción de los introductores. Posteriormente, se cruza la válvula aórtica utilizando técnicas estándares de cardiología intervencionista (habitualmente utilizando una guía de 0,035 pulgadas y un catéter Amplatz Left 2), y se intercambia la guía convencional por una guía extra-rígida, teniendo particular cuidado de evitar la perforación del ventrículo izquierdo.

El único acceso anterógrado actualmente empleado es el transapical, que se lleva a cabo a través de una toracotomía anterior izquierda, tras localizar el ápex cardíaco por ecocardiografía o fluoroscopia. Después de entrar en el espacio pleural, el operador localiza precisamente el ápex a través de la inspección digital. Es posible reseca un pequeño segmento (5-8 cm) de costilla para facilitar el acceso, que es mantenido abierto y estable a través de retractores quirúrgicos. Luego, se prepara el sitio de acceso al ápex con suturas para su posterior cierre, y se accede al ventrículo izquierdo tras punción e inserción de una guía de 0.035 pulgadas, hasta atravesar la válvula aórtica nativa. Posteriormente, con el auxilio de un catéter de angiografía coronaria (por ejemplo, un Judkins Right 4), se pasa la guía hasta la aorta torácica descendente, y se intercambia la guía convencional por una guía extrarrígida.

Tras este punto, la técnica que se emplea es común a los dos tipos de accesos (retrógrado y anterógrado). Se realiza la valvuloplastia aórtica bajo sobreestimulación ventricular (160-180 latidos por minuto) y se comprueba (por ecocardiografía transesofágica y/o angiografía) si ha habido complicaciones (por ejemplo, insuficiencia aórtica significativa, disección aórtica, rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo, etc.). Se procede entonces a la implantación de la prótesis aórtica. Las prótesis auto-expandibles, como la Medtronic CoreValve, son liberadas desde el catéter introductor, adquiriendo finalmente su forma definitiva gracias a las propiedades elásticas del nitinol; estos dispositivos no necesitan sobreestimulación ventricular para su liberación. En cambio, las prótesis de expansión manual con balón, como la Edwards SAPIEN, necesitan ser montadas encima del balón dentro la aorta del paciente, para luego ser liberadas con un procedimiento similar al de la valvuloplastia (bajo sobreestimulación ventricular a 160-180 latidos por minuto). Como se ha mencionado previamente, las prótesis Medtronic CoreValve pueden ser recuperadas y reposicionadas, hasta que sean completamente liberadas del catéter introductor. La Figura 18 ilustra esquemáticamente la implantación de una prótesis Edwards SAPIEN.

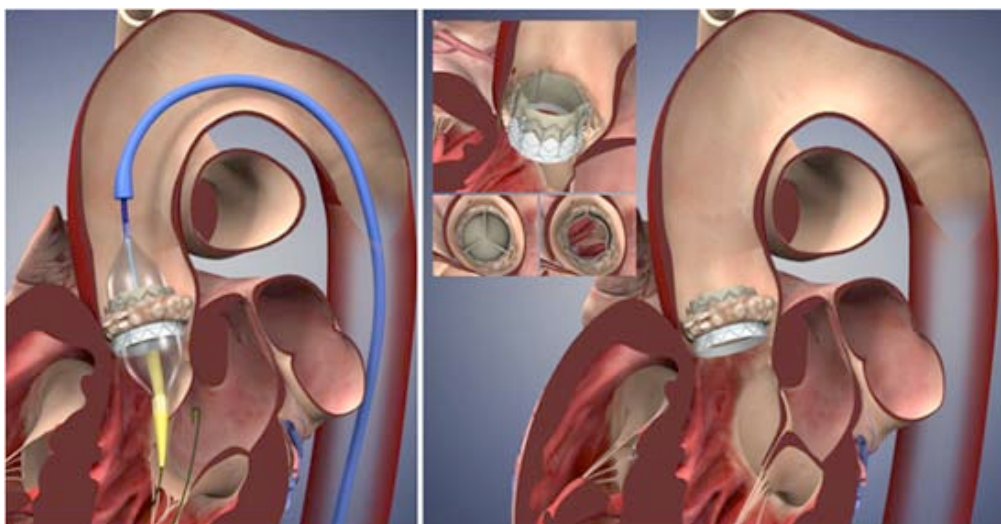


Figura 18. Implantación de una prótesis Edwards SAPIEN por vía transfemoral. El panel de la izquierda ilustra el momento de la liberación de la prótesis montada sobre el balón. En el panel de la derecha se observa el resultado final (imágenes comerciales de Edwards Lifesciences).

Terminado el procedimiento, se descartan eventuales complicaciones (principalmente a través de ecocardiografía transesofágica), como insuficiencia aórtica importante, disección de aorta, rotura del anillo aórtico o de la pared libre del ventrículo izquierdo, interferencia con el funcionamiento de la válvula mitral, trastornos de la conducción aurículo-ventricular, etc. Finalmente, se retiran los introductores y se realiza el cierre (quirúrgico o a través de dispositivos de cierre vascular percutáneo tipo Abbott Vascular Perclose) del acceso.

Complicaciones de la TAVI: correlación con aspectos anatómicos

Infradimensionamiento (*undersizing*) de la prótesis: regurgitación paravalvular y embolización protésica

La medición exacta de los diámetros del anillo aórtico es fundamental para una correcta elección del tipo y tamaño de la prótesis. En los pacientes que presentan un anillo muy elíptico, la medición del mismo con técnicas bidimensionales (como la ecocardiografía tradicional), podría llevar a una infraestimación del tamaño de la prótesis necesaria [1]. Esto, a su vez, podría ocasionar regurgitación paravalvular o, en el peor de los casos, incluso la embolización de la prótesis por falta de anclaje estable.

Sobredimensionamiento (*oversizing*) de la prótesis: disección y rotura de aorta

Se ha demostrado como cierto grado de *oversizing* de la prótesis aórtica es beneficioso para reducir el riesgo de regurgitación paravalvular [105,106]. Sin embargo, un exceso en este sentido, o una sobrestimación del diámetro del anillo aórtico, podrían llevar a la lesión de la raíz aórtica, con la consecuente disección y/o rotura de la pared aórtica.

Oclusión de las arterias coronarias

El conocimiento de la posición exacta de los *ostia* de las arterias coronarias y de la distancia entre éstos y el plano del anillo aórtico es fundamental para evitar la oclusión de las mismas al liberarse la prótesis [1,102].

En los pacientes en que las coronarias tienen un origen bajo en los senos de Valsalva o la prótesis tiene una implantación demasiado craneal, ésta puede obstruir los *ostia* y comprometer el riego coronario [107,108].

El mismo fenómeno puede ser producido también por el desplazamiento de unos velos valvulares muy largos, en pacientes con implantación baja de las arterias coronarias y/o senos de Valsalva pequeños [107–109], ya que – a diferencia de la sustitución valvular aórtica quirúrgica, en que los velos nativos son resecados – en la TAVI los velos nativos son aplastados contra la pared de los senos de Valsalva. Este riesgo parece ser más grande para las prótesis Edwards SAPIEN [102,108], que son implantadas más cranealmente que las Medtronic CoreValve, que, en cambio, se anclan no sólo al anillo aórtico, sino también al TSVI. Finalmente, en otro estudio el sexo femenino y la implantación de una prótesis transcáteter dentro de una bioprótesis implantada quirúrgicamente (“*valve-in-valve*”) también han sido asociados con la oclusión de las arterias coronarias [108].

Bloqueo aurículo-ventricular

El nodo aurículo-ventricular está en relación estrecha con la región subaórtica y el septo membranoso del TSVI. El nodo aurículo-ventricular se continúa con el haz de His, que atraviesa el septo membranoso y penetra en el ventrículo izquierdo a través del cuerpo central fibroso del corazón. Por lo tanto, la expansión de las prótesis aórticas transcáteter puede lesionar el tejido de conducción y provocar bloqueo aurículo-ventricular completo

[1]. Este riesgo es más alto con las prótesis Medtronic CoreValve, que – a diferencia de las auto-expandibles – se anclan también en el TSVI [110,111].

Regurgitación paravalvular

Como se ha descrito previamente, en la TAVI los velos valvulares no son resecaados, antes de la implantación de la prótesis. Una extensa calcificación de los mismos puede condicionar una adhesión subóptima de la prótesis a la superficie irregular de la raíz aórtica y este fenómeno puede representar el sustrato anatómico para la regurgitación paravalvular [102,112,113]. Se ha sugerido que el riesgo de regurgitación paravalvular podría ser mayor con las prótesis Medtronic CoreValve, ya que el mecanismo de autoexpansión sería menos efectivo que la expansión por balón en garantizar un adecuada adherencia de la prótesis al anillo nativo. Si bien en un estudio no se evidenciaron diferencias en la incidencia de este fenómeno según el tipo de prótesis empleada [114], en un metanálisis se observó un mayor riesgo asociado al dispositivo de Medtronic [115]. Estos datos han sido posteriormente confirmados por los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado en que se compararon las dos prótesis: en este estudio se observó una mayor incidencia de regurgitación paravalvular más que leve en el grupo tratado con el dispositivo autoexpandible CoreValve [110].

Embolia cálcica o ateromatosa

La embolia de material ateromatoso desde la aorta ascendente o desde el arco aórtico (debido al desprendimiento del mismo por manipulación de los catéteres) es la causa más frecuente de ictus peri-TAVI [107]. También se han descrito casos de embolia de calcio tras valvuloplastia agresiva [116]. La estratificación del riesgo de ictus de los pacientes sometidos a TAVI debería tener en consideración la carga ateromatosa y cálcica de la aorta ascendente/arco aórtico y del complejo valvular aórtico, respectivamente [102].

Problema de anclaje de la prótesis por hipertrofia septal basal asimétrica

La presencia de una protuberancia del septo basal por hipertrofia asimétrica puede crear un obstáculo al anclaje en el TSVI de las prótesis con “falda”, como las Medtronic CoreValve. Este problema se considera una contraindicación relativa para este tipo de prótesis [1].

Estudio de imagen pre-TAVI [102]

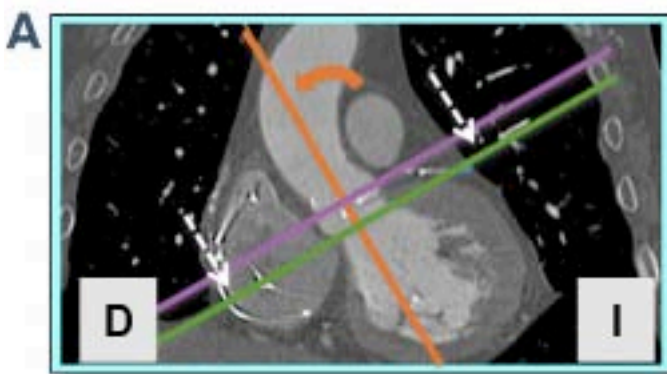
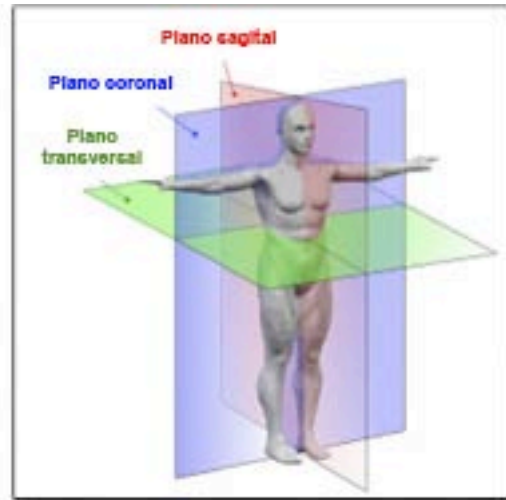
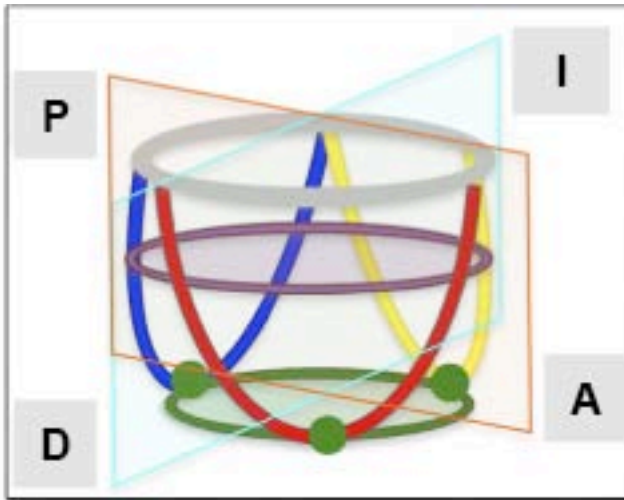
Tomografía computarizada multidetector: estudio del anillo aórtico y del eje iliofemoral

A diferencia de la sustitución valvular aórtica quirúrgica, en los procedimientos de TAVI no se puede visualizar directamente la válvula y el anillo aórtico. Por esta razón, se necesita una prueba de imagen para elegir el tamaño adecuado de la prótesis. Además, este estudio debe de ser realizado antes del procedimiento, ya que para ciertos pacientes no existen tamaños protésicos adecuados. Para obtener resultados óptimos, son necesarios tanto una selección adecuada de los pacientes candidatos, como un riguroso estudio pre-procedimiento. Consecuentemente, se torna esencial el estudio meticuloso de la anatomía de la raíz aórtica y de los accesos vasculares [117]. El tamaño del anillo aórtico es un factor de gran importancia a la hora de elegir el diámetro de la prótesis valvular. Tradicionalmente, esta medida se realizaba con ecocardiografía bidimensional transtorácica y transesofágica [105,118], pero, como ya se ha explicado previamente, la limitación fundamental de estas metodías radica en el hecho de que sólo permiten medir un diámetro basado en un único corte del anillo aórtico. Asimismo, la ecocardiografía bidimensional asume que este anillo presente una forma circular, cuando tiene más bien una forma elíptica [21,23,24]. Actualmente, para estimar el tamaño del anillo aórtico se utilizan técnicas de imagen tridimensional, como la ecocardiografía transesofágica 3D [118,119], la resonancia magnética [25] y la tomografía computarizada multidetector (TCMD) [21,117,120,121]. Es interesante notar que los diámetros del anillo aórtico son

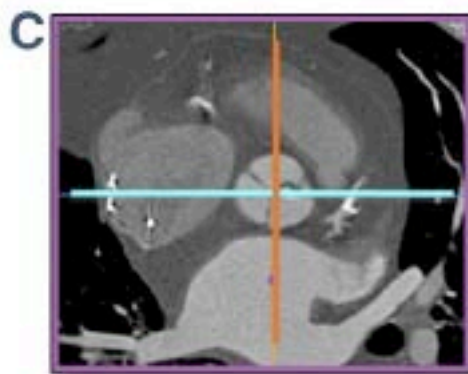
mayores cuando se miden por TCMD, con respecto a la ecocardiografía transesofágica 2D o 3D [21,24]. Aunque formalmente no existe un patrón de referencia para la realización del estudio de imagen pre-TAVI, se ha ido extendiendo el uso de la TCMD y actualmente ésta representa la técnica de imagen principal en muchos centros.

Debido a la heterogeneidad en las medidas del anillo aórtico, entre distintas técnicas, operadores y centros, la *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT) publicó recientemente un documento de consenso sobre el uso del estudio de imagen por TCMD en el contexto de TAVI [102]. Este documento se propone como una guía para proporcionar a los operadores especializados en imagen cardíaca un protocolo homogéneo para la valoración del anillo y de la raíz aórtica, la aorta y el eje iliofemoral. La Figura 19 ilustra como identificar el plano del anillo aórtico mediante TCMD y la Figura 20 muestra como se obtienen las medidas del mismo. A pesar de que, tradicionalmente, la elección del tamaño de la prótesis se basaba en el diámetro medio del anillo aórtico, un reciente estudio ha demostrado que el perímetro del anillo aórtico es la variable que varía menos entre sístole y diástole, y por eso debería ser la más fiable a la hora de elegir el tamaño protésico [122]. Otros autores han demostrado que si se elige el tamaño de la prótesis basándose en el área del anillo aórtico, se obtendrá un dimensionamiento más correcto y que además contribuirá a reducir el riesgo de regurgitación paravalvular durante el seguimiento [123].

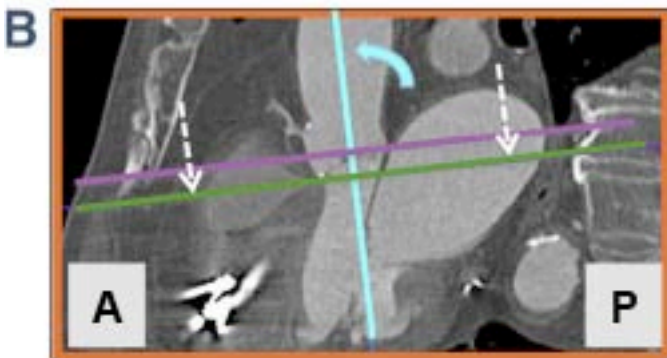
Finalmente, la TCMD puede proporcionar información muy útil en relación a la predicción de la proyección perpendicular al plano del anillo aórtico, que es la proyección angiográfica que el operador adopta para asegurar una implantación exactamente ortogonal al eje longitudinal del anillo aórtico.



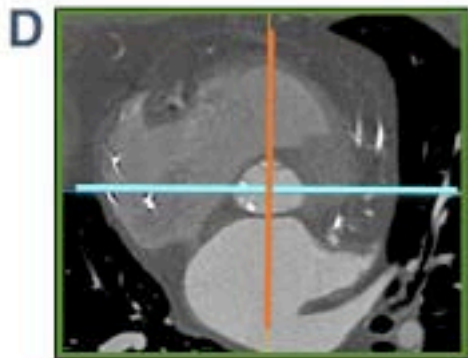
Plano coronal oblicuo



Plano valvular



Plano sagital oblicuo



Plano transversal

Figura 19. Obtención de un plano perpendicular a los tres puntos de implantación de los velos valvulares y medición del anillo aórtico por TCMD. Los colores utilizados en las imágenes (líneas y contornos) reflejan las reconstrucciones tridimensionales esquemáticas (paneles superiores). Se toma como referencia el eje central del tracto de salida del ventrículo izquierdo y de la raíz aórtica, utilizando los tres planos ortogonales. Se centra la reconstrucción en el medio de la raíz aórtica, para alinear el eje longitudinal de la misma en los planos coronal y sagital (A y B, líneas naranja y azul). Se alinea el plano transversal a nivel de la válvula (C), arrastrando este plano hacia abajo, desde la aorta hacia el ventrículo (A y B, flechas blancas), hasta que se

visualiza la inserción más basal de los velos valvulares en el plano transversal (D). La imagen así obtenida representa el plano del anillo virtual en que sólo se visualizan las inserciones de los velos valvulares pero ninguna estructura más craneal de la válvula aórtica. A: anterior; P: posterior; I: izquierda; D: derecha (de:

Kasel AM, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:249-62).

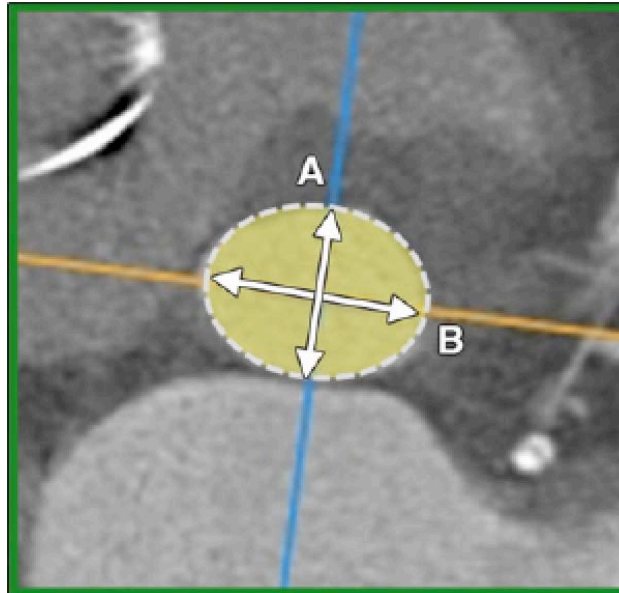


Figura 20. Tras obtener el plano ortogonal al punto de inserción de los velos valvulares, según descrito en la Figura 19, se procede a la medición del anillo. A indica el diámetro máximo y B el diámetro mínimo. El diámetro medio (que se utiliza para elegir el tamaño de la prótesis) se calcula promediando los dos (de:

Kasel AM, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:249-62).

Tomografía computarizada multidetector: cuantificación de la calcificación valvular aórtica

Como la ecocardiografía no tiene la resolución adecuada para cuantificar la calcificación valvular aórtica, esa técnica de imagen es menos útil para estudiar los primeros estadios de la valvulopatía aórtica degenerativa. En cambio, la TCMD es relativamente más sensible y precisa para cuantificar la calcificación. Por tal motivo, la TCMD ha destacado como una herramienta útil para estudiar la esclerosis aórtica, complementando a la ecocardiografía en el estudio de esta patología [124]. La calcificación valvular aórtica puede ser estudiada en cualquier estudio TCMD realizado para descartar enfermedad arterial coronaria a través del *calcium score*. El proyecto MESA (*Multiethnic Study of*

Atherosclerosis) es un estudio en 6780 sujetos para identificar factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria subclínica. En el MESA, la calcificación valvular aórtica fue un predictor independiente de la severidad de la enfermedad arterial coronaria [125]. En otro estudio, en una población similar, la calcificación valvular aórtica resultó ser predictor independiente también de mortalidad por todas las causas, incluso tras ajustar por la presencia de calcio coronario [126]. Finalmente, también en un reciente estudio en 794 pacientes con diferentes grados de estenosis aórtica, la carga de calcio de la válvula aórtica cuantificada por TCMD era un predictor independiente de mortalidad: esta asociación se mantuvo significativa incluso tras ajustar por numerosas variables clínicas y por el grado de estenosis aórtica evaluado mediante ecocardiografía [127].

Tomografía computarizada multidetector: riesgos en relación a contraste y radiación

En cuanto a los riesgos inherentes a la técnica, la TCMD utiliza habitualmente cantidades no despreciables de contraste. Este hecho, especialmente en una población añosa y con comorbilidades, como la de los enfermos candidatos a TAVI, representa un riesgo potencialmente importante de desarrollar nefropatía por contraste. En cambio, la radiación no representaría un problema real, ya que la expectativa de vida de estos enfermos es inferior al período de latencia de las neoplasias inducidas por radiaciones. No obstante, se están desarrollando protocolos con bajas dosis de contraste (como el que se incluye en esta tesis y otros [128]), y los aparatos de TCMD son cada vez más eficientes en cuanto a minimización de la radiación.

Angiografía rotacional tridimensional: proyección perpendicular al plano del anillo aórtico

Una variación de la tecnología TCMD es la angiografía rotacional tridimensional (AR3D), que está basada en tecnología de la tomografía computarizada, montada en el mismo aparato de fluoroscopia del laboratorio de cardiología intervencionista. Esta AR3D es

capaz de proporcionar imágenes bidimensionales y volúmenes tridimensionales [129], y está basada en un panel plano de multidetectores dispuestos en un forma de cuadrado. Si bien la resolución espacial de esta técnica es incluso mejor que la de una TCMD convencional, la AR3D presenta un problema de resolución temporal: necesita 5 segundos para cumplir un entero arco (200°) alrededor del paciente. Además, para que no haya artefactos de movimiento, es necesario que la adquisición tenga lugar durante sobreestimulación ventricular, tal y como se hace durante la valvuloplastia aórtica y durante la implantación de prótesis expandibles con balón. La experiencia inicial con la AR3D para los procedimientos de TAVI ha sido muy positiva [130–133], y esta técnica de imagen se está utilizando actualmente para asistir al cardiólogo intervencionista en la obtención de una proyección perpendicular al plano del anillo aórtico, para optimizar el ángulo de implantación de la prótesis, y así minimizar el riesgo de complicaciones (en particular, regurgitación paravalvular [133]).

3. Hipótesis

La TCMD es útil para predecir el riesgo de regurgitación periprotésica post-TAVI y para estudiar eficazmente y con seguridad el subgrupo de pacientes candidatos a TAVI que presenten insuficiencia renal significativa. Asimismo, la AR3D proporciona información similar a la TCMD para el estudio de la raíz aórtica en candidatos a TAVI.

4. Objetivos

El objetivo general de esta tesis es realizar la validación anatómica y establecer la utilidad clínica de la TCMD en el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica severa mediante TAVI.

Los objetivos específicos son:

- Objetivo 1. Validación de la TCMD para el estudio del tamaño del anillo aórtico y de las otras estructuras de la raíz aórtica importantes para TAVI, y del grado, localización y distribución de la calcificación del complejo valvular aórtico, tomando como referencia el estudio patológico en necropsias.
- Objetivo 2. Determinar la utilidad clínica de tres nuevas estrategias en el estudio de imagen con TCMD, para optimizar los resultados de la TAVI. Se analizarán tres series de pacientes para responder a tres preguntas clínicas:
 - Serie I: Valorar la utilidad de la AR3D como complemento a la TCMD en el estudio pre-TAVI de la raíz aórtica y como ayuda al procedimiento.
 - Serie II: Explorar el papel de la calcificación valvular aórtica en el desarrollo de regurgitación periprotésica post-TAVI, proponer una nueva variable que incluya información sobre la carga total de calcificación de la válvula aórtica y sobre su aglomeración en forma de grandes nódulos, y valorar si este nuevo parámetro es útil para predecir el riesgo de regurgitación periprotésica post-TAVI.
 - Serie III: Optimizar el protocolo de estudio de la aorta y del eje iliofemoral por TCMD para estudiar eficazmente y con seguridad el subgrupo de pacientes que sean candidatos a TAVI y que tengan insuficiencia renal significativa.

