

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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



Universitat Autònoma
de Barcelona

Cálculo de la reserva fraccional de flujo coronario por TC cardíaco en arterias coronarias epicárdicas humanas.

Tesis doctoral presentada por **David Viladés Medel**

Director: Dr. Francesc Carreras Costa

Tutor: Prof. Juan Cinca Cusculola

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023

AGRADECIMIENTOS

Sempre m'han ensenyat que a la vida s'ha de ser agraït. Aquesta tesis ha estat possible gràcies a la col·laboració de moltes persones, espero no oblidar-me'n cap.

A tots els pacients, que de manera generosa i desinteressada van acceptar formar part d'aquest estudi i de tots els citats a la bibliografia d'aquesta tesis. Sense ells, no es podria escriure CAP pàgina d'aquesta tesis.

A vosaltres Clara, Martí i Guillem, per la vostra paciència i amor incondicional. I especialment a tu Clara, per confiar sempre en mi, pels teus ànims, paciència i sacrifici en suplir-me totes les hores que he dedicat a aquesta tesis. I a vosaltres dos, pel vostre amor desinteressat, la vostra tendresa i per venir-me a saludar cada matí a l'estudi, recent llevats, i donar-me una càlida abraçada.

Als meus pares, per tota l'estima, ajut i ànims que m'han demostrat tots aquests anys. Per brindar-me una magnífica educació, per deixar-me triar el meu propi camí i ajudar-me a assolir els meus objectius.

A tu Rubén, per fer-me de mentor en els meus primers passos en el món del TC Cardíac, per ser sempre una font d'inspiració i un exemple de passió, rigor i honestat amb un mateix i amb els pacients. I per tota l'ajuda prestada en la realització d'aquesta tesis doctoral.

A tu Francesc, per la teva disponibilitat, per la teva paciència i dedicació. Pel teu optimisme, per no perdre mai els nervis, per tenir sempre la mà oberta i un somriure a la cara. Per tantes i tantes revistes Vèrtex que hem compartit i tants i tants cafès sufragats.

A tu Joan, per tots els teus experimentats consells, per la teva dedicació en aquest treball i en d'altres previs que he tingut la sort de poder compartir amb tu. El meu referent científic i exemple de dedicació que no oblidaré. Encara recordo la teva inestimable ajuda per completar la meva tesina l'any 2011 en pacients amb hipercolesterolemia familiar heterozigota. Gràcies.

A tu Lidia, per tota l'ajuda que m'has donat dins i fora d'aquest treball, i per haver compartit tants i tants "bons" cafès a les places de Sarrià.

A tu Abdel, per ajudar-me en tot el que t'he demanat, fins i tot resuscitant un porquet amb un pneumotorax a tensió. Gràcies "compay".

A l'Hospital de Sant Pau i sobretot, al Servei de Cardiologia, per donar-me la oportunitat de formar-me com a cardiòleg. A la Unitat d'Imatge Cardíaca per la seva excel·lència, proximitat i per brindar-me una inmillorable formació en imatge cardíaca multimodal. Sense tots ells, no hauria estat possible la realització d'aquest treball.

A tota la Unitat de Hemodinàmica de l'Hospital de Sant Pau i especialment a tu, Marcelo, per la teva proximitat i facilitat de tracte, per tot l'ajut prestat i la professionalitat demostrada en l'estudi funcional per cateterisme cardíac dels pacients inclosos en aquest estudi. I també al Jonatan, a la Ester, a la Gemma, a la Gloria i la resta d'equip d'infermeria per guardar-me els balons i cateters que posteriorment utilitzariem en el protocol d'experimentació d'aquesta tesis.

A la Clínica Creu Blanca, en especial al Xavier Alomar i la Elena Ferré així com a tot l'equip de tècnics de radiologia (la Vanessa, la Raquel, la Sonia, l'Urik, la Lara i la Mari Cruz) per ajudar-me a adquirir tots els estudis de TC Cardíac, ja fossin pacients de la pràctica clínica habitual o bé porquets d'experimentació.

A tots els amics de *Canon Medical Spain* (Ferran Hernández, Israel López, David Serra i Manel Rodríguez) per confiar en nosaltres en la validació d'aquest software, per ajudar-nos econòmicament en sufragar el cost de l'estudi clínic i per facilitar-nos sempre el treball.

A tu Omar Altisent, per la inestimable col·laboració prestada incloent pacients de l'Hospital Germans Trias i Pujol, sense els quals no hauria estat possible aquest treball.

A tu Oriol Rodríguez, per acceptar venir diversos festius a la Clínica Creu Blanca a cateteritzar porquets i estar disposat a recórrer mitja Barcelona i Badalona en busca d'un catèter idòni.

A tu Esther Jorge, per ser una gran persona, excel·lent professional i estar disponible en tot moment. Mai oblidaré les nostres peripècies en via pública mentres traslladavem porquets per Barcelona.

A ti Eduardo Pérez, por compartir anécdotas y la parte trasera del furgón mientras trasladábamos cerditos en nombre de la ciencia.

A TOTS vosaltres, el més sincer agraïment.

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AUC	Área bajo la curva (<i>Area Under Curve</i>)
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CI	Coronariografía invasiva
CRM	Resonancia Magnética cardíaca
CTC	Tomografía computarizada cardíaca
CTCP	Tomografía computarizada cardíaca de perfusión
CX	Arteria Circunfleja
DA	Arteria Descendente Anterior
DCF	Dinámica Computacional de Fluidos
DM	Diabetes mellitus
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad cardiovascular
FFR	Reserva fraccional de flujo
FFR-TC	Reserva fraccional de flujo calculada por CTC
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
kVp	Quilovoltaje pico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
lpm	Latidos por minuto
MACE	Eventos adversos mayores cardiovasculares (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
mSv	miliSievert
PET	Tomografía por emisión de positrones
QCA	<i>Quantitative Coronary Analysis</i>
QCT	<i>Quantitative Coronary Analysis</i> medido por CTC
RCF	Reserva coronaria de flujo
ROI	Región de interés (<i>Region Of Interest</i>)

SC	Superficie corporal
SPECT	Tomografía por emisión fotónica simple
TG	Triglicéridos
UH	Unidades Hounsfield
VI	Ventrículo izquierdo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1.-** Esquema de la evolución de las lesiones ateroscleróticas según estadios. De los estadios iniciales y potencialmente reversibles (del tipo I al tipo III) y de las diversas posibles vías de progresión a estadios más avanzados e irreversibles (del tipo IV al VIII). El diagrama enumera las principales características histológicas de cada tipo de lesión.....23
- Figura 2.-** Calidad de imagen de la arteria coronaria derecha en el mismo paciente utilizando un TC con 4 detectores (2002), 16 detectores (2003) y 64 detectores (2005). Asimismo, en ese periodo de tiempo la resolución temporal de la TC multi-corte pasó de 0,4 a 0,18 segundos, respectivamente.....26
- Figura 3.-** Mediciones de flujo coronario en perros anestesiados con distintos niveles de estenosis coronaria. Los resultados muestran que en condiciones basales (línea discontinua) el flujo sanguíneo coronario permanece estable hasta aproximadamente 85% de diámetro de estenosis, mientras que condiciones de hiperemia (línea continua) el flujo sanguíneo coronario empieza a reducirse a disminuir abruptamente ya alrededor del 45% del diámetro estenosis.....29
- Figura 4.-** Principios básicos para la medición y cálculo matemático de la reserva fraccional de flujo invasiva.....31
- Figura 5.-** Esquema ilustrativo con distintas situaciones anatómicas (focales o difusas) y su impacto funcional valorado con reserva coronaria de flujo o CFR.....32
- Figura 6.-** Tipos de adquisición de CTCP: dinámica y estática según los volúmenes adquiridos en el tiempo y las curvas de atenuación/tiempo del bolo de contraste iodado en la Aorta y el VI.....38
- Figura 7.-** Flujo de trabajo utilizado por el software utilizado en esta tesis para el cálculo del FFR-TC a partir de cuatro volúmenes adquiridos en fase diastólica (70, 80, 90 y 99% del intervalo R-R) (propiedad de *Canon Medical*)50

Figura 8.- Metodología de centrado, segmentación luminal coronaria y cálculo de FFR-TC en una arteria Ramo Intermedio con una lesión fibro-calcificada en su porción proximal y una estenosis luminal significativa (QCA >70%). Estimación de la FFR-TC medida a 4cm de la lesión interrogada.....	62
Figura 9.- Protocolo de experimentación en el modelo porcino con estenosis coronarias progresivas.....	68
Figura 10.- Diagrama de inclusión y estudio de los pacientes incluidos en el estudio.....	71
Figura 11.- Histograma de barras con la frecuencia de valores y su distribución de la FFR invasiva y la FFR-TC medida a 4 cm de las lesiones interrogadas.....	74
Figura 12.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR según el grado de estenosis luminal medido por QCA en la CI.....	75
Figura 13.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR-TC a 2cm, 4cm y lo más distal posible según el grado de estenosis luminal medido por QCA en la CI.....	76
Figura 14.- Correlaciones lineales de las distintas estimaciones de FFR-TC comparado con la FFR invasiva.....	77
Figura 15.- Gráfica de Bland-Altman con las diferencias de medición entre FFR-TC a 4 cm y FFR invasiva.....	78
Figura 16.- Serie de casos comparativos de FFR-TC 4cm y FFR invasiva. A y B) Arteria coronaria derecha dominante (A) y Arteria Circunfleja dominante (B) con lesiones focales concéntricas y estenosis críticas (QCA del 90% respectivamente). C) Arteria coronaria Descendente Anterior con moderada ateromatosis fibro-calcificada y estenosis moderada en su tercio proximal con QCA del 60-70%. D) Arteria coronaria derecha dominante con extensa ateromatosis fibro-calcificada y estenosis moderada del 50% en su tercio medio.	79

Figura 17.- Comparativa de curvas ROC entre el QCA medido por CTC (QCT) y la FFR-TC medida a 4 cm comparado con el FFR como “método oro”	80
Figura 18.- Comparativa de curvas ROC de FFR-TC en pacientes con importante carga aterosclerótica calcificada (Q4, línea roja) y pacientes con baja carga aterosclerótica calcificada (Q1-Q3; línea azul) con la FFR como método de referencia.....	82
Figura 19.- Diagrama de cajas con las medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FFR-TC 4 cm medidos por ambos revisores y agrupados según el grado de estenosis coronaria.....	84
Figura 20.- A) Recta de regresión entre mediciones realizadas por ambos revisores y su intervalo de confianza. B) Gráfica de Bland-Altman entre las mediciones de FFR-TC realizadas por ambos revisores.....	85
Figura 21.- Ejemplo de cateterización de la arteria descendente anterior en el modelo porcino por CI y por CTC. A través del catéter guía se avanzaba una guía de presión hasta la porción distal de la DA o de la CX. Por la misma guía se avanzaban distintos balones no compliantes hasta el segmento proximal del vaso estudiado y se realizaban los distintos inflados con las posteriores mediciones de iFR, FFR invasiva y FFR-TC 4cm.....	87
Figura 22.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR invasiva (cajas azules) y FFR-TC 4cm (cajas moradas) según el grado de estenosis luminal realizado en la CI.....	89
Figura 23.- A) Regresión lineal de las distintas estimaciones de FFR-TC 4cm (eje ordenadas o eje Y) comparado con FFR invasiva (eje coordenadas o eje X) en la experimentación con modelo porcino. B) Regresión lineal de las distintas estimaciones de FFR-TC 4cm (eje ordenadas o eje Y) comparado con iFR (eje coordenadas o eje X)	89

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.- Rendimiento diagnóstica de distintos modelos de escáneres en la detección de EAC significativa comparado con la CI. VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.....	27
Tabla 2.- Precisión diagnóstica de los distintos test funcionales de imagen no invasiva para detectar estenosis coronarias funcionalmente significativas documentadas por FFR ($FFR \leq 0,8$)	37
Tabla 3.- Estudios pivotaes de validación de la FFR-TC comparada con la FFR invasiva. Se muestran las variables de precisión diagnóstica por paciente y la radiación media expresada en rangos de mSv. VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo	43
Tabla 4.- Diferencias metodológicas para el cálculo de FFR-TC entre HeartFlow Inc (“ <i>on-cloud</i> ”) y Canon Medical (“ <i>on-site</i> ”)	51
Tabla 5.- Análisis descriptivo de la muestra de pacientes y vasos coronarios epicárdicos estudiada con CTC y CI - FFR invasiva. IMC: Índice de masa corporal, SC: Superficie corporal, <i>R-R</i> : ciclo cardíaco completo, de onda R a onda R del electrocardiograma.....	72
Tabla 6.- Análisis de correlación y concordancia de las distintas mediciones de FFR-TC y FFR invasivas.....	76
Tabla 7.- Rendimiento diagnóstico a nivel de vaso coronario de la FFR-TC 4cm entre los dos revisores con niveles formativos en CTC distintos.....	84
Tabla 8.- Análisis de las diferencias medias en las estimaciones de FFR-TC por dos revisores independientes y en distintas situaciones anatómicas. Q1: Primer cuartil, Q2: Segundo cuartil, Q3: Tercer cuartil, Q4: Cuarto cuartil.....	85
Tabla 9.- Variables hemodinámicas de los especímenes antes de la realización de la CI y la CTC.....	88

-ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	16
ABSTRACT.....	18
1.- INTRODUCCIÓN.....	20
❖ 1.1.- Morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular en nuestro continente.....	21
❖ 1.2.- Fisiopatología de la aterosclerosis coronaria.....	21
❖ 1.3.- Estudio anatómico de la aterosclerosis coronaria por Tomografía Computarizada Cardíaca.....	25
❖ 1.4.- Estudio funcional de la aterosclerosis coronaria por coronariografía invasiva.....	28
❖ 1.5.- Relación entre anatomía coronaria e impacto funcional.....	32
❖ 1.6.- Limitaciones de la reserva fraccional de flujo coronario por coronariografía invasiva.....	34
❖ 1.7.- Estudio funcional de la aterosclerosis coronaria por Cardio-TC.....	36
1.7.1.- CTC de perfusión.....	37
1.7.2.- Reserva fraccional de flujo por CTC o FFR-TC	40
1.7.2.1.- Estudio DISCOVER-FLOW (<i>Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve</i>)	43
1.7.2.2.- Estudio DeFACTO (<i>Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography</i>)	44
1.7.2.3.- Estudio NXT (<i>HeartFlow Next steps</i>)	45
1.7.2.4.- FFR-TC respecto al resto de test funcionales no invasivos en la detección de isquemia miocárdica.....	45
1.7.2.5.- FFR-TC y su pronóstico cardiovascular	46
1.7.2.6.-Coste-efectividad del uso de la FFR-TC en la práctica clínica habitual.....	47
1.7.2.7.-Limitaciones de la FFR-TC.....	48
1.7.2.8.-Descripción y validación previa del software empleado en el desarrollo de esta tesis doctoral.....	49

2.- HIPÓTESIS.....	53
3.- OBJETIVOS.....	55
❖ 3.1.- Objetivo principal.....	56
❖ 3.2.- Objetivos secundarios.....	56
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
❖ 4.1.- Estudio clínico	58
4.1.1.- Diseño del estudio.....	58
4.1.2.- Cálculo del tamaño muestral	58
4.1.3.- Población de estudio.....	58
4.1.4.- Variables del estudio.....	58
4.1.5.- Criterios de inclusión y exclusión.....	60
4.1.6.- Metodología para la adquisición de los estudios de CTC y para el cálculo de la FFR-TC.....	61
4.1.7.- Determinación de la FFR por coronariografía invasiva.....	63
4.1.8.- Metodología para el análisis inter-observador de la FFR-TC.....	63
4.1.9.- Aspectos éticos de la investigación.....	63
❖ 4.2.- Estudio experimental con modelo porcino.....	65
4.2.1.- Diseño del estudio	65
4.2.2.- Preparación del animal.....	66
4.2.3.- Inducción de las estenosis coronarias progresivas con coronariografía invasiva.....	66
4.2.4.- Estudio por CTC a distintos grados de estenosis coronarias.....	67
4.2.5.- Técnica eutánica e indicaciones para la finalización de la experimentación animal.....	67
❖ 4.3.- Metodología estadística.....	68

5.- RESULTADOS	70
❖ 5.1.- Cohorte global reclutada.....	71
❖ 5.2.- Rendimiento diagnóstico de la CTC comparado con la CI.....	73
❖ 5.3.- Rendimiento diagnóstico de la CI comparado con la FFR invasiva.....	73
❖ 5.4.- Distribución de valores de FFR en ambas técnicas de imagen y correlación de la FFR invasiva con la FFR-TC.....	74
❖ 5.5.- Rendimiento diagnóstico de la FFR-TC 4cm y la CTC comparado con la FFR invasiva.....	80
❖ 5.6.- Correlación de la FFR-TC 4cm y FFR invasiva en pacientes con distintos grados de calcificación arterial coronaria y la afectación en su precisión diagnóstica.....	81
❖ 5.7.- Precisión diagnóstica de la FFR-TC 4 cm comparada con FFR invasiva en pacientes con potencial disfunción microvascular.....	82
❖ 5.8.- Precisión diagnóstica del segundo revisor (nivel I) y variabilidad inter-observador de las mediciones de FFR-TC 4 cm en un mismo estudio de CTC.....	83
❖ 5.9.- Desarrollo de un modelo porcino para análisis funcional de distintos grados de estenosis coronarias y análisis de correlación entre FFR-TC y FFR invasiva.....	86
6.- DISCUSIÓN	90
❖ 6.1.- Principales aportaciones de esta tesis.....	91
❖ 6.2.- Justificación del estudio.....	91
❖ 6.3.- Características de la población de estudio (Alto riesgo pretest de EAC y cardiopatía isquémica previa)	92
❖ 6.4.- Discrepancia entre las estenosis coronarias y su repercusión funcional estudiada por FFR invasiva.....	93
❖ 6.5.- Factores implicados en la correlación de ambas mediciones de FFR.....	93
6.5.1- Ubicación anatómica de la medición de la FFR-TC 4cm y su correlación con la FFR invasiva.....	94
6.5.2.- Calidad de imagen y estudios rechazados para FFR-TC.....	95

6.5.3.- Influencia del grado de calcificación arterial coronaria en el rendimiento de la FFR-TC 4cm y su correlación con la FFR invasiva.....	96
6.5.4.- Influencia de FRCV potencialmente predisponentes a la disfunción microvascular en la precisión diagnóstica de la FFR-TC y su correlación con FFR invasiva.....	97
6.5.5.- Variabilidad inter-observador de las mediciones de FFR-TC e impacto de las variables anatómicas coronarias en la correlación de FFR-TC y FFR invasiva.....	98
❖ 6.6.- Radiación administrada en los estudios de CTC.....	100
❖ 6.7.- Desarrollo de un modelo porcino con estenosis coronarias progresivas y análisis de la correlación de los valores de FFR-TC con iFR y FFR invasiva.....	101
❖ 6.8.- Implicaciones clínicas del estudio.....	103
❖ 6.9.- Limitaciones del estudio clínico.....	104
❖ 6.10.- Limitaciones del estudio experimental.....	105
7.- CONCLUSIONES.....	107
8.- LÍNEAS FUTURAS DE ESTUDIO.....	109
9.- BIBLIOGRAFIA.....	110

RESUMEN

Introducción

El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico de la Reserva de Flujo Fraccional medida por Tomografía Computarizada (FFR-TC) “on-site” con la medida invasiva de Reserva de Flujo Fraccional (FFR) obtenida por coronariografía invasiva (CI) como método de referencia.

Métodos

Los pacientes remitidos para CI por indicación clínica fueron prospectivamente invitados a realizar una CTC y FFR-TC previamente. El cálculo de la FFR-TC se realizó sin conocer los resultados de la CI y se compararon sus valores con los obtenidos con FFR invasiva. Se aplicó un valor de corte de 0,80 para identificar las estenosis funcionalmente significativas en ambas mediciones. También se desarrolló un modelo porcino que permitiese generar estenosis coronarias progresivas y estudiar la correlación de ambas variables de FFR.

Resultados

El estudio reclutó a 47 pacientes con un total de 131 vasos analizables. La edad media fue de 66 ± 10 años con 88% de varones. El tiempo medio transcurrido entre la CTC y la CI fue de 31 ± 20 días. El cuarenta por ciento de los pacientes (19/47) tenían cardiopatía isquémica previa y el 38% de los vasos tenían una FFR invasiva $\leq 0,80$. La dosis media de radiación en los estudios de CTC fue de $4,1 \pm 1,4$ mSv y el tiempo medio de segmentación y computación de la FFR-TC fue de $26,4 \pm 9,2$ min.

Se realizó una comparación para datos apareados de la FFR-TC y la FFR en 123 vasos analizados. La media de FFR-TC medida a 4 cm de la lesión interrogada fue de $0,93 \pm 0,04$ en lesiones con estenosis mínimas, $0,88 \pm 0,07$ en estenosis leves, $0,81 \pm 0,11$ en estenosis moderadas y $0,60 \pm 0,18$ en estenosis significativas. Se observó un buen acuerdo entre los valores de FFR-TC y la FFR invasiva con una diferencia media entre valores de $-0,025$ (IC 95% $-0,27 - 0,21$).

El rendimiento diagnóstico de la FFR-TC, a nivel de vaso, fue bueno y superior a la CTC aislada en detectar lesiones con FFR invasiva $\leq 0,80$ (AUC de 0,95 vs 0,91; $p = 0,11$). La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para identificar vasos con

FFR invasivo patológico fue de 88%, 82%, 70% y 93% para vasos con un QCA $\geq 70\%$ por CTC mientras que para una FFR-TC $\leq 0,80$ fue de 85%, 88%, 81% y 90%, respectivamente.

Los vasos severamente calcificados presentaron una menor concordancia entre valores de FFR-TC y FFR invasiva. Sin embargo, la precisión diagnóstica de la FFR-TC para predecir estenosis funcionalmente significativas fue mayor que la CTC aislada gracias a una mayor especificidad y valor predictivo positivo.