5. Materiales y Métodos

Objetivo 1

Población de estudio

Diez corazones humanos procedentes de cadáveres de donantes voluntarios, con diferentes grados de valvulopatía aórtica degenerativa, proporcionados por la Unidad de Anatomía del Departament de Ciències Morfològiques de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Variables

- Diámetros mayor y menor y área de la raíz aórtica en los siguientes niveles:
 1. Unión sinotubular
 2. Plano de coaptación de los velos valvulares
 3. Punto de máximo diámetro de los senos de Valsalva
 4. Punto más bajo de inserción de los velos valvulares.
- Área de los nódulos de calcio de la raíz aórtica

Protocolo de estudio

Se analizaron macroscópicamente especímenes de corazón y raíz aórtica. Seguidamente, en los mismos especímenes, se analizaron las imágenes obtenidas por TCMD, según un protocolo similar al utilizado en la práctica clínica habitual, para valorar la correlación de la TCMD con el patrón de referencia anatómico.

Las TCMD se realizaron en el marco de la colaboración entre la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y la Unidad de Imagen Cardíaca de la Clínica Creu Blanca, ambos ubicados en Barcelona. Se utilizó el aparato Aquilion One (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda) de 320

detectores. Se realizó una adquisición no sincronizada (al tratarse de corazones *ex vivo*), sin contraste, con un voltaje de 120 kV y una corriente de 200 mAs. Las imágenes fueron reconstruidas con grosores de 0,5 mm y con incrementos de 0,25 mm, utilizando un algoritmo de reconstrucción para tejidos blandos (FC12).

La preservación de los cuerpos de los que se obtuvieron estos corazones se realizó en una cámara frigorífica a 6°C, dentro de una bolsa (sudario) con una concentración de etanol al 25-30%. Para fijar y conservar los especímenes, se utilizó la “solución de Cambridge”. Para preparar 10 litros de esta solución se utilizaron: fenol (1,25 litros), etanol al 96% (6,25 litros), formaldehído al 38-40% (0,75 litros) y glicerina (1,75 litros). Asimismo, en cada cadáver se inyectaron unos 15 litros de esta solución, por vía femoral, a través de un conducto de Hunter.

Los cadáveres utilizados tuvieron un período de conservación en cámara frigorífica de aproximadamente 1 año. La extracción del corazón se realizó por toracotomía, y los corazones se conservaron en solución de etanol al 25-30%, en cámara frigorífica a 6°C.

Se realizó la disección (mediante pinzas tipo “Adson”, bisturí y tijeras tipo “iris”) para aislar la arteria aorta ascendente, incluyendo su aparato valvular y el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Posteriormente, mediante bisturí nº 4 y hoja nº 23, se realizaron las secciones transversales, perpendiculares al aparato valvular.

Se realizó la validación de la TCMD frente al patrón de referencia representado por la disección anatómica de la siguiente manera:

1. TCMD de la raíz aórtica en especímenes de sujetos con diferentes grados de calcificación valvular aórtica, según cortes similares a los utilizados para el estudio clínico de pacientes candidatos a TAVI (Figura 21). Cuantificación de las siguientes variables, mediante el software OsiriX (v.5.5.2; Antoine Rosset y Joris Heuberger, Ginebra, Suiza): diámetros y área de la raíz aórtica a nivel del anillo, de los senos

de Valsalva, del punto de coaptación de los velos y de la unión sinotubular, y área de los nódulos de calcio a nivel del anillo.

2. Disección anatómica según los cortes descritos en la Figura 21, y cuantificación de las mismas variables del punto 1 en fotografías de los especímenes, mediante el software ImageJ (v. 1.46r; National Institutes of Health, USA).

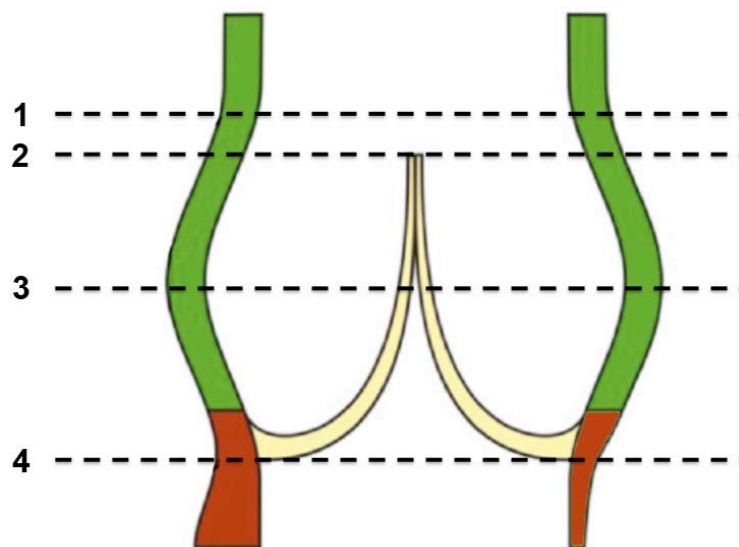


Figura 21. Cortes anatómicos y mediante TCMD de la raíz aórtica. Corte 1: unión sinotubular. Corte 2: a nivel del plano de coaptación de los velos valvulares. Corte 3: punto de máximo diámetro de los senos de Valsalva. Corte 4: punto más bajo de inserción de los velos valvulares.

Definición de nódulo de calcio

Anatómicamente, un nódulo de calcio se identifica como una formación que hace relieve sobre el tejido adyacente, y cuya consistencia presenta características marcadamente distintas de la de las estructuras circunstantes (típicamente es más dura). Desde el punto de vista de TCMD, definimos un nódulo de calcio como un área hiperdensa, separada claramente de los tejidos adyacentes y del lumen vascular, y que presenta una densidad de al menos 800 unidades Hounsfield y de al menos el doble de la densidad de los tejidos adyacentes.

Análisis de los datos

Se compararon las variables anátomo-radiológicas con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para valorar si hay diferencias significativas entre los dos grupos de valores. Además, se analizó la correlación entre los mismos con el coeficiente de regresión r de Pearson.

Aspectos éticos

Los corazones proporcionados por la Unidad de Anatomía del Departament de Ciències Morfològiques de la Universitat Autònoma de Barcelona procedían de sujetos que donaron su cuerpo a la Ciencia para estudio. Por lo tanto, su manipulación, disección y análisis está plenamente autorizada por el marco legal vigente.

Los Resultados y la Discusión del Objetivo 1 se expondrán en el Capítulo 6.

Objetivo 2

Incluye tres series de pacientes, para responder a tres preguntas clínicas específicas. En los tres artículos adjuntados en el Capítulo 7, se detallan los Materiales y Métodos utilizados para cumplir con este objetivo, así como los Resultados y la Discusión.

En resumen:

1. Serie I. El artículo titulado "*Feasibility of C-arm computed tomography for transcatheter aortic valve replacement planning*" es un estudio retrospectivo sobre 20 pacientes candidatos a TAVI, en que se valora la viabilidad de la AR3D en el estudio de las estructuras importantes para TAVI (diámetros, área y perímetro del anillo aórtico, distancia entre los *ostia* de las arterias coronarias y el plano del anillo aórtico, diámetro de los senos de Valsalva, longitud de los velos valvulares, y

diámetro de la unión sinotubular y de la aorta ascendente) además de la predicción obtenida sobre la proyección angiográfica perpendicular al plano del anillo aórtico, frente al patrón de referencia, representado por la TCMD.

2. Serie II. El artículo "*The aortic valve calcium nodule score (AVCNS) independently predicts paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*" es un estudio retrospectivo sobre 133 pacientes candidatos a TAVI, en que se propone una caracterización original y exhaustiva de la calcificación valvular aórtica por TCMD. Se describe una nueva variable, el *Aortic Valve Calcium Nodule Score*, que incorpora información sobre la carga global de calcio de la válvula aórtica y, a la vez, sobre su aglomeración en forma de grandes nódulos de calcio. Finalmente, se valora si esta nueva variable posee un valor predictivo independiente de regurgitación periprotésica en el seguimiento tras la TAVI.
3. Serie III. En el artículo titulado "*Ultra-low contrast computed tomographic angiography (CTA) with 20-mL total dose for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning*" se propone y se valida un protocolo de estudio de la aorta y del eje iliofemoral por TCMD con tan solo 20 ml de contraste yodado. Este protocolo es capaz de proporcionar imágenes diagnósticas de toda la aorta y de las arterias ilíacas y femorales, disminuyendo el riesgo de nefropatía por contraste. Esta técnica puede ser muy útil para el estudio pre-TAVI del subgrupo de pacientes con insuficiencia renal importante.

6. Validación de la tomografía computarizada multidetector en el estudio anatómico de la válvula aórtica

Bases teóricas

Previo a la utilización de la TCMD para cuantificar el tamaño y la calcificación de la raíz aórtica en el marco del estudio pre-TAVI, es necesario comprobar la fiabilidad de esta técnica.

Por esta razón, se ha realizado un análisis comparativo de las imágenes proporcionadas por TCMD con el patrón de referencia constituido por el análisis de las piezas anatómicas. Según lo ya descrito, se utilizaron 10 corazones humanos que se sometieron en primer lugar a TCMD para realizar el estudio tanto de los diámetros de las estructuras importantes para la TAVI, como de la calcificación de la raíz aórtica, según los cortes ilustrados en la Figura 21. En segundo lugar, estos especímenes fueron sometidos a disección anatómica, también según los cortes ilustrados en la Figura 21, para cuantificar las variables ya mencionadas.

Análisis de las imágenes TCMD frente al patrón de referencia

La TCMD proporcionó imágenes que reproducían muy fiablemente las piezas anatómicas. Como se puede apreciar en la Figura 22 y en la Tabla 4, las medidas de los diámetros de la raíz aórtica por TCMD presentaron diferencias desdeñables (<1 mm), con respecto a la medida digital realizada sobre las fotografías de las mismas estructuras.

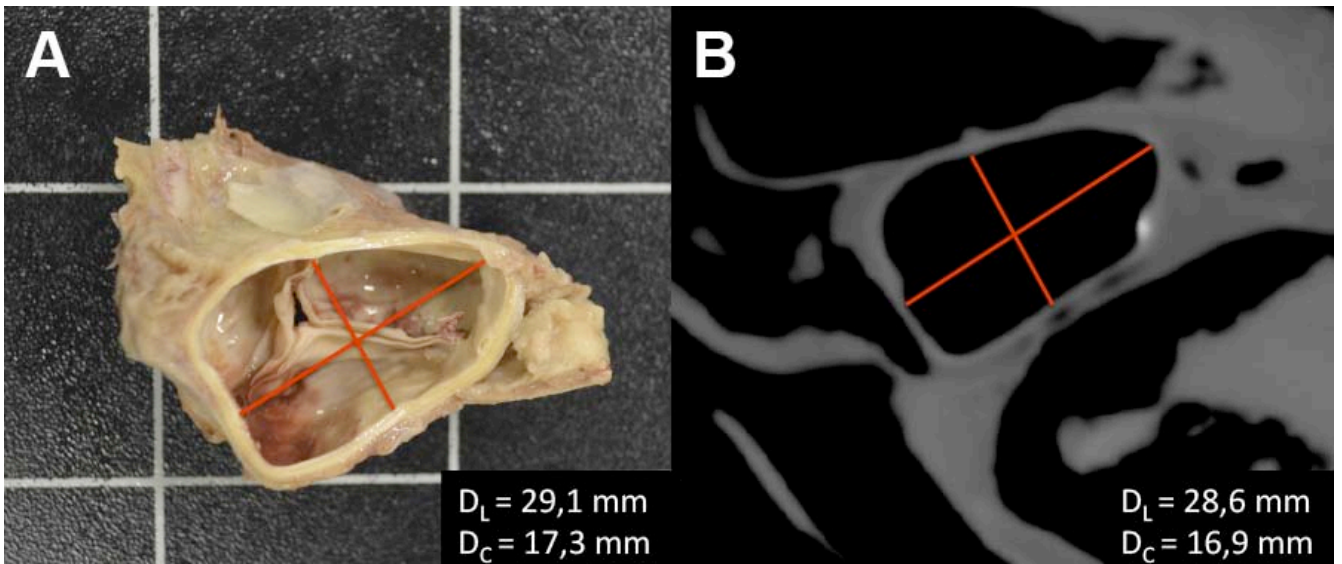


Figura 22. Diámetros mayor (D_L) y menor (D_C) de la raíz aórtica en la pieza anatómica (A) y mediante TCMD (B), a nivel del corte nº 2 (véase Figura 21). Las diferencias observadas son submilimétricas.

Análogamente, cuando se ha tomado en consideración el área de la raíz aórtica, la TCMD ha proporcionado nuevamente medidas muy parecidas al patrón de referencia anatómico (Figura 23, Tabla 4).

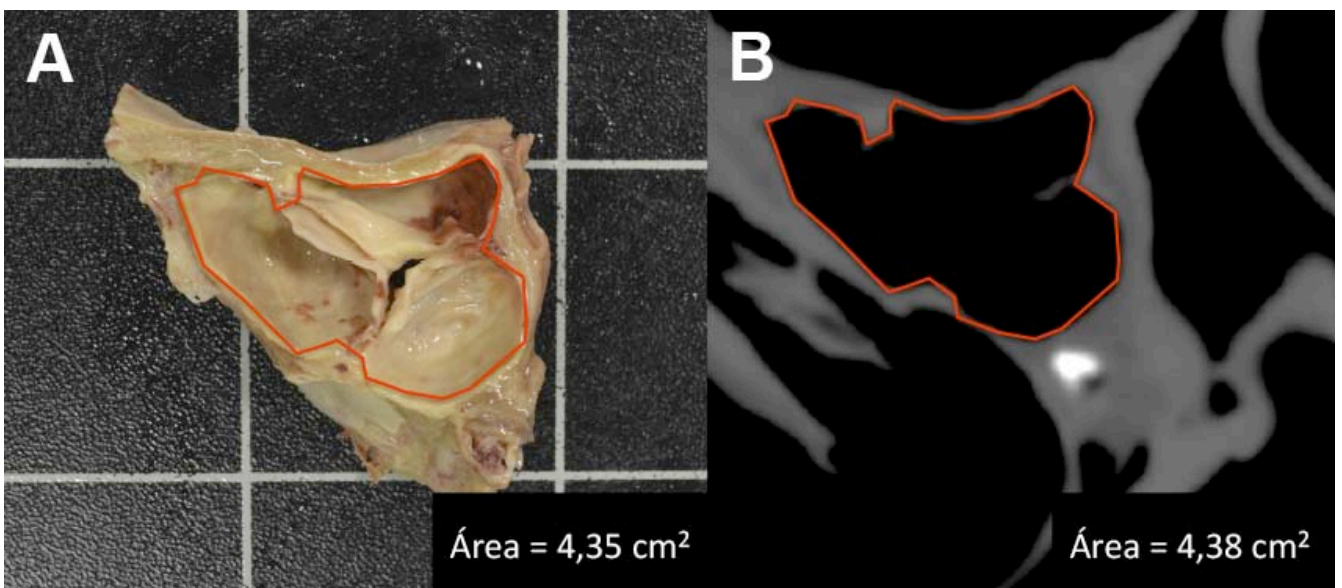


Figura 23. Área de la raíz aórtica en la pieza anatómica (A) y mediante TCMD (B), a nivel del corte nº 3 (véase Figura 21). También en este caso, las diferencias no son relevantes.

Finalmente, se ha abordado el asunto de la calcificación de la raíz aórtica. Desde un punto de vista operativo, se han encontrado dos problemas. En primer lugar, las muestras a disposición presentaban un escaso grado de calcificación valvular aórtica (no representativo del amplio espectro de enfermedad observado en la población general). Y, en segundo lugar, se han encontrado dificultades en la identificación de la calcificación en la pieza anatómica, pero no en las imágenes TCMD: no presentando el calcio un aspecto visualmente distinto del de la pared aórtica normal, la identificación de las placas calcificadas se ha llevado a cabo en parte gracias a la palpación de los nódulos por parte del disector, con una aproximación similar a la utilizada por el cirujano cardíaco durante las intervenciones de sustitución valvular aórtica. Sin embargo, a pesar de las limitaciones descritas, las placas calcificadas se identificaron con suficiente precisión. Las Figuras 24 y 25 y la Tabla 5 muestran una buena concordancia a nivel tanto cualitativo (forma y tamaño) como cuantitativo (área) de la TCMD frente al patrón de referencia.

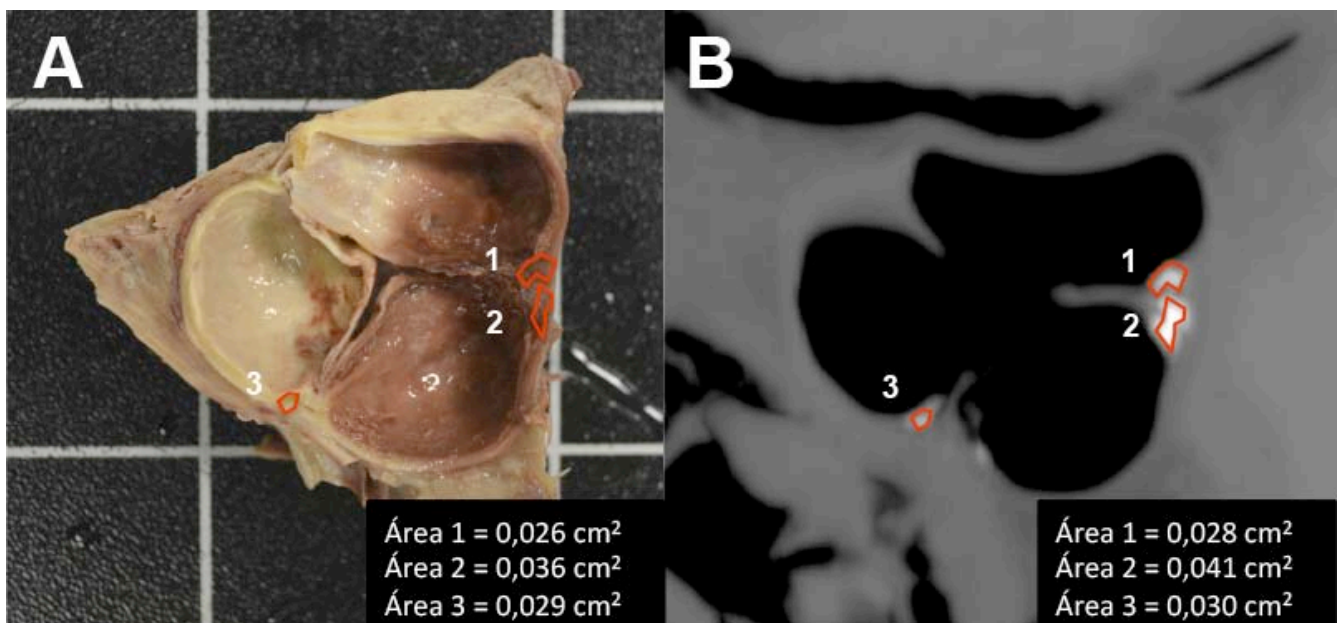


Figura 24. Calcificación de la raíz aórtica, a nivel del corte nº 3 (véase Figura 21). Comparado con el patrón de referencia anatómico (A), la TCMD (B) proporcionó medidas fiables de las áreas calcificadas, que resultaron claramente demarcadas respecto a los tejidos limítrofes.

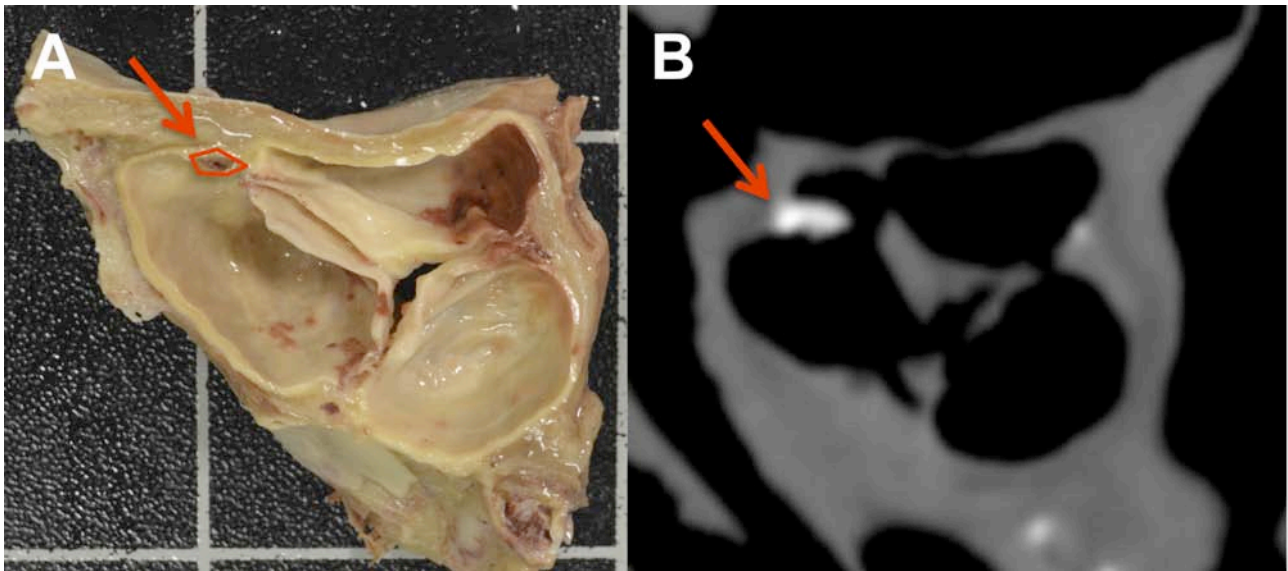


Figura 25. Nódulo de calcio, a nivel del corte nº 3 (véase Figura 21). Nótese la correspondencia entre la forma de la estructura cortada en la muestra anatómica (A) y la de la formación identificada en la TCMD (B).

Resultados

La Tabla 4 muestra las medidas de diámetros y áreas de la raíz aórtica en los niveles ilustrados en la Figura 21, según el análisis anatómico y con TCMD. También se presentan la significación estadística de las diferencias (valor p) y el grado de correlación (coeficiente r) entre cada grupo de medidas. La diferencia de los diámetros en todos los niveles estudiados son inferiores a 1 mm, con una buena correlación entre la TCMD y el patrón de referencia anatómico. Resultados similares se han observado para las áreas de las estructuras estudiadas. En la Tabla 5 se comparan las medidas de las áreas de los nódulos de calcio en los especímenes que contenían algunos de éstos. Se puede observar una correlación muy elevada entre la TCMD y el análisis anatómico ($r=0,99$), con diferencias mínimas y no significativas ($p=0,59$), y una constante tendencia a la sobrestimación por parte de la TCMD, posiblemente debida al artefacto de volumen parcial.

Tabla 4. Medidas de diámetros y áreas de la raíz aórtica a los 4 niveles ilustrados en la Figura 21, en imágenes anatómicas y de TCMD.

Variable	Anatomía	TCMD	Diferencia	Significación (valor p)	Correlación (coeficiente r)
Corte 1					
Diámetro eje corto	23,3±1,5	23,0±2,0	0,3±0,8	0,77	0,63
Diámetro eje largo	26,8±2,1	27,3±2,6	-0,5±1,3	0,63	0,80
Área	4,30±0,44	4,27±0,47	0,03±0,21	0,89	0,69
Corte 2					
Diámetro eje corto	23,9±2,6	23,0±2,8	0,9±1,2	0,47	0,86
Diámetro eje largo	27,4±2,2	27,7±2,2	-0,3±1,0	0,83	0,85
Área	4,56±0,36	4,64±0,35	-0,08±0,10	0,62	0,80
Corte 3					
Diámetro eje corto	27,1±1,5	27,1±1,6	0,0±0,7	0,93	0,74
Diámetro eje largo	31,0±2,4	30,4±3,1	0,6±1,6	0,65	0,78
Área	5,21±0,42	5,16±0,49	0,05±0,08	0,80	0,67
Corte 4					
Diámetro eje corto	23,5±1,2	23,5±1,3	0,0±0,5	0,92	0,62
Diámetro eje largo	27,2±1,8	26,8±2,0	0,4±0,9	0,64	0,77
Área	4,32±0,33	4,47±0,52	-0,15±0,22	0,44	0,56

Nota: los diámetros se expresan en mm y las áreas en cm². Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

Tabla 5. Medidas de los nódulos de calcio, en imágenes anatómicas y de TCMD.

Variable	Anatomía	TCMD	Diferencia
Nódulo 1	0,026	0,028	-0,002
Nódulo 2	0,036	0,041	-0,005
Nódulo 3	0,029	0,030	-0,001
Nódulo 4	0,052	0,061	-0,009
Nódulo 5	0,016	0,022	-0,006
Nódulo 6	0,025	0,033	-0,008
Nódulo 7	0,008	0,010	-0,002

Nota: las áreas se expresan en cm². Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

Discusión

La implementación de la TCMD en un contexto clínico debe estar precedida de su validación experimental. Nuestros datos, aunque procedentes de tan sólo 10 especímenes, demuestran el alto grado de fiabilidad de la TCMD para cuantificar tanto el tamaño de la raíz aórtica como el grado de calcificación valvular aórtica.

Como se puede observar en las figuras del anterior apartado, la TCMD proporciona imágenes muy detalladas, que permiten medir con precisión las diferentes estructuras importantes para la TAVI. Además, esta técnica de imagen identifica y delimita los nódulos de calcio con sorprendente facilidad. De hecho, esta última tarea resultó más fácil y eficiente mediante las imágenes TCMD que con las fotografías obtenidas de los especímenes anatómicos.

7. Publicaciones

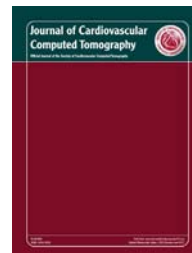
1. Azzalini L, Sharma UC, Ghoshhajra BB, Elmariah S, Inglessis I, Palacios IF, Abbara S. *Feasibility of C-arm computed tomography for transcatheter aortic valve replacement planning*. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Jan-Feb;8(1):33-43.
2. Azzalini L, Ghoshhajra BB, Elmariah S, Passeri JJ, Inglessis I, Palacios IF, Abbara S. *The aortic valve calcium nodule score (AVCNS) independently predicts paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Mar-Apr;8(2):131-40.
3. Azzalini L, Abbara S, Ghoshhajra BB. *Ultra-low contrast computed tomographic angiography (CTA) with 20-mL total dose for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning*. J Comput Assist Tomogr. 2014 Jan-Feb;38(1):105-9.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.JournalofCardiovascularCT.com

Original Research Article

Feasibility of C-arm computed tomography for transcatheter aortic valve replacement planning

Lorenzo Azzalini MD, MSc^{a,b,c}, Umesh C. Sharma MD, PhD^a,
 Brian B. Ghoshhajra MD, MBA^a, Sammy Elmariah MD, MPH^b,
 Ignacio Inglessis MD^b, Igor F. Palacios MD^b, Suhny Abbara MD^{a,d,*}

^a Cardiac Imaging, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, GRB-295, Boston, MA 02114, USA

^b Interventional Cardiology, Heart Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

^c Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 June 2013

Received in revised form

5 October 2013

Accepted 16 December 2013

Keywords:

Cone-beam CT

C-arm CT

Aortic annulus

Aortic root

Transcatheter aortic valve
implantationTranscatheter aortic valve
replacement

ABSTRACT

Background: The C-arm used for fluoroscopy during transcatheter aortic valve replacement (TAVR) may also be used to acquire 3-dimensional data sets similar to multidetector row CT (MDCT).

Objective: The aim of this study was to evaluate the feasibility of C-arm CT (CACT) for aortic annulus and root (AoA/R) measurements in TAVR planning compared with MDCT.

Methods: Twenty patients who were studied for TAVR underwent MDCT and CACT. Two independent observers measured predicted perpendicular projection to annular plane, diameters of the aortic annulus, sinus of Valsalva, sinotubular junction and ascending aorta, distance of coronary ostia to annular plane, sinus of Valsalva height, and leaflet length. Correlation between MDCT and CACT and interobserver variability were analyzed. **Results:** MDCT and CACT showed strong correlation for all the measurements of the AoA/R (r ranging from 0.62 to 0.94; P between $<.001$ and $.042$) and also for the predicted perpendicular projection (left/right anterior oblique: $r = 0.96$, $P = .002$; cranial/caudal: $r = 0.83$, $P = .043$). Interobserver variability analysis showed disagreement for the measurements of the aortic annulus structures with CACT (intraclass correlation coefficient [ICC], <0.25) but not for the rest of the variables (ICC between 0.47 and 0.97). MDCT showed no interobserver variability for all the measurements (ICC between 0.45 and 0.93).

Conclusions: CACT showed strong correlation with MDCT for the measurement of all AoA/R structures. However, CACT showed also important interobserver variability for the assessment of the aortic annulus. Therefore, valve sizing may not be reliably performed on the basis of CACT measurements alone.

© 2014 Society of Cardiovascular Computed Tomography. All rights reserved.

Conflict of interest: Dr. Igor F. Palacios is a member of Siemens Scientific Advisory Board but reports not receiving financial compensation. The remaining authors report no conflict of interest.

* Corresponding author.

E-mail address: Suhny.Abbara@utsouthwestern.edu (S. Abbara).

1934-5925/\$ – see front matter © 2014 Society of Cardiovascular Computed Tomography. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2013.12.001>

1. Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease in Western countries and affects approximately 5% of people older than 75 years.¹ Patients with severe and symptomatic AS should undergo surgical aortic valve replacement, because the prognosis of untreated patients is poor.² However, in clinical practice, a significant proportion of these patients do not actually undergo surgical aortic valve replacement because of comorbidities.³ Recently, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) was introduced to fill this gap and to treat high-risk patients with AS. As of 2011, TAVR procedures have been performed >40,000 times worldwide. Short- and medium-term outcomes have been encouraging.^{4–7}

For optimal results, patient selection and a thorough workup are important. In particular, the evaluation of aortic root anatomy and peripheral vessel diameter is essential.⁸ Aortic annulus diameter is a critical factor to determine prosthesis size. Traditionally, this measurement has been performed with 2-dimensional (2-D) transthoracic and transesophageal echocardiography (TEE).^{9,10} One limitation of 2-D echocardiography is that it provides a diameter measurement that is based on a single annular plane, and it assumes a circular annular orifice. In fact, the annulus has been shown to rather be oval in shape.^{11–13} More recently, 3-dimensional (3-D) TEE^{10,14} and multidetector row CT (MDCT),^{8,13,15,16} which can provide 3-D data, have been used with encouraging results. Interestingly, the annular size by MDCT is typically larger than when measured with either 2-D or 3-D TEE.^{11,13}

In an attempt to provide a standard protocol for a comprehensive evaluation of the aortic annulus and root, aorta, and iliofemoral axis to plan TAVR procedures, the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) has published a consensus document on the use of MDCT imaging before TAVR.¹⁷ However, studies that implement the standard set up by the SCCT are lacking.

Intraoperative 3-D rotational angiography with C-arm CT (CACT) has recently become available, providing cross-sectional and 3-D volume-rendered images.¹⁸ Initial experience with CACT has been promising^{19–23} and this imaging modality is currently being used to aid the interventional cardiologist in obtaining a perpendicular projection to the aortic annulus plane, thus optimizing the implant angle, so that the risk of complications (in particular paravalvular leak²³) is minimized. However, there is scant literature on the agreement of CACT imaging with pre-TAVR MDCT data.²⁴

Therefore, we sought to compare the feasibility of CACT to exactly assess the anatomical structures important for TAVR with MDCT.

2. Methods

2.1. Study population

Twenty patients with severe AS (defined as an aortic valve area <1.0 cm², plus either a mean valve gradient ≥40 mm Hg or a peak velocity ≥4.0 m/s) with high surgical risk but suitable for TAVR underwent implantation of a SAPIEN XT prosthesis (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), through a transfemoral or transapical approach and were included retrospectively. Informed consent was obtained from each patient. This study met approval of the local institutional review board. For each patient, a preprocedural MDCT and an intraprocedural CACT were performed. [Figure 1](#) shows a 3-D volume rendering of the images acquired with CACT and MDCT.

2.2. MDCT protocol

Scans were performed on a 128-row dual-source or a 64-row single-source scanner (SOMATOM Definition Flash or Sensation 64; Siemens AG, Forchheim, Germany). Cardiac images

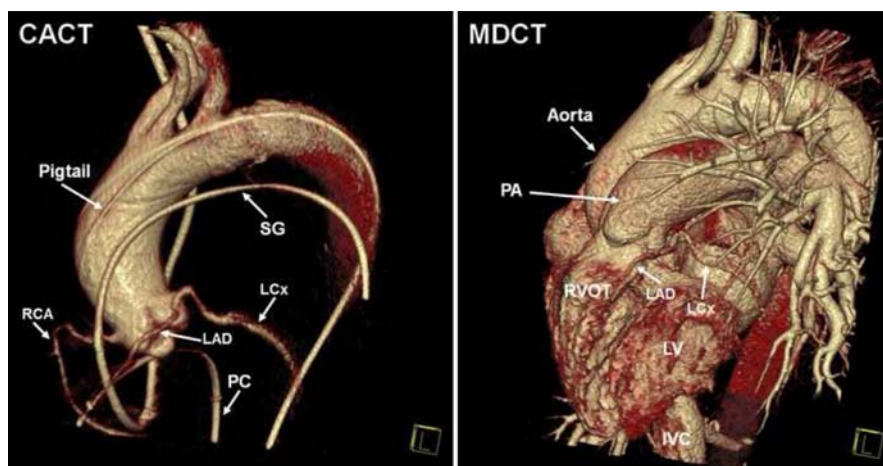


Fig. 1 – Three-dimensional volume rendering of the aortic annulus, root, and ascending aorta with CACT (left) and MDCT (right). The CACT-rendered image shows the aorta, from the annulus to the arch, as well as the coronary arteries, because these are the only structures filled by contrast. In addition, the catheters, which are radiopaque, can be seen. In the MDCT image, because contrast is injected intravenously, all intrathoracic structures are opacified. CACT, C-arm CT; IVC, inferior vena cava; LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex artery; LV, left ventricle; MDCT, multidetector row CT; PA, pulmonary artery; PC, pacing catheter; RCA, right coronary artery; RVOT, right ventricle outflow tract; SG, Swan-Ganz catheter.

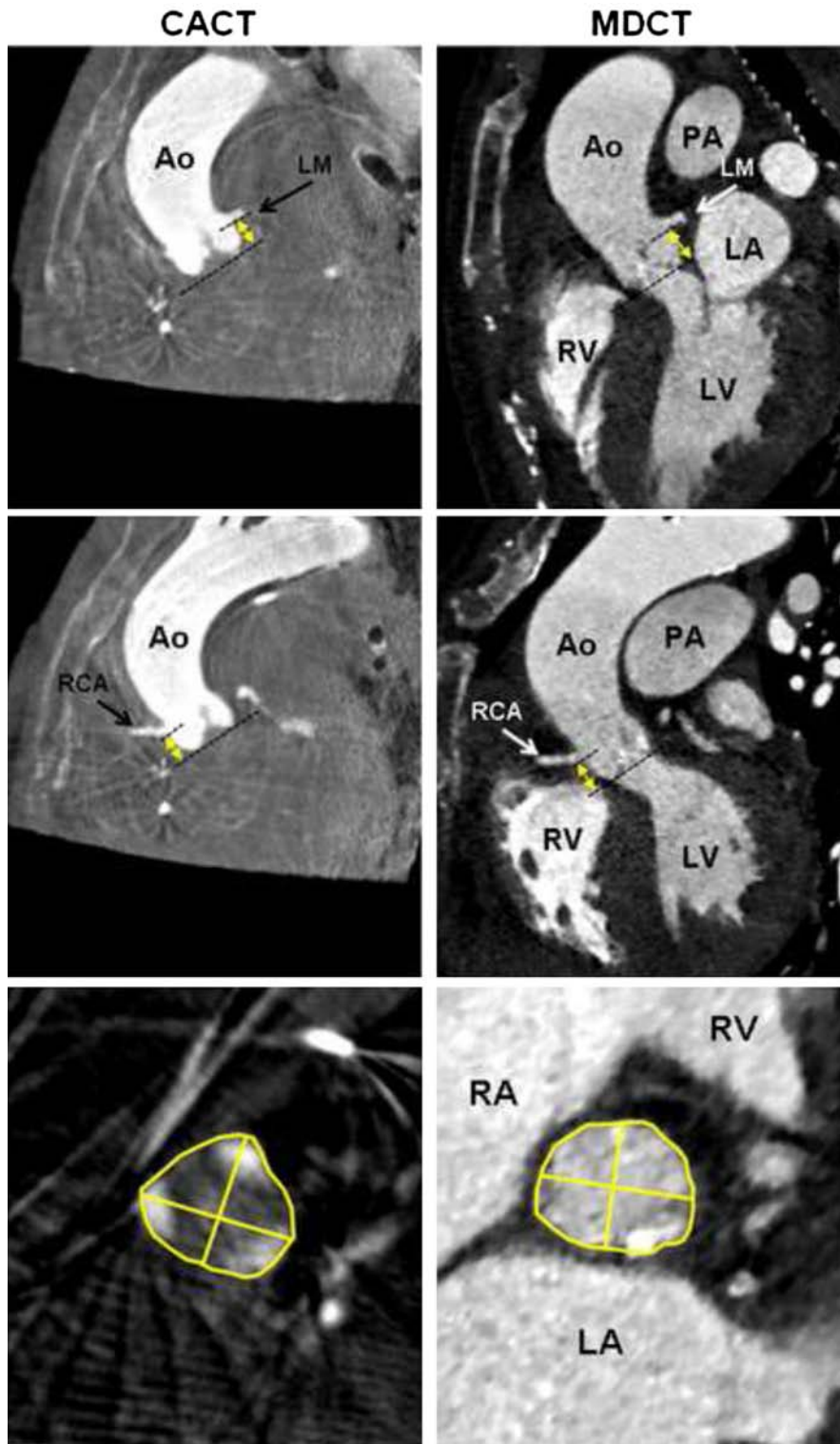


Fig. 2 – Measurement of the distance of left and right coronary artery ostia to aortic annulus plane (upper and middle panels), and aortic annulus diameters, area, and circumference (lower panels). CACT (left panels) and MDCT (right panels). Ao, Aorta; CACT, C-arm CT; LA, left atrium; LM, left main artery; LV, left ventricle; MDCT, multidetector row CT; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RCA, right coronary artery; RV, right ventricle.

were obtained with prospective triggering, retrospective gating, or a prospective high-pitch spiral acquisition. Images were acquired while the patient had arms above the head, during inspiratory breath-hold. Scans were performed with bolus

tracking after intravenous injection of nonionic iodinated contrast medium (Isovue-370; iopamidol, 370 mg iodine/mL; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ). Contrast volume and flow rate were personalized at the discretion of the cardiac

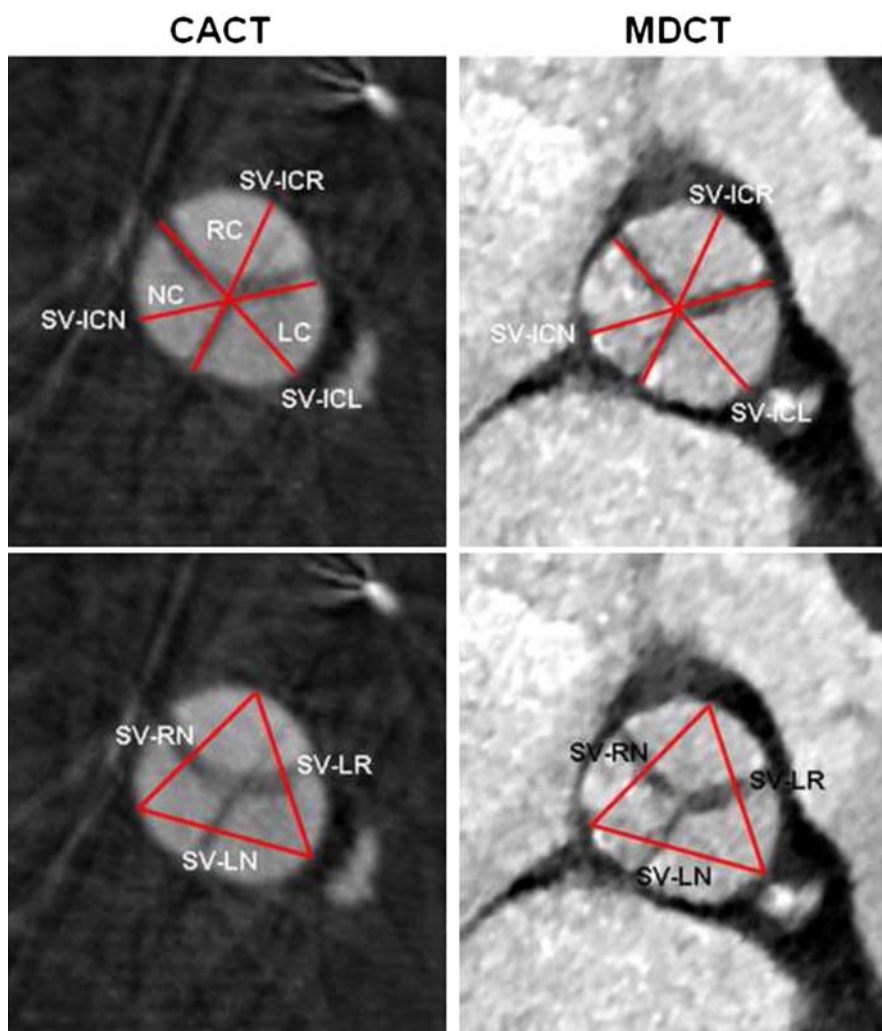


Fig. 3 – Two sets of measurements for sinus of Valsalva diameters: the intercommissural or commissure-to-cusp diameters (between the attachment of two cusps [commissure] and the central point of the remaining cusp) and the cusp-to-cusp diameters (from the central point of one cusp to another). CACT (left panels) and MDCT (right panels). CACT, C-arm CT; LC, left cusp; MDCT, multidetector row CT; NC, noncoronary cusp; RC, right cusp; SV-ICL, sinus of Valsalva and left intercommissural diameter; SV-ICN, sinus of Valsalva and noncoronary intercommissural diameter; SV-ICR, sinus of Valsalva and right intercommissural diameter; SV-LN, sinus of Valsalva and left-to-noncoronary cusp diameter; SV-LR, sinus of Valsalva and left-to-right, cusp diameter; SV-RN, sinus of Valsalva and right-to-noncoronary cusp diameter.

radiologist. Tube current was 150 to 300 mAs and potential was 80 to 120 kV, depending on patient body habitus. Images were reconstructed with a slice thickness of 0.6 mm and an increment of 0.4 mm with the use of a soft-tissue reconstruction algorithm. Radiation dose was calculated with the dose-length product method.

2.3. CACT protocol

Scans were performed during TAVR procedure, using a C-arm system (Axiom Artis zee; Siemens AG) with arms down. Contrast medium (Visipaque-320; iodixanol, 320 mg iodine/mL; GE Healthcare, Princeton, NJ; 22.5 mL diluted to 30%) was injected with a flow rate of 15 mL/s for 5 seconds, via a pigtail catheter placed into the aortic root. Rapid ventricular pacing (160–180 beats/min) was induced, and the ventilator was paused for an expiratory breath-hold. Scanning along a circular

200-degree arc was performed with a 5-second protocol, covering the aortic root and the ascending aorta. The 5-second image acquisition began after an x-ray delay of 1 second after the beginning of contrast injection; 248 projections were acquired. Tube voltage was 90 to 125 kV; tube current was automatically modulated by the scanner. Image reconstruction was accomplished with a modified Feldkamp cone-beam convolution-back projection algorithm, including corrections for beam hardening and scatter (syngo DynaCT Cardiac; Siemens) with a 512-pixel matrix and isotropic voxel resolution of 0.46 mm.

2.4. Image analysis

Images were processed and analyzed on an offline 3-D workstation (Leonardo; Siemens) by 2 blinded cardiac imaging specialists.

Table 1 – Baseline and procedural characteristics of the population (n = 20).

Variable	Value
Age, y, mean ± SD	84.5 ± 6.0
Female sex, n (%)	13 (65.0)
Body mass index, kg/m ² , mean ± SD	27.1 ± 5.9
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	8 (40.0)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (30.0)
Peripheral arterial disease, n (%)	8 (40.0)
Cerebrovascular accident, n (%)	1 (5.0)
Coronary artery disease, n (%)	5 (25.0)
Prior cardiac interventions, n (%)	
CABG	3 (15.0)
PCI + CABG	1 (5.0)
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ² , mean ± SD	62.1 ± 26.5
Glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m ² , n (%)	1 (5.0)
EuroSCORE, %, mean ± SD	9.7 ± 8.4
Left ventricular ejection fraction, %, mean ± SD	56.6 ± 19.2
Aortic valve area, cm ² , mean ± SD	0.63 ± 0.15
Aortic valve peak gradient, mm Hg, mean ± SD	87.5 ± 31.5
Aortic valve mean gradient, mm Hg, mean ± SD	51.3 ± 17.9
Aortic regurgitation ≥2+, n (%)	3 (15.0)
Access, n (%)	
Transfemoral	14 (70.0)
Transapical	6 (30.0)
Prosthesis diameter, n (%)	
23 mm	5 (25.0)
26 mm	15 (75.0)
Contrast volume, mL, mean ± SD	96.5 ± 50.1

CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention.

2.5. Variables

Alignment to the aortic annulus and all the subsequent measurements were performed according to the SCCT consensus document on CT imaging before TAVR.¹⁷ Briefly, a plane orthogonal to the hinge points of the 3 aortic cusps was obtained with multiplanar reconstructions. Starting from this point, which we defined as aortic annulus, we measured the long- and short-axis diameters, area, and circumference (Fig. 2, lower panels) and calculated the diameter of the aortic annulus as the mean of the long- and short-axis diameters and inferring it from its area and circumference, assuming a circular shape.¹⁷ We measured the distance of the proximal borders of both coronary ostia from the plane of the aortic annulus (Fig. 2, upper and middle panels). For sinuses of Valsalva, 2 sets of measurements were made (Fig. 3): the inter-commissural (commissure-to-cusp)²⁵ and the cusp-to-cusp diameters. We also determined leaflet length and sinus of Valsalva height. The long- and short-axis diameters of the sinotubular junction (the circumferential plane at the upper end of the sinuses of Valsalva) and the ascending aorta (at 40 mm from the annular plane) were measured.

We also assessed the eccentricity of the aortic annulus. It has been shown that the aortic annulus does not have a circular shape but is rather elliptical.^{11,12} We evaluated annular eccentricity as Rixe et al²⁶ suggested, using the eccentricity coefficient (EC) as follows: if the long and short semi-axes of an ellipse are defined as the parameters D_L and D_S , respectively, the eccentricity of an ellipse is $\sqrt{[1-(D_S/D_L)^2]}$.²⁷ If D_S and

D_L are equal, EC is 0, and the ellipse equates to a circle. Conversely, if D_L is large compared with D_S , EC approaches 1, and the ellipse approximates the shape of a parabola.

Finally, we evaluated whether CACT and MDCT could provide information on a perpendicular projection to the aortic annulus to help interventionalists optimize prosthesis deployment. The accuracy of this prediction was compared with the perpendicular prosthesis view after deployment, assessed by fluoroscopy.²²

2.6. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means ± SD. Qualitative variables were presented as numbers (%). Pearson correlation coefficient (r) and Bland-Altman analysis²⁸ were used to assess the correlation of the measurements between CACT and MDCT. Interobserver variability was studied with the intraclass correlation coefficient (ICC). For all tests, a $P < .05$ was considered significant. Statistical analysis was performed with SPSS version 19 (IBM Corp., Armonk, NY).

3. Results

3.1. Baseline and procedural characteristics

Baseline and procedural characteristics of our population are described in Table 1. Mean age was 84.5 ± 6.0 years; 65% of the patients were women. The population was, on average, overweight (body mass index [calculated as weight divided by height squared, kg/m²] was 27.1 ± 5.9), with multiple comorbidities. Only 1 patient (5%) had severely impaired renal function. Mean EuroSCORE II was $9.7 \pm 8.4\%$. Mean left ventricular ejection fraction was $56.6 \pm 19.2\%$, aortic valve area was 0.63 ± 0.15 cm², with a peak gradient of 87.5 ± 31.5 mm Hg, and mean gradient of 51.3 ± 17.9 mm Hg. Three patients (15%) had at least moderate aortic regurgitation at baseline.

Regarding procedural data, 70% of the TAVRs were performed transfemorally, and the remaining 30% were done transapically. In 25% of patients a 23-mm prosthesis was used; for the remaining 75%, a 26-mm prosthesis was implanted. A moderate amount of contrast medium was used (96.5 ± 50.1 mL). All 20 MDCT scans were suitable for analysis, whereas 3 of 20 CACT data sets were excluded for technical problems.

3.2. Predicted optimal perpendicular projection

CACT and MDCT suggested strong correlation in the prediction of a perpendicular projection to the aortic annulus plane (left/right anterior oblique [LAO/RAO] angle: $r = 0.96$, $P = .002$; cranial/caudal [CRA/CAU] angle: $r = 0.83$, $P = .043$), as shown in Table 2. Interobserver agreement was good (CACT: ICC for LAO/RAO of 0.92, CRA/CAU of 0.65; MDCT: ICC for LAO/RAO of 0.78, CRA/CAU of 0.84), as shown in Table 3.

CACT (LAO/RAO: $r = 0.51$, $P = .087$; CRA/CAU: $r = 0.67$, $P = 0.016$) and MDCT (LAO/RAO: $r = 0.92$, $P = .004$; CRA/CAU: $r = -0.16$, $P = .738$) showed some degree of correlation with the aortogram-derived perpendicular projection, assessed immediately after prosthesis deployment.

Table 2 – Comparison of CACT and MDCT for aortic annulus and root measurements.