La variabilidad inter-observador de mediciones de FFR-TC repetidas en los mismos exámenes de CTC fue aceptable con un índice kappa de 0,72 (IC 95% de 0,58 – 0,86; $p < 0,01$) y un acuerdo global entre los revisores en el 85% de los valores de FFR-TC dicotomizados. Esta sólo se redujo ligeramente en pacientes con importante carga aterosclerótica y/o lesiones muy estenóticas.

La elaboración de un modelo porcino con el que generar estenosis coronarias progresivas y cuantificables tanto anatómica como funcionalmente fue factible pero compleja. Nuestros resultados confirman una buena correlación de datos de FFR-TC y FFR invasiva a distintos grados de estenosis coronarias tal y como se observó en pacientes de la práctica clínica habitual.

Conclusiones

La FFR-TC calculada con un software "on-site" tiene una buena correlación con la FFR invasiva en el diagnóstico de estenosis coronarias funcionalmente significativas. Además, el rendimiento diagnóstico de la FFR-TC fue superior al de la CTC aislada, con una radiación administrada aceptable y un tiempo de computación asumible. La variabilidad inter-observador de valores de FFR-TC en mediciones repetidas de los mismos estudios de CTC fue baja.

Palabras clave: TC Cardíaco; Reserva Fraccional de Flujo por CTC; Dinámica computacional de fluidos; Paciente específico.

ABSTRACT

Introduction

The aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of an “on-site” Fractional Flow Reserve (CT-FFR) software by computed tomography angiography (CTA) scans and compare it with invasive fractional flow reserve (FFR) as the reference standard.

Methods

Patients who were referred for invasive coronary angiography (ICA) were prospectively invited to perform a CTA exam and CT-FFR calculation previously. CT-FFR was calculated in blinded fashion and compared with invasive FFR applying to all the same cut-off value of $\leq 0,80$ to identify hemodynamically significant stenosis. A swine model was also developed to generate progressive coronary stenosis and investigate the correlation between both FFR variables.

Results

The study included 47 patients with a total of 131 vessels analyzable. Mean age was 66 ± 10 years with 88% males. The average time between CTA and ICA was 31 ± 20 days. Forty percent of patients (19/47) had previous ischemic cardiomyopathy and 38% of vessels had invasive FFR $\leq 0,80$. The mean radiation dose in CTA studies was 4.1 ± 1.4 mSv and the mean time for segmentation and computation of the CT-FFR was 26.4 ± 9.2 min.

A paired comparison between CT-FFR and invasive FFR was performed in 123 vessels. The mean CT-FFR measured at 4 cm of the culprit lesion was $0,93 \pm 0,04$ in lesions with minimal stenosis, $0,88 \pm 0,07$ in mild, $0,81 \pm 0,11$ in moderate and $0,60 \pm 0,18$ in significant stenoses. There was a good agreement between CT-FFR and invasive FFR with a mean difference of $-0,025$ (CI 95% $-0,27 - 0,21$).

The diagnostic performance of CT-FFR at vessel-level was good and superior to CTA alone to detect lesions with FFR $\leq 0,80$ (AUC of 0,95 vs 0,91, $p = 0,11$). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for identifying vessels with pathologic invasive FFR was 88%, 82%, 70%, and 93% for vessels with a QCA $\geq 70\%$ by CTA while for a FFR-TC $\leq 0,80$ was 85%, 88%, 81% and 90%, respectively.

Severely calcified vessels presented a lower concordance between CT-FFR and invasive FFR values. However, the diagnostic accuracy of CT-FFR to predict functionally significant stenosis was higher than CTA alone due to its higher specificity and positive predictive value.

The inter-observer variability of repeated CT-FFR measurements on the same CTA exams was good with a kappa index of 0,72 (95% CI 0,58 – 0,86; $p < 0,01$) and overall agreement in 85% of dichotomized CT-FFR values. This was only slightly reduced in patients with significant atherosclerotic burden and/or highly stenotic lesions.

The development of a swine model to study progressive coronary stenosis anatomically and functionally was feasible, but complex. Our results confirm a good correlation of CT-FFR and invasive FFR at different degrees of coronary stenosis, as observed in patients in routine clinical practice.

Conclusions

CT-FFR calculated with an “*on-site*” software has a good correlation with invasive FFR in the diagnosis of hemodynamically significant coronary stenosis and its diagnostic performance is superior to CTA alone with an acceptable administered radiation and computation time. Also, the inter-reader variability of CT-FFR values in repeated measurements of the same CTA studies was low.

Keywords: Cardiac CT; Fractional Flow Reserve CT; Computational Fluid Dynamics; Patient-specific

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular en nuestro continente

Actualmente, hay más de seis millones de nuevos casos de enfermedades cardiovasculares (ECV) en la Unión Europea (UE) y más de once millones en Europa cada año. Con casi 49 millones de personas con ECV en la UE, el coste para su economía es alto, en torno a 210.000 millones de euros cada año (*European Cardiovascular Disease Statistics 2019 edition*). Las ECV siguen siendo la principal causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad si bien las estadísticas más recientes indican que su tasa de mortalidad está disminuyendo en casi todos los países europeos, incluidos los de Europa central y oriental (que experimentaron aumentos sustanciales hasta principios del siglo XXI). Los principales factores de riesgo son el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipemia, pero la incidencia de otros factores como el sobrepeso/obesidad y la diabetes también han aumentado significativamente.

En España, especialmente en Cataluña, la enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de muerte en hombres y la segunda causa en mujeres, después de las enfermedades oncológicas. Según datos del Instituto Nacional de Estadística español (INE), en el año 2020 (el año de la pandemia de la COVID-19) 119.853 personas murieron en España por ECV, lo que representó el 24,3% de los fallecimientos totales. Los tumores, con 112.741 defunciones (22,8%), fueron la segunda causa de muerte y las enfermedades infecciosas / parasitarias, entre las que se encuentra la COVID-19, se situaron como la tercera causa de muerte con 80.796 fallecimientos (16,4%). Ese año, la mortalidad cardiovascular aumentó un 2,8% en comparación con 2019, año en el que murieron 116.215 personas por ECV generando un coste para el sistema nacional de salud de 5.900 millones de euros en gastos directos (unos 124 euros por habitante). A ese coste habría que agregarle cerca de 1.800 millones en pérdidas de productividad debido a la mortalidad prematura, además de 60 millones en morbilidad relacionada con estas patologías, incluyendo bajas laborales por enfermedad (*Instituto Nacional de Estadística, Defunciones según la causa de muerte, 2020*).

1.2.- Fisiopatología de la aterosclerosis coronaria

A lo largo de la vida, las arterias experimentan un proceso natural caracterizado por un aumento en el espesor de la túnica íntima, una reducción de su elasticidad y un depósito cálcico a nivel parietal que conlleva, en última instancia, a una reducción en su diámetro. Estos cambios suceden en el sistema arterial y se conocen con el nombre genérico de arteriosclerosis (del

griego *-arterio-*, que significa «arteria» y *-sclerosis-* que significa «rigidez»). Cuando ese endurecimiento afecta a las arteriolas o arterias de pequeño calibre se le llama arteriolosclerosis. La aterosclerosis es la forma más común de arteriosclerosis en nuestro entorno y se caracteriza por la formación de placas de ateroma que conllevan el endurecimiento de las arterias. A diferencia de la arteriosclerosis, que es un proceso natural que afecta a todo el sistema arterial, la aterosclerosis es un fenómeno patológico focal que se presenta en arterias de gran calibre (aorta; carótidas, ilíacas, femorales y arterias coronarias). El término “aterosclerosis” fue introducido en 1833 por el patólogo franco-alemán Jean Lobstein (1777–1835) en una obra inconclusa de cuatro volúmenes titulada "*Traité d'Anatomie pathologique*".

Los factores asociados con la aparición y la progresión de la aterosclerosis dependen de la susceptibilidad genética individual, su interacción con los estilos de vida y la presencia de ciertos factores ambientales concomitantes (dieta, polución ambiental, etc..). En la primera mitad del siglo XIX, se describieron por primera vez las lesiones asociadas con la aterosclerosis, incluyendo la estría grasa, descrita por Rockitansky, y la placa fibrosa, descrita por Virchow. (1). Sin embargo, estos dos tipos de lesión no se aceptaron universalmente como expresión temprana y avanzada de la misma enfermedad. En 1924, Ludwig Aschoff describió dos componentes de la enfermedad aterosclerótica, uno lipídico (*-aterosis-* o *ateromatosis*) que sucedía en edades tempranas y otro escleroso y fibrolipídico (*aterosclerosis*) que aparecía en la edad adulta (2). A mediados del siglo XX, se llevaron a cabo diversos estudios anatomopatológicos en sujetos jóvenes que habían fallecido de manera violenta con el objetivo de determinar la prevalencia de distintos tipos de lesiones ateroscleróticas. Estos estudios marcaron un gran avance en el conocimiento de la lesión aterosclerótica y sentaron las bases del conocimiento actual sobre este proceso patológico. Algunos de estos trabajos (3,4) ya describieron la secuencia patológica de la estría grasa, la placa fibrosa y la lesión complicada (por hemorragia, fisura o ulceración, asociada a un hematoma o trombo). Además de estos tres términos anteriormente mencionados, la clasificación en los años cincuenta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluía el término *ateroma*, en referencia a las lesiones avanzadas con un componente predominantemente lipídico para diferenciarlas de aquellas con un componente predominantemente colágeno, a las que denominaban *placas fibrosas*. En 1992, y a través de varias publicaciones, *Stary et al.* propusieron una nueva clasificación de las lesiones ateroscleróticas en seis estadios, posteriormente ampliados a ocho, basándose en datos obtenidos de aortas y arterias coronarias en 1.286 autopsias (5,6) (figura 1).

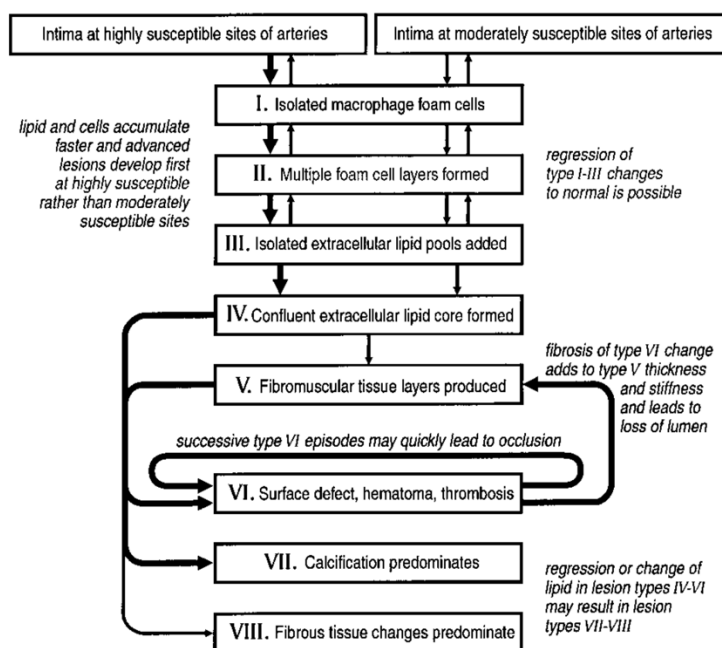


Figura 1.- Esquema de la evolución de las lesiones ateroscleróticas según estadios. De los estadios iniciales y potencialmente reversibles (del tipo I al tipo III) y de las diversas posibles vías de progresión a estadios más avanzados e irreversibles (del tipo IV al VIII). El diagrama enumera las principales características histológicas de cada tipo de lesión. *Extraído de Stary HC. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1177-1178.*

A nivel fisiopatológico, las lesiones ateroscleróticas son el resultado de una variedad de procesos patogénicos.

El endotelio vascular es un monocapa celular heterogénea formada por células endoteliales que tapizan el interior de los vasos sanguíneos, representando la primera barrera para moléculas, células o patógenos que circulan por la sangre. Las células endoteliales están en contacto íntimo con la túnica media, compuesta por células musculares lisas vasculares y tejido colágeno. Alrededor de esta capa se encuentra la túnica adventicia, compuesta por una densa matriz de tejido conectivo. El endotelio funciona como sensor y transductor de señales mediante la producción de proteínas de membrana y citoquinas. Los cambios físicos y químicos de la sangre circulante son detectados por el endotelio que posteriormente, media la transducción de señales a las otras capas de la pared vascular. Dichos cambios físico-químicos incluyen el grado de estrés mecánico (fuerzas de cizallamiento parietal), cambios en la concentración de factores metabólicos y sustancias tóxicas.

La aterosclerosis es un proceso patológico que comienza con la disfunción del endotelio debido a la influencia de factores de riesgo cardiovascular, estados inflamatorios sistémicos y fenómenos reológicos locales. Esta disfunción aumenta la permeabilidad del endotelio y permite la acumulación de partículas de colesterol de baja densidad (*low density lipoproteins*-LDL) y otras sustancias en la capa interna de las arterias. Posteriormente, estas partículas LDL sufren un proceso de oxidación (7). Cuando las LDL se modifican (se oxidan o agregan), junto con otros factores aterogénicos, estimulan la activación de las células endoteliales, lo que lleva al reclutamiento de monocitos circulantes a través de quimiotaxis hacia la capa íntima de las arterias. Las LDL modificadas son fagocitadas de manera eficiente por macrófagos (monocitos diferenciados) y células musculares lisas vasculares, lo que contribuye a la formación de células espumosas (8). Además, se activan varias vías de señalización inflamatoria lo cual produce la formación de la estría grasa, que es el primer signo de aterosclerosis. Esta estría se caracteriza por la acumulación significativa de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas vasculares) como en el medio extracelular.

A medida que se desarrolla la placa fibrosa, las placas de ateroma experimentan un crecimiento de la estría grasa ubicada en la túnica íntima para formar una placa de ateroma, que se caracteriza por la presencia de un núcleo necrótico, acelular y rico en lípidos. Para estabilizar esta placa, se recubre el núcleo necrótico con fibras de colágeno y se forma una capa fibrosa. La presencia del núcleo necrótico y de la capa fibrosa son las principales características de la aterosclerosis avanzada (9), y en esta etapa, es poco probable que ocurra una regresión de la placa de ateroma (10).

Cuando la placa aterosclerótica se fisura o se erosiona, el espacio subendotelial queda expuesto al torrente circulatorio, lo que desencadena un proceso de coagulación local (11). Inicialmente, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial y se activan para luego reclutar y agregar a más plaquetas en la región con el propósito de iniciar la cicatrización de dicha placa. Simultáneamente, los elementos protrombóticos del núcleo lipídico se liberan y entran en contacto con los factores de coagulación plasmáticos. Más específicamente, el factor tisular del núcleo necrótico reacciona con el factor VII plasmático, activando la cascada de coagulación que conduce a la producción de trombina, un intermediario esencial para la formación de fibrina. La fibrina es una proteína insoluble que forma conglomerados y, junto con las plaquetas, cubre la lesión, formando una estructura estable conocida como trombo (12).

Aunque el objetivo de este proceso es la cicatrización de las placas, también puede ocasionar una expansión de la íntima y producir una reducción del diámetro luminal coronario. Un ejemplo de este efecto colateral es el engrosamiento de la capa fibrosa (secundario a la producción de

colágeno intersticial) inducido por la liberación de TGF- β de las plaquetas activadas (13). El resultado de estos procesos de erosión y/o fisuración en las placas puede conducir a la formación de placas estenóticas estables, lo que puede ocasionar un síndrome coronario crónico, o a la formación de trombos oclusivos que pueden causar un síndrome coronario agudo en forma de infarto de miocardio y/o muerte súbita.

1.3.- Estudio anatómico de la aterosclerosis coronaria por Tomografía Computarizada Cardíaca

Antes de la década de los 90', el estudio anatómico por imagen de las arterias coronarias se realizaba directamente con coronariografía invasiva (CI) y su estudio funcional mediante estudios de ecocardiografía de estrés o radioisótopos. La era de la Cardio-Tomografía Computarizada (CTC) para el estudio de las arterias coronarias comenzó a finales de la década de los noventa, con la introducción de los sistemas de TC helicoidal de un solo corte. En los años previos, la experiencia y desarrollo tecnológico obtenidos con equipos de TC no helicoidal (TC con haz de electrones o *electron beam CT*) proporcionaron una base sólida para el posterior desarrollo tecnológico de los TC helicoidales. Sin embargo, los primeros TC helicoidales tenían una resolución espacial y temporal limitada, lo que limitaba su utilidad clínica a la evaluación del miocardio, las cavidades cardíacas y al estudio de la calcificación arterial coronaria (Agatston score o Score cálcico) (14).

La tecnología de la tomografía computarizada (TC) ha experimentado un gran desarrollo desde la introducción de los sistemas helicoidales a finales de la década de 1990. La resolución espacial y temporal de estos escáneres ha mejorado significativamente gracias a la reducción de la velocidad de rotación del "gantry" (de 1 seg. a aproximadamente 0,27 seg) y el grosor de corte de los detectores (de aproximadamente 10 hasta 0,25 mm en los equipos más recientes), este último un determinante principal de la resolución espacial. Además, el tiempo necesario para obtener imágenes del corazón completo ha disminuido significativamente (de 50 seg. a menos de 1 seg) gracias al uso de equipos de amplia cobertura (*wide coverage CT*) o con doble fuente de rayos X (*dual source CT*) (14).

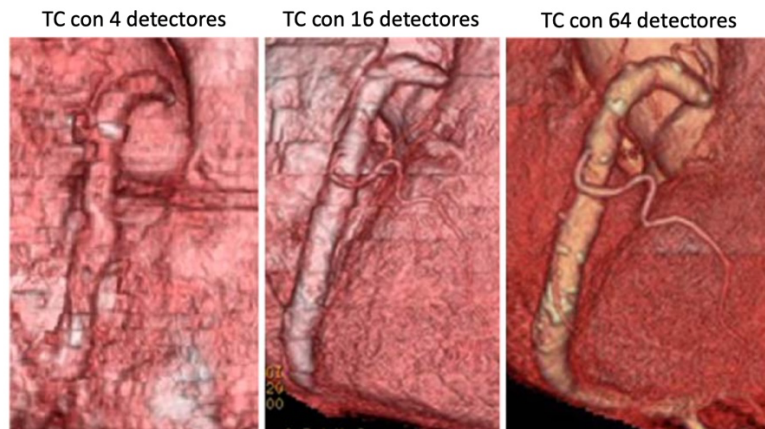


Figura 2.- Calidad de imagen de la arteria coronaria derecha en el mismo paciente utilizando un TC con 4 detectores (2002), 16 detectores (2003) y 64 detectores (2005). Asimismo, en ese periodo de tiempo la resolución temporal de la TC multicorte pasó de 0,4 a 0,18 seg respectivamente. *Extraído de Hurlock GS et al. Int J Cardiovasc Imaging (2009) 25:31–42*

Actualmente, la CTC tiene muchas indicaciones de uso recomendadas en las principales guías de práctica clínica. Estas están principalmente orientadas a descartar EAC significativa si bien también se aconseja su uso en el estudio de las enfermedades del pericardio, cardiopatías congénitas, revisión de tratamientos de revascularización quirúrgica o percutánea, estudio de función ventricular y/o perfusión miocárdica entre otras; aplicaciones en las que este doctorando ha participado activamente en su estudio e implementación clínica (15–24).

La introducción de los TC de 64 cortes para el estudio de las arterias coronarias y las mejoras sustanciales en resolución espacio-temporal, supuso una mejora en la calidad de imagen de los estudios (comparado con los obtenidos con tomógrafos de 16 cortes) y aumentó el número de segmentos coronarios evaluables hasta el 97% de los mismos (25). En el estudio multicéntrico ACCURACY (*Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography*)(26) realizado en pacientes con sospecha de EAC sintomática, la CTC adquirida con escáneres de 64 cortes obtuvo una sensibilidad del 94% y especificidad del 83% para detectar estenosis coronarias con QCA (*Quantitative coronary assessment*) $\geq 70\%$. En otro importante estudio multicéntrico realizado en pacientes con sospecha de EAC sintomática, el CORE-64 (*Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography*), la CTC con escáneres de 64 cortes obtuvo una sensibilidad del 85% y especificidad del 90% para detectar estenosis coronaria con QCA \geq

50% (27). Sin embargo, en ambos estudios los pacientes con extensa calcificación arterial coronaria fueron excluidos.

En las últimas dos décadas, los distintos equipos de TC multicorte (16, 64, 128, 256, 320 y equipos de doble fuente) han sido evaluados y comparados (en cuanto a precisión diagnóstica para detectar EAC con estenosis lumbinales relevantes) con la CI como técnica de referencia en pacientes con EAC estable (28–32).

La tabla 1 resume gran parte de los estudios de validación de los distintos tipos de escáneres en pacientes con sospecha de EAC sintomática.

Autores	Tamaño mostral	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)
TC de 16 cortes					
Leta <i>et al.</i>	31	75	91	65	94
Kuettner <i>et al.</i>	124	85	98	96	87
Mollet <i>et al.</i>	51	95	98	99	79
Hoffmann <i>et al.</i>	103	95	98	99	87
Achenbach <i>et al.</i>	50	94	96	99	69
TC de 64 cortes					
Leschka <i>et al.</i>	53	94	97	99	87
Raff <i>et al.</i>	70	86	95	98	66
Leber <i>et al.</i>	59	88		97	99
Nikolaou <i>et al.</i>	72	86	95	97	72
TC de 256 cortes					
Korosoglou <i>et al.</i>	27	86	95	90	84
Chao <i>et al.</i>	104	98.8	50	92	88
TC de 320 cortes					
Dewey <i>et al.</i>	30	100	94	NA	
de Graaf <i>et al.</i>	64	94	95	88	98
TC de doble fuente					
Leber <i>et al.</i>	88	94	99	81	99
Johnson <i>et al.</i>	35	88	98	78	99
Ropers <i>et al.</i>	100	92	97	68	99
Brodoefel <i>et al.</i>	100	91	92	75	97

Tabla 1.- Rendimiento diagnóstica de distintos modelos de escáneres en la detección de EAC significativa comparado con la CI. VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

Un metaanálisis de *Voros et al.* (33) demostró la excelente precisión diagnóstica de la CTC en la detección de placas coronarias en comparación con la ultrasonografía intravascular (IVUS) como método de referencia, con una sensibilidad y una especificidad del 90% y 92% respectivamente.