Variable	CACT, mean ± SD	MDCT, mean ± SD	Correlation		CACT vs MDCT	
			r	P	Mean difference ± SD	P
Predicted perpendicular projection, degree						
LAO	19 ± 13	20 ± 15	0.96	.002	−1 ± 4	.541
CRA	3 ± 10	0 ± 7	0.83	.043	4 ± 6	.164
Aortic annulus						
Long-axis diameter (mm)	27.8 ± 2.1	27.3 ± 2.8	0.75	.003	0.5 ± 1.8	.387
Short-axis diameter (mm)	22.2 ± 2.4	22.0 ± 2.0	0.75	.003	0.2 ± 1.0	.586
Diameter calculated by averaging long- and short-axis diameter (mm)	25.0 ± 2.1	24.6 ± 2.2	0.83	<.001	0.4 ± 0.9	.263
Area (cm ²)	5.06 ± 0.98	4.90 ± 0.89	0.91	<.001	0.15 ± 0.37	.248
Diameter calculated from the area (mm)	25.2 ± 2.4	24.9 ± 2.2	0.91	<.001	0.3 ± 1.0	.337
Circumference (mm)	89.6 ± 9.3	88.6 ± 6.9	0.80	.001	1.0 ± 4.0	.483
Diameter calculated from the circumference (mm)	28.5 ± 3.0	28.2 ± 2.2	0.75	.003	0.3 ± 1.3	.483
Eccentricity coefficient	0.58 ± 0.09	0.56 ± 0.09	0.37	.324	0.02 ± 0.10	.644
Distance of coronary artery ostia to aortic annulus plane, mm						
Left coronary artery	13.2 ± 2.0	13.1 ± 1.4	0.62	.042	0.2 ± 1.6	.702
Right coronary artery	13.1 ± 1.5	13.2 ± 2.1	0.71	.015	−0.1 ± 1.5	.817
Leaflet length, mm						
Right	15.8 ± 2.5	15.5 ± 1.8	0.72	.012	0.3 ± 1.7	.541
Left	14.7 ± 1.8	14.9 ± 1.8	0.79	.004	−0.2 ± 1.1	.551
Noncoronary	14.8 ± 2.4	14.5 ± 2.2	0.94	<.001	0.3 ± 0.8	.331
Sinus of Valsalva, mm						
Commissure-to-right cusp diameter	30.8 ± 3.3	29.9 ± 3.3	0.90	<.001	0.9 ± 1.5	.099
Commissure-to-left cusp diameter	32.6 ± 2.8	31.6 ± 4.0	0.89	.001	1.0 ± 2.0	.139
Commissure-to-noncoronary cusp diameter	31.1 ± 3.3	30.7 ± 3.6	0.91	<.001	0.4 ± 1.5	.387
Left-to-right cusp diameter	30.8 ± 2.9	30.3 ± 3.9	0.84	.001	0.5 ± 2.2	.425
Right-to-noncoronary cusp diameter	29.7 ± 3.1	28.9 ± 2.9	0.77	.005	0.8 ± 2.0	.239
Left-to-noncoronary cusp diameter	30.7 ± 3.2	31.2 ± 3.2	0.84	.001	−0.5 ± 1.8	.365
Height	19.0 ± 2.7	19.6 ± 3.0	0.64	.014	−0.6 ± 2.4	.340
Sinotubular junction, mm						
Long-axis diameter	28.1 ± 2.0	28.6 ± 2.3	0.89	<.001	−0.5 ± 1.1	.181
Short-axis diameter	26.7 ± 2.0	27.2 ± 2.3	0.88	<.001	−0.4 ± 1.1	.220
Ascending aorta, mm						
Long-axis diameter	33.0 ± 2.6	33.2 ± 2.2	0.64	.035	−0.3 ± 2.1	.686
Short-axis diameter	31.3 ± 2.7	31.0 ± 2.6	0.90	<.001	0.3 ± 1.2	.373

CACT, C-arm computed tomography; CRA, cranial; LAO, left anterior oblique; MDCT, multidetector computed tomography.

3.3. Aortic annulus analysis

As shown in Table 2, MDCT and CACT showed strong and significant correlation for aortic annulus diameters, area, and circumference (r ranging from 0.75 to 0.91, P from .003 to <.001). Figure 4 shows the Bland-Altman plot for the diameter calculated averaging the long- and short-axis diameters, area, and circumference: this plot shows that a good agreement between MDCT and CACT exists, as all of the measurements (except one for the aortic annulus area) are distributed within 2 SDs around their mean.

Mean EC was 0.58 ± 0.09 with CACT and 0.56 ± 0.09 with MDCT, indicating the presence of elliptic shape of the aortic annulus in this population. This metric of the annulus did not show significant correlation ($r = 0.37$, $P = .324$) between MDCT and CACT.

Two of 3 of the inferred diameters of the aortic annulus (the one calculated averaging the long- and short-axis diameters and the one calculated from the area) were similar

between each other, both with CACT (25.0 ± 2.1 mm and 25.2 ± 2.4 mm, respectively) and MDCT (24.6 ± 2.2 mm and 24.9 ± 2.2 mm, respectively). By contrast, the diameter calculated from the circumference proved to be slightly overestimated both with CACT (28.5 ± 3.0 mm) and MDCT (28.2 ± 2.2 mm).

Significant interobserver variability was noted for all of the variables measured with CACT (ICC, <0.25) but not with MDCT (ICC, between 0.45 and 0.87), as shown in Table 3.

3.4. Distance of coronary ostia to aortic annulus plane and aortic leaflet length

As shown in Table 2 and in Figure 5 (upper and middle panels), the distance of coronary ostia to aortic annulus plane showed correlation between the 2 techniques ($r = 0.62$, $P = .042$ for the left coronary artery; $r = 0.71$, $P = .015$ for the right coronary artery). Similarly, the length of each of the 3 coronary leaflets showed good correlation between CACT and MDCT ($r = 0.72$,

Table 3 – Interobserver variability for aortic annulus and root measurements.

Variable	CACT		MDCT	
	ICC	P	ICC	P
Predicted perpendicular projection				
LAO/RAO	0.92	.003	0.78	.015
CRA/CAU	0.65	.026	0.84	.005
Aortic annulus				
Long-axis diameter	0.11	.235	0.87	<.001
Short-axis diameter	0.03	.458	0.45	.009
Area	0.21	.158	0.68	.009
Circumference	0.08	.150	0.45	.017
Distance of coronary artery ostia to aortic annulus plane				
Left coronary artery	0.69	.001	0.68	.005
Right coronary artery	0.47	.011	0.83	<.001
Leaflet length				
Right	0.78	<.001	0.54	.028
Left	0.69	.001	0.75	<.001
Noncoronary	0.84	<.001	0.75	.001
Sinus of Valsalva				
Commissure-to-right cusp diameter	0.83	<.001	0.73	.003
Commissure-to-left cusp diameter	0.79	<.001	0.79	.001
Commissure-to-noncoronary cusp diameter	0.97	<.001	0.93	<.001
Left-to-right cusp diameter	0.64	.001	0.76	<.001
Right-to-noncoronary cusp diameter	0.87	<.001	0.71	<.001
Left-to-noncoronary cusp diameter	0.86	<.001	0.76	.001
Height	0.80	<.001	0.91	<.001
Sinotubular junction				
Long-axis diameter	0.76	<.001	0.85	<.001
Short-axis diameter	0.91	<.001	0.86	<.001
Ascending aorta				
Long-axis diameter	0.86	<.001	0.77	.001
Short-axis diameter	0.88	<.001	0.83	<.001

CACT, C-arm computed tomography; CAU, caudal; CRA, cranial; ICC, intraclass correlation coefficient; LAO, left anterior oblique; MDCT, multidetector computed tomography; RAO, right anterior oblique.

P = .012 for the right leaflet; r = 0.79, P = .004 for the left leaflet; r = 0.94, P < .001 for the noncoronary leaflet).

No significant interobserver variability was observed (Table 3); ICC ranged from 0.47 to 0.84 for CACT and from 0.54 to 0.83 for MDCT.

3.5. Sinus of Valsalva diameters and height

CACT and MDCT measurements of the 2 sets of sinus of Valsalva diameters (commissure-to-cusp and cusp-to-cusp) showed strong correlation (Table 2); r ranged from 0.77 to 0.91, and P ranged from .005 to <.001. Figure 5 (lower panels) displays the Bland-Altman analysis for the sinus of Valsalva mean commissure-to-cusp (or intercommissural) diameter as an example, which shows good agreement between CACT and MDCT. Sinus of Valsalva height also indicated good correlation (r = 0.64, P = .014) between the 2 techniques.

Interobserver variability analysis showed little variability for these measurements (ICC ranging from 0.64 to 0.97 with CACT, and from 0.71 to 0.93 with MDCT), as shown Table 3.

3.6. Sinotubular junction and ascending aorta diameters

Finally, the 2 techniques provided strong correlation for the measurements of sinotubular junction and ascending aorta diameters (Table 2) with r ranging from 0.64 to 0.90 and P from .035 to <.001.

Interobserver variability analysis showed little variability (Table 3); ICC ranged from 0.76 to 0.91 for CACT and from 0.77 to 0.86 for MDCT.

3.7. Contrast volume and radiation dose

Average contrast volume for MDCT was 83 mL and for CACT it was 22.5 mL. Mean effective radiation dose was 2.2 mSv for MDCT scans. Radiation dose with CACT was estimated with the use of an Alderson phantom, since it is technically difficult to provide an exact estimation for each patient, because of the voltage modulation that is intrinsic to CACT technology. The resulting estimated radiation dose is 1.8 mSv, as reported in the literature.²⁴

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the feasibility of CACT for TAVR planning compared with MDCT, after the recently published consensus document.¹⁷

Although the role of MDCT in TAVR procedural planning is established,^{8,13,15,16} the use of CACT has only recently been proposed in this context.^{21–24} The main role of CACT in TAVR procedures is to aid correct positioning of the valve and to reduce repetitive aortograms (and hence contrast volume).^{22,23} Lehmkuhl et al²⁴ interestingly proposed a new role for CACT in aortic annulus and root measurements. In their study, MDCT and CACT showed good interobserver agreement for the measurement of most aortic structures, especially those above the sinotubular junction. However, the investigators observed significant interobserver variability for CACT-derived measurements of aortic annulus diameter, sinuses of Valsalva commissure-to-cusp diameters, and distance of coronary ostia to annular plane. As the investigators pointed out, this could represent a technical limitation of current CACT technique. Because contrast is injected directly via a pigtail catheter into the aortic root and does not enter the ventricle (except if significant aortic regurgitation exists), the depiction of the left ventricular outflow tract and the correct identification of the hinge points of the cusps (and hence of the aortic annulus) is difficult. This issue could explain the inferior reproducibility among different observers with CACT compared with MDCT. In our study, we also observed important interobserver variability for CACT-derived measurements of the aortic annulus structures but not for any variable above the annulus. No significant interobserver variability was found for any of the MDCT measurements.

Even though differences between CACT- and MDCT-derived measurements were not significant for any of the

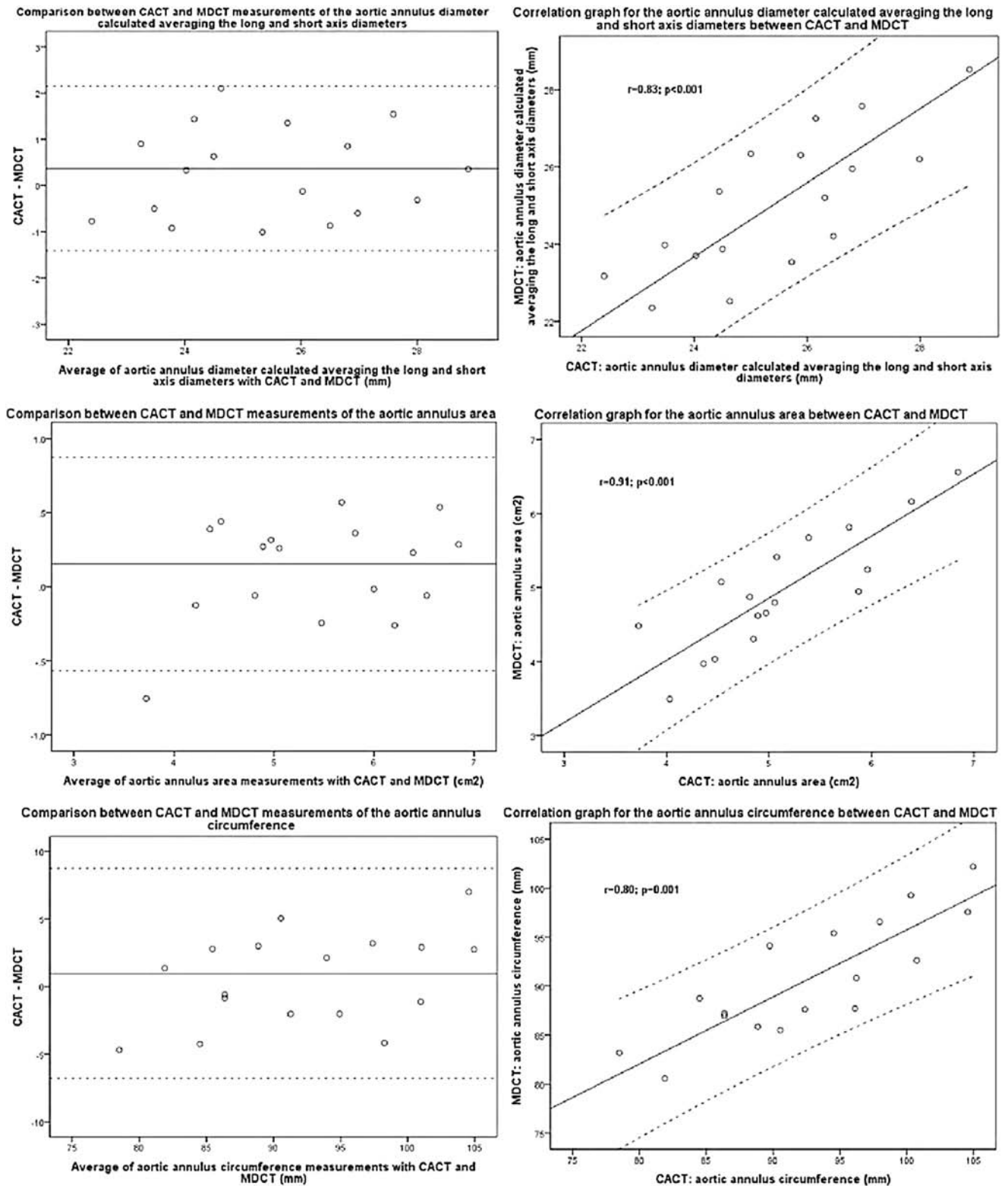


Fig. 4 – Bland-Altman plot for the aortic annulus diameter derived by averaging the long- and short-axis diameters, area, and circumference. Because almost all measurements are distributed within 2 SDs around their mean (left panels) and close to the correlation line (right panels), these plots show that a good agreement exists between CACT and MDCT. CACT, C-arm CT; MDCT, multidetector row CT. Left panels: Mean (solid line) \pm 2 SD (dotted lines). Right panels: Equation of correlation (solid line) with its 95% confidence interval (dotted lines).

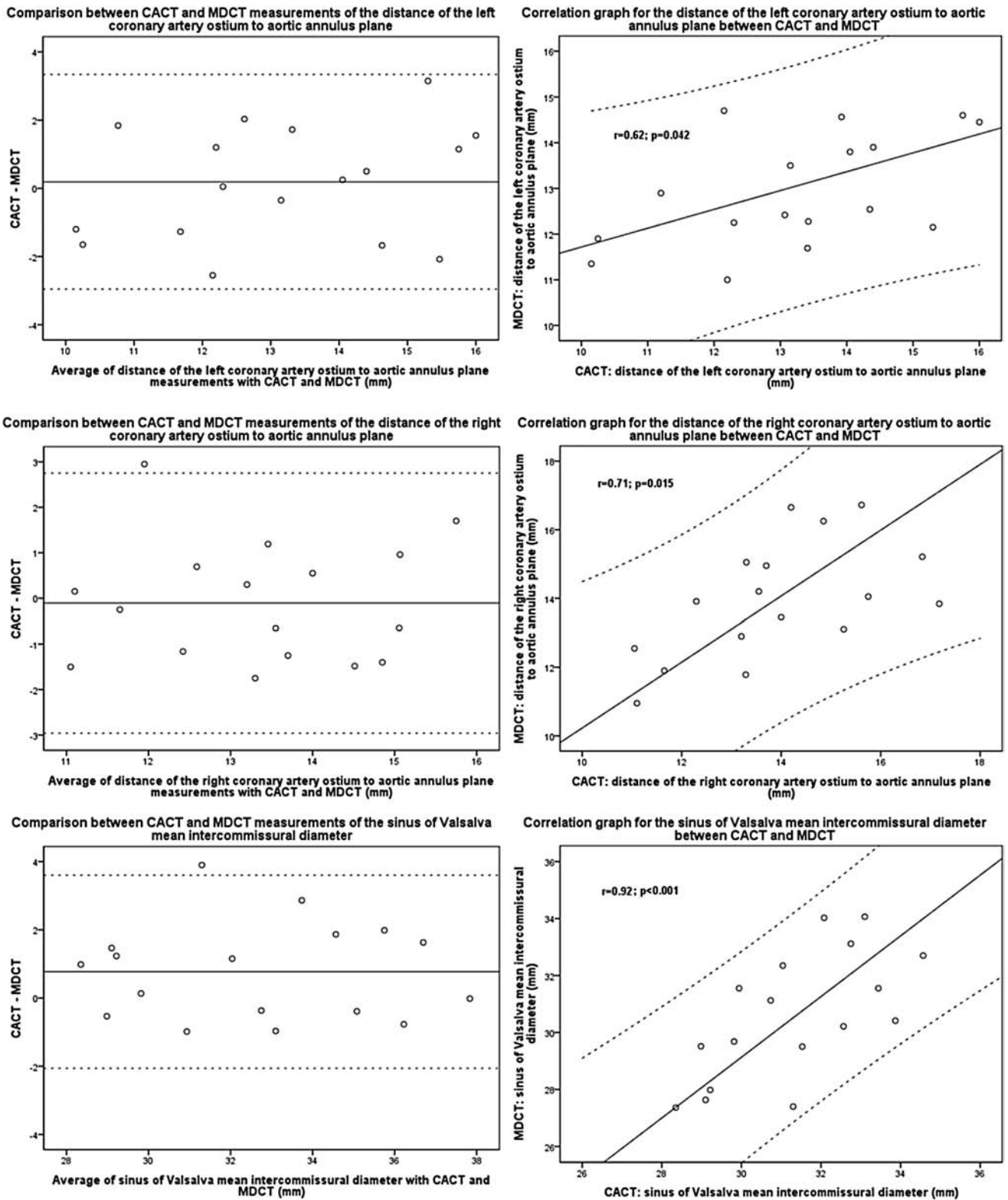


Fig. 5 – Bland-Altman plot for the distance of left and right coronary artery ostia to aortic annulus plane and sinus of Valsalva mean commissure-to-cusp (intercommissural) diameter. As in Figure 4, these plots show a good agreement between MDCT and CACT. CACT, C-arm CT; MDCT, multidetector row CT. Left panels: Mean (solid line) \pm 2 SD (dotted lines). Right panels: Equation of correlation (solid line) with its 95% confidence interval (dotted lines).

measured variables, we observed that CACT tended to overestimate by up to 1 mm the measurements for most of the studied structures.

Although the native aortic annulus has an elliptic shape,^{11,12} the implantation of the prosthesis alters it into a circular configuration.¹³ For this reason, a couple of observations should be done: first, a thorough evaluation of the aortic annulus is warranted; second, it might not be relevant, under a practical point of view, to evaluate the correlation between CACT- and MDCT-derived pre-valve deployment predicted perpendicular projections and post-deployment aortogram-derived perpendicular projection, and indeed our data showed conflicting evidence on this aspect. Regarding the first issue, as in the study by Lehmkuhl et al,²⁴ we calculated the effective diameter of the aortic annulus, inferring it by its area, assuming a circular shape. However, we also provided 2 more measurements for the diameter of the aortic annulus, one averaging the long- and short-axis diameters and another derived from the circumference of the aortic annulus, as suggested by the recent consensus document.¹⁷ We believe that, especially in case of substantial agreement between these 3 calculated values, the choice of the diameter of the prosthesis can be made on more solid grounds with the use of this approach. However, should discrepant measurements exist, especially in case of borderline values that would make the patient eligible for either one prosthesis diameter or another, we recommend that alternative imaging techniques (eg, TEE) should be considered. In our study, the diameters calculated by averaging the long- and short-axis diameters and from the area were remarkably similar, whereas the diameter calculated from the circumference was larger by approximately 3 to 4 mm by both CACT and MDCT. The explanation and significance of this finding, considering that the circular shape assumption and the underlying mathematical modeling seemed to be valid for the calculation of the diameter from the area, remains unclear.

In our study, the EC of the aortic annulus showed no correlation between CACT and MDCT, even though it was calculated from variables that did show strong significant correlation (the long- and short-axis diameters). Nevertheless, our data provide more evidence that the aortic annulus has an elliptical, rather than circular, shape.

Even though in our study just 1 patient had severely impaired renal function at baseline, patients who undergo TAVR are at high risk of developing contrast-induced nephropathy, because of advanced age and comorbidities. In our study, CACT required less contrast agent than MDCT. However, there is less concern for total radiation dose, because most of these patients are very elderly.¹⁷

4.1. Limitations

Our study has several limitations. First, the small sample size represented a risk of type II error; however, we found significant agreement between CACT and MDCT for all measured variables and nonsignificant interobserver variability, except for CACT-derived measurements of the aortic annulus structures. Second, the numerous measurements required by the consensus document¹⁷ make the application of CACT with this protocol (intra-procedural measurements) quite cumbersome:

the performance of a complete and thorough evaluation of the aortic annulus and root is time consuming (which does not fit into the fast-paced rhythm of TAVR procedures). For this reason, currently the application of CACT with this protocol should be considered experimental and hypothesis generating. Third, as previously noted, the current injection protocol for CACT does not allow contrast opacification of the left ventricular outflow tract and, hence, an easy identification of the hinge points of the 3 aortic cusps; new contrast injection protocols might overcome these limitations in the future. Fourth, current CACT protocol does not provide imaging of the iliac and femoral arteries, which is pivotal for procedure planning. Such information is actually required at the time of Heart Team discussion, and CACT, at least as it is currently performed, is therefore unlikely to reduce the need for preoperative MDCT.

5. Conclusions

CACT showed strong correlation with MDCT for the measurement of the structures of the aortic annulus and root and represents a promising tool for TAVR procedural planning. However, currently technical limitations should be overcome for CACT to represent an alternative technique to MDCT in this setting, in particular the contrast injection protocol, which makes the correct identification of the aortic annulus difficult, hence possibly generating interobserver variability issues.

Acknowledgments

We thank Erin Girard, PhD, for her technical advice regarding CACT technology.

REFERENCES

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
5. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–2198.

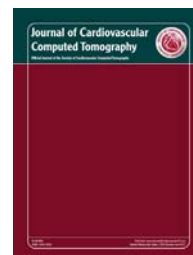
6. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–1704.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–1695.
8. Leipsic J, Gurvitch R, LaBounty TM, et al. Multidetector computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:416–429.
9. Détaint D, Lepage L, Himbert D, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: impact of device and annulus incongruence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:821–827.
10. Hutter A, Opitz A, Bleiziffer S, et al. Aortic annulus evaluation in transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:1009–1019.
11. Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:321–330.
12. Schultz CJ, Moelker A, Piazza N, et al. Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? *Eur Heart J*. 2010;31:849–856.
13. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:94–102.
14. Jánosi RA, Kahlert P, Plicht B, et al. Measurement of the aortic annulus size by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2011;20:85–94.
15. Kempfert J, Van Linden A, Lehmkuhl L, et al. Aortic annulus sizing: echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:627–633.
16. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012;8:546–555.
17. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:366–380.
18. Schwartz JG, Neubauer AM, Fagan TE, Noordhoek NJ, Grass M, Carroll JD. Potential role of three-dimensional rotational angiography and C-arm CT for valvular repair and implantation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:1205–1222.
19. Eide KR, Ødegård A, Myhre HO, Haraldseth O. Initial observations of endovascular aneurysm repair using Dyna-CT. *J Endovasc Ther*. 2007;14:50–53.
20. Kempfert J, Falk V, Schuler G, et al. Dyna-CT during minimally invasive off-pump transapical aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:2041.
21. Zheng Y, John M, Liao R, et al. Automatic aorta segmentation and valve landmark detection in C-arm CT for transcatheter aortic valve implantation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2012;31:2307–2321.
22. Binder RK, Leipsic J, Wood D, et al. Prediction of optimal deployment projection for transcatheter aortic valve replacement: angiographic 3-dimensional reconstruction of the aortic root versus multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:247–252.
23. Poon KK, Crowhurst J, James C, et al. Impact of optimising fluoroscopic implant angles on paravalvular regurgitation in transcatheter aortic valve replacements – utility of three-dimensional rotational angiography. *EuroIntervention*. 2012;8:538–545.
24. Lehmkuhl LH, von Aspern K, Foldyna B, et al. Comparison of aortic root measurements in patients undergoing transapical aortic valve implantation (TA-AVI) using three-dimensional rotational angiography (3D-RA) and multislice computed tomography (MSCT): differences and variability. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:417–424.
25. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1:74–81.
26. Rixe J, Schuhbaeck A, Liebetrau C, et al. Multi-detector computed tomography is equivalent to trans-oesophageal echocardiography for the assessment of the aortic annulus before transcatheter aortic valve implantation. *Eur Radiol*. 2012;22:2662–2669.
27. Abbott P. On the perimeter of an ellipse. *Math J*. 2009;11:172–185.
28. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8:135–160.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.JournalofCardiovascularCT.com

Original Research Article

The aortic valve calcium nodule score (AVCNS) independently predicts paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement (TAVR)

Lorenzo Azzalini MD, MSc^{a,b,c}, Brian B. Ghoshhajra MD, MBA^a,
Sammy Elmariah MD, MPH^b, Jonathan J. Passeri MD^d,
Ignacio Inglessis MD^b, Igor F. Palacios MD^b, Suhny Abbara MD^{a,e,*}

^a Cardiac Imaging, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

^b Interventional Cardiology, Heart Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

^c Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Interventional Echocardiography, Heart Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

^e Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 August 2013

Received in revised form

5 October 2013

Accepted 16 December 2013

Keywords:

Aortic valve

Computed tomography

Paravalvular regurgitation

Transcatheter aortic valve

replacement

Calcification

Calcium

ABSTRACT

Background: Paravalvular regurgitation (PVR) is an important predictor of mortality after transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Aortic valve (AV) calcification is strongly associated with PVR.

Objectives: This study proposes a new metric to quantify AV total calcium burden and its composition in large calcium nodules (CNs) and explores its relation with PVR after TAVR. **Methods:** In 133 patients that underwent TAVR, calcium burden of the AV was quantified with multidetector row CT as calcium mass. Each CN was characterized. The AV CN score (AVCNS) was defined as AV calcium mass \times mass of the largest CN. PVR was assessed with echocardiography at 1 month. Logistic regression analysis was conducted to identify predictors of PVR.

Results: Mean age was 84.1 ± 7.6 years (56% women). TAVR access was transapical in 56%. Procedural success was achieved in 92%. In-hospital mortality was 5%. At follow-up, the prevalence of absent/trace, mild, moderate, and severe PVR was 58%, 31%, 11%, and 0%, respectively. The only independent predictors of at least mild PVR were AVCNS (odds ratio [OR], 2.269; 95% CI, 1.433–3.593; $P < .001$), number of CNs on aortic annulus (OR, 1.822; 95% CI, 1.137–2.921; $P = .013$), and aortic annulus area (OR, 1.112; 95% CI, 1.010–1.223; $P = .030$). This model showed an area under the curve of 0.895 (95% CI, 0.830–0.960) for PVR prediction.

Conclusions: AVCNS, a variable that comprises the total burden of AV calcification as well as calcification agglomeration in form of large nodules, is a novel and powerful independent predictor of PVR after TAVR.

© 2014 Society of Cardiovascular Computed Tomography. All rights reserved.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.

* Corresponding author.

E-mail address: Suhny.Abbara@utsouthwestern.edu (S. Abbara).

1934-5925/\$ – see front matter © 2014 Society of Cardiovascular Computed Tomography. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2013.12.013>

1. Introduction

Aortic stenosis (AS) is currently the most prevalent valvular heart disease in developed countries.¹ Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has been proposed recently to treat patients with symptomatic severe AS who are considered to have a contraindication to surgery or are at high risk of surgical aortic valve replacement.^{2,3} Short- and medium-term outcomes have been encouraging.^{4–7}

Calcification plays an important role in degenerative AS. It represents a challenge for both the diagnostic workup of TAVR with multidetector row CT (MDCT; the partial volume artifact makes measurements difficult) and the therapeutic procedure itself. Heavy calcification may prevent adequate apposition of the prosthesis to the aortic annulus, providing the substrate for paravalvular regurgitation (PVR).^{8–10} Although PVR after TAVR is frequent, in most cases it is mild (7.8%–40.8%).¹¹

PVR has been shown to be an important predictor of short- and long-term mortality,¹² after both surgical aortic valve replacement¹³ and TAVR.^{7,14,15} Even mild PVR is associated with an increased rate of late deaths.⁷

Aortic valve (AV) calcification, as assessed by MDCT, has been shown to be an independent predictor of PVR after TAVR.^{16–22} Evidence is conflicting as to whether the distribution of calcium nodules (CNs) within the AV correlates with the localization^{9,18} and degree^{19,21} of PVR.

We postulate that the agglomeration of AV calcium in large vs small nodules may influence the presence and degree of PVR. Indeed, for an optimal expansion, the prosthesis must crush the native leaflets onto the aortic annulus. It seems intuitive that this is more easily accomplished if the leaflets show weak calcium infiltration in the form of small nodules, rather than if large nodules of calcium are present. To the best of our knowledge, this question has not been addressed previously.

Understanding the pathophysiology of PVR after TAVR and an improved prediction of this complication at the pre-procedural stage could allow the operator to develop a strategy to prevent PVR and to help manufacturers in designing new prostheses that specifically address this issue.

The aims of this study are to provide a thorough method for the quantitative and qualitative assessment of the calcium burden of the AV, to explore its relation with PVR after TAVR, and to propose a new metric to quantify both the total calcium burden of the AV and calcification agglomeration.

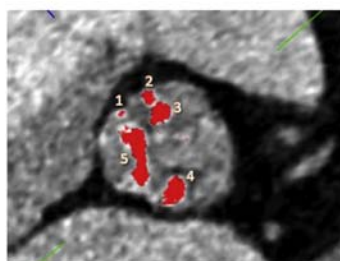
2. Methods

2.1. Study population and workflow

We retrospectively reviewed data on 133 consecutive patients with symptomatic severe degenerative AS that underwent TAVR at our institution between June 2008 and January 2013. Patients underwent a baseline MDCT angiography. Trans-thoracic echocardiography was performed at baseline and at 1-month follow-up, whereas transesophageal echocardiography (TEE) was used to guide the procedure. Informed consent was obtained from each patient. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

2.2. MDCT protocol

A contrast-enhanced MDCT for the study of the aortic annulus and root was obtained. Scans were performed on either 16-row single-source (SOMATOM Sensation 16; Siemens AG, Forchheim, Germany), 64- or 128-row dual-source MDCT (SOMATOM Definition and SOMATOM Definition Flash, respectively; Siemens AG). Retrospective electrocardiogram-gating or prospective triggering was used. Tube current was 150 to 300 mAs and voltage was 120 kV, adjusted at the operator's discretion. Scans were triggered by bolus tracking in the craniocaudal direction, after intravenous injection of a iodinated contrast medium (Isovue-370; iopamidol, 370 mg iodine/mL; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ). Contrast volume and rate were also adjusted at the operator's discretion. Images were reconstructed with a slice thickness of 0.4 to 0.75 mm and an increment of 0.2 to 0.375 mm, using a soft



Nodule	Volume (mm ³)	Mass (mg Ca HA)	Cusp	Location
1	7	5	Non-coronary	Annulus
2	24	17	Right	Annulus
3	37	29	Right	Leaflet
4	41	34	Left	Both
5	102	94	Non-coronary	Leaflet
Total	211	179	Mostly non-coronary	Both

Fig. 1 – Quantification and characterization of the calcium burden of each calcium nodule and the whole aortic valve with multidetector CT. For each nodule the volume and mass are quantified, and also its situation about the specific cusp and location within the valve (annulus, leaflet, or both) are determined. Aortic valve total calcium burden is obtained by adding the volume and mass of each calcium nodule. A global evaluation of the most calcified cusp and the eccentricity of calcification are finally performed. Mg Ca HA, milligrams of calcium-hydroxyapatite.

Table 1 – Demographic, clinical, pre-TAVR echocardiographic, procedural, and 1-month echocardiographic data in the whole population and comparison according to the presence of at least mild PVR at follow-up.

Variable	All patients (n = 133)	Trace or no PVR (n = 73)	At least mild PVR (n = 51)	P value
Demographic and clinical data				
Age, y, mean ± SD	84.1 ± 7.6	83.6 ± 8.4	84.4 ± 6.5	.590
Female sex, n (%)	75 (56.4)	47 (64.4)	23 (45.1)	.033
Body mass index, mean ± SD (kg/m ²)	27.2 ± 5.9	27.2 ± 6.5	27.2 ± 5.4	.994
Obesity (body mass index > 30), n (%) (kg/m ²)	35 (26.5)	20 (27.4)	13 (25.5)	.864
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	44 (33.1)	23 (31.5)	18 (35.3)	.659
Diabetes mellitus, n (%)	44 (33.1)	24 (32.9)	20 (39.2)	.468
Peripheral arterial disease, n (%)	53 (39.8)	30 (41.1)	21 (41.2)	.993
Cerebrovascular accident, n (%)	23 (17.3)	12 (16.4)	9 (17.6)	.860
Coronary artery disease, n (%)	84 (63.2)	43 (58.9)	35 (68.6)	.270
CABG or SAVR before TAVR, n (%)	49 (36.8)	28 (38.4)	19 (37.3)	.193
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ² , mean ± SD	54.7 ± 21.5	54.2 ± 22.3	54.3 ± 21.1	.993
Glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m ² , n (%)	13 (9.8)	8 (11.0)	5 (9.8)	.836
EuroSCORE II, %, mean ± SD	11.5 ± 9.7	11.5 ± 8.7	11.6 ± 11.2	.924
Echocardiography before TAVR				
LVEF, %, mean ± SD	56.7 ± 17.3	56.7 ± 17.8	57.2 ± 16.9	.892
LVEF < 35%, n (%)	21 (15.8)	12 (16.4)	7 (13.7)	.680
Aortic valve area, cm ² , mean ± SD	0.60 ± 0.13	0.60 ± 0.14	0.59 ± 0.14	.662
Aortic valve peak gradient, mm Hg, mean ± SD	86.9 ± 26.5	85.3 ± 25.6	89.6 ± 26.4	.371
Aortic valve mean gradient, mm Hg, mean ± SD	51.4 ± 16.6	50.8 ± 16.6	52.4 ± 16.0	.598
Low-flow/low-gradient aortic stenosis, n (%)	17 (12.8)	9 (12.3)	6 (11.8)	.924
Aortic regurgitation				
Absent or trace, n (%)	67 (50.4)	43 (58.9)	19 (37.3)	.015
Mild, n (%)	51 (38.3)	22 (30.1)	26 (51.0)	
Moderate, n (%)	11 (8.3)	4 (5.5)	6 (11.8)	
Severe, n (%)	4 (3.0)	4 (5.5)	0 (0)	
Procedural data				
Access				
Transfemoral/transiliac, n (%)	59 (44.4)	26 (35.6)	27 (52.9)	.159
Transapical, n (%)	74 (55.6)	47 (64.4)	24 (47.1)	
Prosthesis diameter				
23 mm, n (%)	52 (39.1)	33 (45.2)	17 (33.3)	.185
26 mm, n (%)	81 (60.9)	40 (54.8)	34 (66.7)	
Paravalvular aortic regurgitation after valve implantation				
Absent or trace, n (%)	80 (60.2)	54 (74.0)	23 (45.1)	.004
Mild, n (%)	34 (25.6)	14 (19.2)	19 (37.3)	
Moderate, n (%)	17 (12.8)	5 (6.8)	9 (17.6)	
Severe, n (%)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	
Need for additional balloon dilatations, n (%)	32 (24.1)	13 (17.8)	14 (27.5)	.200
Need for a second valve (valve-in-valve), n (%)	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.0)	.797
Procedural success, n (%)	122 (91.7)	68 (93.2)	49 (96.1)	.487
Reason for not achieving procedural success				
Tamponade, n (%)	5 (3.8)	1 (1.4)	4 (7.8)	.072
Aortic dissection, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	.405
Valve embolization + aortic dissection, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	.405
Coronary ostia obstruction, n (%)	2 (1.5)	2 (2.7)	0 (0)	.237
Ischemic stroke, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (2.0)	.233
Mitral valve injury requiring surgery, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	.405
Atrioventricular block requiring permanent pacemaker implantation, n (%)	21 (15.8)	14 (19.2)	7 (13.7)	.426
In-hospital mortality, n (%)	7 (5.3)	NA	NA	NA
Caseload				
First half, n (%)	67 (50.4)	31 (42.5)	34 (66.7)	.008
Second half, n (%)	66 (49.6)	42 (57.5)	17 (33.3)	
One-month echocardiography				
LVEF, %, mean ± SD	59.2 ± 14.1	58.2 ± 15.0	60.5 ± 12.6	.369
Increase in LVEF, %, (patients with low flow/low gradient aortic stenosis), mean ± SD	6.0 ± 9.8	6.6 ± 11.2	5.2 ± 8.1	.799
Aortic valve area, cm ² , mean ± SD	2.60 ± 0.10	2.59 ± 0.11	2.60 ± 0.09	.994
Aortic valve peak gradient, mm Hg, mean ± SD	21.9 ± 7.6	21.6 ± 7.0	21.9 ± 8.4	.841
Aortic valve mean gradient, mm Hg, mean ± SD	10.9 ± 3.7	11.1 ± 3.7	10.4 ± 3.7	.326

(continued on next page)

Table 1 – (continued)

Variable	All patients (n = 133)	Trace or no PVR (n = 73)	At least mild PVR (n = 51)	P value
Central aortic regurgitation				.437
Absent or trace, n (%)	103 (81.7)	61 (83.6)	40 (78.4)	
Mild, n (%)	23 (18.3)	12 (16.4)	11 (21.6)	
Moderate, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	
Severe, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	
Paravalvular aortic regurgitation				<.001
Absent or trace, n (%)	73 (57.9)	73 (100)	0 (0)	
Mild, n (%)	39 (31.0)	0 (0)	39 (76.5)	
Moderate, n (%)	14 (11.1)	0 (0)	12 (23.5)	
Severe, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	

CABG, coronary artery bypass graft; LVEF, left ventricular ejection fraction; NA, not applicable; PVR, paravalvular regurgitation; SAVR, surgical aortic valve replacement; TAVR, transcatheter aortic valve replacement.

tissue reconstruction algorithm. Data analysis was performed on a Vitrea Core workstation (Vital Images, Minnetonka, MN).

2.3. TAVR procedure

All procedures were performed under general anesthesia, as previously described,^{23,24} via a transfemoral, transiliac, or transapical approach. Balloon aortic valvuloplasty was performed during rapid ventricular pacing. Then an Edwards SAPIEN THV or XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) prosthesis was implanted, again under rapid ventricular pacing. Patients with an annular diameter of 19 to 22 mm received a 23-mm prosthesis, and patients with an annular diameter of 23 to 25 mm were treated with a 26-mm valve. All the procedures were guided by TEE.

2.4. Baseline and procedural variables

We recorded demographic and anthropometric variables, as well as glomerular filtration rate, comorbidities, and EuroSCORE II for each patient. A baseline echocardiogram was obtained.

Procedural access, prosthesis diameter, complications, and need for additional maneuvers were recorded. Procedural success was defined as stable device placement and adequate function plus absence of major adverse events, coronary ostia compromise, aortic rupture or dissection, cardiac tamponade, and need for emergent cardiac surgery for any reason, during the first 48 hours after device implantation. Major adverse events consisted of death from any cause, myocardial infarction, and stroke, according to current consensus.²⁵

2.5. Quantification and characterization of AV calcification by MDCT

The calcium burden of the aortic leaflets and annulus was assessed by means of the calcium mass score. We preferred the mass score to the Agatston score and calcium volume, for its superior accuracy and reproducibility,^{26,27} especially in contrast-enhanced scans.^{20,28} Calcium mass was calculated for the whole AV (AVCM) and for each separate nodule of calcium, of which we also recorded the location, for specific leaflet and position within the cusp (annulus, leaflet, or both). A CN was

defined as a hyperdense area clearly visually separable from the surrounding tissue and lumen and having a mean attenuation value of ≥ 800 HU and ≥ 2 times the mean value of the surrounding area. Fig 1 shows an example of the workflow.

To study the agglomeration of the AV calcium infiltration, we defined the AV CN score (AVCNS) as AVCM multiplied by mass of the largest CN. In this way, the AVCM can be weighted to take into account the size of the largest CN. For 2 hypothetical patients with the same AVCM, the patient with a bigger largest nodule would have a higher AVCNS, and hence a higher risk of developing PVR.

We defined the homogeneity of calcification index of the whole AV as the calcium mass of the smallest nodule divided by that of the largest nodule. If this index is approximately 1, homogeneity is present; if it is approximately 0, there is substantial heterogeneity.

We addressed the issue of calcification distribution (eccentricity of calcification) within the whole AV, for its predominant location (annulus, leaflets, or both), and also by counting the number of nodules on the annulus and leaflets. We also recorded the most calcified cusp and counted the number of calcified cusps (if a cusp had $\geq 10\%$ of the total AVCM, it was counted; symmetry of calcification).

Finally, we studied the calcification of the device landing zone, with the score proposed by John et al.¹⁷

2.6. Other variables measured by MDCT

We obtained an orthogonal plane to the aortic annulus, as recommended by current consensus.⁸ We then measured the area and long- and short-axis diameter of the aortic annulus and calculated the mean diameter, averaging the 2 values. Finally, we calculated the prosthesis cover index [$100 \times (\text{prosthesis diameter} - \text{mean aortic annulus diameter}) / \text{prosthesis diameter}$], and the ratio between prosthesis area and MDCT-measured aortic annulus area, because these variables have been shown to be independent predictors of PVR after TAVR.^{29,30}

2.7. Evaluation of PVR and other echocardiographic variables

The quantification of PVR by aortogram was made according to Sellers' classification.³¹ PVR was studied with TEE and

Table 2 – MDCT data in the whole population and comparison according to the presence of at least mild PVR at follow-up.

Variable	All patients (n = 116)	Trace or no PVR (n = 67)	At least mild PVR (n = 41)	P value
Aortic annulus and cover index				
Long-axis diameter, mm, mean ± SD	26.1 ± 2.8	25.3 ± 2.5	27.1 ± 2.9	.003
Short-axis diameter, mm, mean ± SD	21.1 ± 2.3	20.7 ± 2.1	21.5 ± 2.2	.091
Mean diameter, mm, mean ± SD	23.6 ± 2.2	23.0 ± 1.9	24.3 ± 2.3	.005
Area, mm ² , mean ± SD	422 ± 82	400 ± 70	443 ± 88	.010
Prosthesis cover index, %, mean ± SD	4.4 ± 7.9	6.4 ± 7.2	2.1 ± 8.5	.009
Prosthesis area/MDCT area, mean ± SD	1.17 ± 0.21	1.22 ± 0.20	1.13 ± 0.23	.037
Calcium mass and no. of nodules				
Aortic valve calcium mass, mgCaHA, mean ± SD	708 ± 495	473 ± 223	1038 ± 576	<.001
Total no. of calcium nodules, mean ± SD	4.39 ± 1.09	4.24 ± 1.14	4.63 ± 1.02	.072
Largest calcium nodule mass, mgCaHA, mean ± SD	297 ± 206	208 ± 103	420 ± 233	<.001
Smallest calcium nodule mass, mgCaHA, mean ± SD	72 ± 81	52 ± 44	90 ± 77	.005
Aortic valve calcium nodule score, mgCaHA ² , mean ± SD	300,234 ± 470,430	115,808 ± 90,792	549,505 ± 622,348	<.001
Homogeneity of calcification				
Homogeneity index, mean ± SD	0.26 ± 0.19	0.26 ± 0.18	0.24 ± 0.18	.545
Eccentricity of calcification				
Location of calcification				.796
Annulus, n (%)	8 (6.9)	3 (4.5)	3 (7.3)	
Leaflets, n (%)	53 (45.7)	32 (47.8)	18 (43.9)	
Both annulus and leaflets, n (%)	55 (47.4)	32 (47.8)	20 (48.8)	
No. of calcium nodules on annulus, mean ± SD	2.08 ± 1.59	1.78 ± 1.45	2.51 ± 1.65	.017
No. of calcium nodules on leaflets, mean ± SD	3.62 ± 1.18	3.64 ± 1.23	3.61 ± 1.18	.894
Symmetry of calcification				
No. of calcified cusps (>10%)				.861
1, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	
2, n (%)	16 (13.8)	9 (13.4)	6 (14.6)	
3, n (%)	100 (86.2)	58 (86.6)	35 (85.4)	
Most calcified cusp				.849
Symmetric, n (%)	36 (31.0)	18 (26.9)	14 (34.1)	
Left, n (%)	14 (12.1)	9 (13.4)	4 (9.8)	
Right, n (%)	9 (7.8)	5 (7.5)	3 (7.3)	
Noncoronary, n (%)	57 (49.1)	35 (52.2)	20 (48.8)	
Device landing zone calcification score				
Mild, n (%)	38 (32.8)	23 (34.3)	13 (31.7)	.046
Moderate, n (%)	54 (46.6)	31 (46.3)	18 (43.9)	
Heavy, n (%)	17 (14.7)	12 (17.9)	4 (9.8)	
Massive, n (%)	7 (6.0)	1 (1.5)	6 (14.6)	

MDCT, multidetector row CT; mgCaHA, milligram of calcium-hydroxyapatite; PVR, paravalvular regurgitation.

If a calcium nodule occupies both the annulus and a cusp, it is counted twice, so, for a given patient, the sum of the number of nodules on the annulus and the cusps can be higher than the total number of nodules.

with transthoracic echocardiography according to the classification proposed by the Valve Academic Research Consortium 2 consensus document.²⁵ Left ventricular ejection fraction, aortic valve area, mean and peak gradient, and aortic regurgitation were also recorded both at baseline and at the 1-month follow-up.

2.8. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means ± SD. Qualitative variables were presented as number (%). Normality of variable distribution was tested with the Shapiro-Wilk test.

The outcome variable of this study was the degree of PVR at 1 month. We performed an unadjusted analysis to identify potential predictors of PVR. All variables that showed a P value ≤ .20 in this analysis were included in a backward-stepwise logistic regression analysis.

To test the discriminatory value of the independent predictors of PVR, we used the area under the curve (AUC) method. Finally, receiver operating characteristic analysis was performed to identify the AVCNS cutoff value that maximized the AUC for PVR prediction.

For all tests, a P < .05 was considered significant. Statistical analysis was performed with SPSS version 19 (IBM Corporation, Armonk, NY).

3. Results

3.1. Baseline and procedural characteristics in the whole population

Table 1 shows baseline data of our population (n = 133). Mean age was 84.1 ± 7.6 years, and 56.4% of the patients

were women. Comorbidities and prior cardiothoracic surgeries were frequent. Left ventricular ejection fraction was $56.7\% \pm 17.3\%$. Baseline aortic regurgitation was present in one-half of patients, and in approximately 11% it was moderate or severe.

In addition, Table 1 shows TAVR procedural data. In 55.6% of the patients the access was transapical, in 44.4% it was transfemoral or transiliac. Approximately 60% of patients received a 26-mm prosthesis. Immediately after valve deployment, PVR was present in approximately 40% of the patients; in 25.6% it was mild, in 12.8% it was moderate, and in 2 patients it was severe. In 24.1% more than 1 balloon dilatation was necessary. Two patients required a second valve (valve-in-valve). Procedural success was achieved in 91.7% of cases. Seven patients (5.3%) died during hospitalization.

3.2. MDCT data in the whole population

MDCT data were available in 116 patients (in 17 patients MDCT data sets could not be used for technical problems) and are shown in Table 2. Mean aortic annulus diameter was 23.6 ± 2.2 mm, area was 422 ± 82 mm², prosthesis cover index was $4.4\% \pm 7.9\%$, and prosthesis area/MDCT area was 1.17 ± 0.21 . AVCM was 708 ± 495 mg of calcium-hydroxyapatite (mgCaHA), and AVCNS was $300,234 \pm 470,430$ mgCaHA². The mean number of CNs on the AV was 4.39 ± 1.09 . Calcification was markedly heterogeneous in size, with a mean homogeneity index of 0.26 ± 0.19 . CNs on the aortic annulus were present in more than one-half of patients, with a mean of 2.08 ± 1.59 nodules. Most of the patients (86.2%) showed calcification of all 3 cusps, and in one-half of the cases the non-coronary was the most calcified cusp. Finally, calcification of the device landing zone was heavy in 14.7% and massive in 6.0% of patients.

3.3. One-month follow-up

Two patients had major adverse events during follow-up: 1 patient died of noncardiac death and another had an ischemic stroke. Follow-up echocardiography data were available in 124 patients and are shown in Table 1. Mean left ventricular ejection fraction increased slightly from $56.7 \pm 17.3\%$ at baseline to $59.2 \pm 14.1\%$ ($P = .016$) at 1-month follow-up. Mild central aortic regurgitation was observed in 18.3% of patients, and no patients had moderate or severe central aortic regurgitation. PVR was absent or trace in 57.9%, mild in 31.0%, and moderate in 11.1%. No patients had severe PVR. Finally, in 78.9% of patients PVR did not increase relatively to the immediate post-procedural result.

3.4. Comparison of patients with and without at least mild PVR on follow-up

Table 1 shows the unadjusted analysis of demographic, clinical, echocardiographic, and procedural variables, according to the presence or absence of at least mild PVR. There was a greater prevalence of men in the PVR group (54.9% vs 35.6%; $P = .033$). In addition, a higher prevalence of at least mild baseline aortic regurgitation was seen in the PVR group (62.8% vs 41.1%; $P = .015$). We observed a higher incidence of

immediate post-deployment PVR in the PVR group (54.9% vs 26.0%; $P = .004$) and a lower incidence of PVR in the second half of caseload, reflecting a learning curve effect (66.7% in the first half vs 33.3% in the second half).

Table 2 presents MDCT data according to the presence or absence of at least mild PVR. Paired MDCT and 1-month echocardiographic data were available in 108 subjects. Patients with PVR had a larger annulus (mean diameter: 24.3 ± 2.3 mm vs 23.0 ± 1.9 mm, $P = .005$; area: 443 ± 88 mm² vs 400 ± 70 mm², $P = .010$). The prosthesis cover index was lower in patients with PVR ($2.1\% \pm 8.5\%$ vs $6.4\% \pm 7.2\%$; $P = .009$), and the same was observed for the ratio between prosthesis area and MDCT-measured aortic annulus area (1.13 ± 0.23 vs 1.22 ± 0.20 ; $P = .037$). AV calcification was higher in patients with PVR: AVCM was 1038 ± 576 mgCaHA vs 473 ± 223 mgCaHA ($P < .001$); both the largest and smallest CNs in each patient were larger in the PVR group. A trend toward a higher number of CNs on the AV was found in patients with PVR. AVCNS was higher in the PVR group, $549,505 \pm 622,348$ mgCaHA² vs $115,808 \pm 90,792$ mgCaHA² ($P < .001$), as shown in Fig. 2. Patients with PVR had significantly more CNs on the annulus (2.51 ± 1.65 vs 1.78 ± 1.45 ; $P = .017$) but not on the leaflets. No differences were found in PVR incidence for the homogeneity, eccentricity, and symmetry of calcification. Finally, patients with PVR showed a higher degree of device landing zone calcification (24.4% vs 19.4% for heavy or massive calcification; $P = .046$).