El valor predictivo de eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE) en pacientes con sospecha de EAC estudiados por CTC también ha sido ampliamente estudiado. Uno de los estudios más relevantes al respecto fue el registro CONFIRM (34) (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry*). Este registro, con un tamaño muestral de más de 23.000 sujetos, tuvo como objetivo principal investigar el valor pronóstico de la CTC en la predicción de MACE. En este, se concluyó que una mayor extensión de la EAC y una composición de placas ateroscleróticas principalmente lípidica o fibro-lípidica podía identificar con éxito a los pacientes con mayor riesgo de MACE, mientras que la ausencia de lesiones en la CTC se asociaba con un riesgo extremadamente bajo de MACE.

Además de ser una herramienta útil en el estudio de pacientes con sospecha de EAC estable, la CTC también puede ser una alternativa a la CI en pacientes que acuden a los servicios de urgencias hospitalarias con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) y que tengan una probabilidad pretest de EAC baja o intermedia. Cuatro ensayos aleatorizados, CT-STAT (35), ACRIN-P(36), ROMICAT II (37) y CT-COMPARE (38), compararon la CTC con el manejo clínico habitual en la evaluación de más de 3000 pacientes con esas características. Estos ensayos reiteraron el excelente valor predictivo negativo de la CTC y demostraron consistentemente la seguridad en dar de alta a los pacientes con CTC normal con tasas de MACE en el seguimiento muy bajas (<1%). Esto se traducía en un ahorro de costes y una mayor eficiencia al reducir el tiempo hasta el alta y la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, en pacientes con alta probabilidad pretest de EAC, los test funcionales de imagen no invasivos o la CI todavía deben considerarse como la primera opción diagnóstica debido al menor valor predictivo negativo de la CTC en este subgrupo (26,27).

1.4.- Estudio funcional de la aterosclerosis coronaria por coronariografía invasiva.

A medida que la aterosclerosis progresa, se reduce la luz vascular y disminuye el aporte de sangre al miocardio. Actualmente, se entiende como EAC significativa aquella que reduce el flujo miocárdico, primero sólo en condición de hiperemia y posteriormente también en condición de reposo. Sin embargo, en los primeros años de la cardiología invasiva, este principio estaba poco definido por la incapacidad de estudiar “in vivo” la fisiología coronaria subyacente a dicho

proceso. Por lo tanto, existía cierta urgencia en correlacionar medidas fisiológicas con parámetros anatómicos, todos ellos documentables mediante CI (39). En ese sentido, en la década de 1970, el grupo de *Gould KL. et al.* publicó un icónico trabajo, basado en experimentos con un modelo animal canino, que sentó las bases para definir el vínculo entre los distintos grados de estenosis coronarias y sus consecuencias hemodinámicas (40). En este, se utilizaron medidores de flujo sanguíneo electromagnéticos implantados en la arteria circunfleja y se realizaron distintos grados de estenosis coronaria con un ocluser proximal. El flujo coronario se determinó en condición basal (de reposo) así como en condición de hiperemia inducida farmacológicamente mediante infusión intraarterial de un contraste (*Hypaque-M al 75%*). De esta manera se documentó la primera curva que correlacionaba el flujo coronario con distintos grados de estenosis lumenales.

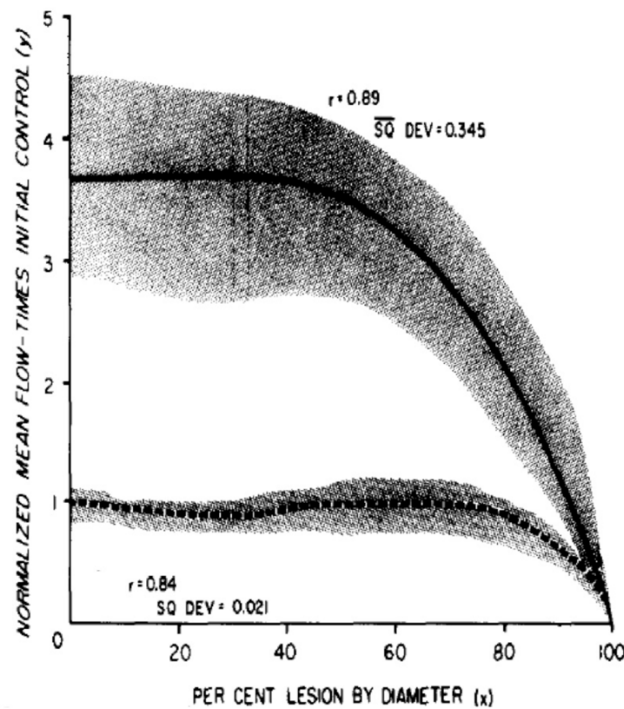


Figura 3.- Mediciones de flujo coronario en perros anestesiados con distintos grados de estenosis coronarias. *Adaptado de Gould KL et al. Am J Cardiol, 34: 48-55.*

La Figura 3 muestra como en condiciones basales (línea discontinua), el flujo sanguíneo coronario permanece estable hasta que la estenosis luminal alcanza el 85% del diámetro de referencia, mientras que condiciones de hiperemia (línea continua) el flujo sanguíneo coronario empieza a reducirse de manera exponencial con estenosis superiores al 45% del diámetro de

referencia. Las bases fisiopatológicas de este hallazgo pueden explicarse por el excelente mecanismo de autorregulación del sistema arterial coronario, conformado por un compartimento *macro-vascular* (vasos coronarios epicárdicos) y un compartimento *micro-vascular* (resistencias vasculares arteriolas) (41). Aunque los mecanismos humorales y celulares detrás de esta capacidad autorregulatoria del sistema arterial coronario cardíaco están más allá del alcance del trabajo de *Gould KL. et al.*, el mecanismo de autorregulación del flujo coronario es crucial para entender las curvas de flujo/estenosis coronaria.

Los mecanismos autorreguladores de la circulación coronaria tienen la misión de estabilizar el flujo dentro de un rango de presiones arteriales medias entre los 50 y 140 mmHg. En condiciones basales esta estabilidad se logra gracias a una vasoconstricción o vasodilatación instantánea de las arteriolas coronarias distales que actúan como elementos de resistencia precapilar. En consecuencia, el flujo coronario en reposo es constante independientemente del grado de las estenosis lumbales coronarias dentro de un amplio rango. Por el contrario, cuando se induce farmacológicamente una vasodilatación máxima, los mecanismos de autorregulación fracasan y el flujo se reduce frente a grados de estenosis luminal menores.

Definición de la reserva fraccional de flujo

El concepto de reserva fraccional de flujo (FFR) fue descrito por *Pijls N. y De Bruyne B. et al.* en 1993 (42–44). Como más adelante se explicará, después de 25 años de mejoras tecnológicas y diversas validaciones mediante ensayos aleatorizados, la FFR se ha convertido en un método de referencia para determinar el potencial isquémico de las estenosis coronarias epicárdicas desde el punto de vista angiográfico.

La FFR se define como la relación entre el flujo miocárdico máximo en presencia de una estenosis coronaria y el flujo teórico máximo del mismo vaso si no hubiera dicha estenosis (ambos en situación de hiperemia). En consecuencia, este índice expresa el flujo sanguíneo máximo alcanzable como una fracción (porcentaje) de su valor normal teórico (en ausencia de estenosis lumbales) y cuantifica en qué medida el flujo hiperémico máximo se reduce por la presencia de una estenosis en un vaso coronario epicárdico.

De manera resumida, la figura 4 muestra el desarrollo matemático para su cálculo:

1.- La FFR expresa la *ratio* entre el flujo miocárdico máximo en presencia de una estenosis coronaria (Q_s) y el flujo teórico máximo del mismo vaso si no hubiera dicha estenosis (Q_n), ambos en situación de hiperemia máxima.

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_n}$$

2.- El flujo (Q) se puede expresar como una *ratio* entre la presión de perfusión (p.ej la diferencia entre la presión aórtica (P_a) o la presión distal (P_d) a una estenosis coronaria con la presión venosa central (P_v) dividido por la resistencia microvascular (R)

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)/R}{(P_a - P_v)/R}$$

3.- La medición de ambas presiones se hace en las mismas condiciones de vasodilatación máxima y las resistencias microvasculares (R) son mínimas e iguales, anulándose en numerador y denominador.

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)}{(P_a - P_v)}$$

4.- Como la presión venosa central es muy inferior a la presión aórtica, P_v puede ser obviada del cálculo.

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Figura 4.- Principios básicos para la medición y cálculo matemático de la reserva fraccional de flujo invasiva.

Como se acaba de desarrollar previamente, la definición de la FFR no asume una microcirculación normal (o sana). La FFR cuantifica el grado en que la estenosis epicárdica contribuye a la reducción de la perfusión miocárdica, independientemente del estado de la función microvascular. Se sabe que la función micro-circulatoria puede verse alterada en pacientes que se someten a una CI (por ejemplo: en pacientes ancianos, hipertensos, diabéticos, con cardiopatía isquémica o cierto grado de hipertrofia ventricular izquierda) si bien esta no es objeto de estrategias intervencionistas y/o terapias de revascularización percutánea.

Tal y como se describió anteriormente, la fórmula de cálculo de la FFR ignora la presión venosa central, al considerarse de una magnitud muy inferior a la presión arterial y, por lo tanto, con un mínimo impacto en su estimación. Este hecho ha motivado que muchos autores cuestionaran el concepto de la FFR por descuidar la presión auricular derecha (presión venosa central) y sugirieran este hecho como una posible limitación en su precisión diagnóstica (45). Una década más tarde, *Toth G. et al.* demostraron que la variabilidad de las mediciones de FFR, obviando o teniendo en cuenta la presión venosa central (a la que llamaron *FFR miocárdica*), es mínima incluso en aquellos pacientes con la presión venosa central muy elevada (46).

1.5.- Relación entre anatomía coronaria e impacto funcional

Existen numerosas paradojas importantes que siguen sin resolverse en el manejo de pacientes con EAC.

La primera de ellas es entender que el porcentaje de estenosis luminal coronaria no predice ni se relaciona fiablemente con el flujo coronario máximo alcanzable en condiciones de hiperemia (concepto de reserva de flujo coronario o CFR). Esta relación puede verse alterada por la extensión de la aterosclerosis y el remodelado vascular asociado. La figura 5 desarrolla este simple pero profundo concepto que subyace en la mayoría de procesos diagnósticos y/o terapéuticos de pacientes con EAC. Sin embargo, este concepto y sus potenciales implicaciones clínicas no han influenciado en gran medida la práctica clínica habitual.

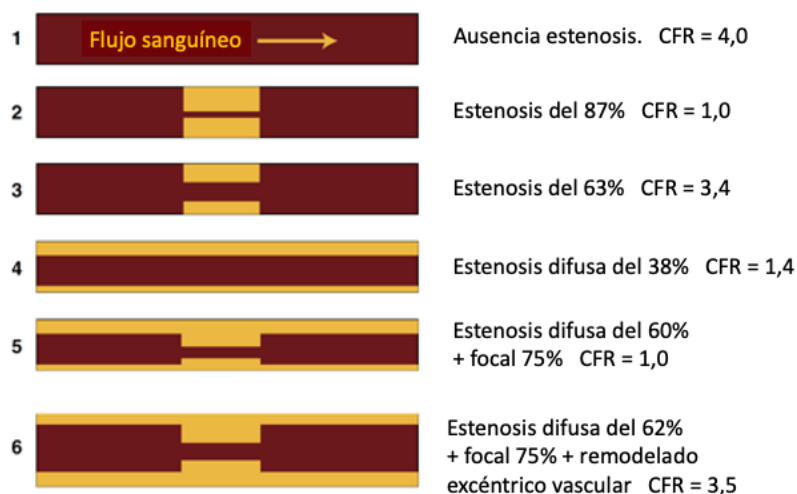


Figura 5.- Esquema ilustrativo con distintas situaciones anatómicas (focales o difusas) y su impacto funcional valorado con reserva coronaria de flujo o CFR. *Adaptado de Gould KL. et al. J Am Coll Cardiol Img 2009;2:1009–23 (47).*

Los resultados del estudio COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) y su subanálisis de pacientes evaluados con SPECT mostraron que, entre los pacientes con estenosis coronarias $\geq 70\%$, solo el 32% presentaban isquemia grave, mientras que otro 40% no tenían isquemia o tenían isquemia leve (48). Asimismo, el estudio FAME (*Fractional Flow Reserve vs Angiography in Multivessel Evaluation*) evidenció que el 24% de los vasos con lesiones significativas (estenosis $\geq 70\%$) presentaban valores de FFR normales ($> 0,80$) y del mismo modo, el 35% de los vasos con lesiones moderadas (estenosis entre el 50-

69%) tenían valores de FFR patológicos $\leq 0,80$ (49). Más recientemente, en el estudio ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*), se observó que hasta el 20% de los pacientes que presentaban isquemia moderada a grave, documentada mediante diferentes pruebas funcionales de imagen, no tenían estenosis significativas en la CTC (estenosis $\geq 50\%$) (50).

La segunda paradoja surge cuando se observa cómo en pacientes con síndrome coronaria crónica, el tratamiento percutáneo de lesiones anatómicamente relevantes (estenosis $\geq 70\%$) sin isquemia asociada no tiene ningún efecto beneficioso en términos de mortalidad cardiovascular o eventos coronarios comparado en el tratamiento médico óptimo (51). En cuanto a la revascularización guiada por FFR, ya en los primeros estudios como el DEFER (*Deferral versus Performance of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Patients Without Documented Ischaemia*) los tratamientos de revascularización coronaria guiados meramente por el porcentaje de estenosis luminal no redujeron los MACE en comparación con la revascularización con angioplastia coronaria percutánea guiada por FFR, ya fuese en el primer año de seguimiento (52) o tras 5 años desde su inclusión (53). Posteriormente, el estudio FAME (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation*) mostró que una estrategia de revascularización percutánea guiada por FFR redujo significativamente el objetivo principal compuesto (muerte por cualquier causa, IAM y/o necesidad de revascularización repetida) comparado con el grupo guiado por coronariografía (13,2 versus 18,3%; $p=0,02$). Además, se observó un beneficio adicional de esta estrategia de revascularización en una disminución del número de stents implantados, en la cantidad de contraste yodado y en el tiempo de radiación; todo ello reduciendo los costes asociados (54). El ensayo clínico FAME II fue diseñado para aclarar si la angioplastia percutánea de lesiones funcionalmente significativas (en lesiones con $FFR \leq 0,80$) combinado con un tratamiento médico óptimo era superior al tratamiento médico óptimo aislado como primera opción terapéutica en pacientes con síndrome coronaria crónica (55). Curiosamente, la inclusión de pacientes en este ensayo se detuvo prematuramente debido a una mayor incidencia en el objetivo principal (incidencia acumulada de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente) del grupo tratado médicamente respecto al grupo guiado por FFR más tratamiento médico. La incidencia del objetivo primario tras un año de seguimiento se redujo significativamente en el grupo guiado por FFR y tratamiento médico respecto al grupo con tratamiento médico aislado (4,3 frente a 12,7%; $p<0,001$), así como la incidencia de revascularización urgente (1,6 frente a 11,1%; $p<0,001$). Sin embargo, la incidencia de muerte cardiovascular y/o IAM no difirieron entre ambas

estrategias. Existe la hipótesis de que la interrupción prematura en el reclutamiento puede haber influido en no haber hallado diferencias en estos dos tipos de MACE.

Varios estudios pronósticos han demostrado que se puede diferir de manera segura la revascularización con angioplastia percutánea en pacientes con lesiones coronarias sin repercusión funcional (56), y que la revascularización de estos pacientes (*sobretratamiento*) no aporta ningún beneficio pronóstico (57). En cambio, negar la revascularización a pacientes con estenosis funcionalmente relevantes (*infratratamiento*) puede ser deletéreo (55,58).

Los estudios previamente citados han demostrado que la evaluación de la severidad de las lesiones coronarias y la decisión de procedimientos de revascularización basándose sólo en criterios anatómicos puede ser ineficiente y subóptima desde el punto de vista fisiológico, tecnológico, clínico, pronóstico y de coste/beneficio. Basándonos en estos estudios, la FFR es una herramienta invasiva valiosa para evaluar la relevancia funcional de las lesiones y guiar la revascularización, así como para reducir procedimientos innecesarios y mejorar los resultados clínicos de los pacientes con cardiopatía isquémica.

1.6.- Limitaciones de la reserva fraccional de flujo coronario por coronariografía invasiva.

Existen algunas situaciones clínicas y/o angiográficas donde la medición de la FFR puede ser de utilidad en la toma de decisiones clínicas, pero donde su interpretación debe hacerse con cautela. Estas podrían ser por ejemplo en presencia de injertos de derivación aorto-coronaria o *bypasses*, en pacientes con estenosis seriadas (EAC difusa) o en presencia de disfunción microvascular.

En los primeros, la medición de la FFR a través del bypass, siempre y cuando la arteria coronaria nativa esté totalmente ocluida, se puede interpretar de forma sencilla. Sin embargo, en el caso de una arteria coronaria nativa abierta y un injerto permeable, una FFR normal en la porción distal del vaso (posterior a la anastomosis del bypass) no distingue entre una funcionalidad suficiente del injerto, del lecho nativo o de ambos. Afortunadamente, para la toma de decisiones clínicas eso no supone un problema real porque en tal caso no se necesita intervención. Si la FFR distal al bypass es patológica, esto significa que tanto la arteria nativa como el injerto son funcionalmente insuficientes para proporcionar una adecuada perfusión del miocardio distal. Esto puede requerir una revascularización, dependiendo de las características técnicas y anatómicas específicas. La decisión de intervenir en el lecho nativo o en el injerto aorto-coronario dependerá de estos factores.

En los pacientes con lesiones secuenciales en la misma arteria coronaria, la FFR puede ser extremadamente útil, pero pueden surgir dificultades en su interpretación. En esa situación, la limitación del flujo sanguíneo por una estenosis proximal puede enmascarar el gradiente patológico de una lesión más distal. En esta situación, el registro de la FFR de distal a proximal (*maniobra de pullback*) puede ser especialmente útil. En un primer momento, mediante la medición de FFR en la parte más distal de la arteria, se valora el efecto hemodinámico sumado de todas las lesiones y se aclara si la angioplastia está indicada o no. Posteriormente, el registro de *pullback* revela los diferentes gradientes focales de presión dentro de la arteria en relación con las distintas lesiones (de las más distales a las más proximales) permitiendo una mejor comprensión del impacto funcional de cada una de ellas y ayudando al operador a una mejor planificación de procedimiento.

Finalmente, la FFR puede sobrestimarse en pacientes con disfunción microvascular grave, lo que puede llevar a subestimar la isquemia miocárdica en estos casos. Ahora bien, la FFR mide la proporción entre el flujo máximo con estenosis epicárdica y el flujo máximo sin estenosis epicárdica en condiciones de resistencia microvascular constante. Esto nos indica hasta qué punto se puede mejorar el flujo epicárdico mediante la colocación de stents sin tener en cuenta las resistencias microvasculares miocárdicas.

Existen varias situaciones clínicas en las que no se aconseja realizar una medición de la FFR. La más relevante de ellas es en pacientes con IAM con elevación del segmento ST reciente. En estos, la embolización del trombo, el aturdimiento del miocardio y la disfunción microvascular aguda isquémica hacen que sea poco probable lograr una vasodilatación microvascular completa. Otras situaciones clínicas en las que hay que interpretar con cautela los resultados son en los pacientes con puentes miocárdicos y con vasoespasmo coronario.

Desde el punto de vista técnico, hay que tener en cuenta que el no alcanzar un estado de hiperemia máxima con la infusión de adenosina pura o de adenosina-trifosfato a una dosis estándar de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ puede infraestimar los valores de la FFR. Asimismo, es importante tener en cuenta que la ingesta de ciertas sustancias como la teína, cafeína o xantinas puede interferir en los niveles plasmáticos y efectos estimulantes de la adenosina en los receptores *A1*, *A2a* y *A2b* (59), y que aproximadamente un 16% de la población puede no alcanzar una vasodilatación máxima (60).

1.7.- Estudio funcional de la aterosclerosis coronaria por Cardio-TC

La CTC es un método de imagen no invasivo que permite visualizar y analizar anatómicamente la enfermedad aterosclerótica coronaria. Sin embargo, se ha demostrado que en algunos escenarios anatómicos esta técnica tiende a sobrestimar la gravedad de las estenosis coronarias (61). Además, solo una parte de estas estenosis detectadas por CTC tendrán un impacto funcional relevante según la FFR (62,63). De hecho, menos de la mitad de pacientes con lesiones coronarias consideradas como anatómicamente relevantes tienen una FFR patológica (63). La cuantificación anatómica de las estenosis lumbales mediante QCA (*Quantitative Coronary Analysis*) por CTC (QCT) no tiene en cuenta factores determinantes en su repercusión funcional como la presencia de circulación colateral, la masa de miocardio viable, la composición histológica y longitud de las estenosis, así como tampoco una eventual vasoconstricción transitoria (64). En pacientes con aterosclerosis coronaria difusa, es común que exista enfermedad en los segmentos proximales y distales a la estenosis más grave, lo que lleva a una infraestimación de la extensión y severidad de la enfermedad (65). En su momento, estos factores preocuparon a la comunidad médica por un posible aumento de cateterismos cardíacos “blancos” (sin lesiones anatómica o funcionalmente relevantes) debido al aumento del número de CTC realizadas (66). No fue hasta el 2008 cuando un trabajo de *Meijboom et al.* (63) evaluó la relación entre la anatomía coronaria estudiada por CTC y su repercusión funcional mediante la FFR invasiva. En ese estudio, la CTC y la CI obtuvieron una modesta capacidad para predecir lesiones coronarias funcionalmente significativas con sensibilidades y especificidades del 94% - 63%, y 40% -60% respectivamente. El índice de acuerdo kappa de la CTC y la CI comparado con la FFR también fue muy modesto (0,25 y 0,20, respectivamente).