Figure 3 shows a case of a moderate PVR at 1 month.

3.5. Independent predictors of at least mild PVR at 1 month

Table 3 presents the final model for PVR prediction. AVCNS was the strongest independent predictor of PVR (odds ratio, 2.269; 95% CI, 1.433–3.593; $P < .001$). Other significant

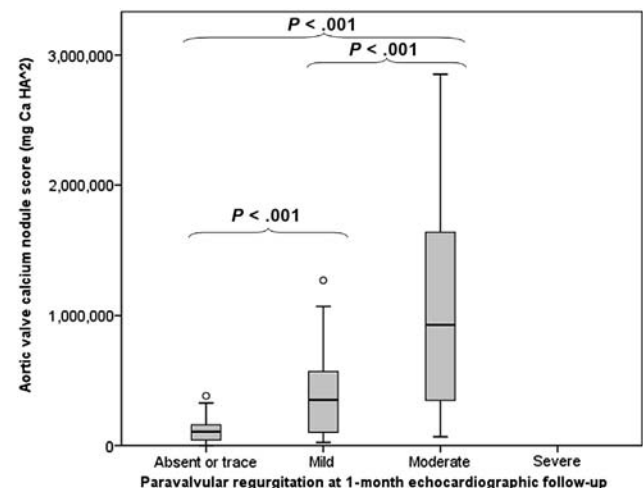


Fig. 2 – Boxplot represents the incidence of PVR at 1-month follow-up, according to the AVCNS. Although the distribution of AVCNS in patients with absent or trace PVR is homogeneous, important heterogeneity can be observed in patients with mild and especially moderate PVR. AVCNS, aortic valve calcium nodule score; mg Ca HA, milligrams of calcium-hydroxyapatite; PVR, paravalvular regurgitation.

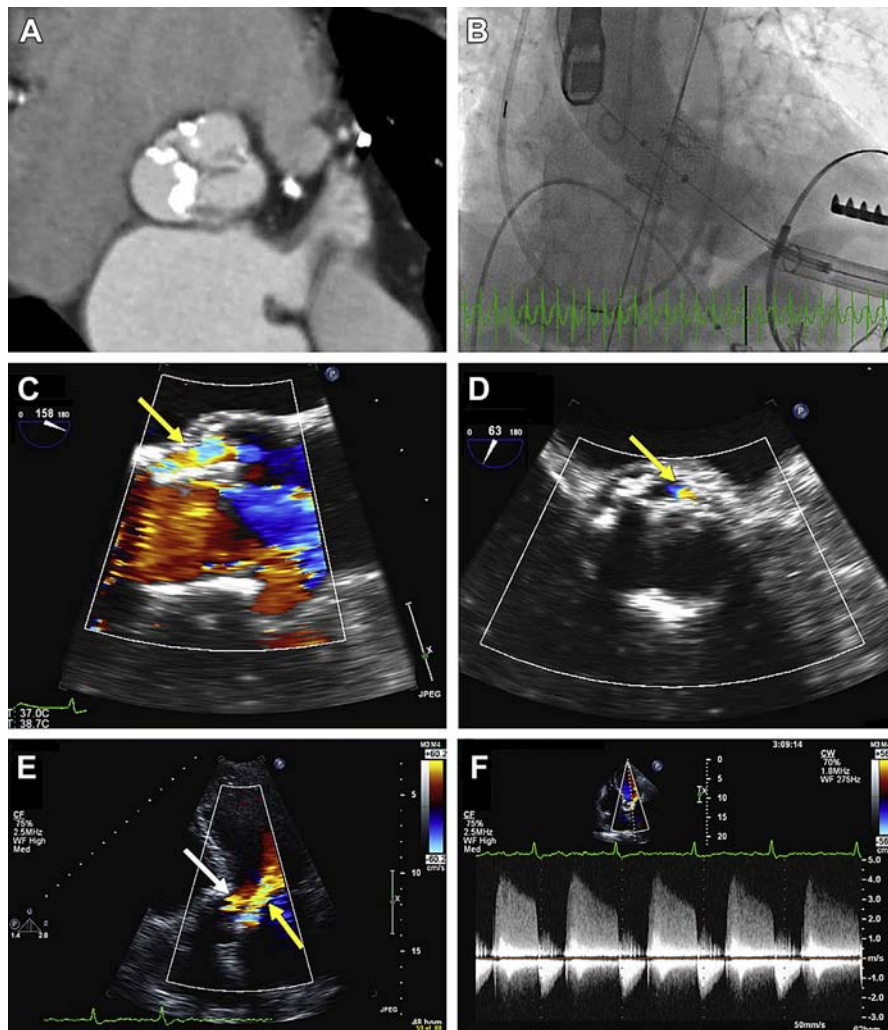


Fig. 3 – Eighty-six-year-old man with high AVCNS and moderate PVR on follow-up. (A) MDCT showed an aortic valve calcium mass of 2783 mgCaHA, 5 nodules of calcium (the largest one on both the annulus and the leaflet of the noncoronary cusp; 1009 mgCaHA), and an AVCNS of 2,808,047 mgCaHA². (B) After transapical access, balloon aortic valvuloplasty was performed, and a 26-mm valve was deployed. (C and D) A posterior mild-to-moderate PVR (color Doppler; yellow arrow) was treated with 1 additional balloon inflation, with no improvement in PVR. Follow-up echocardiography (E, color Doppler; F, continuous-wave Doppler) showed mild central aortic insufficiency (white arrow) and moderate posterior PVR (yellow arrow). AVCNS, aortic valve calcium nodule score; MDCT, multidetector row CT; mgCaHA, milligrams of calcium-hydroxyapatite; PVR, paravalvular regurgitation.

predictors of PVR were the number of CNs on the aortic annulus and annulus area.

This model showed an AUC of 0.895 (95% CI, 0.830–0.960) for at least mild PVR prediction. AVCNS alone had an AUC of 0.813 (95% CI, 0.716–0.911) (Fig. 4).

A cutoff value of 337,740 mgCaHA² for AVCNS (77th percentile) had sensitivity of 61%, specificity of 99%, positive predictive value of 96%, and negative predictive value of 80%, for detecting at least mild PVR.

4. Discussion

Our data confirm that AV calcification is an important predictor of PVR after TAVR and suggest that not only the total burden of AV calcification (AVCM) but also its agglomeration

in large nodules (AVCNS) plays a role in the development of the pathophysiologic substrate for PVR. In our population AVCNS was a powerful and independent predictor of PVR over AVCM.

4.1. AV calcification and PVR after TAVR in the literature

It has been reported by several studies that the degree of AV calcification (assessed by Agatston score^{9,17–19} or calcium mass²⁰) correlates with the degree of PVR and that the distribution of CNs does not seem to influence the degree of PVR^{17,19}; indeed, our data confirm these findings. Some investigators also found that the location of AV calcification predicts the location of PVR.^{9,18} These observations were done in patients that underwent TAVR with both Edwards

Table 3 – Independent predictors of at least mild paravalvular regurgitation.

Variable	OR (95% CI)	P value
AVCNS	2.269 (1.433–3.593)	<.001
No. of calcium nodules on aortic annulus	1.822 (1.137–2.921)	.013
Aortic annulus area	1.112 (1.010–1.223)	.030
Prosthesis diameter (26 mm)	0.294 (0.078–1.111)	.071
TAVR access (transapical)	0.335 (0.091–1.235)	.100

AVCNS, aortic valve calcium nodule score; mgCaHA, milligrams of calcium-hydroxyapatite; OR, odds ratio; TAVR, transcatheter aortic valve replacement.

AVCNS is expressed per 100,000 -mgCaHA² increment. Aortic annulus area is expressed per 10-mm² increment.

SAPIEN^{9,18,19} and Medtronic CoreValve^{17,19,20} prostheses, both with transfemoral^{9,17,19,20} and transapical^{9,18,19} approaches. However, most of these observations were based on unadjusted analyses.

4.2. Originality of this study

It has already been reported that AV calcification, especially if it is located on the aortic wall or commissures, may prevent an adequate prosthetic adhesion to the native annulus, providing the substrate for PVR.^{8–10} However, no attempts have been made to describe and quantify the extent of this suboptimal adhesion. We found that the AVCNS is an independent predictor of PVR, above AVCM alone. AVCNS is a single variable that incorporates data about the calcium burden of the whole AV and also yields information on the mass of the largest CN,

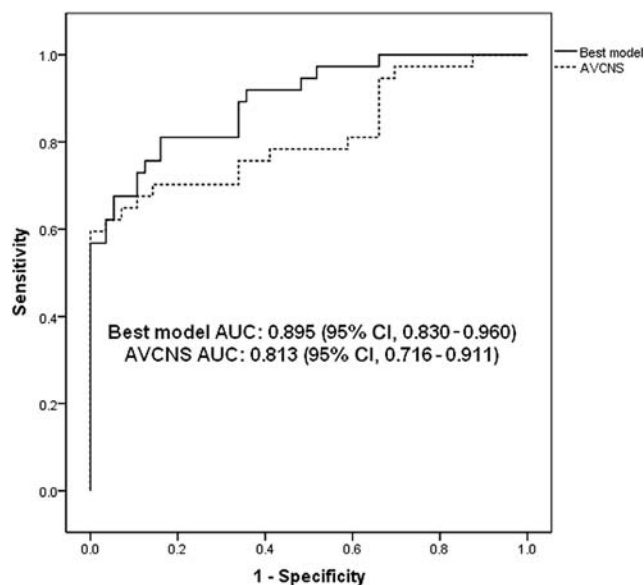


Fig. 4 – AUC for 2 models to predict paravalvular regurgitation. The variables included in the best model are outlined in Table 3. AUC, area under the receiver operating characteristic curve; AVCNS, aortic valve calcium nodule score.

which in our data were significantly higher in patients with at least mild PVR vs nonsignificant PVR. We also demonstrated that the number of CNs on the aortic annulus and a higher annulus area were independent predictors of PVR (the latter also having been reported previously^{22,29,32}).

Our final predictive model, and also AVCNS alone, provided excellent discrimination in predicting patients who would develop at least mild PVR. We suggest that, in patients with high AVCNS, special attention should be paid to develop a strategy to prevent PVR; in particular, a certain degree of prosthesis oversizing seems to be needed to ensure a good adhesion of the prosthesis to the aortic annulus.^{29,30}

Moreover, it could be hypothesized that valve design, in particular a longer skirt that extends into the left ventricular outflow tract, may mitigate the risk of PVR in the presence of a high AVCNS. However, a recent study showed no differences in the incidence of moderate or severe PVR at 1-year follow-up between the 2 types of prosthesis currently available.³³

Overall, the results of this study emphasize the role of large CNs on the aortic annulus as determinant of PVR. This information contributes to the understanding of the pathophysiology of PVR after TAVR and could be useful for the design of newer models of prostheses, which adhere better to the aortic annulus and are hence less prone to PVR.

4.3. Limitations of this study

Our study has several limitations. First, the quantification and characterization of AV calcification is a lengthy process, especially if a dedicated software program is not available. Second, all the TAVR procedures in our study were performed with the 23- and 26-mm Edwards SAPIEN prostheses; the application of our findings to other types and diameters of prostheses is uncertain. Third, the diagnostic accuracy of the AVCNS has not been validated prospectively in a different cohort of patients, and this needs to be done before consideration of the widespread application of this novel variable. Fourth, there were few cases with moderate PVR and none with severe PVR, so the AVCNS has been studied only in cases of at most moderate PVR; however, with increasing operator experience, high degrees of PVR should not be a problem encountered routinely.

5. Conclusions

The AVCNS, a variable that incorporates information on the total calcium burden of the AV, as well as on its agglomeration in large nodules, is a strong and independent predictor of PVR after TAVR, over AVCM alone. Further studies, in different patient populations and with other types of prosthesis, are needed to validate this novel variable.

Acknowledgments

We thank Rubén Leta, MD, for his help in the revision of the manuscript.

REFERENCES

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
5. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–2198.
6. Makkar RR, Fontana GP, Jilalawi H, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–1704.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–1695.
8. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:366–380.
9. Ewe SH, Ng AC, Schuijff JD, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;108:1470–1477.
10. Colli A, D'Amico R, Kempfert J, Borger MA, Mohr FW, Walther T. Transesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp calcification on postoperative aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1229–1235.
11. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. *Circulation*. 2013;127:397–407.
12. Généreux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1125–1136.
13. Sponga S, Perron J, Dagenais F, et al. Impact of residual regurgitation after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:486–492.
14. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. German transcatheter aortic interventions registry investigators. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011;97:899–906.
15. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130–2138.
16. Delgado V, Ng AC, van de Veire NR, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J*. 2010;31:1114–1123.
17. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, et al. Correlation of device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:233–243.
18. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, et al. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:1234–1241.
19. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011;150:142–145.
20. Leber AW, Kasel M, Ischinger T, et al. Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system. *Int J Cardiol*. 2013;166:652–657.
21. Gripari P, Ewe SH, Fusini L, et al. Intraoperative 2D and 3D transoesophageal echocardiographic predictors of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2012;98:1229–1236.
22. Schultz CJ, Tzikas A, Moelker A, et al. Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78:446–455.
23. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*. 2012;98(suppl 4):iv44–iv51.
24. Walther T, Dewey T, Borger MA, et al. Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:276–283.
25. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Valve Academic Research Consortium-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6–23.
26. Hong C, Bae KT, Pilgram TK, Zhu F. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row CT: influence of heart rate and measurement methods on interacquisition variability initial experience. *Radiology*. 2003;228:95–100.
27. Hong C, Bae KT, Pilgram TK. Coronary artery calcium: accuracy and reproducibility of measurements with multi-detector row CT—assessment of effects of different thresholds and quantification methods. *Radiology*. 2003;227:795–801.
28. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser MF. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology*. 2002;223:474–480.
29. Détaint D, Lepage L, Himbert D, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:821–827.
30. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1287–1294.
31. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technique, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol*. 1964;14:437–447.
32. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after

CoreValve implantation and the impact of postdilatation.
Catheter Cardiovasc Interv. 2011;78:432–443.

33. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, et al.
Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards

SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system
devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC
Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In
Collaboration). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:830–836.

Ultra-Low Contrast Computed Tomographic Angiography (CTA) With 20-mL Total Dose for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Planning

Lorenzo Azzalini, MD, MSc,*†‡ Suhny Abbara, MD,* and Brian B. Ghoshhajra, MD, MBA*

Abstract: Transcatheter aortic valve implantation workup includes assessment of the aorta and the iliofemoral arteries by computed tomographic angiography. An important group of transcatheter aortic valve implantation candidates have severe renal failure. We tested a novel computed tomographic angiography protocol (128-detector–row dual-source scanner, high-pitch helical mode) with ultralow contrast volume (20 mL) in 8 patients, compared with 8 controls. Contrast-to-noise ratio and subjective image quality, albeit lower than in the controls, were suitable for interpretation in the ultralow contrast volume group throughout all measured locations.

Key Words: low contrast, computed tomographic angiography, high-pitch dual-source, transcatheter aortic valve replacement, renal failure

(*J Comput Assist Tomogr* 2014;38: 105–109)

Computed tomographic (CT) angiography (CTA) is currently the criterion standard for the evaluation of the aorta and the iliofemoral arteries in the procedural planning of a variety of interventions, including transcatheter aortic valve implantation (TAVI),¹ and is necessary to ensure technical success.^{2–4} Before TAVI, CTA of the entire aorta and the iliofemoral axis is of fundamental importance to provide a thorough assessment of vascular access site suitability and to prevent possible complications (calcium embolization, arterial rupture or dissection, inability to further advance the large device delivery system, etc). However, patients with severe renal failure may be denied CTA because of concern for contrast-induced nephropathy.^{1,5} We present a series of patients imaged using a novel CTA protocol for TAVI planning, performed with only 20 mL of total contrast dose while maintaining acceptable image quality.

MATERIALS AND METHODS

We screened our TAVI registry for patients with severe renal failure referred for TAVI-planning workup between

November 2012 and January 2013. Eight consecutive patients were identified, all of whom were imaged with ultralow contrast volume (ULCV) scans, performed on a 128-detector–row dual-source CT scanner (SOMATOM Definition Flash; Siemens AG, Forchheim, Germany), using high-pitch helical mode to allow coverage of the whole aorta and the iliofemoral axis. Our local institutional review board (Partners Institutional Review Board) approved this retrospective study. No patients were excluded. After localizer and noncontrast images, 2 consecutive CTA scans were performed during the same breath hold: the first in the craniocaudal direction, followed by a caudocranial scan. Tube current-time product was 150 to 300 mAs, and tube potential was 100 to 120 kV, adjusted according to patient body habitus via an automated algorithm optimized for vascular opacification (CARE kV; Siemens).^{6,7} High-pitch helical cardiac electrocardiogram (ECG)-triggered mode scanning (pitch 3.2) was used at the radiologist's discretion, when possible. The gantry rotation time of the scanner is 280 milliseconds, and this rotation time was used for the cardiac-gated portions of all scans (both high-pitch helical scans in the ULCV group and for cardiac-gated portions of the control scans).

The control scans were performed with a combination of ECG-triggered axial-sequential scanning to cover the heart, followed by immediate helical nongated CTA at a minimum separation of 3 to 4 seconds between scans, during the same breath hold and contrast bolus, to image the abdominal and pelvic arteries, as per routine department protocol. The control scans were performed at a pitch of 1.5 to 3.0 in non-ECG-gated modes, depending on scanner adjustments for body size, with a gantry rotation of 280 milliseconds. Delayed images were not obtained in the control group. The scans were all planned and supervised by a board-certified cardiovascular radiologist with 9 years of CTA experience, using a bolus tracking series performed at the level of the carina, after intravenous injection of 5 mL of a nonionic iodinated contrast medium (Isovue-370, iopamidol, 370 mg of iodine per milliliter; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ), mixed with 5 mL of saline, for a 50% dilution, followed by a 40-mL saline flush, using a triphasic-capable power injector (Stellant D; MedRad Inc, Indianola, Pa). To calculate the peak aortic time, test bolus images were analyzed on the CT console using a region of interest (ROI) placed on the ascending aorta (Fig. 1), with dedicated software (DynEva; Siemens). For the CTA acquisition, we used 21 mL of contrast medium at a 70% dilution with normal saline (for an injected contrast volume of 15 mL), followed by 40 mL of saline flush (both phases at a rate of 3–5 mL/s, based on body habitus and IV access), for a total of 20 mL of contrast medium, inclusive of the test bolus series. For the control scans, a 20 mL of test bolus was injected at 3 to 5 seconds (adjusted per body habitus and patient access), with total contrast volume administered

From the *Cardiac Imaging, Department of Radiology, and †Interventional Cardiology, Heart Center, Massachusetts General Hospital, Boston; and ‡Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Received for publication March 21, 2013; accepted June 18, 2013.

Reprints: Brian B. Ghoshhajra, MD, MBA, Clinical Cardiac CT and MRI, Cardiac MR PET CT Program, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, GRB-295, Boston, MA 02114 (e-mail: bghoshhajra@partners.org). The authors report no conflict of interest.

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

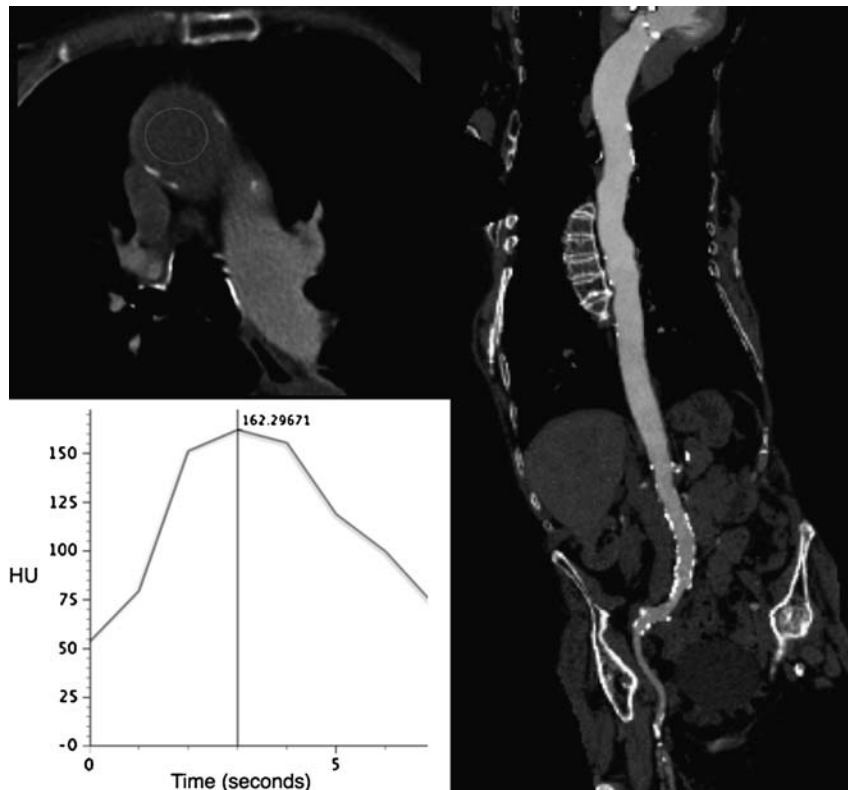


FIGURE 1. An ROI was drawn upon the ascending aorta on test bolus images (top left), and mean signal intensity was plotted (bottom left) to determine the peak aortic enhancement time (in this case, 3 seconds plus 11 seconds of delay for breath-hold instruction time). Curved multiplanar reconstruction through the aortic root to the right common femoral artery (right) demonstrates excellent image quality. HU indicates Hounsfield units

as injection rate multiplied by total examination time, as per routine departmental protocol. Images were reconstructed with a slice thickness of 2 mm and an increment of 1 mm, using an iterative-based soft tissue reconstruction algorithm (SAFIRE; Siemens). Data analysis was performed on a Vitrea Core workstation (Vital Images, Minnetonka, Minn).

Image quality of these ULCV scans was compared with that of a control group of other 8 TAVI candidates without renal failure (matched for age, sex, and body mass index [BMI]), in whom a CTA with standard departmental protocol (normal contrast volume [NCV]) was performed using routine single-phase injectors and 16- through 64-detector-row CT scanners, without physician supervision.

Contrast-to-noise ratio (CNR) and signal-to-noise ratio (SNR) were measured using the largest possible circular ROIs placed in the arterial lumen and on the connective tissue adjacent to the vessel, using methods described previously.⁸⁻¹¹ The measurements were performed at 9 locations in the aorta and the iliofemoral axis (Fig. 2).

Subjective image quality, as assessed by a semiquantitative Likert-like scale,¹² was also evaluated as follows: 1: not evaluable; 2: severe artifacts, but evaluable; 3: moderate artifacts, evaluable; 4: mild artifacts, good quality; and 5: no artifacts, excellent quality.

Subjective image quality, CNR, and SNR were evaluated for each patient and each vessel location and compared between the

ULCV and NCV groups using the Mann-Whitney *U* test. A *P* value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Table 1 summarizes patient baseline characteristics. As the patients were matched for age, sex, and BMI, the only significant difference was a lower renal function in the ULCV group.

The mean \pm SD contrast volume was 93.4 ± 29.3 mL in the NCV group and 20 ± 0 mL in the ULCV group ($P < 0.001$). Radiation dose was 14.6 ± 4.4 mSv for the ULCV group and 18.2 ± 5.8 mSv for the NCV group ($P = 0.232$). There were no changes in renal function after CTA in the ULCV group (mean \pm SD change in creatinine, -0.02 ± 0.33 mg/dL; $P = 0.853$).

Table 2 shows the analysis according to CNR and SNR. There were nonsignificant differences in CNR in the aorta and common iliac artery locations (ascending and descending thoracic aorta, aorta before the iliac bifurcation, and common iliac arteries). Significantly lower CNRs were observed in the ULCV group for the remaining segments (external iliac and femoral arteries). However, CNR was more than 10 throughout all measured locations in the ULCV scans. SNR followed a similar trend.

Finally, the ULCV scan images were considered of good to excellent diagnostic quality, albeit decreasing along the 9 locations (Table 3), with significant differences again for the external

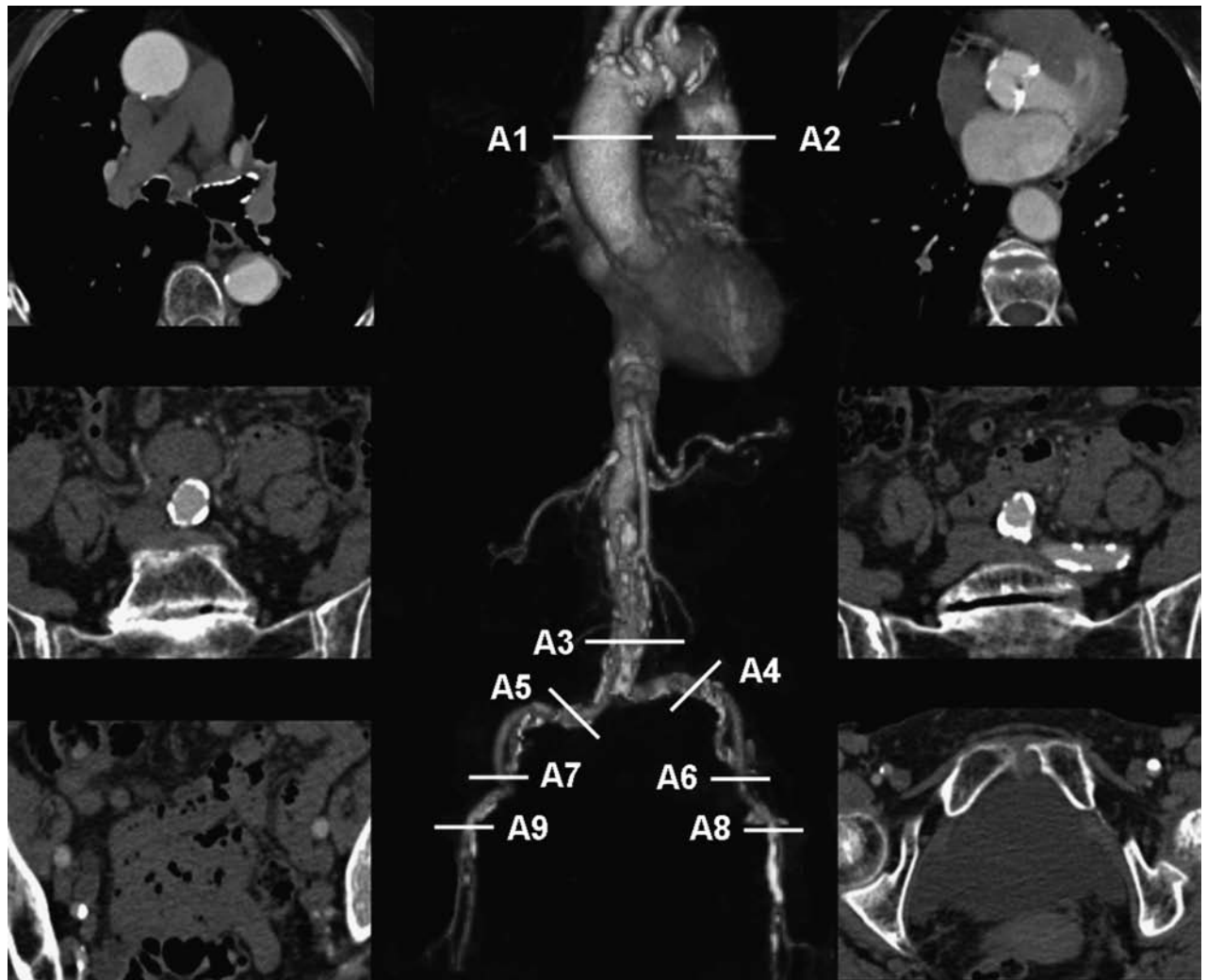


FIGURE 2. Volume-rendered CTA and corresponding axial source images at all levels of interest demonstrate adequate diagnostic image quality throughout. The locations in the aorta and iliofemoral arteries where the measurements of CNR and SNR were performed are labeled as follows: A1 and A2: ascending and descending thoracic aorta at the level of the right pulmonary artery, respectively; A3: abdominal aorta 2 cm before the bifurcation; A4 and A5: left and right common iliac arteries (midsegment); A6 and A7: left and right external iliac arteries (midsegment); and A8 and A9: left and right common femoral arteries 1 cm before the bifurcation in the superficial and deep femoral arteries.

iliac and femoral arteries but not for the aorta and common iliac artery locations.

Figure 2 shows volume-rendered and corresponding axial source images that demonstrate diagnostic image quality throughout.

The delayed scans were not considered necessary for luminal evaluation in any patient.

At the time of TAVI, no significant discrepancies as far as aortic and iliofemoral axis size were reported by the operator. In particular, a change of TAVI access due to error in vessel measurement was not deemed necessary in any of the ULCV scan-guided cases. No vascular complications were encountered.

DISCUSSION

Current standard-of-care workup for TAVI includes a CTA specifically targeted to determine patency, internal

luminal diameter, tortuosity, and calcification of the aortic and iliofemoral axis lumens.¹

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Population

Variable	Ultralow Dose (n = 8)	Normal Dose (n = 8)	P
Age	86.3 ± 6.5	85.9 ± 6.9	0.959
Female sex	4 (50)	4 (50)	1
BMI	27.2 ± 7.5	27.0 ± 7.0	1
GFR, mL/min per 1.73 m ²	32.8 ± 11.3	65.9 ± 14.7	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.86 ± 0.54	0.97 ± 0.22	<0.001

Data are expressed as mean ± SD or number (percentage), as appropriate. GFR, glomerular filtration rate.

TABLE 2. Computed Tomographic Angiography—CNR and SNR at Each of the 9 Vessel Locations

Location		Ultralow Dose (n = 8)	Normal Dose (n = 8)	Mean Difference	P
Ascending aorta	CNR	20.1 ± 8.3	18.8 ± 3.2	1.3 ± 3.1	0.878
	SNR	14.0 ± 6.2	16.8 ± 2.6	-2.7 ± 2.4	0.505
Descending thoracic aorta	CNR	15.9 ± 8.0	13.4 ± 1.9	2.5 ± 2.9	0.505
	SNR	11.9 ± 6.3	13.2 ± 2.8	-1.3 ± 2.4	0.798
Aorta before iliac bifurcation	CNR	14.9 ± 6.9	16.6 ± 5.1	-1.6 ± 3.0	0.645
	SNR	10.0 ± 5.3	13.9 ± 3.9	-3.9 ± 2.3	0.234
Left common iliac artery	CNR	12.9 ± 5.9	18.0 ± 3.5	-5.1 ± 2.4	0.065
	SNR	8.3 ± 4.3	14.8 ± 2.5	-6.5 ± 1.8	0.002
Right common iliac artery	CNR	12.9 ± 6.4	18.0 ± 3.6	-5.0 ± 2.6	0.083
	SNR	8.4 ± 4.7	14.8 ± 2.7	-6.4 ± 1.9	0.005
Left external iliac artery	CNR	10.2 ± 3.8	17.8 ± 4.4	-7.7 ± 2.0	0.005
	SNR	6.6 ± 3.0	14.6 ± 3.1	-8.0 ± 1.5	<0.001
Right external iliac artery	CNR	10.5 ± 4.1	17.6 ± 4.6	-7.1 ± 2.2	0.015
	SNR	7.0 ± 3.4	14.4 ± 3.3	-7.4 ± 1.7	0.002
Left common femoral artery	CNR	14.5 ± 6.2	25.1 ± 4.0	-10.6 ± 2.6	0.002
	SNR	8.9 ± 5.2	20.1 ± 3.6	-11.2 ± 2.2	0.001
Right common femoral artery	CNR	15.7 ± 6.5	25.9 ± 3.9	-9.6 ± 2.7	0.002
	SNR	10.1 ± 5.6	20.4 ± 3.5	-10.3 ± 2.3	0.001

Data are expressed as mean ± SD.

Our ULCV protocol takes advantage of very rapid scan times to image during very short arterial bolus. We used a low tube potential to improve contrast attenuation of the diluted contrast medium and iterative reconstruction techniques that may improve contrast opacification.^{13,14}

Although these technologies are not yet widely available, this protocol does offer a simple method to minimize (but not eliminate) the contrast risk of CTA for TAVI planning. Alternative imaging modalities for the iliofemoral axis include ultrasound,¹⁵ unenhanced magnetic resonance angiography,¹⁶ and invasive arterial catheter-based CTA.¹⁷

Although there were significant differences in image quality between the ULCV and control scans (as assessed both subjectively and with CNR and SNR), diagnostic-quality measurements of the vessels could be performed without any problem. Indeed, as described in the Results sections, the operator did not

observe any clinically meaningful discrepancy, as far as vessel anatomy is concerned, and no change in procedure work flow was deemed necessary.

All scans were carefully supervised by a physician, after the clinical care teams agreed that the benefits of the scans outweighed the risk of contrast.

Although we noted decreased SNR and slightly lower CNR, all CNR values would be considered of excellent quality in the coronary circulation¹⁸ and were deemed interpretable by the clinical readers.

An important limitation of this protocol is that it would likely not be sensitive for other body CT applications, such as detection of visceral malignancy. Moreover, if the external luminal diameters are too small by initial noncontrast CT imaging, the need for contrast CTA may be obviated. Finally, we do not know the upper limit of body size for this protocol to maintain

TABLE 3. Computed Tomographic Angiography—Subjective Image Quality at Each of the 9 Vessel Locations

Location	Ultralow Dose (n = 8)	Normal Dose (n = 8)	Mean Difference	P
Ascending aorta	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	0 ± 0	1
Descending thoracic aorta	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	0 ± 0	1
Aorta before iliac bifurcation	4.63 ± 0.74	5.00 ± 0.00	0.38 ± 0.26	0.176
Left common iliac artery	4.50 ± 0.76	5.00 ± 0.00	0.50 ± 0.27	0.082
Right common iliac artery	4.50 ± 0.76	5.00 ± 0.00	0.50 ± 0.27	0.082
Left external iliac artery	4.13 ± 0.84	5.00 ± 0.00	0.88 ± 0.30	0.010
Right external iliac artery	4.25 ± 0.71	5.00 ± 0.00	0.75 ± 0.25	0.010
Left common femoral artery	3.88 ± 0.99	5.00 ± 0.00	1.13 ± 0.35	0.006
Right common femoral artery	4.00 ± 0.93	5.00 ± 0.00	1.00 ± 0.33	0.009

Data are expressed as mean ± SD. Image quality is rated with a 5-grade scale, 1 being the lowest and 5 being the highest value (see Materials and Methods).

diagnostic accuracy. Thus, we recommend that this should be tested in a larger study.

REFERENCES

- Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, et al. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:366–380.
- Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using Valve Academic Research Consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2317–2326.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6–23.
- Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol*. 2006;98:37–41.
- Ghoshhajra BB, Engel LC, Károlyi M, et al. Cardiac computed tomography angiography with automatic tube potential selection—effects on radiation dose and image quality. *J Thorac Imaging*. 2013;28:40–48.
- Winklehner A, Goetti R, Baumüller S, et al. Automated attenuation-based tube potential selection for thoracoabdominal computed tomography angiography: improved dose effectiveness. *Invest Radiol*. 2011;46:767–773.
- Engel LC, Ferencik M, Liew GY, et al. Ultra-low dose cardiac CT angiography at 80 kV using second generation dual-source CT: assessment of radiation dose and image quality. *J Med Diagn Methods*. 2012;1:1–7.
- Leschka S, Stolzmann P, Schmid F, et al. Low kilovoltage cardiac dual-source CT: attenuation, noise, and radiation dose. *Eur Radiol*. 2008;18:1809–1817.
- Pfleiderer T, Rudofsky L, Ropers D, et al. Image quality in a low radiation exposure protocol for retrospectively ECG-gated coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1045–1050.
- Bittencourt M, Schmidt B, Selmann M, et al. Iterative reconstruction in image space (IRIS) in cardiac computed tomography: initial experience. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:1081–1087.
- Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol*. 1932;140:1–55.
- Leipsic J, LaBounty TM, Heilbron B, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:655–660.
- Engel LC, Kröpil P, Sidhu MS, et al. Effects of iterative reconstruction technique on image quality in cardiac CT angiography: initial experience. *J Biomed Graph Comput*. 2012;2:80–88.
- Chiam PT, Koh AS, Ewe SH, et al. Iliofemoral anatomy among Asians: implications for transcatheter aortic valve implantation [published online ahead of print]. *Int J Cardiol*. 2012. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.001.
- Morita S, Kojima S, Hirata M, et al. Unenhanced ECG-gated fast spin-echo MR digital subtraction angiography (MRDSA) using short echo-spacing three-dimensional sequence of femoral arteries: initial experience. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:157–164.
- Joshi SB, Mendoza DD, Steinberg DH, et al. Ultra-low-dose intra-arterial contrast injection for iliofemoral computed tomographic angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1404–1411.
- Ferencik M, Nomura CH, Maurovich-Horvat P, et al. Quantitative parameters of image quality in 64-slice computed tomography angiography of the coronary arteries. *Eur J Radiol*. 2006;57:373–379.

8. Discusión

Objetivo 1 – Validación de la TCMD para el estudio de la raíz aórtica

El conocimiento detallado de la anatomía de la raíz aórtica es fundamental para optimizar los procedimientos de TAVI. La TCMD es una técnica que proporciona imágenes muy detalladas de la raíz aórtica, que permiten apreciar su tridimensionalidad y sus relaciones con las estructuras adyacentes.

Un paso previo a la utilización clínica de la TCMD es su validación anatómica. Por esta razón, se ha llevado a cabo un estudio comparativo de la TCMD frente al patrón de referencia anatómico representado por el análisis morfológico de especímenes de corazones *ex vivo*. Aunque se dispuso de un reducido número de órganos, los resultados obtenidos demuestran que la TCMD estima de forma fiable y precisa los diámetros y el área de distintos cortes de raíz aórtica, además de identificar de forma clara y precisa los nódulos de calcio.

Existen muy escasos reportes de estudios que analicen la correlación entre las medidas de estructuras cardíacas por TC y las obtenidas mediante disección anatómica. En uno estudio realizado aproximadamente hace treinta años, Skiöldebrand et al. demostraron una muy buena correlación entre ambas técnicas al estimar el grosor del septo interventricular [134] y la masa ventricular izquierda [135], en perros. En humanos, Okuma et al. estudiaron el grosor de las paredes cardíacas mediante TCMD y mediante disección anatómica. Los autores encontraron diferencias entre las dos técnicas según si se incluían o excluían los músculos papilares y la grasa epicárdica en las estimaciones. Si estas estructuras se excluían (como hacen convencionalmente los patólogos), las paredes cardíacas eran significativamente más gruesas según la TCMD. Sin embargo, si se incluían los músculos papilares y la grasa epicárdica, no se observaban diferencias significativas entre las dos técnicas [136].

En cuanto al estudio de la calcificación de las estructuras cardíacas, no se han encontrado, en la literatura, estudios con que comparar los presentes resultados.

Objetivo 2 – Optimización de los procedimientos de TAVI gracias a la TCMD

Serie I – La AR3D como complemento a la TCMD para guiar procedimientos de TAVI

En la práctica clínica actual, la AR3D es utilizada para guiar el posicionamiento de la prótesis y evitar la realización de aortografías seriadas (con el consecuente riesgo de nefropatía por contraste) durante los procedimientos de TAVI [130–133]. Sin embargo, no está definido si – y hasta qué punto – esta técnica puede sustituir la TCMD en el estudio detallado de la raíz aórtica, aorta y eje iliofemoral. Las ventajas derivadas de una implementación de la AR3D en el flujo de trabajo de la TAVI serían: 1) la agilización del estudio, ya que la AR3D se podría realizar en el mismo momento – y con el mismo equipo – que la coronariografía rutinaria; 2) un posible aumento de la precisión en relación con la implantación de la prótesis valvular aórtica en el momento de la TAVI, ya que, realizándose la AR3D con el mismo equipo de fluoroscopia usado para guiar la TAVI, se minimizarían los errores debidos a la superposición electrónica de imágenes procedentes de diferentes fuentes (TCMD y aortografía); 3) una reducción de los costes al no utilizar la TCMD en determinados grupos de pacientes.

Por estas razones, se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre 20 pacientes referidos para TAVI, en que se realizó una TCMD pre-TAVI y una AR3D intraprocedural. Se observó una buena correlación entre las dos técnicas de imagen para todas las medidas de la raíz aórtica y también en cuanto a la predicción de la proyección ortogonal al plano valvular aórtico (que es la proyección óptima para la implantación de la prótesis, ya que minimiza el riesgo de regurgitación periprotésica debido a mala alineación [133]). La AR3D demostró asimismo la ausencia de variabilidad interobservador significativa en la medición de las estructuras por encima del anillo aórtico. Sin embargo, se observó un

importante desacuerdo para las medidas del anillo aórtico (diámetros, área y perímetro), tal y como describen otros autores [137,138]. Como ya Lehmkuhl et al. sugirieron [137], este hecho podría explicarse por el protocolo con que actualmente se realiza la AR3D: la inyección de contraste tiene lugar en la raíz aórtica, y – a menos que exista una insuficiencia aórtica significativa – no hay contraste en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Esto dificulta la precisa identificación de los puntos más bajos de inserción de los velos valvulares, que constituyen el anillo aórtico y, en consecuencia, la correcta medición de éste último. Una posible estrategia para afrontar este problema podría ser la adopción de diferentes protocolos de inyección de contraste (por ejemplo, mediante inyección en el ventrículo izquierdo [138,139]).

Otra limitación de la AR3D para poder integrarse en el flujo de trabajo de la TAVI es el hecho de que necesitan realizarse manualmente todas las medidas de las estructuras de la raíz aórtica durante la intervención: se trata de un procedimiento que requeriría suspender la misma durante varios minutos, hecho que podría mermar la seguridad de los pacientes (frecuentemente añosos, afectos de numerosas comorbilidades y en un estado de labilidad clínica y hemodinámica). El desarrollo de *softwares* dedicados podría acelerar y facilitar este análisis, haciéndolo más compatible con el rápido ritmo de la TAVI.

El panel plano con que se realiza la AR3D no cubre la aorta en toda su extensión, hecho que – junto con su escasa resolución temporal – impide el estudio simultáneo de la aorta torácica descendente y abdominal y del eje iliofemoral. Una posible estrategia para contrarrestar esta limitación podría ser la realización de una segunda AR3D con inyección en aorta abdominal distal y enfocada sobre este territorio [140].

Finalmente, en el caso en que el estudio del anillo aórtico por AR3D pusiera de manifiesto un diámetro del anillo muy grande (>29 mm) o muy pequeño (<18 mm), por el cual no existen actualmente prótesis de tamaño compatible, se haría necesario abortar el

procedimiento, con los consecuentes riesgos clínicos para el paciente y costes para las administraciones.

Por todas estas razones, en el momento actual la AR3D no puede sustituir la TCMD para el estudio pre-TAVI y debería considerarse su utilización sólo para guiar el posicionamiento de la prótesis y evitar la realización de aortografías seriadas. Futuros estudios deberán evaluar si la optimización de los protocolos y de los equipos de AR3D permitirá que esta técnica de imagen llegue a representar una válida alternativa a la TCMD, al menos en determinados grupos de pacientes.

Serie II – La TCMD para el estudio detallado de la calcificación valvular aórtica: relación con la regurgitación periprotésica tras TAVI

La calcificación juega un papel importante en la estenosis aórtica degenerativa, y constituye un problema importante en el campo de la TAVI, ya que dificulta la correcta adhesión de la prótesis al anillo aórtico, constituyendo el sustrato anatómico para el desarrollo de regurgitación periprotésica (RP) [102,112,113]. La RP es un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo [101,141–143], e incluso una RP leve se asocia con un aumento de la mortalidad tardía [101]. La carga global de calcio de la válvula aórtica, estudiada por TCMD, ha sido identificada como un predictor independiente de RP tras TAVI [144–150]. Sin embargo, existe controversia si la distribución de nódulos de calcio en el complejo valvular aórtico está asociada con la localización [113,146,151] y el grado [147,149,151] de RP. Una particular distribución del calcio en la válvula aórtica (simétrica o de predominio en un específico velo, localizada predominantemente en el anillo o en los velos, etc.) podría estar asociada con el grado de RP. Además, la aglomeración del calcio en grandes versus pequeños nódulos de calcio podría influenciar la presencia y el grado de RP. Para un implante óptimo, la prótesis tiene que aplastar los velos valvulares nativos y adherirse al anillo aórtico: parece plausible que

eso sea tanto más difícil de conseguir cuanto más calcio se aglomera en grandes nódulos, respecto a que si la infiltración cálcica es difusa, en forma de pequeños nódulos. Esta hipótesis no ha sido contrastada anteriormente en la literatura.

Por esta razón, se realizó un estudio retrospectivo sobre 133 pacientes candidatos a TAVI, que fueron sometidos a una TCMD antes de la intervención y fueron seguidos para determinar ecocardiográficamente la incidencia de RP al mes de seguimiento. En estos estudios TCMD, se llevó a cabo un minucioso análisis de la calcificación valvular aórtica, con respecto a la simetría, excentricidad, homogeneidad y grado de calcificación semicuantitativo de la zona de implantación. Se modeló matemáticamente la aglomeración de calcio en forma de grandes nódulos a través del *Aortic Valve Calcium Nodule Score* (AVCNS), que es el producto entre la masa cálcica global de la válvula aórtica y la masa del nódulo de calcio más grande. De esta forma, para dos hipotéticos pacientes con la misma masa cálcica global, el que presenta nódulos grandes tendría un AVCNS más elevado, y el que tenga una infiltración cálcica en forma de pequeños nódulos tendría un AVCNS más bajo.

Nuestros resultados indican que, entre todas las variables que describen la distribución y la carga de calcio de la válvula aórtica, sólo el AVCNS y el número de nódulos de calcio localizados en el anillo aórtico mostraron ser predictores independientes de RP en el seguimiento. El papel que juegan ambas variables confirma la hipótesis que son los grandes nódulos de calcio localizados en el anillo (no desplazables por la prótesis) los sustratos fisiopatológicos de la RP tras TAVI. Estos hallazgos no habían sido reportado anteriormente en la literatura. Además, el AVCNS contiene más información que la masa cálcica global de la válvula aórtica sola, ya que ésta última, aunque resultó predictora de RP en el análisis univariado, fue excluida en el modelo multivariado y remplazada por el AVCNS, que no sólo incorpora la misma información, sino además proporciona datos sobre la aglomeración del calcio en grandes nódulos.

La información aportada por nuestros datos puede ser utilizada para identificar los pacientes con alto riesgo de desarrollar RP tras TAVI y para diseñar estrategias para reducir la incidencia, o al menos el grado, de RP. Por ejemplo, se ha demostrado que cierto grado de sobredimensionamiento (*oversizing*) protésico es necesario para lograr una correcta adhesión de la prótesis al anillo aórtico [105,106]. Esto cobraría aún más importancia en pacientes con AVCNS elevado, en que una válvula más grande podría adherir mejor a un anillo extensamente calcificado. Alternativamente, la postdilatación de las prótesis expandibles con balón (Edwards SAPIEN) podría reducir el grado de RP [151], si bien expondría el paciente a un mayor riesgo de rotura del anillo aórtico.

Finalmente, la elección de determinados modelos de prótesis para TAVI podría reducir el riesgo de desarrollar RP. Un meta-análisis [115] y un reciente ensayo clínico aleatorizado [110] han demostrado que los dispositivos Medtronic CoreValve están asociados con un mayor riesgo de RP en el seguimiento, en comparación con las prótesis Edwards SAPIEN. Se han desarrollado recientemente nuevos modelos de prótesis con un sistema de sellado que podría reducir aún más la incidencia e importancia de este problema, como por ejemplo la Edwards SAPIEN 3 [152] o el dispositivo de Direct Flow Medical [153].

Serie III – Un nuevo protocolo de TC con muy baja dosis de contraste para el estudio de la aorta y del eje iliofemoral en pacientes con insuficiencia renal severa

La TC es actualmente la técnica de imagen de referencia para el estudio pre-TAVI [102]. Además de poder valorar las arterias coronarias y la raíz aórtica, permitiendo una fiable elección del tamaño protésico, la TC es de fundamental importancia para estudiar los accesos vasculares: el análisis del eje aorto-iliofemoral permite valorar si existen contraindicaciones a un abordaje por vía femoral. La TC permite estimar no sólo los diámetros mínimos del árbol arterial (lo que limita el tamaño del introductor y de los

catéteres utilizables), sino también su tortuosidad y calcificación, que son factores igualmente importantes a la hora de decidir si acceder por vía femoral, ya que las arterias tortuosas y calcificadas son más propensas a rotura tras manipulación [102,154,155]. Además, la TC permite valorar si existen placas de ateroma susceptibles de embolizar (con el consecuente riesgo de accidente vascular cerebral) al manipular los catéteres en la aorta [102].

Por estas razones, una TC con contraste de la aorta y del eje iliofemoral constituye un procedimiento fundamental en el estudio pre-TAVI en la mayoría de centros. Sin embargo, los pacientes candidatos a TAVI representan un grupo de alto riesgo, con importantes comorbilidades asociadas, y por lo tanto existen ocasiones en que esta técnica no se llega a realizar por existir contraindicaciones. Un subgrupo importante en este sentido es el de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en el que una TC mediante protocolo convencional (80-120 ml de contraste) supondría un riesgo elevado de desarrollar nefropatía por contraste. En los últimos años, con los avances en los equipos TC y la optimización de los protocolos, se ha podido reducir progresivamente la dosis de contraste en este tipo de estudios, hasta llegar a 40 ml [128].