Dentro de las técnicas de imagen no invasivas, aquellas que evalúan el impacto funcional de la EAC son el ecocardiograma transtorácico de estrés, la Cardio-resonancia magnética (CRM) de estrés, la tomografía por emisión fotónica simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estas modalidades de imagen médica evalúan las anomalías en la motilidad segmentaria miocárdica, tanto en reposo como en estrés, así como diferencias regionales en la reserva coronaria de flujo miocárdico (en el caso del PET, la CRM y el SPECT) como subrogado para detectar lesiones coronarias funcionalmente significativas. Aunque estas técnicas se utilizan ampliamente en la práctica clínica habitual para la detección de isquemia miocárdica, presentan una precisión diagnóstica limitada para identificar vasos epicárdicos causantes de isquemia miocárdica. La tabla 2 muestra la precisión diagnóstica de las principales pruebas

funcionales, así como de la CTC de perfusión (posteriormente explicada) comparado con la FFR invasiva como método de referencia.

Tipo de prueba	Tamaño muestral	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo curva (AUC)
SPECT de estrés	533	0,74 (0,67-0,79)	0,79 (0,74-0,83)	0,82 (0,73-0,91)
Ecocardiograma estrés	177	0,69 (0,56-0,79)	0,84 (0,75-0,90)	0,83 (0,74-0,93)
Cardio-RM estrés	798	0,89 (0,86-0,92)	0,87 (0,83-0,90)	0,94 (0,92-0,96)
PET de estrés	224	0,84 (0,75-0,91)	0,87 (0,80-0,92)	0,93 NA
CTC de perfusión	316	0,88 (0,82-0,92)	0,80 (0,73-0,86)	0,93 (0,89-0,97)

Tabla 2.- Precisión diagnóstica de los distintos test funcionales de imagen no invasiva para detectar estenosis coronarias funcionalmente significativas documentadas por FFR ($FFR \leq 0,8$). *Datos extraídos del metaanálisis de Takx R. et al. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002666* (67)

La CTC con perfusión miocárdica y el cálculo de la FFR a partir de la CTC "basal" son dos enfoques que se han utilizado para mejorar la especificidad y valor predictivo de la CTC en la detección de lesiones coronarias funcionalmente significativas. Además, la CTC basal también puede proporcionar información adicional sobre las características anatómicas cuantitativas de las placas ateroscleróticas, como el índice de remodelado, la carga de placa, la longitud de la lesión y el porcentaje de placa lipídica, que pueden ayudar a identificar las lesiones funcionalmente significativas, independientemente del porcentaje de estenosis (68). El uso combinado de información anatómica y funcional en un solo test diagnóstico resulta muy atractivo pudiendo simplificar el algoritmo de manejo de estos pacientes y acortar el tiempo hasta la toma de decisiones terapéuticas, bien sean estas farmacológicas o revascularizadoras.

1.7.1.- CTC de perfusión:

En los estudios de CTC de perfusión (CTCP), el contraste yodado se administra por vía intravenosa y su distribución en el miocardio se evalúa como un indicador del flujo sanguíneo miocárdico existente. Actualmente existen dos tipos de adquisiciones en CTCP: los estudios de perfusión estática y los de perfusión dinámica (ver figura 6).

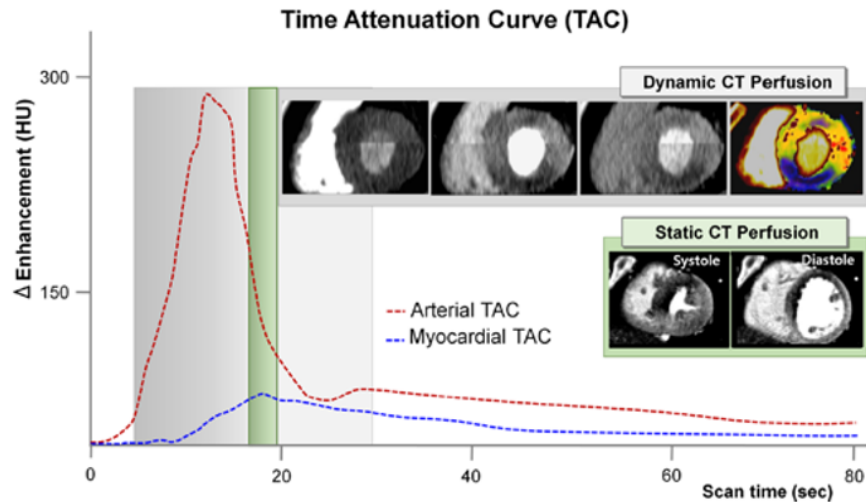


Figura 6.- Tipos de adquisición de CTCP: dinámica y estática según los volúmenes adquiridos en el tiempo y las curvas de atenuación/tiempo del bolo de contraste iodado en la Aorta y el VI. *Adaptado de Yang DH. et al. Int J Cardiovasc Imaging. 2017 Jul;33(7):1009-1020 (69).*

- CTCP estática: La CTCP estática se caracteriza por realizar una única adquisición de imágenes del VI idealmente en el pico de realce miocárdico máximo durante la “fase arterial” (pico de la línea discontinua azul en la figura 6). El momento óptimo de adquisición es fundamental para maximizar la diferencia en unidades Hounsfield (UH) entre el miocardio isquémico y el remoto (70).

La CTCP estática se realiza mediante la adquisición de imágenes durante el reposo (fase que también servirá para el estudio anatómico de la EAC) y después de la administración de un fármaco estresor, sincronizadas con el electrocardiograma (ya sea prospectiva o retrospectivamente). El análisis visual de las imágenes del ventrículo izquierdo busca documentar segmentos miocárdicos hipodensos (o de baja atenuación de UH; sugestivos de hipoperfusión miocárdica o isquemia) y segmentos normo-perfundidos con una densidad miocárdica normal. La extensión de la hipoperfusión puede ser cuantificada utilizando el índice de perfusión transmural, que mide la relación entre la atenuación subendocárdica de un segmento y la atenuación subepicárdica media de todos los segmentos miocárdicos (71).

En este tipo de estudios, una potencial fuente de resultados falsos negativos podrían ser aquellos pacientes con verdadera "isquemia balanceada" en contexto de una EAC de tres vasos e hipoperfusión generalizada del VI. Del mismo modo, este tipo de CTCP no está exento de resultados falsos positivos, la mayoría debidos a la presencia de artefactos como el de movimiento o el de endurecimiento del haz (o “beam hardening”).

- CTCP dinámica: La CTCP dinámica se caracteriza por la adquisición de múltiples imágenes del VI a lo largo del tránsito del bolo de contraste iodado con el objetivo de crear curvas de atenuación miocárdica en el tiempo. Luego, se aplican modelos matemáticos a estas curvas de atenuación del contraste (por ejemplo: el de máxima pendiente ascendente, deconvolución, análisis con diagrama de Patlak) que permiten la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico y otros parámetros de perfusión. La adquisición de los distintos volúmenes en la CTCP dinámica se puede realizar con la mesa del escáner en una posición estacionaria si se trabaja con un TC de amplia cobertura (con 256 y 320 detectores) (72) o con la técnica de “*shuttle mode*” cuando se emplea un TC de doble fuente (73). Los TC de amplia cobertura permiten la adquisición de todo el ventrículo izquierdo en un solo latido, mientras que los TC de doble fuente requieren dos posiciones diferentes de la mesa “*shuttle mode*” para adquirir imágenes completas del VI, cada 2-3 latidos cardíacos.

Cada tipo de adquisición de CTCP tiene ventajas y desventajas y hasta ahora, no existe consenso en cual es el mejor método para el estudio de la perfusión miocárdica (74,75). La CTCP dinámica ofrece algunas ventajas sobre la CTCP estática. En primer lugar, tiene la capacidad de detectar una isquemia miocárdica balanceada en contexto de una EAC de 3 vasos o tronco común. En segundo lugar, en ausencia de EAC epicárdica significativa, un flujo sanguíneo miocárdico reducido globalmente puede indicar la presencia de disfunción microvascular asociada (76).

Sin embargo, la CTCP dinámica presenta varios desafíos que deben. Uno de ellos es la falta de estudios que evalúen el flujo sanguíneo miocárdico con CTCP dinámica en personas sanas o en pacientes con bajo riesgo de enfermedad coronaria (77). Además, aunque en modelos animales experimentales hay una buena correlación entre el flujo sanguíneo miocárdico medido con CTCP dinámica y con microesferas (78), se sabe que la CTCP dinámica subestima los valores de perfusión en comparación con otros métodos de imagen como el PET (79) y la CRM (80). Esto puede ser atribuido a aspectos metodológicos de los estudios, a técnicas de adquisición y post-procesamiento de imágenes diferentes, y diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y EAC. Actualmente es imposible establecer un punto de corte óptimo del flujo sanguíneo miocárdico calculado por CTCP dinámica para discriminar de manera precisa y acertada entre vasos con afectación hemodinámica significativa de los que no. En los últimos años se han utilizado una amplia gama de puntos de corte oscilando entre 75 y 103 mL/100mL/min (81–85) lo cual supone una importante limitación en la interpretación de la CTCP cuantitativa en la práctica clínica. El uso del flujo sanguíneo relativo (es decir, el flujo sanguíneo de un miocardio isquémico dividido por el flujo sanguíneo de una zona remota) en vez del flujo

absoluto quizá pueda mitigar el efecto de una eventual disfunción microvascular, un efecto vasodilatador submáximo del fármaco estresor, así como mitigar la variabilidad interindividual de los valores de perfusión.

Tal y como se ha mostrado anteriormente, las dos modalidades de CTCP han sido validadas pre-clínicamente en modelos animales y en la práctica clínica habitual, bien sea comparándola con estudios invasivos (CI con FFR) o con otros test de imagen funcional (SPECT, PET y CRM). Su precisión diagnóstica en la detección de estenosis funcionalmente significativas es comparable al SPECT y CRM (ver tabla 2). Un meta-análisis de *Pelgrim et al.* incluyendo 1507 pacientes de 22 cohortes distintas mostró sensibilidades de la CTCP entre 75%-84% y especificidades entre 78%-95% para una variedad de protocolos de adquisición y métodos de referencia (SPECT, CRM o CI) (86). Finalmente, un estudio de *Takx et al.* (67) también confirmó el alto rendimiento diagnóstico de CTCP frente a la FFR, considerada hoy en día el método de referencia invasivo para el estudio funcional de la EAC.

1.7.2.- Reserva fraccional de flujo por CTC o FFR-TC:

Los avances en la tecnología de TC, en el procesamiento de imágenes y en el campo de la dinámica computacional de fluidos (DCF) han permitido el cálculo de la FFR a partir de una CTC convencional. Este tipo de estudio no requiere cambios en los protocolos de adquisición de imágenes ni la administración de ningún fármaco estresor, y no aumenta la dosis de radiación ni la cantidad de contraste utilizado.

Para el cálculo de la FFR-TC se necesitan un modelo anatómico de las arterias coronarias, un modelo matemático que modele la fisiología coronaria (determinando variables como el gasto cardíaco, la presión aórtica media y las resistencias microvasculares miocárdicas) y una solución numérica de las leyes físicas que rigen la dinámica de fluidos. Esta combinación de anatomía, fisiología y dinámica de fluidos permiten el cálculo del flujo y presión arteriales en cualquier punto de la anatomía coronaria epicárdica.

La metodología más comúnmente utilizada para la determinación de la FFR-TC consta de los siguientes pasos:

1.- En primer lugar, se debe realizar una segmentación del contorno luminal de las arterias coronarias epicárdicas con un diámetro ≥ 2 mm en un estudio de CTC, con el fin de obtener un modelo anatómico tridimensional del árbol coronario epicárdico. Los datos anatómicos obtenidos de la CTC contienen, en sí mismos, información sobre el potencial flujo sanguíneo

coronario que pasa a su través porque “*la forma sigue a la función*” en los sistemas circulatorios (87). La relación entre la forma y la función en los sistemas circulatorios es universal y permite dimensionar la circulación arterial a las necesidades de los órganos y a diferentes estados fisiológicos (por ejemplo, durante el ejercicio) proporcionando un flujo sanguíneo adecuado a la presión apropiada. Además, esta relación también permite que la circulación se adapte a cambios crónicos, como la progresión de la EAC o en las miocardiopatías avanzadas (en las que existe una reducción de los requerimientos metabólicos miocárdicos).

2.- En segundo lugar, se calcula el flujo coronario total que circulará por el modelo anatómico tridimensional a partir de la masa miocárdica del VI utilizando las leyes alométricas de escala. Estas leyes permiten relacionar el tamaño de los órganos con el flujo que reciben y son fundamentales para definir las relaciones forma-función en el sistema cardiovascular pudiéndose aplicar ampliamente a todo el sistema cardiovascular (88). Por ejemplo, en condiciones de reposo, el flujo coronario total es proporcional a la masa miocárdica, $Q_c \sim M_{myo}$ (89) siendo esta masa miocárdica fácilmente calculable a partir de los datos volumétricos de una CTC convencional (90). La relación matemática entre el tamaño del vaso epicárdico y su flujo circulante fue propuesta por Murray en 1926 como $Q \sim d^k$, donde Q es el flujo a través del vaso sanguíneo, d es su diámetro, y k es una constante derivada empíricamente para la cual Murray propuso un valor de 3 (91). Empíricamente, se ha demostrado que los vasos sanguíneos modulan su tamaño en función del flujo sanguíneo que transportan y el estrés parietal detectado por las células endoteliales (92). Estos procesos adaptativos generalmente se completan en unas pocas semanas (4 a 6 semanas) (93). Por lo tanto, un vaso coronario que irriga un territorio miocárdico con una perfusión reducida disminuirá de calibre, mientras que un aumento crónico en el flujo sanguíneo, como el observado después de una revascularización percutánea, resultará en un aumento del diámetro luminal.

3.- En tercer lugar, se modelizan las resistencias vasculares coronarias a partir del flujo coronario, mientras que la presión arterial media se obtiene mediante la medición con esfigmomanómetro en la arterial braquial de una extremidad superior. Las leyes morfo-funcionales ($Q \sim d^k$), proporcionan además información fisiológica para evaluar la resistencia relativa al flujo de ramas secundarias que se originen de dichas arterias. En condiciones basales, la presión media arterial (p), se mantiene constante en gran parte y los flujos (Q) fluyen a través cada rama de acuerdo con la relación $p = QR$ donde R es la resistencia al flujo del vaso secundario. Por lo tanto, $Q \sim d^k$ implica que $R \sim d^{-k}$, lo que significa que la resistencia vascular es

inversamente proporcional al tamaño del vaso con el mismo factor de corrección ($k=3$). Así, las ramas secundarias de menor calibre tienen mayor resistencia vascular distal que las ramas principales de mayor tamaño. En resumen, se puede concluir que la resistencia microvascular al flujo distal a una estenosis coronaria estará relacionada con el tamaño del lecho y el número de vasos secundarios distales a dicha estenosis.

4.- En cuarto lugar, se simula el flujo arterial coronario en condición de hiperemia coronaria máxima (mediada por adenosina) y posteriormente se aplicará al modelo anatómico segmentado. *Wilson et al.* (60) demostró que, en las arterias coronarias con reserva coronaria de flujo normal, el estímulo con adenosina intravenosa (a dosis de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) reducía en un 75% las resistencias microvasculares respecto a las observadas en condiciones de reposo. Esta dosis de adenosina anteriormente citada es la misma que se utiliza en estudios de FFR invasivo para forzar una hiperemia máxima.

5.- Finalmente, para calcular los flujos y presiones coronarias en cualquier punto del modelo tridimensional del árbol coronario, se utilizan ecuaciones de DCF (también conocidas como ecuaciones de *Navier-Stokes*). Estas ecuaciones se resuelven para distintos momentos del ciclo cardíaco y se basan en principios de conservación de masa y balance de momento. Se determinan para una presión desconocida y para los tres componentes de la velocidad de la sangre, que son funciones de posición y tiempo. La resolución de estas ecuaciones requiere el cálculo de millones de ecuaciones diferenciales parciales y también especificar las propiedades reológicas de la sangre (viscosidad y densidad). Aunque la sangre tiene propiedades reológicas complejas, para resolver estas ecuaciones se la considera como un fluido newtoniano con una viscosidad constante (94). Una vez que se tiene un mapa de presiones en todos los puntos de la anatomía coronaria modelizada, al dividir las presiones distales por las presiones en la aorta torácica ascendente, se obtiene un mapa de FFR-TC para toda la anatomía coronaria. Como con la FFR invasiva, un $\text{FFR-TC} \leq 0,80$ se considera diagnóstico de una lesión funcionalmente significativa.

Varios pasos de la metodología anteriormente descrita, así como la tecnología necesaria para realizarlos, ha sido desarrollada y patentada por una empresa americana llamada *HeartFlow Inc.* (Redwood City, California). Esta empresa ofrece un servicio “*on-cloud*” en el que los clientes (hospitales u organismos sanitarios varios) pueden enviar sus estudios de CTC y tras aproximadamente 6 horas de post-proceso se les retorna un informe con la descripción de la

anatomía coronaria y el análisis funcional de las lesiones coronarias existentes. A día de hoy, es la única plataforma comercialmente disponible y aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) así como por la *European Medicines Agency* (EMA) que utiliza esta metodología. Aun así, existen diversos prototipos en investigación y desarrollo que supondrán, en un futuro, una alternativa a esta empresa y que permitirán calcular en el mismo centro sanitario (“on-site”) los valores de FFR-TC. Uno de estos prototipos “on-site” ha sido la principal herramienta utilizada en esta tesis doctoral.

La FFR-TC obtenida por *HeartFlow Inc.* (“on-cloud”) ha sido validada en 3 grandes ensayos y comparada con la FFR invasiva como método de referencia (ver tabla 3).

Autor	Tipo de TC (núm. de detectores)	Tamaño muestral	Radiación media	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Koo et al.(95)	64 o 256	103	3-15	93%	82%	85%	91%
Min et al.(96)	64 o más	252	3-14	90%	54%	67%	84%
Nørgaard et al.(97)	64 o más	251	3-15	86%	79%	65%	92%

Tabla 3.- Estudios pivotaes de validación de la FFR-TC comparada con la FFR invasiva. Se muestran las variables de precisión diagnóstica por paciente y la radiación media expresada en rangos de mSv. VPP (Valor predictivo positivo), VPN (Valor predictivo negativo).

1.7.2.1.- Estudio DISCOVER-FLOW (*Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve*)

El estudio DISCOVER-FLOW fue el primer ensayo multicéntrico que evaluó la precisión diagnóstica de la FFR-TC comparado con la CI y la FFR invasiva (95). Se realizó en 4 centros reclutando a 103 pacientes y analizando un total de 159 vasos coronarios con CTC. En ese estudio ya se observó una buena correlación entre la FFR y la FFR-TC obteniéndose un coeficiente de correlación de Spearman de 0,72 ($p < 0,01$). En los pacientes con estenosis intermedias (QCA entre 50-69%) se observó una precisión diagnóstica del 83%, con una sensibilidad del 67%, especificidad del 89%, VPP del 67% y VPN del 89% en comparación con la FFR invasiva. En cambio, cuando se comparó la precisión diagnóstica de la CTC aislada con la FFR invasiva, esta sólo fue del 58,5% con un valor predictivo positivo del 46,5%. Este estudio fue el primer ensayo clínico a modo de “prueba de concepto” en el que un parámetro simulado “in

silico” demostraba su factibilidad y precisión diagnóstica comparado con la FFR invasiva en pacientes de la práctica clínica habitual con sospecha de EAC sintomática.

El proceso de segmentación coronaria en los estudios de CTC es un paso crítico, por lo que no es de extrañar que la precisión diagnóstica de la FFR-TC puede verse afectada por la calidad de la imagen obtenida en la CTC. Un sub-estudio de DISCOVER-FLOW investigó si la precisión diagnóstica de la FFR-TC se veía afectada por la calidad de la imagen, la frecuencia cardíaca, la relación señal-ruido y por la presencia de artefactos comunes en la CTC (calcificación arterial coronaria, movimiento de estructuras y baja contrastación de cavidades) (98). En presencia de EAC calcificada, la precisión diagnóstica se redujo del 86% al 67%, en presencia de artefactos de movimiento del 90% al 57% y en casos con poca contrastación del 100% al 71%. Aun así, la FFR-TC demostró mayor precisión diagnóstica que la CTC aislada en detectar lesiones funcionalmente significativas en presencia de todo tipo de artefactos.

Un subestudio de *Hlatky et al.* (99) sugirieron que la adición de la FFR-TC al estudio de CTC podría reducir las CI y la tasa de angioplastias percutáneas en un número de 81/100 a 49/100, con una mortalidad cardiovascular e incidencia de IAM anuales similares en ambos grupos (2,6% en el grupo de CI vs 2,3% en el grupo de CTC + FFR-TC). Además, este aumento de la precisión diagnóstica podría tener un impacto positivo en los costes, reduciéndolos de 10702 a 7674 dólares por paciente, suponiendo que el coste de modelización de FFR-TC fuese de 1500 dólares por estudio.

1.7.2.2.- Estudio DeFACTO (*Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography*)

Tras la publicación de DISCOVER-FLOW, se realizó un segundo ensayo multicéntrico e internacional que implicó a 17 centros en 5 países, para evaluar la precisión de la FFR-TC en comparación con la FFR invasiva como método de referencia, el estudio DeFACTO (96). En este se incluyeron 285 pacientes de los cuales 31 pacientes fueron excluidos por una CTC no valorable y 2 más por la imposibilidad de realizar una FFR invasiva. La CTC aislada obtuvo una precisión diagnóstica del 64%, con sensibilidad del 84%, especificidad del 42%, VPP del 61% y VPN del del 72 % en la predicción de FFR invasiva $\leq 0,80$. En este caso, la correlación de datos de FFR y FFR-TC fue ligeramente más modesta que en DISCOVER-FLOW con un coeficiente de correlación de Pearson 0,63 ($p < 0,01$). De nuevo, en un subanálisis de pacientes con lesiones intermedias (QCA entre el 30-70% por QCA), la FFR-TC aumentó la precisión diagnóstica del 57% de la CTC aislada al 71%.