En relación a este problema, se ha desarrollado un nuevo protocolo de TC con una dosis aún más baja de contraste yodado, que aprovecha la elevada resolución temporal del equipo Siemens SOMATOM Definition Flash (doble fuente de 128 detectores) y permite obtener imágenes de la aorta y del eje iliofemoral de adecuada calidad diagnóstica con tan sólo 20 ml de contraste. Dicho protocolo incluye una adquisición helicoidal de alto *pitch* que permite un escaneo de toda la aorta y del eje iliofemoral aunque el volumen de contraste sea muy pequeño. Además, se utiliza un bajo voltaje del tubo para mejorar la atenuación del contraste y técnicas iterativas de reconstrucción de la imagen para mejorar la opacificación del contraste [156,157]. En nuestro estudio en 8 pacientes evaluados con este protocolo, frente a 8 controles estudiados con técnica convencional, se obtuvieron

imágenes de adecuada calidad diagnóstica en todos los segmentos estudiados, como queda demostrado tanto en el análisis objetivo (CNR, *contrast-to-noise ratio*), como en el subjetivo (escala tipo Likert [158]). Esto fue posible en todos los casos utilizando sólo 20 ml de contraste, frente a una cantidad casi 5 veces superior, utilizada en el grupo control, y con dosis similares de radiación. La información proporcionada por estos estudios TC resultó fiable y los operadores que realizaron la TAVI no tuvieron que modificar el acceso (de transfemoral a transapical, por ejemplo) por errores en la medición de los vasos o en la valoración de la tortuosidad o calcificación de los mismos.

En el estado actual, este protocolo se puede realizar sólo con el equipo SOMATOM Definition Flash de Siemens, el único con resolución temporal suficiente para adquirir todas las imágenes del campo amplio (torácico, abdominal y pélvico) en el breve lapso en que los 20 ml de contraste se distribuyen en los distintos segmentos de la aorta y del eje iliofemoral. Las futuras mejoras en los otros equipos TC, el perfeccionamiento en los protocolos de adquisición y en los *softwares*, y los avances en la técnica de TAVI son necesarios para mejorar la calidad de la imagen y disminuir la cantidad de contraste y la dosis de radiación de estos estudios, y además para hacer menos compleja y más segura la intervención de implantación de prótesis transcatóter.

Limitaciones y perspectivas futuras

La TCMD es una técnica de imagen muy valiosa en la que actualmente se basa gran parte del estudio pre-TAVI. Sin embargo, aún presenta limitaciones, que dificultan su aplicación en ciertos subgrupos y escenarios clínicos. Por ejemplo, la calcificación extensa de la válvula aórtica y de las coronarias dificultan el estudio preciso de las mismas, por el efecto de volumen parcial (la “reverberación” causada por la incapacidad del equipo TC de diferenciar entre una pequeña cantidad de material de alta densidad (ej., calcio) y una mayor cantidad de tejido de menor densidad (ej., velo valvular)). Si esto ya

resulta crítico en la valoración de la enfermedad coronaria, también hay otros escenarios en que podría constituir un problema, como en la planificación de un procedimiento de TAVI (por ejemplo, casos en que una medición muy precisa del anillo aórtico sea fundamental para elegir entre un tamaño de prótesis y otro). Es conocido que para disminuir el efecto de volumen parcial se puede aumentar la tensión de la corriente del tubo de rayos X, pero esto implica exponer al paciente a una dosis de radiación excesiva. Para superar estas limitaciones, son necesarias mejoras técnicas en los equipos.

Un problema importante, que hasta hace pocos años limitaba la expansión de la aplicación de la TC en el campo de la imagen cardíaca, era la dosis de radiación. Con los recientes avances tecnológicos, es actualmente posible llevar a cabo una coronariografía no invasiva con dosis inferiores a 1 mSv [159] y un estudio de la raíz aórtica y de los accesos vasculares con 15-20 mSv [160]. Aunque las exposiciones reportadas para un estudio angiográfico convencional (coronariografía y aortografía invasiva) oscilan entre estos dos valores (en promedio, 7 mSv, aunque los estudios reportan gran heterogeneidad, [161]), la cantidad y calidad de información proporcionada por un estudio TCMD, especialmente a nivel iliofemoral, es netamente superior. Además, se debe considerar que la TAVI está indicada en pacientes con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico, casi siempre añosos, en los que el riesgo de desarrollo de neoplasias inducidas por la radiación es muy bajo [102].

Asimismo, otro problema es la disponibilidad de la técnica. La TCMD de estudio pre-TAVI es una aplicación exigente de la tecnología de TC. Por lo tanto, no es posible realizar estos estudios con cualquier aparato de TC. Además, los conocimientos necesarios para analizar correctamente las imágenes y proporcionar al equipo intervencionista la información necesaria para llevar a cabo de forma óptima y segura el procedimiento requieren una formación específica y una dedicación exclusiva, por parte de expertos de imagen cardíaca. Los procedimientos de TAVI se realizan en pocos centros de alta

complejidad, en los que todos los miembros del equipo (intervencionistas, cirujanos cardíacos, anestesistas, expertos de imagen cardíaca, intensivistas cardíacos, etc.) tienen una formación específica y gran experiencia en este campo [162]. Por lo tanto, parece razonable y coste-efectivo concentrar la disponibilidad de estos aparatos en los pocos centros en que se realizan los procedimientos de TAVI.

Finalmente, visto el constante aumento del volumen de procedimientos para el tratamiento percutáneo de las cardiopatías estructurales (y de la TAVI en particular), es necesario optimizar el flujo de trabajo en el estudio pre-TAVI y en el procedimiento de TAVI en sí mismo. En relación al estudio pre-TAVI, actualmente, en la mayoría de los centros, se estudia, mediante TCMD, la raíz aórtica (en particular, se determina el tamaño de la prótesis a implantar, la calcificación valvular y de la raíz, y la distancia entre la coronarias y el plano valvular) y la viabilidad del acceso femoral. Sin embargo, algunos grupos prefieren disponer también de la información sobre el tamaño del anillo aórtico aportada por una ecocardiografía transesofágica [22,163]. Otro estudio que se realiza habitualmente para valorar la enfermedad coronaria es la coronariografía convencional. Asimismo, la presencia de enfermedad cerebrovascular y el riesgo de accidente vascular cerebral periprocedimiento se evalúa mediante una ecografía doppler de troncos supraórticos. Esta aproximación al paciente tributario de TAVI no nos parece óptima desde el punto de vista de la coste-efectividad, ya que somete al paciente a múltiples pruebas (a veces redundantes, y, en el caso de la coronariografía y de la ecocardiografía transesofágica, no exentas de riesgos). No obstante, una aproximación basada exclusivamente en la TCMD (coronariografía no invasiva, estudio de raíz aórtica y accesos vasculares, y valoración de enfermedad cerebrovascular) ha demostrado ser factible [164], y podría resultar también segura y coste-efectiva. Esta hipótesis deberá ser contrastada con estudios específicamente diseñados para tal fin.

9. Conclusiones

Las medidas de las estructuras anatómicas de la raíz aórtica, importantes para la planificación de los procedimientos de TAVI, realizadas mediante TCMD, coinciden con gran exactitud con las realizadas directamente en las piezas anatómicas. Asimismo, la TCMD resultó muy útil para identificar y caracterizar la calcificación del complejo valvular aórtico, que tiene un rol fundamental en la fisiopatología de la estenosis aórtica e influencia los resultados de la TAVI.

Se han evaluado, además, tres aplicaciones de la TCMD que podrían contribuir a la optimización del procedimiento de TAVI.

Serie I. La angiografía rotacional tridimensional es una técnica basada en tecnología de TC que proporciona medidas fiables de las estructuras anatómicas por encima del anillo aórtico. Sin embargo, nuestros resultados muestran que la variabilidad interobservador en las medidas del anillo aórtico, asociada a otras limitaciones logístico-técnicas, no permite actualmente su utilización como sustituto de la TCMD en el estudio pre-TAVI.

Serie II. La calcificación del complejo valvular aórtico es un factor muy importante a tener en cuenta durante el procedimiento de TAVI, ya que puede condicionar diversas complicaciones, *in primis* el desarrollo de regurgitación periprotésica. Nuestros resultados mostraron que tanto la carga global de calcio de la válvula aórtica como su aglomeración en forma de grandes nódulos influyen el desarrollo de regurgitación periprotésica. Asimismo, se desarrolló una nueva variable, el *Aortic Valve Calcium Nodule Score* (AVCNS), que permitió cuantificar a la vez estos dos importantes aspectos de la calcificación valvular aórtica. Finalmente, nuestros resultados indican que el AVCNS es un predictor independiente de regurgitación periprotésica tras TAVI.

Serie III. Los protocolos habituales de TCMD para el estudio de la aorta y del eje iliofemoral implican el uso de cantidades importantes de contraste. Este hecho impide ofrecer esta técnica de imagen a pacientes con insuficiencia renal avanzada. Nuestros resultados mostraron que una adaptación cuidadosa del protocolo de TCMD para el estudio pre-TAVI con un equipo de última generación permitió la realización de esta técnica utilizando cantidades mínimas de contraste y preservando a la vez la calidad de las imágenes, en este grupo de pacientes.

10. Bibliografía

1. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2008;1:74–81.
2. Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68:S37–43.
3. Becker AE. Surgical and pathological anatomy of the aortic valve and root. *Oper Tech Card. Thorac Surg* 1996;1:3–14.
4. Wilcox BR, Cook AC, Anderson RH. Surgical anatomy of the heart. Tercera edición. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 2005.
5. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Anat* 2004;205:159–77.
6. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000;84:670–3.
7. Walmsley R. Anatomy of left ventricular outflow tract. *Br. Heart J.* 1979;41:263–7.
8. Walmsley T. The heart. En: Sharpey-Schaffer T, Symington J BT, editores. *Quain's elements of anatomy*. Londres, Reino Unido: Longmans, Green & Co.; 1929. Páginas 42–53.
9. McAlpine WA. *Heart and coronary arteries*. Berlin: Springer-Verlag; 1975.
10. Anderson R. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed. Man. Cardio-Thorac. Surg.* 2007;102:1–8. Available from: <http://mmcts.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1510/mmcts.2006.002527>
11. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009;10:i3–10.
12. De Kerchove L, El Khoury G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2:57–64.
13. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am. J. Cardiol.* 1989;64:507–12.
14. Sutton III JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: A review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:419–27.
15. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Bouchot O, Arnaud Crozat E, Blin D, et al. An aortic ring to standardise aortic valve repair: preliminary results of a prospective multicentric cohort of 144 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;38 :147–54.
16. Swanson M, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ. Res.* 1974;35:871–82.

17. Yacoub MH, Cohn LH. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: part I. *Circulation* 2004;109:942–50.
18. Thubrikar M, Piepgrass WC, Shaner TW, Nolan SP. The design of the normal aortic valve. *Am. J. Physiol.* 1981;241:H795–H801.
19. Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz W, et al. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002;22:497–503.
20. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 1993;88:2235–47.
21. Ng ACT, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NRL, Bertini M, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2010;3:94–102.
22. Altiok E, Koos R, Schröder J, Brehmer K, Hamada S, Becker M, et al. Comparison of two-dimensional and three-dimensional imaging techniques for measurement of aortic annulus diameters before transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2011;97 :1578–84.
23. Schultz CJ, Moelker A, Piazza N, Tzikas A, Otten A, Nuis RJ, et al. Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? *Eur. Heart J.* 2010;31:849–56.
24. Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijf JD, Mayo JR, Pasupati S, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2008;1:321–30.
25. Jabbour A, Ismail TF, Moat N, Gulati A, Roussin I, Alpendurada F, et al. Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:2165–73.
26. Hilbert A, Cohn-Vossen S. *Geometry and the imagination.* American Mathematical Society, Estados Unidos; 1999.
27. Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation* 1970;42:91–7.
28. Vollebergh FE, Becker AE. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves. Possible link with isolated aortic stenosis. *Br. Heart J.* 1977;39:1006–11.
29. Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:424–30.

30. Silver MA, Roberts WC. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am. J. Cardiol.* 1985;55:454–61.
31. Berdajs D, Lajos P, Turina M. The anatomy of the aortic root. *Cardiovasc. Surg.* 2002;10:320–7.
32. Choo SJ, McRae G, Olomon JP, St George G, Davis W, Burleson-Bowles CL, et al. Aortic root geometry: pattern of differences between leaflets and sinuses of Valsalva. *J Heart Valve Dis* 1999;8:407–15.
33. Feldman DN, Roman MJ. Aneurysms of the sinuses of Valsalva. *Cardiology* 2006;106:73–81.
34. Middelhof CJFM, Becker AE. Ventricular septal geometry: a spectrum with clinical relevance. En: Wenink ACG, Oppenheimer-Dekker A, Moolaert A, editores. *The ventricular septum of the heart.* La Haya, Holanda: Martinus Nijhoff Publishers; 1981.
35. Turner K, Navaratnam V. The positions of coronary arterial ostia. *Clin. Anat.* 1996;9:376–80.
36. Muriago M, Sheppard MN, Yen Ho S, Anderson RH. Location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin. Anat.* 1997;10:297–302.
37. Cavalcanti JS, de Melo M, de Vasconcelos RS. Morphometric and topographic study of coronary ostia. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003;81:359–62, 355–8.
38. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am. J. Cardiol.* 1970;26:72–83.
39. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1961;23:485–8.
40. Davies MJ. *Pathology of cardiac valves.* Londres, Reino Unido: Butterworths & Co.; 1980.
41. Perloff JK. *The clinical recognition of congenital disease.* Quinta edición. Philadelphia, PA, Estados Unidos: WB Saunders; 2003.
42. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation* 2008;118:1864–80.
43. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011;124:1783–91.
44. Freeman R V, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316–26.
45. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial

- growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation* 2005;111:3296–301.
46. Aikawa E, Whittaker P, Farber M, Mendelson K, Padera RF, Aikawa M, et al. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation* 2006;113:1344–52.
 47. Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation. *Circ. Res.* 2004;95:459–70.
 48. Chen JH, Yip CYY, Sone ED, Simmons CA. Identification and characterization of aortic valve mesenchymal progenitor cells with robust osteogenic calcification potential. *Am. J. Pathol.* 2009;174:1109–19.
 49. Davies PF, Passerini AG, Simmons CA. Aortic valve: turning over a new leaf(let) in endothelial phenotypic heterogeneity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:1331–3.
 50. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circ. Res.* 2005;96:792–9.
 51. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GKZ, Luo ELC, Baird A, Williams MC, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur. Heart J.* 2013;34:1567–74.
 52. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:843–50.
 53. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, Stone NJ, Springett M, Ignatiev KI, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005;91 :806–10.
 54. Rajamannan NM. Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. *Cardiovasc. Pathol.* 2011;20:168–76.
 55. Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006;114:2065–9.
 56. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;23:1162–70.
 57. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88 :348–51.
 58. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90 :844–53.

59. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER 3rd, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:457–65.
60. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kiliç R, Sarikoç A, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003;170:205–11.
61. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER 3rd, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am. J. Pathol.* 2001;159:321–7.
62. Satta J, Melkko J, Pöllänen R, Tuukkanen J, Pääkkö P, Ohtonen P, et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:96–101.
63. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181–4.
64. Tanaka K, Sata M, Fukuda D, Suematsu Y, Motomura N, Takamoto S, et al. Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:134–41.
65. Paranya G, Vineberg S, Dvorin E, Kaushal S, Roth SJ, Rabkin E, et al. Aortic valve endothelial cells undergo transforming growth factor- β -mediated and non-transforming growth factor- β -mediated transdifferentiation in vitro. *Am. J. Pathol.* 2001;159:1335–43.
66. Xing Y, Warnock JN, He Z, Hilbert SL, Yoganathan AP. Cyclic pressure affects the biological properties of porcine aortic valve leaflets in a magnitude and frequency dependent manner. *Ann Biomed Eng* 2004;32:1461–70.
67. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch alters matrix remodeling in aortic valve cusps: implications for degenerative aortic valve disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009;296:H756–64.
68. Yip CYY, Chen JH, Zhao R, Simmons CA. Calcification by valve interstitial cells is regulated by the stiffness of the extracellular matrix. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29:936–42.
69. Kaden JJ, Kiliç R, Sarikoç A, Hagl S, Lang S, Hoffmann U, et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005;16:869–72.
70. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kiliç R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2005;14:80–7.
71. Kaden JJ, Dempfle C-E, Kiliç R, Sarikoç A, Hagl S, Lang S, et al. Influence of receptor activator of nuclear factor kappa B on human aortic valve myofibroblasts. *Exp. Mol. Pathol.* 2005;78:36–40.

72. Monzack EL, Gu X, Masters KS. Efficacy of simvastatin treatment of valvular interstitial cells varies with the extracellular environment. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29:246–53.
73. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS, Cheng G, Mohler ER 3rd. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:592–7.
74. Osman L, Yacoub MH, Latif N, Amrani M, Chester AH. Role of human valve interstitial cells in valve calcification and their response to atorvastatin. *Circulation* 2006;114:1547–52.
75. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–8.
76. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163–8.
77. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105:2660–5.
78. Caira FC, Stock SR, Gleason TG, McGee EC, Huang J, Bonow RO, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:1707–12.
79. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, Radcliff K, Watson K, Boström K, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation* 2003;108:2505–10.
80. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: a possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:680–7.
81. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ. Res.* 2002;91:570–6.
82. Mohler ER 3rd, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:547–52.
83. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation* 2001;104:1881–3.
84. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:1218–22.
85. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of

- “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:523–32.
86. O’Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224–30.
 87. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao X-Q, O’Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *The Lancet* 2002;359:1125–6.
 88. Aikawa E, Nahrendorf M, Sosnovik D, Lok VM, Jaffer FA, Aikawa M, et al. Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease. *Circulation* 2007;115:377–86.
 89. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005;112:I-229–I-234.
 90. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2389–97.
 91. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1343–56.
 92. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006;368:1005–11.
 93. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:611–7.
 94. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70.
 95. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* 1988;9:57–64.
 96. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012;33:2451–96.
 97. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003;24:1231–43.
 98. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1597–607.

99. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:2187–98.
100. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1696–704.
101. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1686–95.
102. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2012;6:366–80.
103. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:1200–54.
104. Greenbaum AB, O'Neill WW, Paone G, Guerrero ME, Wyman JF, Cooper RL, et al. Caval-aortic access to allow transcatheter aortic valve replacement in otherwise ineligible patients: initial human experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:2795–804.
105. Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Lung B, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus incongruence. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009;2:821–7.
106. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-Dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:1287–94.
107. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009;2:811–20.
108. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:1552–62.
109. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842–50.
110. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1503–14.

111. Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:129–40.
112. Colli A, Amico RD, Sci S, Kempfert J, Borger MA, Mohr FW, et al. Transesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp calcification on postoperative aortic regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142:1229–35.
113. Ewe SH, Ng ACT, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmén M, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 2011;108:1470–7.
114. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving System devices: a Multicenter Collaborative Study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:830–6.
115. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:1585–95.
116. Isner JM. Acute catastrophic complications of balloon aortic valvuloplasty. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;17:1436–44.
117. Leipsic J, Gurvitch R, LaBounty TM, Min JK, Wood D, Johnson M, et al. Multidetector Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2011;4:416–29.
118. Hutter A, Opitz A, Bleiziffer S, Ruge H, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Aortic annulus evaluation in transcatheter aortic valve implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010;76:1009–19.
119. Jánosi RA, Kahlert P, Plicht B, Wendt D, Eggebrecht H, Erbel R, et al. Measurement of the aortic annulus size by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2011;20:85–94.
120. Kempfert J, Van Linden A, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Holzhey D, Blumenstein J, et al. Aortic annulus sizing: echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012;42:627–33.
121. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, Hovasse T, Morice M-C, Chevalier B, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012;8:546–55.
122. Hamdan A, Guetta V, Konen E, Goitein O, Segev A, Raanani E, et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve

- complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:119–27.
123. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:431–8.
 124. Budoff MJ, Takasu J, Katz R, Mao S, Shavelle DM, O'Brien KD, et al. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Acad. Radiol.* 2006;13:166–72.
 125. Nasir K, Katz R, Al-Mallah M, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Relationship of aortic valve calcification with coronary artery calcium severity: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010;4:41–6.
 126. Blaha M, Budoff M, Rivera J, Khan A, Santos R, Shaw LJ, et al. Relation of aortic valve calcium detected by cardiac computed tomography to all-cause mortality. *Am. J. Cardiol.* 2010;106:1787–91.
 127. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:1202–13.
 128. Wuest W, Anders K, Schuhbaeck A, May MS, Gauss S, Marwan M. Dual source multidetector CT-angiography before Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) using a high-pitch spiral acquisition mode. *Eur. Radiol.* 2012;22:51–8.
 129. Schwartz JG, Neubauer AM, Fagan TE, Noordhoek NJ, Grass M, Carroll JD. Potential role of three-dimensional rotational angiography and C-arm CT for valvular repair and implantation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2011;27:1205–22.
 130. Kempfert J, Falk V, Schuler G, Linke A, Merk D, Mohr FW, et al. Dyna-CT during minimally invasive off-pump transapical aortic valve implantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88:2041.
 131. Zheng Y, John M, Liao R, Nöttling A, Boese J, Kempfert J, et al. Automatic Aorta Segmentation and Valve Landmark Detection in C-Arm CT for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2012;31:2307–21.
 132. Binder RK, Leipsic J, Wood D, Moore T, Toggweiler S, Willson A, et al. Prediction of optimal deployment projection for transcatheter aortic valve replacement: angiographic 3-dimensional reconstruction of the aortic root versus multidetector computed tomography. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:247–52.
 133. Poon KK, Crowhurst J, James C, Campbell D, Roper D, Chan J, et al. Impact of optimising fluoroscopic implant angles on paravalvular regurgitation in transcatheter aortic valve replacements – utility of three-dimensional rotational angiography. *EuroIntervention* 2012;8:538–45.

134. Skiöldebrand CG, Ovenfors CO, Mavroudis C, Lipton MJ. Assessment of ventricular wall thickness in vivo by computed transmission tomography. *Circulation* 1980;61:960–5.
135. Skiöldebrand CG, Lipton MJ, Mavroudis C, Hayashi TT. Determination of left ventricular mass by computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 1982;49:63–70.
136. Okuma H, Gono W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, et al. Heart wall is thicker on postmortem computed tomography than on ante mortem computed tomography: the first longitudinal study. *PLoS ONE* 2013;8:e76026.
137. Lehmkuhl LH, von Aspern K, Foldyna B, Grothoff M, Nitzsche S, Kempfert J, et al. Comparison of aortic root measurements in patients undergoing transapical aortic valve implantation (TA-AVI) using three-dimensional rotational angiography (3D-RA) and multislice computed tomography (MSCT): differences and variability. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2013;29:417–24.
138. Balzer JC, Boering YC, Mollus S, Schmidt M, Hellhammer K, Kroepil P, et al. Left ventricular contrast injection with rotational C-arm CT improves accuracy of aortic annulus measurement during cardiac catheterisation. *EuroIntervention* 2014;10:347–54.
139. Schultz CJ, van Mieghem NM, van der Boon RM, Dharampal AS, Lauritsch G, Rossi A, et al. Effect of body mass index on the image quality of rotational angiography without rapid pacing for planning of transcatheter aortic valve implantation: a comparison with multislice computed tomography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2014;15:133–41.
140. Crowhurst JA, Campbell D, Raffel OC, Whitby M, Pathmanathan P, Redmond S, et al. Using DynaCT for the assessment of ilio-femoral arterial calibre, calcification and tortuosity index in patients selected for trans-catheter aortic valve replacement. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2013;29:1537–45.
141. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011;97:899–906.
142. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-Term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:2130–8.
143. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:1125–36.
144. Delgado V, Ng ACT, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur. Heart J.* 2010;31:1114–23.

145. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, et al. Correlation of device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010;3:233–43.
146. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, et al. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012;41:1234–41.
147. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Günther RW, Autschbach R, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int. J. Cardiol.* 2011;150:142–5.
148. Leber AW, Kasel M, Ischinger T, Ebersberger UH, Antoni D, Schmidt M, et al. Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system. *Int. J. Cardiol.* 2013;166:652–7.
149. Gripari P, Ewe SH, Fusini L, Muratori M, Ng ACT, Cefalù C, et al. Intraoperative 2D and 3D transoesophageal echocardiographic predictors of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2012;98:1229–36.
150. Schultz CJ, Tzikas A, Moelker A, Rossi A, Nuis RJ, Geleijnse MM, et al. Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011;78:446–55.
151. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014;7:885–94.
152. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larochelière R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6:293–300.
153. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, et al. Prospective multicenter evaluation of the Direct Flow Medical transcatheter aortic valve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:763–8.
154. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1080–90.
155. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK, et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:113–8.
156. Leipsic J, LaBounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GBJ, Lin FY, et al. Estimated Radiation Dose Reduction Using Adaptive Statistical Iterative Reconstruction in

- Coronary CT Angiography: The ERASIR Study. *Am. J. Roentgenol.* 2010;195 :655–60.
157. Engel L-C, Kröpil P, Sidhu MS, Techasith T, Maurovich-Horvat P, Abbara S, et al. Effects of iterative reconstruction technique on image quality in cardiac CT angiography: initial experience. *J. Biomed. Graph. Comput.* 2012;2:80–8.
 158. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch. Psychol.* 1932;140:1–55.
 159. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, Schepis T, Pflederer T, Anders K, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur. Heart J.* 2010;31 :340–6.
 160. Li Y, Fan Z, Xu L, Yang L, Xin H, Zhang N, et al. Prospective ECG-gated 320-row CT angiography of the whole aorta and coronary arteries. *Eur. Radiol.* 2012;22:2432–40.
 161. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 2007;116:1290–305.
 162. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;145:6–23.
 163. Cerillo AG, Mariani M, Berti S, Glauber M. Sizing the aortic annulus. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1:245–56.
 164. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Annoni A, Mushtaq S, Bertella E, et al. Feasibility and accuracy of a comprehensive multidetector computed tomography acquisition for patients referred for balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation. *Am. Heart J.* 2011;161:1106–13.