1.7.2.3.- Estudio NXT (*HeartFlow Next steps*)

El tercer y último estudio de validación se realizó en 2014, en el cual se incluyeron 251 pacientes procedentes de 10 centros repartidos por Europa, Asia y Australia con estenosis por CTC entre el 30-90% (97). En este estudio se utilizó una tecnología mejorada para calcular la FFR-TC, la cual incluyó una mayor capacidad para determinar el límite luminal de los vasos y un modelo fisiológico mejorado para el cálculo de resistencias microvasculares. En este, la especificidad y precisión diagnóstica aumentaron a 79% y 81%, respectivamente comparado con el estudio DeFACTO. Alrededor del 12% de las imágenes de CTC fueron excluidas debido a la presencia de artefactos de imagen. En pacientes con estenosis intermedias (QCA entre el 30%-70%), la FFR-TC reclasificó correctamente al 68% de los pacientes de falsos positivos a verdaderos negativos.

1.7.2.4.- La FFR-TC comparada con el resto de test funcionales de imagen no invasivos en la detección de isquemia miocárdica.

La FFR-TC ha sido comparada con otros tests funcionales de imagen no invasivos en cuanto a su capacidad de detectar lesiones causantes de isquemia miocárdica. La CTC tiene una mayor sensibilidad en la detección y localización de la EAC y es capaz de excluir la EAC con mayor valor predictivo negativo en comparación con otros tests funcionales de imagen no invasivos (100). Sin embargo, hay que reconocer que la CTC puede sobrestimar la severidad de las estenosis coronarias y no determina su repercusión funcional de forma fiable. Para solucionar esta brecha en el diagnóstico no invasivo, se podría combinar información anatómica y funcional en un solo test. *Yang et al.* ya demostró una mejora en la precisión diagnóstica de la FFR-TC "on-site" al combinarse con la información anatómica de la CTC (AUC 0,92 vs 0,86; $p < 0,01$), y observó una correlación aceptable entre la FFR-TC y FFR invasiva (coeficiente de correlación de Pearson de 0,67; $p < 0,01$) (101).

Posteriormente, el grupo de *Pontone G. et al.* evaluó la precisión diagnóstica de la CTC con CTCP dinámica en comparación con la CTC y FFR-TC. En ese estudio no se hallaron diferencias en sensibilidad, especificidad o AUC ($p = 0,4$) (102).

Otro estudio de *Nørgaard BL. et al.* investigó el uso de test funcionales no invasivos comparado con la FFR-TC en el estudio de pacientes con sospecha de EAC sintomática y el número de coronariografías diagnósticas y/o terapéuticas realizadas (103). En los pacientes a los que se

realizó una FFR-TC previa a la CI, la tasa de EAC no obstructiva se redujo en un 12,8% (IC 95% -22,2 -3,4; $p<0,01$) y la tasa de revascularización aumentó un 14,1% (IC 95% 3,3-24,9; $p=0,01$) comparado con aquellos pacientes estudiados previamente con test funcionales de imagen no invasiva. Del mismo modo y tras ajustar por factores de confusión potenciales, la necesidad de CI se redujo un 4,2% (IC 95 % -6,9-1,6; $p<0,01$) con una estrategia diagnóstica basada en FFR-TC.

El rendimiento diagnóstico de la FFR-TC comparado con la SPECT fue estudiado en un estudio de *Sand et al.* (104). La FFR-TC tuvo una mayor sensibilidad que la SPECT (91% vs 41%; $p<0,01$) y reclasificó seis pacientes con un resultado falso negativo por SPECT a enfermedad multivaso. En este estudio, la especificidad de FFR-TC fue menor en comparación con la SPECT (55% vs 86%; $p<0,01$). Los autores lo atribuyeron a la insuficiente respuesta vasodilatadora de los comprimidos de nitroglicerina sublingual administrados en la premedicación (comparado con el efecto vasodilatador inmediato del aerosol).

Un sub-análisis del estudio PACIFIC (*Prospective comparison of cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion Imaging and CCTA with ICA*) comparó la precisión diagnóstica de la FFR-TC con la de SPECT y la PET (105). La FFR-TC mostró una sensibilidad más alta que la CTC (90% vs 68%, $p<0,01$), la SPECT (90% vs 42%, $p<0,01$) y el PET (90% vs 81%, $p=0,03$). El AUC para la detección de lesiones con FFR invasivo $\leq 0,80$ fue significativamente mayor para FFR-TC en comparación con CCTA y SPECT ($p<0,01$) y ligeramente inferior a PET (0,86 vs 0,83; $p=0,157$).

Finalmente, un meta-análisis de *Danad I. et al.* (106) comparó la FFR-TC con otras pruebas de imagen anatómicas (CTC y CI) así como con pruebas funcionales de imagen no invasivas, como la CRM, la SPECT, y la ecocardiografía de estrés, en términos de sensibilidad y especificidad. Los resultados mostraron una sensibilidad comparable de la FFR-TC y la CRM (90%), pero superior a la SPECT y a la CI diagnóstica (70% y 69%, respectivamente). En términos de especificidad, la CRM obtuvo la mayor (94%), mientras que la CTC aislada obtuvo la más baja (39%). La FFR-TC, la SPECT, la ecocardiografía de estrés y la CI diagnóstica obtuvieron especificidades intermedias.

Sin embargo, estos estudios han tenido tamaños de muestra reducidos y se necesitan más investigaciones multicéntricas aleatorizadas para determinar su rendimiento diagnóstico en la práctica clínica habitual.

1.7.2.5.- FFR-TC y su pronóstico cardiovascular

Varios los estudios que han determinado el impacto pronóstico de la FFR-TC en la incidencia de MACE. El estudio PLATFORM comparó el uso de la FFR-TC en comparación con el manejo

convencional en pacientes con sospecha de EAC candidatos para una CI. En el grupo de tratamiento con FFR-TC, solo el 12% de los pacientes que se sometieron a CI tenía EAC no significativa, en comparación con el 73% de los pacientes del grupo de manejo convencional. Los investigadores demostraron que, al proporcionar datos anatómicos (CTC) y funcionales (FFR-TC) en un solo test a los médicos tratantes, se cancelaba el 61% de las CI solicitadas. Después de 1 año de seguimiento, la tasa de MACE fue similar en ambos grupos, pero los costos fueron menores en el grupo de FFR-TC (107).

Otro estudio relevante fue el registro prospectivo ADVANCE que incluyó a 5.083 pacientes con síndrome coronario crónico estudiados por CTC (108). Al año de seguimiento, los pacientes con FFR-TC no patológicos ($>0,80$) tuvieron tasas de revascularización más bajas y una menor tasa de mortalidad cardiovascular e IAM en comparación con los pacientes con FFR-TC patológico ($\leq 0,80$).

Posteriormente, *Nørgaard BL. et al.* investigó en 3674 pacientes con sospecha de EAC sintomática el impacto pronóstico de la CTC + FFR-TC como exploración inicial (109). Tras 24 meses de seguimiento medio, se observaron tasas más altas de MACE en pacientes con FFR-TC patológico que en aquellos con un FFR-TC normal. Además, los pacientes con FFR-TC patológico que fueron sometidos a CI y angioplastia percutánea tuvieron tasas más bajas de IAM no mortal en comparación con aquellos con FFR-TC patológico que no fueron tratados con CI y/o revascularización.

Además de los estudios prospectivos y observacionales, *Curzen et al.* realizaron un ensayo aleatorizado (FORECAST) para evaluar la utilidad del FFR-TC comparado con el manejo habitual en el coste asistencial y el pronóstico clínico de pacientes con sospecha de EAC sintomática (110). En este estudio, no hubo diferencias significativas en cuanto a costes asistenciales y/o pronóstico clínico si bien se observó una menor tasa de CI en aquellos pacientes estudiados con CTC + FFR-TC.

1.7.2.6.-Coste-efectividad del uso de la FFR-TC en la práctica clínica habitual.

La adición de la FFR-TC a la CTC puede reducir los costes en atención médica en comparación con el uso de la CTC y otros test funcionales de imagen no invasivos en el estudio de pacientes con sospecha de EAC sintomática y lesiones moderadas-significativas (99). En 2017, las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) propusieron el uso de la FFR-TC “on-cloud” (calculada por *HeartFlow Inc.*) en pacientes con sospecha de EAC sintomática y lesiones moderadas-significativas (estudiadas por CTC) en los que se quisiera determinar su repercusión funcional. Este organismo concluyó que la adición de la FFR-TC a la CTC podría reducir la

necesidad de pruebas funcionales y/o CI innecesarias y ahorrar unas 214 £ por paciente (*National Institute for Health and Care Excellence. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. NICE, 2017. <https://www.nice.org.uk/mtg32>*).

En la misma línea, *Kimura et al.* demostraron que el uso combinado de CTC y FFR-TC fue más eficiente ahorrando un 32% en costes médicos y se asoció con una tasa de MACE al año un 19% inferior en comparación con el manejo clínico habitual (111).

En el estudio PLATFORM también se objetivó una reducción de costes con una estrategia guiada por FFR-TC respecto al manejo clínico habitual (8.127 \$ vs 12.145 \$; $p < 0,01$) (112). Finalmente, un estudio retrospectivo de *Rajani et al.*, demostró que la adición de la FFR-TC al manejo clínico habitual supuso un ahorro de 200 £ por paciente en comparación con el uso de la SPECT y la ecocardiografía de estrés en pacientes con sospecha de EAC sintomática y una probabilidad pretest entre el 10-90%.

1.7.2.7.-Limitaciones de la FFR-TC

Los artefactos en la imagen de CTC pueden reducir la precisión diagnóstica de la FFR-TC, ya que esta metodología depende de modelos anatómicos precisos. Entre los artefactos que pueden afectar la interpretación de la CTC se encuentran la calcificación arterial coronaria, el movimiento de estructuras anatómicas y el registro erróneo (*o misregistration*). Por ello, es importante seguir los protocolos de adquisición recomendados en las guías de práctica clínica para asegurar estudios con buena calidad de imagen (113). Los tres estudios pivotaes previamente citados evidenciaron que en hasta el 13% de los pacientes, no se pudo realizar la FFR-TC por mala calidad de imagen, incluso tras excluir pacientes con IMC elevado, con fibrilación auricular o revascularización coronaria previa.

Otras limitaciones adicionales están relacionadas con las suposiciones sobre fisiología coronaria puesto que no tienen por qué ser generalizables ni ser “paciente-específicas”. Estas conciernen a la relación entre masa miocárdica y flujo coronario total, al cálculo del flujo y resistencia microvascular de vasos secundarios en función de su diámetro luminal, así como a la modelización de la hiperemia máxima y la reducción porcentual de las resistencias periféricas. Podría existir la posibilidad que, en pacientes con disfunción microvascular, los modelos de hiperemia mediada por adenosina pudieran sobrestimar el grado de hiperemia lo que resultaría en valores de FFR-TC inferiores a los obtenidos por la FFR invasiva.

Asimismo, no existen datos publicados sobre la utilidad de la FFR-TC en la evaluación de pacientes con cardiopatía isquémica revascularizados con stents y/o con bypasses.

Por último, una importante limitación es el tener que contratar los servicios “on-cloud” de una empresa privada (*Heartflow Inc.*), el envío de datos fuera del centro sanitario y la demora de 6 horas (desde su envío) en obtener los resultados. Este envío externo podría comprometer la privacidad de los datos al tener que enviarlos vía web a un servidor externo al hospital. Con el nuevo Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea (GDPR) como marco para la protección de datos en toda la Unión Europea (UE) se pide meticulosidad en cómo se recopilan y comparten datos personales para garantizar que cumplan con los estándares ético-legales (114).

Sin duda, el tener software de cálculo de FFR-TC “on-site” integrado en las estaciones de trabajo de los distintos fabricantes podría garantizar una mayor privacidad de los datos y un proceso más rápido y eficiente en la toma de decisiones clínicas (115–117).

1.7.2.8.- Descripción y validación previa del software empleado en el desarrollo de esta tesis doctoral.

En 2017, *Ko B. et al.* describieron un método alternativo para el cálculo de la FFR-TC que se diferenciaba de la expuesta anteriormente (y patentada) por *Heartflow Inc.* En esta, las asunciones fisiológicas se obtienen a partir de los cambios en el diámetro luminal de las arterias coronarias (con un diámetro $\geq 1,8$ mm) y de la Aorta Ascendente durante la diástole de un ciclo cardíaco (118). La sangre se modeliza como un fluido no newtoniano (usando el modelo constitutivo de Herschel-Bulkley) y se utilizan una serie de principios físicos y relacionales para deducir las condiciones del modelo:

- 1) la variación de volumen en la Aorta Ascendente está relacionado con el flujo coronárico total durante la diástole (del 70% - 100% del ciclo cardíaco).
- 2) las presiones distales en las arterias coronarias se relacionan con la deformación en la sección transversal del lumen vascular, la rigidez de los vasos y la presión intraluminal.
- 3) el grado de pérdida de presión entre la Aorta Ascendente y los lechos coronarios distales se relaciona con el flujo de salida de dichas arterias.
- 4) la resistencia microvascular se minimiza durante la diástole y es constante por lo que la presión intraluminal es proporcional al flujo coronario (119).

La solución numérica utilizada para simular la dinámica de fluidos se reduce a un modelo de orden reducido unidimensional (no tridimensional como sucede en *Heartflow Inc.*) permitiendo

evaluar la presión y el flujo en cada sección transversal del lumen del árbol coronario y requiriendo menos capacidad computacional local (115) (ver figura 7).

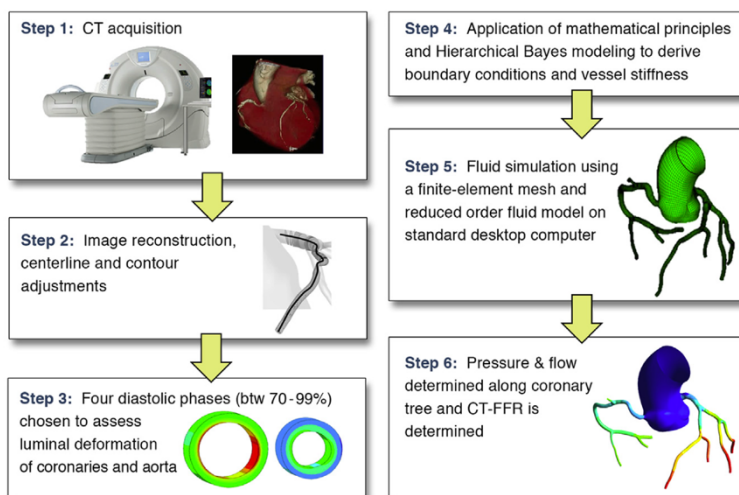


Figura 7.- Flujo de trabajo utilizado por el software utilizado en esta tesis para el cálculo del FFR-TC a partir de cuatro volúmenes adquiridos en fase diastólica (70, 80, 90 y 99% del intervalo R-R) (propiedad de Canon Medical).

En el estudio de *Ko. B et al.* (117) cuarenta y dos pacientes (78 vasos) con sospecha de EAC sintomática y remitidos para CI fueron prospectivamente incluidos. En todos los participantes se realizó una CTC con un TC de 320 detectores y la FFR-TC fue calculada exitosamente en el 97% de los vasos mediante la metodología previamente expuesta. De manera resumida, a partir de la oscilación del calibre luminal coronario y aórtico en diástole, y a través de un modelo jerárquico bayesiano, se extrajeron las condiciones fisiológicas del modelo para posteriormente, con un modelo fluídico de orden reducido (unidimensional) calcular la presión y velocidad intraluminales.

Comparado con la CTC, una FFR-TC $\leq 0,80$ demostró una mayor especificidad (87% vs. 74%, respectivamente) y VPP (74% vs 60%, respectivamente), con una sensibilidad y VPN comparable (78% vs 79% y 89% vs 88%, respectivamente) mejorando el AUC (0,88 vs 0,77) si bien de forma estadísticamente no significativa ($p = 0,22$). En cuanto a la variabilidad intra-observador e inter-observador, los gráficos de Bland-Altman mostraron una aceptable concordancia intra-observador (-0,02; IC 95% -0,12-0,08) e inter-observador (0,03; IC 95% 0,07-0,19). El tiempo medio requerido por estudio de FFR-TC fue de $27,07 \pm 7,54$ min y la radiación media administrada de $4,9 \pm 2,2$ mSv.

La tabla 4 muestra las principales diferencias metodológicas utilizadas por *Heartflow Inc.* y *Canon Medical* para el cálculo de la FFR-TC.

	<i>Heartflow Inc. FFR-TC</i>	<i>Canon Medical FFR-TC</i>
Tipo escáner requerido	≥ 64 detectores	320 detectores
Tipo adquisición	Prospectiva sincronizada con ECG	Prospectiva sincronizada con ECG
Fase del ciclo cardíaca requerida	Una fase, típicamente el 75% del R-R	4 fases (70, 80, 90 y 99% del R-R)
Necesidad de betabloqueante y/o vasodilatador sublingual	SI	SI
Obtención modelo anatómico	Semi-automático con ajuste manual posterior (si se necesita)	Semi-automático con ajuste manual posterior (si se necesita)
Solución numérica computacional para el cálculo de DCF	Modelo tridimensional	Modelo unidimensional
Asunciones matemáticas del lecho distal	1) Flujo y resistencias microvascular de los vasos se derivan de su calibre luminal según las leyes alométricas escalares. 2) Reducción del 75% de las resistencias microvasculares en el modelo de hiperemia máxima.	1) La presión distal de los vasos se deriva de los cambios en el calibre luminal y la rigidez del vaso. 2) La diferencia entre la presión aórtica y la coronárica distal determina el flujo circulante en el conjunto de vasos. 3) La resistencia microvascular es constante por lo que la presión es proporcional al flujo circulante.
Asunciones matemáticas del lecho proximal	1) La presión braquial se usa para derivar la presión aórtica. 2) El flujo total coronario es proporcional a la cantidad total de masa miocárdica	1) Se utiliza una presión arterial común como presión aórtica. 2) El flujo total coronario es proporcional al cambio en el volumen aórtico durante la diástole
Asunciones de fluido (sangre)	Modelada como fluido newtoniano	Modelada como fluido no-newtoniano
Revisor	Técnico de la casa comercial	Médico especialista en imagen médica
Requerimientos computacionales	Supercomputadora de alto rendimiento	Ordenador de sobremesa “estándar”
Tiempo de procesado	Entre 1-4 horas	Entre 15-20 minutos

Tabla 4.- Diferencias metodológicas para el cálculo de la FFR-TC entre HeartFlow Inc (“*on-cloud*”) y Canon Medical (“*on-site*”).

Una de las preocupaciones de utilizar un modelo matemático simplificado es la pérdida de precisión diagnóstica para documentar una FFR $\leq 0,80$. Este estudio demostró un aceptable rendimiento del modelo comparable al reportado por otros modelos de DCF basados en CTC (95,120). El método de cálculo de FFR-TC propuesto por *Ko B. et al.* ofrece varias ventajas, como

la capacidad de procesar los resultados rápidamente en un ordenador de sobremesa convencional y obtener la información sin tener que enviar los datos a un servidor externo. Además, esto permite mantener la privacidad de los datos al no tener que enviarlos fuera del centro de salud.

Sin embargo, el estudio no está exento de importantes limitaciones. Hay que tener en cuenta que se trata de un estudio con una muestra pequeña (sin potencia estadística suficiente) y que no se han evaluado factores como la frecuencia cardíaca, la presencia de artefactos o las características anatómicas en cuanto al rendimiento diagnóstico del software.

2.- HIPÓTESIS

El cálculo de la reserva fraccional de flujo por TC “on-site” es factible y se correlaciona con la reserva fraccional de flujo medida por coronariografía invasiva en pacientes con sospecha de EAC o cardiopatía isquémica sintomática. Su utilización permitirá obtener información anatómica y funcional de la EAC, en un solo examen de TC cardíaco.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo principal:

Estudiar la correlación de la medición de la FFR-TC y la FFR en pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria y algún grado de estenosis lumbinales, especialmente en lesiones de grado moderado-significativo.

3.2.- Objetivos secundarios:

1.- Determinar qué parámetros clínicos, hemodinámicos y técnicos podrían influir en la correlación del cálculo de la FFR mediante las dos técnicas (TC Cardíaco y coronariografía invasiva).

2.- Valorar la reproducibilidad de la FFR-TC en la práctica clínica habitual y la variación inter-observador de mediciones en los mismos sujetos.

3.- Desarrollar un modelo experimental en modelo porcino capaz de generar estenosis coronarias progresivas y cuantificables tanto anatómica como funcionalmente.

4.- Estudiar la correlación de ambas mediciones de FFR-TC en el modelo porcino con distintas condiciones hemodinámicas.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- ESTUDIO CLÍNICO

4.1.1.- Diseño del estudio

Se planteó un estudio observacional, prospectivo y no seleccionado, en el que se reclutaron pacientes con cardiopatía isquémica previa o con sospecha de EAC sintomática en los que su cardiólogo de referencia (del Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau o del Hospital Germans Trias i Pujol) les hubiera solicitado una CI por indicación clínica. A todos ellos se les realizaba una CTC y estimación de la FFR-TC antes de la realización de la CI solicitada.

4.1.2.- Cálculo del tamaño muestral

A partir del coeficiente de correlación de Pearson publicado en el trabajo de *Ko B. et al.* (117) (utilizando el mismo software de FFR-TC) entre ambas mediciones de FFR ($R=0,57$) así como estimando un 10% de pérdidas en el seguimiento, nos hacían falta al menos 25 pacientes para asegurar un riesgo alfa = 0,05 y un riesgo beta < 0,2 en un contraste bilateral de hipótesis.

4.1.3.- Población de estudio

Para este trabajo se reclutaron, mediante la consulta sistemática de la lista de espera para CI, pacientes con cardiopatía isquémica previa o con sospecha de EAC sintomática en los que su cardiólogo de referencia les hubiera solicitado previamente una CI por indicación clínica. Entre 2017-2019 se reclutaron un total de 57 pacientes procedentes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, así como del Hospital Germans Trias i Pujol. Todas las CTC se realizaron en la Clínica Creu Blanca de Barcelona, puesto que era el único centro de nuestro entorno que disponía del escáner y software necesario para poder calcular la FFR-TC. Además, se disponía de un convenio de colaboración institucional y científico entre las dos entidades (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Clínica Creu Blanca) desde 2009.

4.1.4.- Variables del estudio

El día de la adquisición de las CTC se registraba la fecha de nacimiento, el género, datos antropométricos (talla en centímetros y peso en kilogramos), la presencia de FRCV (HTA, DM,

DLP y antecedente de tabaquismo), el antecedente de insuficiencia renal (filtrado glomerular $\leq 60\text{mL}/\text{min}/1,72\text{m}^2$) y/o cardiopatía isquémica previa, así como las constantes vitales previa a la adquisición de la CTC (presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca). También se registraban los parámetros bioquímicos de la analítica más reciente (ionograma, función renal y perfil lipídico).

En cuanto a las variables de la CTC se recolectaban los siguientes parámetros de adquisición: el uso y dosis de medicación betabloqueante (mg de metoprolol), la administración de nitroglicerina sublingual, el tipo de adquisición sincronizada con ECG (prospectiva o retrospectiva), el quilovoltaje pico, la radiación y la dosis de contraste administrada.

Del estudio de CTC se registraban, en todas las arterias coronarias con un diámetro $\geq 1,8\text{ mm}$, las siguientes variables anatómicas: el volumen del vaso y el volumen de placa coronaria (ambos en mm^3). La carga de placa se calculó en porcentaje de la siguiente manera: $[(\text{Volumen de placa} / \text{volumen del vaso}) \times 100]$. Según el rango de UH del volumen de placa esta fue categorizada como calcificada ($>350\text{ UH}$), fibrosa ($131\text{-}350\text{ UH}$) y fibro-lipídica ($-30\text{ a }130\text{ UH}$)(121). El porcentaje de los distintos subtipos radiológicos de carga de placa se calculó como: $[(\text{volumen del subtipo de placa}/\text{volumen total de placa}) \times 100]$. El índice de remodelado se calculó como un cociente entre el área vascular máxima dividida por el área vascular máxima de un segmento proximal de referencia sano, considerando un índice de remodelado positivo aquel $\geq 1,1$ (122). Asimismo, también se documentó la masa miocárdica indexada por superficie corporal (gr/m^2), la severidad máxima de las estenosis coronarias (medidas por QCA), el área luminal mínima (mm^2) y la longitud de las lesiones (mm).

Se consideró como placa aterosclerótica cualquier estructura $>1\text{ mm}^2$ de diámetro claramente diferenciable de la grasa epicárdica perivasculare y el lumen coronario que se observara en al menos dos secciones consecutivas (123).

Del análisis de FFR-TC se registraban las siguientes variables: la FFR-TC medida a 2cm, 4cm y lo más distal posible de la lesión a interrogar, así como el tiempo de análisis necesitado.

El día de la realización de la CI se documentaba el tiempo transcurrido entre la CTC y la CI, las constantes vitales antes del procedimiento (presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca), la radiación y dosis de contraste administrada en la CI diagnóstica. Como variables cuantitativas y por vasos se registraban: la severidad máxima de las estenosis coronarias (medidas por QCA), valor de FFR distal a la lesión interrogada y la realización de angioplastia percutánea con stent de dicho vaso.

4.1.5.- Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos los pacientes que cumplieran con todos los siguientes requisitos:

- Paciente mayor de edad con indicación clínica para realizar una CI y FFR invasiva.
- Aceptación de la inclusión en el estudio y firma del consentimiento informado.
- Aceptación de la inclusión del paciente por su cardiólogo de referencia.
- Analítica con hemograma, función renal y ionograma, realizada en los últimos 6 meses.
- Ausencia de algún criterio de exclusión posteriormente citados.

Del mismo modo, fueron excluidos aquellos pacientes con alguna contraindicación para la adquisición de una CTC, la presencia de artefactos que condicionaran una mala calidad de imagen o alguna comorbilidad o condición anatómica que contraindicara la realización de una FFR invasiva durante la CI.

Los criterios de exclusión para la CTC fueron:

- Alergia al contraste yodado
- Obesidad mórbida con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$
- Insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- Incapacidad para mantener una apnea adecuada (entorno 20 seg.)
- Taquicardia sinusal $\geq 80 \text{ lpm}$ aún tras una adecuada pre-medicación y/o ritmo de fibrilación auricular basal
- Pacientes con artefactos en la CTC que condicionen un estudio no interpretable.

Los criterios de exclusión para la CI con guía de presión fueron:

- Pacientes con una contraindicación absoluta para utilizar adenosina endovenosa (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva avanzada o aquellos con bloqueos atrio-ventriculares de segundo y tercer grado).
- Pacientes que hubieran presentado un síndrome coronario agudo la semana previa a su inclusión (debido a la alteración en la microcirculación coronaria producida, ya sea en el vaso responsable, así como en el resto de árbol coronario epicárdico).
- En los pacientes con arterias coronarias ocluidas, dicho vaso no se tuvo en cuenta para el análisis, pero si el resto de vasos del mismo paciente con lesiones con estenosis entre el 50-99%).

- Arterias coronarias con tortuosidad importante o alguna característica anatómica adversa que impidieran o pudieran altera la valoración con FFR.

4.1.6.- Metodología para la adquisición de los estudios de CTC y para el cálculo de la FFR-TC

Las CTC se realizaron con un escáner Aquilion One Vision-edition de 320 detectores (*Canon Medical Systems, Otawara, Japón*) ubicado en la Clínica Creu Blanca de Barcelona. A todos los pacientes se les pre-medicó con betabloqueantes endovenosos (metoprolol) para asegurar una frecuencia cardíaca lo más baja posible, idealmente inferior a 65 lpm. Igualmente, a todos los pacientes se les administró nitratos sublinguales en aerosol para asegurar una rápida y adecuada vasodilatación coronaria en el momento de la adquisición del estudio. Los parámetros de irradiación se ajustaron a las características antropométricas de cada paciente: quilovoltaje pico y corriente del tubo de 100-120 kVp y 250–400 mA, respectivamente. Los estudios de CTC se realizaron después de la administración de contraste iodado con una bomba de infusión a través de una vena antecubital utilizando un volumen de contraste de 1 mL/kg de iobitridol (*Xenetix 350 mg/mL, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Francia*) seguido de la infusión de 40 mL de solución salina, ambos infundidos entre 5-6 mL/s. El estudio fue adquirido utilizando la técnica de “*bolus-track*” con un ROI ubicado en la Aorta Descendente. Posteriormente se reconstruyeron 4 volúmenes diastólicos (al 70%, 80%, 90% y 99% del intervalo R-R) con el kernel FC03 y todos ellos fueron analizados por el mismo doctorando con la misma estación de trabajo (*Vitrea Fx 6, Vital Images, MN, USA*). No se analizaron los vasos con diámetro inferior a los 1,8 mm.

El cálculo de FFR-TC se hizo previo a la CI utilizando un ordenador de sobremesa estándar (Xeon E5-2620, procesador de 6 núcleos, *Intel, Mountain View, California*) y un software dedicado (*Canon Medical Systems, Otawara, Japón*).

Inicialmente, se identificaron los vasos coronarios a estudiar. La línea central de las arterias coronarias y su contorno luminal fueron procesados automáticamente. Posteriormente, y con una ventana radiológica de 300/150 UH, se corrigió manualmente los contornos luminales para tratar de tener la mejor correlación de las áreas luminales con un eventual estudio de imagen intracoronaria invasivo tal y como recomendaron *Leber A. et al. (124)*. Posteriormente y puesto que esta ventana radiológica no permitía diferenciar entre el lumen coronario y las placas calcificada se cambió a una ventana adecuada según el criterio del doctorando y se realizaron las pertinentes correcciones manuales. Finalmente, con el proceso de centrado y segmentación luminal finalizado se iniciaba el cálculo de FFR-TC (ver figura 8). Basado en el modelo de malla

de elementos finitos reconstruido a partir de los datos de CTC, el software realizaba un análisis de DCF de orden reducido obteniendo simulaciones unidimensionales de presión y flujo en todas las secciones coronarias segmentadas (117). Los valores de FFR-TC se calcularon a partir de las presiones obtenidas a lo largo de los vasos. El cálculo de FFR-TC se hizo previo a la realización de la coronariografía invasiva por lo que el revisor estaba cegado para el resultado de la FFR invasivo en el momento del análisis.

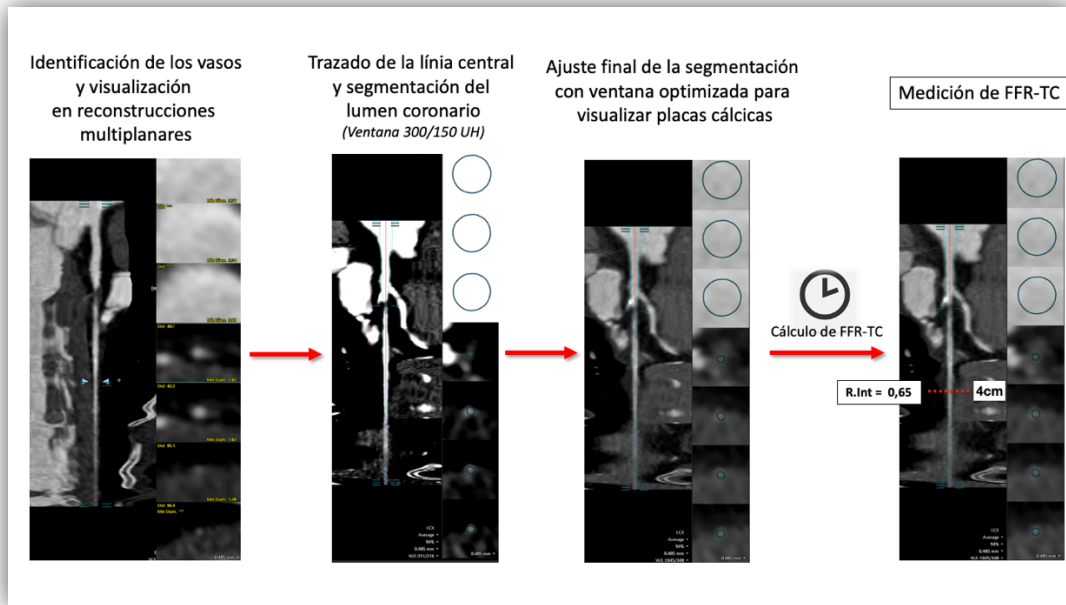


Figura 8.- Metodología de centrado, segmentación luminal coronaria y cálculo de FFR-TC en una arteria Ramo Intermedio con una lesión fibro-calcificada en su porción proximal y una estenosis luminal significativa (QCA >70%). Estimación de la FFR-TC medida a 4cm de la lesión interrogada.

Todos los estudios de CTC fueron analizados por un revisor experto en CTC (nivel III). Las arterias coronarias se evaluaron utilizando un modelo de 16 segmentos (modelo de 15 segmentos modificado incluyendo como segmento 16 el ramo intermedio si existía). El análisis de las estenosis lumbales se categorizó mediante el análisis de QCA por CTC (QCT) en: 0% (ausencia de estenosis), 1–25% (estenosis mínima), 26-49% (estenosis leve), 50–69 % (estenosis moderada), 70-99% (estenosis significativa) y 100% (estenosis oclusiva).

La dosis de radiación efectiva de la CTC se calculó utilizando el producto dosis-longitud y el factor de conversión radiológico para el tórax ($k = 0,014 \text{ mSv}/(\text{mGy} \times \text{cm})$)(125).

4.1.7.- Determinación de la FFR por coronariografía invasiva:

La CI se realizó de acuerdo con los estándares de práctica clínica, ya fuese con acceso a través de la arteria femoral común o de la arteria radial. La cuantificación de las estenosis coronarias (QCA) se realizó mediante un sistema de detección de bordes semiautomático (*Xcelera Cath R3.2, Philips, Amsterdam, Países Bajos*). La medición de FFR se realizó durante el procedimiento en todos los vasos de más de 2 mm de diámetro que presentasen algún grado de estenosis luminal. El cardiólogo intervencionista estaba cegado para el resultado de la CTC + FFR-TC en el momento de la CI. Para la medición de la FFR durante la CI se utilizó una guía de presión *Verrata* (modelo – 10185, *Philips Healthcare, Amsterdam, Holanda*) previamente calibrada y eculizada electrónicamente con la presión de Aorta Ascendente antes de ser colocada distal a la lesión interrogada. Previa a la medición de FFR se administraban 100 µg de nitroglicerina intracoronaria (para minimizar el vasoespasmo) y se administraba por vía venosa periférica una infusión continua de adenosina a una dosis de 140 µm/kg/min) durante 3 minutos. Tras ese periodo de tiempo, al asegurar un estado estacionario de hiperemia máxima, se registraba la medición de la FFR promediando 3 latidos cardíacos consecutivos. Se consideró como patológico un valor de $FFR \leq 0,80$ para definir una estenosis funcionalmente significativa.

4.1.8.- Metodología para el análisis inter-observador de la FFR-TC

Los estudios de CTC fueron analizados por el doctorando (revisor de nivel III) y para el análisis de variabilidad inter-observador por un segundo revisor con distinto nivel formativo en CTC (nivel I) (126). La cuantificación de las métricas de placa aterosclerótica y FFR-TC se realizaron para cada vaso coronario por los dos revisores independientes y cegados a la valoración del otro.

4.1.9.- Aspectos éticos de la investigación

El protocolo del estudio fue aprobado por la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, así como la del Hospital Germans Trias i Pujol (*código IIBSP-FFR-2017-61*), asegurando el cumplimiento de los principios éticos de la investigación.

El estudio se realizó de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica establecidos en la Declaración de Helsinki (*18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Junio 1964*) y todas las enmiendas posteriores aplicables establecidas por las Asambleas Médicas Mundiales (*la última en la 52a Asamblea General, Edimburgo, Octubre 2000*) así como con las directrices de la

Conferencia Internacional de Armonización (ICH, *International Conference on Harmonisation*) para las buenas prácticas clínicas.

Este trabajo cumplió con todas las leyes y reglamentos internacionales, leyes y reglamentos nacionales españolas, así como con todas las directrices aplicables.

El Investigador principal (el doctorando), o una persona designada por el Investigador principal (y bajo su responsabilidad), informó debidamente a los pacientes de todos los aspectos pertinentes del estudio. Todos los participantes fueron informados de la forma más completa posible sobre el estudio, en un lenguaje y términos que ofrecieran garantías para su entendimiento. Antes de la participación del paciente, el formulario de consentimiento informado debía estar firmado personalmente por el paciente o por un representante legal del paciente, así como por el médico informante del estudio (habitualmente el investigador principal) con el nombre y fecha completos.

Todos los datos recogidos fueron registrados de forma anónima, siguiendo las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se tomaron las siguientes medidas:

- Se utilizó un método de anonimización de los datos: los datos personales se desvincularon de los datos clínicos y de las evaluaciones. Cada caso contaba con un código de identificación que es el que figuraba en las bases de datos.
- El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a preservar la confidencialidad de los participantes.
- Todas las bases de datos del proyecto estaban protegidas electrónicamente con códigos que limitaban el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Previo al inicio del trabajo, el investigador principal se comprometió a presentar cualquier enmienda o modificación en el protocolo del estudio al Comité Ético Institucional.

Al finalizar el estudio, dicho protocolo no sufrió modificaciones.

4.2.- ESTUDIO EXPERIMENTAL con modelo porcino

La utilización de modelos animales para el estudio de las ECV ha contribuido sustancialmente al progreso en el conocimiento de su patogenia, permitiendo el desarrollo de técnicas diagnósticas, así como validación de procedimientos preventivos y/o terapéuticos. Entre los modelos utilizados en la investigación cardiovascular, el cerdo es un modelo ampliamente utilizado en el estudio de la aterosclerosis coronaria, debido a la gran similitud anatómica y fisiológica con la del ser humano (127). La anatomía coronaria epicárdica del modelo porcino no presenta una variabilidad biológica importante a diferencia de otras especies. En este estudio, cada animal fue su propio control, tanto en condiciones basales como con distintos niveles de estenosis coronarias epicárdicas.

4.2.1.- Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo y no seleccionado en el que se contemplaba la realización de experimentación básica con 4 animales en un periodo de 12 meses (2019-2020).

El protocolo de estudio (*FUE-2017-00640278*) fue previamente aprobado por el comité de ética animal del *Departament de Territori i Sostenibilitat, Direcció General de Polítiques Ambientals i Medi Natural de la Generalitat de Catalunya*.

Para este estudio finalmente se utilizaron 3 especímenes de la raza American Yorkshire–Landrace–Duroc (con un peso medio de $56,16 \pm 4,5$ kg). Inicialmente se dejó un periodo de 5-7 días de estabulación en el animalario del *Institut de Català de Ciències Cardiovasculars - H. Santa Creu i Sant Pau*. En ese periodo, los animales fueron examinados mediante analítica para descartar enfermedades zoonóticas y asegurar que todos los especímenes estaban libres de patógenos en el momento de la experimentación. Tras ese periodo se procedía a iniciar el protocolo de experimentación el cual estaba en consonancia con las recomendaciones de la UE para el manejo y cuidado de los animales de laboratorio (*Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*). Una empresa especializada (*Specipig SL*), se ocupó del traslado en furgoneta desde el animalario ubicado en el Hospital hasta la Clínica Creu Blanca donde se hallaban las instalaciones para la experimentación.

4.2.2.- Preparación del animal

Antes del traslado del estabulario a la Clínica Creu Blanca, se administraba una premedicación anestésica con azaperona intramuscular (8 mg/Kg) y posteriormente se anestesiaban con propofol intravenoso (4 mg/Kg) a través de una vía venosa periférica (calibre de 18G) colocada en una vena del oído. Una vez sedado el espécimen se procedía a su intubación orotraqueal. El mantenimiento de la ventilación durante el traslado del animal entre ambos centros se realizaba manualmente (*Ambú*). Posteriormente, una vez ubicados en la Clínica se utilizaba un respirador volumétrico y se mantenían anestesiados mediante la inhalación de sevofluorano al 2,5%. Como analgésico se administraba fentanilo (2,5 µg/Kg) y como relajante muscular atracurio intravenoso (1 mg/Kg) a criterio de la veterinaria.

4.2.3.- Inducción de las estenosis coronarias progresivas con cateterismo invasivo

Como modelo de estenosis coronarias progresivas se utilizó una variante del modelo porcino desarrollado por *Boekstegers P. et al.*(128). Primero se cateterizaba la arteria femoral común mediante técnica de Seldinger y con la ayuda de un catéter guía se canulaba el ostium de la arteria coronaria izquierda principal (tronco común) mediante control radiológico. Después de la administración sistémica intravenosa de heparina sódica a dosis anticoagulantes (100 UI/Kg), se avanzaba una guía de presión *Verrata* (modelo – 10185, *Philips Healthcare, Amsterdam, Holanda*) a través de la arteria descendente anterior (DA) o de la arteria circunfleja (CX) hasta la porción distal de la misma. Posteriormente, se media el diámetro del segmento proximal de la arteria escogida (previo a la emergencia de la primera rama diagonal en el caso de la DA, o de la primera rama obtusa marginal en el caso de la CX) y, montados en esa misma guía se avanzaban secuencialmente distintos balones semi-compliantes hasta el segmento proximal del vaso analizado. La CI se realizó utilizando las proyecciones estándar y siempre tras la administración de 100 µg de nitroglicerina intracoronaria para minimizar el espasmo arterial coronario.

Al inflar los distintos balones escogidos y en función del calibre del vaso estudiado, se simulaban diferentes grados de obstrucción luminal (QCA del 50%, 70% y 90%). Finalmente se analizaba el cambio en la presión intraluminal medido por guía de presión en condiciones basales y durante la infusión intravenosa de adenosina (*Adenoscan, Sanofi, Munich, Alemania*) a dosis de 140 µg/kg/min por una vía venosa periférica ubicada en la oreja del espécimen.

4.2.4.- Estudio por CTC a distintos grados de estenosis coronaria

Los animales se colocaron en la mesa del escáner en posición supina. Todas las adquisiciones se realizaron en un escáner Aquilion One Vision edition (*Canon Medical Systems, Otawara, Japón*). El protocolo experimental de imagen se iniciaba una vez se alcanzaba la estabilidad hemodinámica del modelo. Dicho protocolo consistía en las siguientes adquisiciones: (1) topograma para localizar el volumen de adquisición; (2) una CTC prospectiva sin contraste para verificar la posición del catéter, la guía y del balón, (3) adquisición de una CTC con contraste mediante la técnica de “*bolus-track*” con un ROI ubicado en la Aorta Descendente. Dicho estudio tenía los siguientes parámetros de adquisición: adquisición prospectiva del 70-100% del intervalo R-R, colimación 320 × 0,5 mm y un tiempo de rotación de 270 milisegundos. La corriente de tubo utilizada era 320-530 miliamperios y el voltaje de 100 kV. Se utilizó una dosis de contraste de 0,7 ml/kg iobitridol (*Xenetix 350 mg/mL, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Francia*) seguido de la infusión de 40 mL de solución salina, ambos infundidos entre 5-6 mL/s a través de un catéter venoso central de doble luz ubicado en una vena femoral común. Posteriormente se reconstruían 4 volúmenes diastólicos (al 70%, 80%, 90% y 99% de intervalo R-R) con el kernel FC03 y todos ellos eran analizados por el mismo doctorando.

Se realizó una CTC para cada grado de estenosis realizada (basal, 50, 70 y 90%). El intervalo de tiempo entre la estenosis coronaria inducida por inflado de balón y el inicio de la CTC era idealmente inferior a los 2 minutos. Después de cada adquisición de CTC, se realizaba un receso de aproximadamente 15 minutos para permitir la eliminación parcial del contraste iodado administrado.

4.2.5.- Técnica eutanásica e indicaciones para la finalización de la experimentación animal

El procedimiento finalizaba precozmente cuando se objetivaban signos hemodinámicos de sufrimiento animal como inestabilidad hemodinámica, tumoración indurada de gran tamaño en la zona de punción femoral o tormenta arrítmica secundaria a la inducción de isquemia miocárdica. Si no aparecía ninguna complicación durante el protocolo de experimentación, finalmente se sacrificaba al animal de una manera controlada mediante infusión endovenosa de pentobarbital sódico con una dosis de 50 mg/kg.

El protocolo de experimentación queda resumido en la siguiente figura:

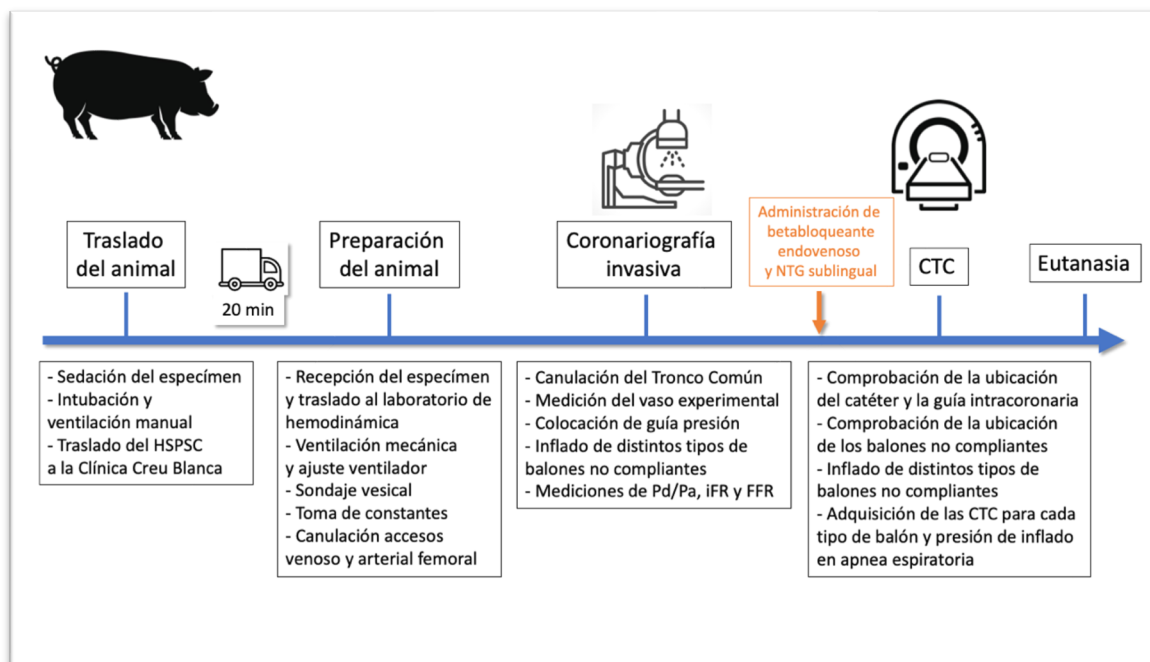


Figura 9.- Protocolo de experimentación en el modelo porcino con estenosis coronarias progresivas.

4.3.- Metodología estadística

El análisis descriptivo de las características de los participantes incluidos se resumió con la media \pm desviación estándar o mediana \pm rango intercuartílico según su distribución (normal o no) si se trataba de variables continuas y con frecuencias (porcentajes) si se trataba de variables categóricas. La normalidad de la distribución de datos se evaluó utilizando una prueba de Shapiro-Wilk. Las variables masa miocárdica indexada y carga aterosclerótica calcificada fueron divididas en cuartiles y comparados los tres menores (Q1-Q3) con el cuartil superior (Q4). Asimismo, el área luminal mínima también fue dividida en cuartiles y comparados el menor (Q1) con los tres superiores (Q2-Q4). Como variables de FFR-TC se calcularon la FFR-CT medida a 2 y a 4 cm distal a la lesión interrogada, así como la más distal y técnicamente posible (FFR-TC 2cm, FFR-TC 4cm y FFR-TCd, respectivamente).

Para el análisis cuantitativo bivariado se utilizó una prueba de T-Student para datos apareados, regresión lineal o análisis de varianza (ANOVA) según lo requerido y para el análisis de variables dicotómicas una prueba chi-cuadrado de Pearson, prueba exacta de Fischer o la regresión logística.

La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron calculados en cada variable de FFR-TC para determinar su precisión diagnóstica comparado con la FFR invasiva (método de referencia) según su curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) (129). Se llevó a cabo una estimación de la AUC de la curva ROC para evaluar la capacidad discriminante de las variables de FFR-TC y sus valores se reportan con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. También se realizó dicho análisis en pacientes hipertensos, diabéticos y en pacientes sin esos FRCV, así como en pacientes con distintos grados de masa miocárdica indexada. La comparación de las distintas curvas ROC se realizó mediante el test de *DeLong et al.* (130) con un posterior ajuste de Bonferroni para comparaciones apareadas. Se determinó el mejor punto de corte de FFR-TC mediante el índice de Youden y la proporción de pacientes correctamente clasificados para cada valor de FFR-TC.

Para analizar la correlación entre FFR-TC y FFR invasiva como variables continuas, así como la variabilidad de FFR-TC entre dos revisores distintos, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de concordancia de Lin con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Asimismo, se utilizaron los diagramas de Bland-Altman para mostrar gráficamente la correlación de las distintas variables de FFR y medir las diferencias entre las mismas.

Para el análisis de correlación de FFR-TC y FFR invasiva dicotomizadas, se utilizó el índice Kappa con un intervalo de confianza de 95% y una precisión de 0,05. Para este índice, se consideraron los siguientes valores como indicadores de concordancia diagnóstica: pobre (0 - 0,20), regular (0,21 - 0,40), moderado (0,41 - 0,60), bueno (0,61 - 0,80) y muy bueno (0,81 - 1,00). Se asumió una distribución de probabilidad binomial para las variables de FFR dicotomizadas.

Se consideró estadísticamente significativo a un valor de p en un contraste bilateral $<0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA, versión 14.1 (*StataCorp TX, EE. UU.*)

5.- RESULTADOS

5.1.- Cohorte global reclutada

Para este trabajo se reclutaron pacientes con cardiopatía isquémica previa o con sospecha de EAC sintomática en los que su cardiólogo de referencia les hubiera solicitado previamente una CI por indicación clínica. Entre 2017-2020 se reclutaron un total de 57 pacientes procedentes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, así como del Hospital Germans Trias i Pujol (ver figura 10). De ellos, 10 fueron excluidos por ausencia de EAC significativa ($\geq 50\%$ por QCA) en ningún vaso coronario epicárdico, negativa en firmar el consentimiento informado o imposibilidad para realizar el estudio de la FFR invasiva. Los 47 pacientes restantes sumaban un total de 137 vasos analizables. Un 4% de los vasos (6/137) fueron rechazados del análisis por presentar una oclusión total crónica (QCA=100%) y otro 6% (8/137) por mala calidad de imagen en la CTC. Finalmente, se analizaron un total de 123 vasos por FFR-TC y FFR invasiva.

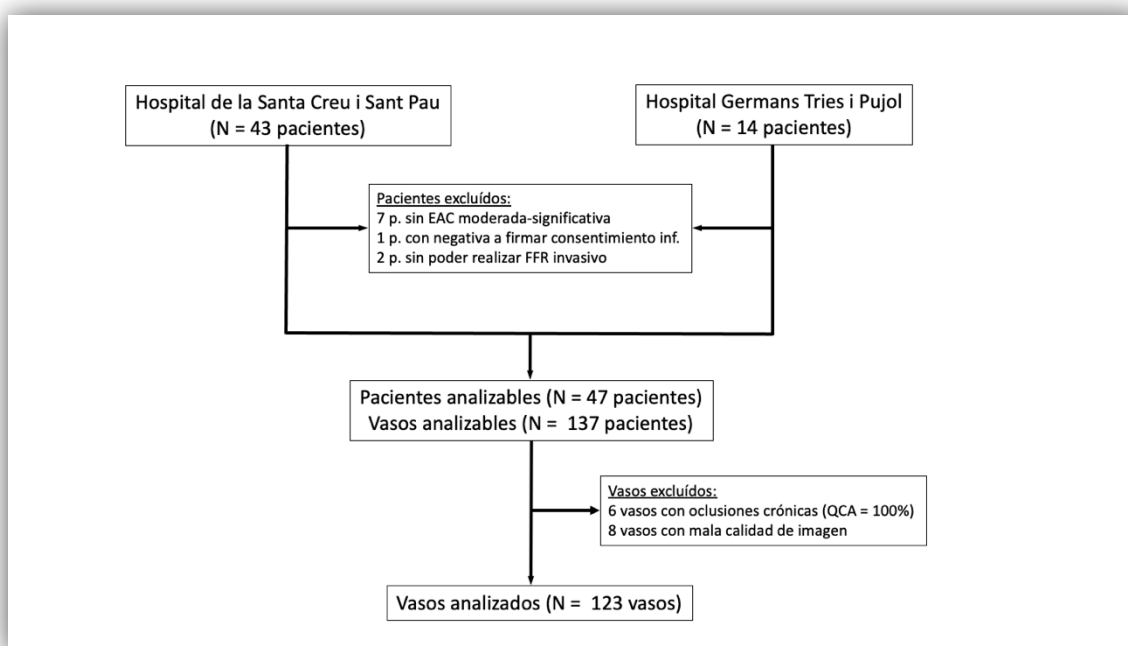


Figura 10.- Diagrama de inclusión y estudio de los pacientes incluidos en el estudio

La edad media de los pacientes fue de 66 ± 10 años, con un 88% de hombres. El tiempo medio transcurrido entre la CTC y la CI con FFR fue de 31 ± 20 días. El 40% (19/47) de los pacientes tenía antecedentes de cardiopatía isquémica previa y sólo un 2% insuficiencia renal crónica. Todos los pacientes presentaban en la CI alguna lesión coronaria que ocasionaba una estenosis moderada o significativa (QCA entre 50-99%) en algún vaso epicárdico, sumando un total de 74 vasos con lesiones moderadas-significativas (56% de la muestra de vasos analizables, 74/131).

En la misma CI diagnóstica, se realizó angioplastia con stent en el 64% de los pacientes incluidos (30/47) y el 51% de los vasos con estenosis moderadas/significativas (38/74).

La tabla 5 muestra el resto de características basales de la población estudiada.

Variables demográficas	
Hipertensión	63% (29/47)
Diabetes Mellitus	37% (17/47)
Dislipemia	76% (35/46)
Tabaquismo activo	30% (14/47)
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 3,3
Variables analíticas	
Creatinina (mg/dl)	0,89 ± 0,16
Colesterol total (mg/dl)	182 ± 50
LDL colesterol (mg/dl)	109 ± 45
HDL colesterol (mg/dl)	50 ± 14
Triglicéridos (mg/dl)	119 ± 47
Glicemia (mg/ml)	112 ± 23
Variables radiológicas	
Dosis de betabloqueante (mg)	7,9 ± 6
Frecuencia cardíaca (lpm)	56 ± 6
Presión arterial sistólica (mmHg)	128 ± 9
Presión arterial diastólica (mmHg)	73 ± 7
Administración de nitratos sublinguales	96% (45/47)
Volumen de contraste yodado (ml)	78 ± 6
Masa miocárdica indexada por SC en la CTC (gr/m ²)	58 ± 15
Adquisición prospectiva de CTC (70-99% del R-R)	79% (37/47)
Quilovoltaje pico medio (kVp)	110 ± 5,6
Radiación CTC administrada (mSv)	4,1 ± 1,4
N. vasos con lesiones mínimas por QCA	21% (27/131)
N. vasos con lesiones ligeras por QCA	18% (24/131)
N. vasos con lesiones moderadas por QCA	27% (36/131)
N. vasos con lesiones significativas por QCA	29% (38/131)
N. vasos con lesiones oclusivas por QCA	5% (6/131)
Núm. de vasos con FFR-TC ≤ 0,80	39% (48/123)
Núm. de vasos con FFR-TC > 0,80	61% (75/123)
Núm. de vasos con FFR ≤ 0,80	38% (50/131)
Núm. de vasos con FFR > 0,80	62% (81/131)

Tabla 5.- Análisis descriptivo de la muestra de pacientes y vasos coronarios epicárdicos estudiada con CTC y CI - FFR invasiva. IMC: Índice de masa corporal, SC: Superficie corporal, R-R: *ciclo cardíaco completo, de onda R a onda R del electrocardiograma.*

El 79% de los exámenes de CTC fueron adquiridos mediante técnica prospectiva sincronizada con el electrocardiograma y con un quilovoltaje pico (kVp) medio de 110 ± 5,6. En el 21%

restante de pacientes, los estudios fueron adquiridos mediante técnica retrospectiva sincronizada con el electrocardiograma y con modulación de la dosis (siendo el kVp máximo en el 70-99% del ciclo cardíaco y mínimo en el resto de ciclo).

La frecuencia cardíaca media fue de 56 ± 6 lpm y a prácticamente todos los pacientes se les administraron betabloqueantes intravenosos y nitratos sublinguales (en aerosol) inmediatamente antes de la adquisición de la CTC. La dosis media de radiación administrada fue de $4,1 \pm 1,4$ mSv y el tiempo medio por paciente de segmentación y computación de la FFR-TC fue de $26,4 \pm 9,2$ min.

De los 131 vasos analizables, un 40% eran arterias coronarias derechas, un 34% arterias circunflejas y un 26% arterias descendentes anteriores. Un 44% de las lesiones se hallaban en segmentos proximales mientras que el resto (56%) eran lesiones afectando segmentos medio-distales.

5.2.- Rendimiento diagnóstico de la CTC comparado con la CI

La prevalencia de enfermedad arterial coronaria con estenosis al menos moderada en la CI (QCA $\geq 50\%$) fue del 100% de los pacientes (47/47) y en el 61% de los vasos analizables (80/131).

La capacidad diagnóstica de la CTC en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar lesiones con QCA $\geq 50\%$ en la CI fue del 94%, 80%, 89% y 86% respectivamente y para la detección de estenosis con QCA $\geq 70\%$ estas fueron del 83%, 80%, 88% y 80%.

5.3.- Rendimiento diagnóstico de la CI comparado con la FFR invasiva

La precisión diagnóstica de las lesiones con QCA $\geq 50\%$ en la CI para identificar aquellos vasos con FFR $\leq 0,80$ en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fue del 100%, 68%, 68% y 100% respectivamente y en las lesiones con QCA $\geq 70\%$ fue del 70%, 93%, 88% y 82% respectivamente.

Los vasos con FFR invasiva patológica tenían, en el estudio de CTC, mayor carga de placa (57 vs 51%; $p < 0,01$) y menor área luminal mínima ($1,5$ vs $4,8$ mm²; $p < 0,01$). Asimismo, la longitud de la afectación aterosclerótica tendía a ser más larga (76 vs 56 mm) si bien no alcanzó la significación estadística ($p = 0,13$). El volumen de placa aterosclerótica, índice de remodelado, el porcentaje de carga calcificada o placa fibrosa no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,20$ para todas las comparaciones).

5.4.- Distribución de valores de FFR en ambas técnicas de imagen y correlación de la FFR invasiva con la FFR-TC

La distribución de valores de FFR invasiva y FFR-TC de la cohorte estudiada se muestra en la figura 11.

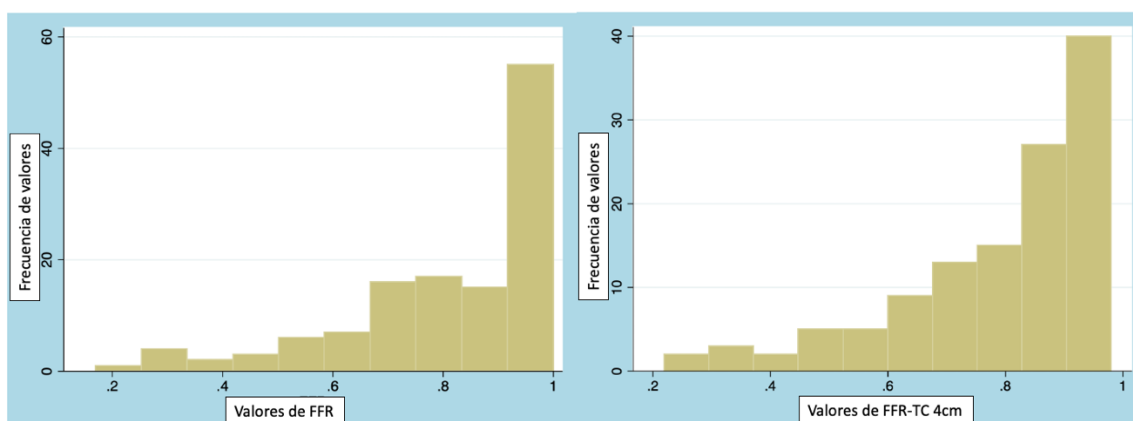


Figura 11.- Histograma de barras con la frecuencia de valores y su distribución de la FFR invasiva y la FFR-TC medida a 4 cm de las lesiones interrogadas.

Los valores de la FFR invasiva fueron sucesivamente menores a medida que el grado de estenosis era más importante. Su media y desviación estándar en lesiones mínimas fue de $0,97 \pm 0,02$, en las ligeras de $0,94 \pm 0,05$, en las moderadas de $0,81 \pm 0,12$ y en las significativas de $0,62 \pm 0,19$ (ver figura 12).

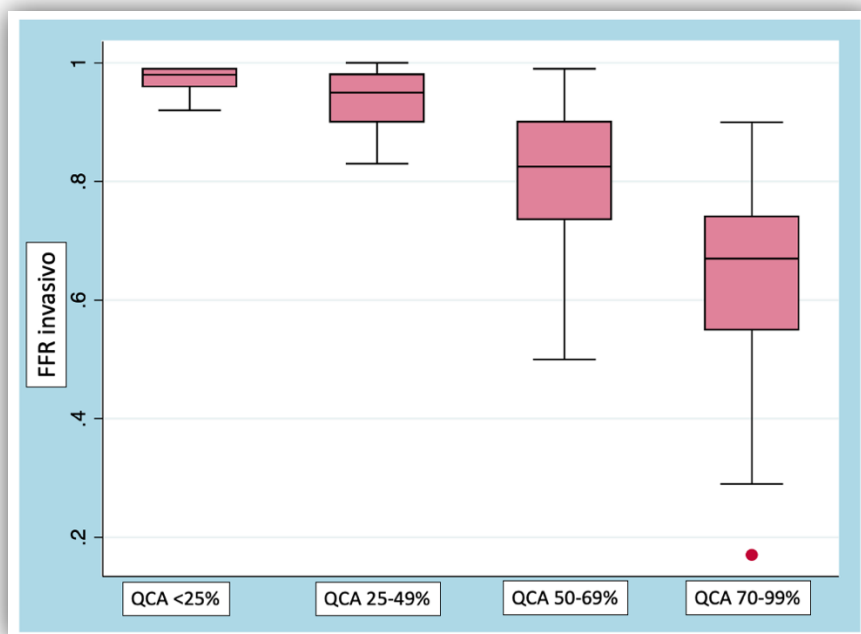


Figura 12.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR según el grado de estenosis luminal medido por QCA en la CI.

De los vasos con estenosis significativas (QCA \geq 70%; 38/131), el 81% (31/38) presentaron un FFR invasivo patológico (\leq 0,80) y en aquellos vasos con lesiones moderadas (QCA del 50-69%; 36/131) un 30% (11/36). Ningún vaso con lesiones mínimas o ligeras (QCA \leq 50%) obtuvo valores de FFR patológicos.

Del mismo modo que sucedió con la FFR invasiva, la media y desviación estándar de valores de FFR-TC medidos a 2 cm de la lesión interrogada (FFR-TC 2cm) fue progresivamente menor a medida que el grado de estenosis luminal era más importante. En lesiones mínimas fue de $0,96 \pm 0,02$, en las ligeras de $0,91 \pm 0,06$, en las moderadas de $0,87 \pm 0,1$ y en las significativas de $0,67 \pm 0,18$.

La media y desviación estándar de los valores de FFR-TC medidos a 4 cm de la lesión interrogada (FFR-TC 4cm) también fue progresivamente menor, siendo en lesiones mínimas fue de $0,93 \pm 0,04$, en las ligeras de $0,88 \pm 0,07$, en las moderadas de $0,81 \pm 0,11$ y en las significativas de $0,60 \pm 0,18$.

Finalmente, la media y desviación estándar de valores de FFR-TC medidos lo más distal posible de la lesión interrogada (FFR-TC distal) en lesiones mínimas fue de $0,88 \pm 0,05$, en ligeras de $0,82 \pm 0,09$, en moderadas de $0,75 \pm 0,14$ y en significativas de $0,53 \pm 0,17$ (figura 13).

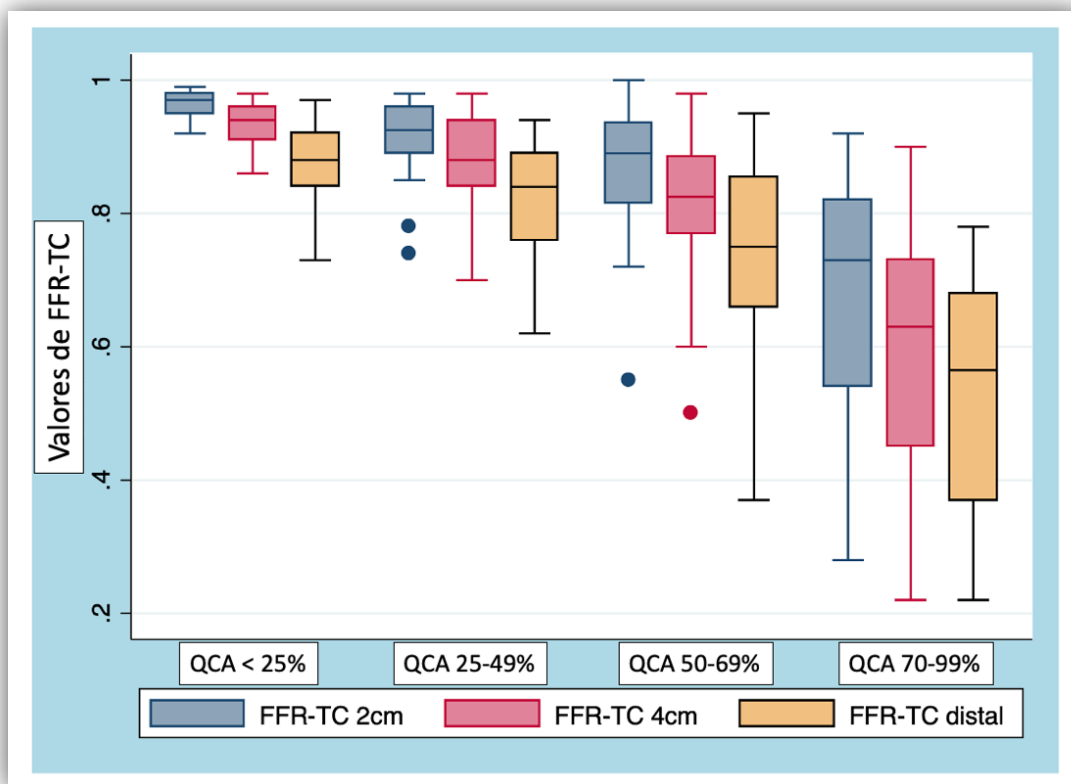


Figura 13.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR-TC a 2, 4cm y lo más distal posible según el grado de estenosis luminal medido por QCA en la CI.

Las medias de valores de FFR-TC medidos a 2cm, 4cm y distal fueron estadísticamente inferiores en los vasos con FFR invasiva patológica ($\leq 0,80$) comparado con los vasos con FFR no patológico ($>0,80$) ($0,93 \pm 0,07$ vs $0,71 \pm 0,18$; $0,89 \pm 0,08$ vs $0,63 \pm 0,17$ y $0,84 \pm 0,10$ vs $0,56 \pm 0,17$ respectivamente; $p < 0,001$ para todas las comparaciones).

La tabla 6 muestra la correlación entre los valores cuantitativos de FFR y FFR-TC, incluyendo los coeficientes de correlación de Pearson y los coeficientes de concordancia de Lin, así como sus intervalos de confianza y significación estadística.

	Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de concordancia de Lin (IC 95%)	Valor de p
FFR-TC 2cm vs FFR invasivo	0,71	0,69 (0,60-0,79)	$p < 0,001$
FFR-TC 4cm vs FFR invasivo	0,76	0,75 (0,67-0,83)	$p < 0,001$
FFR-TC distal vs FFR invasivo	0,78	0,70 (0,62-0,79)	$p < 0,001$

Tabla 6.- Análisis de correlación y concordancia de las distintas mediciones de FFR-TC y FFR invasivas.

Asimismo, la figura 14 muestra las correlaciones lineales entre FFR y FFR-TC medidos a 2cm, 4cm y lo más distal posible de la arteria coronaria, junto con sus respectivos intervalos de confianza y la distribución de los valores de FFR-TC respecto a la FFR invasiva.

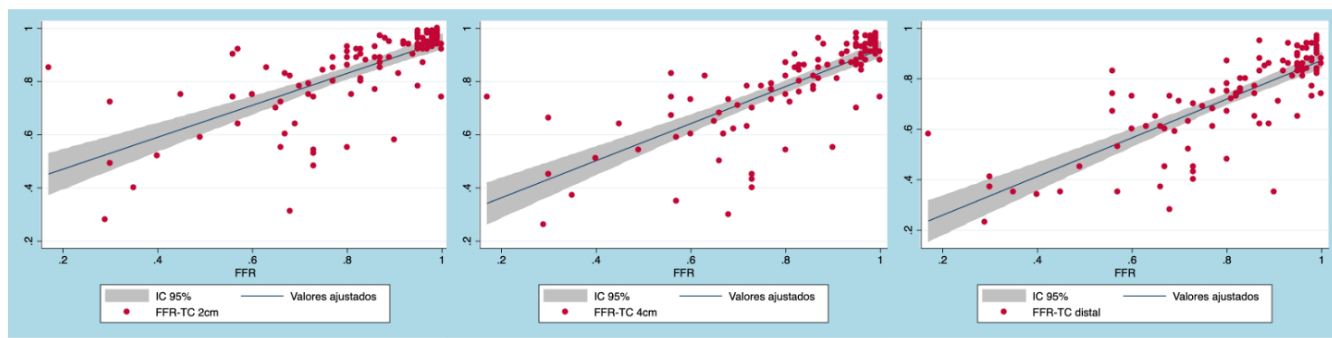


Figura 14.- Estudios de correlación lineal de las distintas estimaciones de la FFR-TC (eje ordenadas o eje Y) comparado con la FFR invasiva (eje coordenadas o eje X).

La mayor correlación y concordancia entre las mediciones de FFR invasiva y FFR-TC se obtuvo midiendo el FFR-TC a 4cm de las lesiones interrogadas tal y como muestra la tabla 6. El análisis de las distintas curvas ROC mostró las distintas precisiones diagnósticas de la FFR-TC medida a 2 cm, 4cm y lo más distal posible comparado con la FFR invasiva (0,93, 0,95 y 0,93 respectivamente; $p=0,08$ para su comparación) confirmando que la FFR-TC 4cm mostraba la mayor precisión diagnóstica de todas ellas.

Tras analizar las distintas curvas ROC de valores de FFR-TC se obtuvieron los puntos de corte óptimos para la predicción de un resultado de FFR invasiva $\leq 0,80$:

-Para la FFR-TC medida a 2 cm, un valor de $\leq 0,86$ ofreció una sensibilidad del 88% y una especificidad del 85% clasificando correctamente al 86% de los vasos analizados.

-Para la FFR-TC medida a 4cm, un valor de $\leq 0,80$ ofreció una sensibilidad del 91% y una especificidad del 88% clasificando correctamente al 90% de los vasos analizados.

-Para la FFR-TC medida lo más distal posible, un valor de $\leq 0,71$ ofreció una sensibilidad del 92% y una especificidad del 78% clasificando correctamente al 87% de los vasos analizados.

Al dicotomizar la variable FFR-TC 4cm, se objetivó una buena correlación entre ambas mediciones de FFR obteniendo un índice kappa de 0,73 (IC 95% de 0,60 – 0,86; $p < 0,01$). El acuerdo global se observó en el 87% (IC 95% de 79,2% – 92,3%) de las mediciones, en concreto en un 83% (IC 95% de 75% – 90%) de las mismas con $FFR \leq 0,80$ y en el 89% (IC 95% de 83% – 93%) de las mediciones de $FFR > 0,8$.

La diferencia media entre las mediciones de FFR-TC a 4cm y FFR invasiva fue de -0,025 (IC 95% - 0,27 – 0,21) tal y como muestra la siguiente gráfica de Bland-Altman (figura 15).

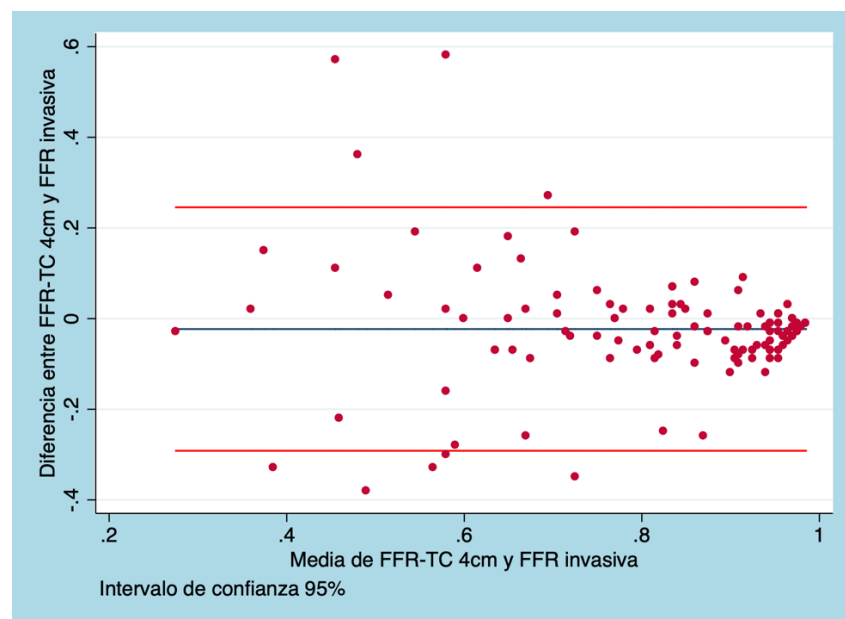


Figura 15.- Gráfica de Bland-Altman con las diferencias de medición entre la FFR-TC a 4 cm y FFR invasiva.

Bajo el punto de vista de este doctorando, la FFR-TC medida a 4cm de distancia de la lesión es la que presenta mayor correlación, concordancia y precisión diagnóstica, y por ello se recomienda su uso en los estudios de CTC para evaluar la repercusión funcional de una lesión aterosclerótica. Además, esta medición comparte el mismo punto de corte que la FFR invasiva (0,8), lo que facilita su comparación y hace que sea más similar a la FFR invasiva.

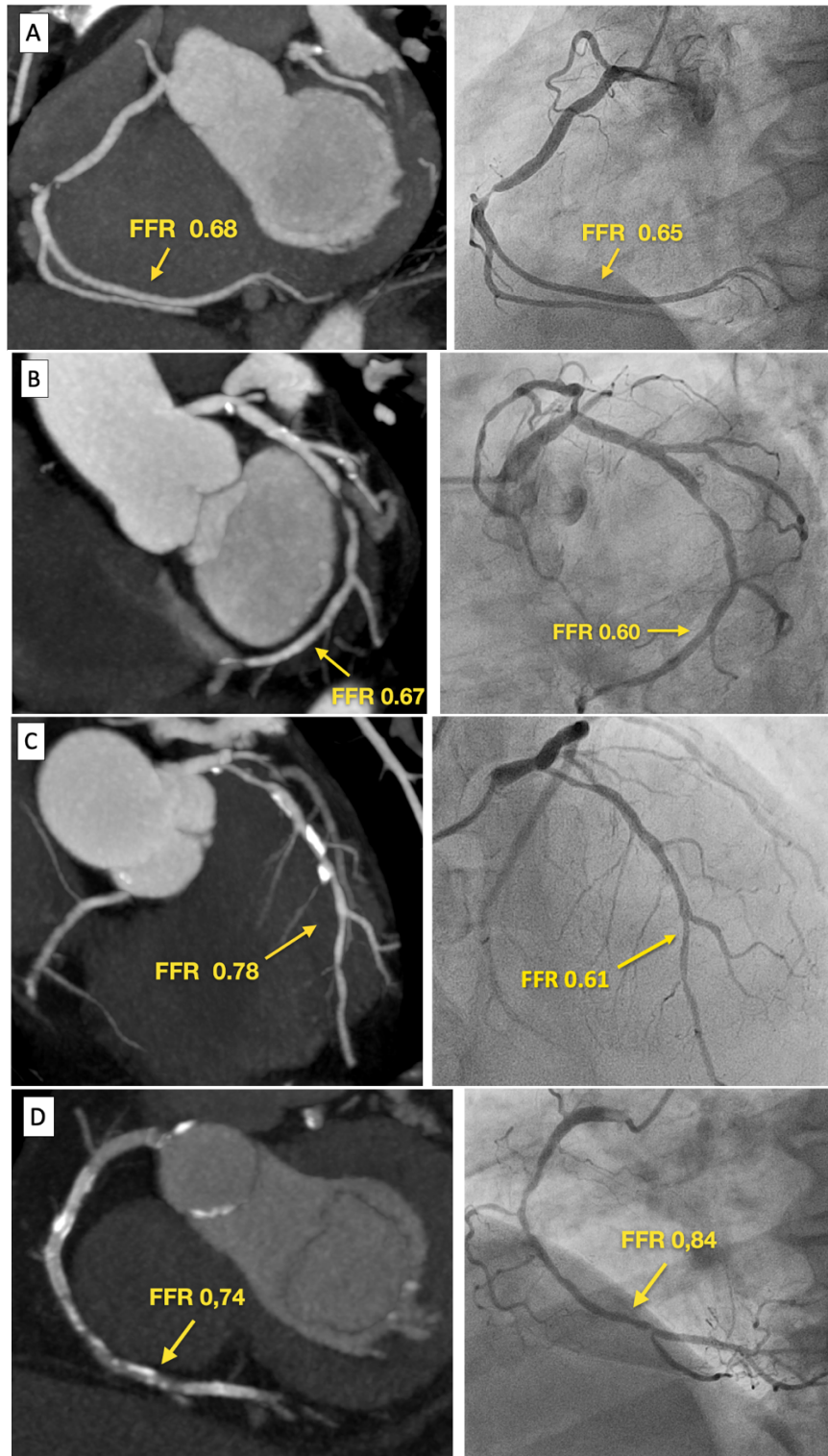


Figura 16.- Serie de casos comparativos de FFR-TC 4cm y FFR invasiva. A y B) Arteria coronaria derecha dominante (A) y Arteria Circunfleja dominante (B) con lesiones focales concéntricas y estenosis críticas (QCA del 90% respectivamente). C) Arteria coronaria Descendente Anterior con moderada ateromatosis fibro-calcificada y estenosis moderada en su tercio proximal con QCA del 60-70%. D) Arteria coronaria derecha dominante con extensa ateromatosis fibro-calcificada y estenosis moderada del 50% en su tercio medio. En este último caso se observa una disparidad de resultados entre FFR-TC 4cm y FFR invasiva.

5.5.- Rendimiento diagnóstico de la FFR-TC 4cm y la CTC comparado con la FFR invasiva

Posteriormente se comparó la precisión diagnóstica de la FFR-TC medida a 4 cm con el grado de estenosis coronaria medido por QCA en los estudios de CTC (QCT) para predecir una FFR invasiva $\leq 0,80$. Como era esperable, el AUC del QCT fue menor (0,916; IC 95% 0,87 – 0,96) que el observado para la FFR-TC medida a 4 cm (0,954; IC 95% 0,92 – 0,99) si bien esta comparación sólo mostró una tendencia a la significación estadística ($p=0,11$) (ver figura 17).

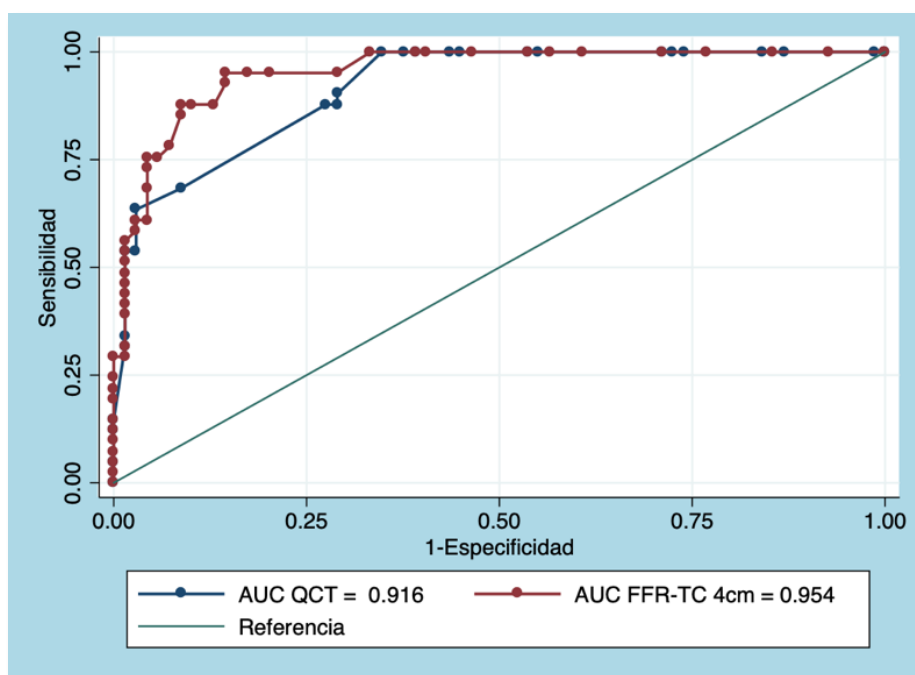


Figura 17.- Comparativa de curvas ROC entre el QCA medido por CTC (QCT) y la FFR-TC medida a 4 cm comparado con el FFR como “método oro”.

La capacidad diagnóstica de las lesiones con $QCT \geq 70\%$ en la CTC para identificar aquellos vasos con $FFR \leq 0,80$ en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fue del 88%, 82%, 70% y 93% respectivamente. Y la capacidad diagnóstica de las lesiones con $FFR-TC\ 4cm \leq 0,80$ fue del 85%, 88%, 81% y 90% respectivamente. Este hecho confirma, tal y como se ha comentado previamente sobre los estudios publicados con FFR-TC “on-cloud”, que la FFR-TC “on-site” mejora principalmente la especificidad (de 82 a 88%) y el valor predictivo positivo (de 70 a 81%) para predecir una FFR invasiva patológica comparado con la información anatómica proporcionada por la CTC.

La FFR-TC 4cm redujo el número de falsos negativos en la CTC (QCT $\geq 70\%$) comparado con FFR invasiva mediante la reclasificación como verdaderos positivos del 60% de ellos (9/16), sobretodo a expensas de vasos con lesiones moderadas (QCA 50-69%) y FFR patológico.

Para acabar, tal y como comentábamos al principio de este capítulo, el 51% de los vasos estudiados con estenosis moderadas/significativas (38/74) fueron revascularizados percutáneamente con stent en la misma CI. En cuanto a la probabilidad de revascularización percutánea, aquellos con un QCT $\geq 70\%$ presentaron una *odds ratio* de 13,41 (IC 95% 5,34 – 33,64; $p < 0,01$) y aquellos vasos con FFR-TC 4cm $\leq 0,80$ de 58,24 (IC 95% 12,64 – 268,24; $p < 0,01$).

5.6.- Correlación de la FFR-TC 4cm y FFR invasiva en pacientes con distintos grados de calcificación arterial coronaria y la afectación en su precisión diagnóstica.

Los vasos coronarios epicárdicos con una menor calcificación arterial (Q1-Q3 y $\leq 46,5\%$ del total de carga aterosclerótica) presentaron una buena correlación de valores de FFR-TC y FFR invasiva con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,83 y un coeficiente de concordancia de Lin de 0,80 (IC 95% 0,70 – 0,90; $p < 0,01$). La diferencia media observada entre valores de FFR fue de -0,05 (IC 95% -0,25 – 0,15).

En los vasos con mayor calcificación arterial coronaria (Q4; $>46,5\%$ del total de carga aterosclerótica) presentaron una peor correlación de valores de FFR-TC y FFR invasiva con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,74 y un coeficiente de concordancia de Lin de 0,73 (IC 95% 0,52 – 0,97; $p < 0,01$). La diferencia media entre los valores de FFR fue -0,04 (IC 95% -0,29 – 0,26) si bien con unos límites de acuerdo más amplios. Asimismo, en los vasos con menor calcificación arterial coronaria la FFR-TC 4cm presentó un mejor rendimiento diagnóstico con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 89, 94, 89 y 94% respectivamente comparado con el 90, 80, 80 y 90% en los vasos con mayor calcificación arterial. El AUC de la FFR-TC en vasos con menor calcificación también fue mayor (0,97; IC 95% 0,94 – 0,99) a la observada en aquellos más calcificados (0,88; IC 95% 0,77 – 0,99) si bien esta comparación no mostró una significación estadística ($p=0,40$) (ver figura 18). Aunque en vasos con mayor grado de calcificación arterial la FFR-TC 4cm experimentó un empeoramiento en el rendimiento diagnóstico, este fue superior al observado en la CTC en el mismo subgrupo de vasos (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 78, 75, 69 y 82% respectivamente). En este subgrupo de vasos severamente calcificados, la FFR-TC también mejoró la especificidad (de 75 a 80%) y el valor predictivo positivo (de 69 a 80%) para predecir una FFR invasiva $\leq 0,80$ comparado con la información proporcionada por la CTC aislada.

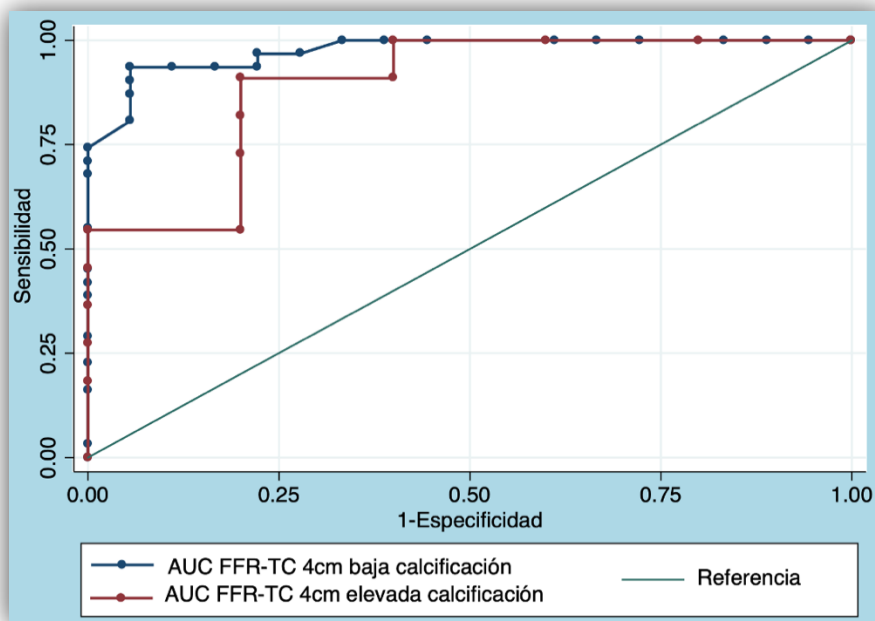


Figura 18.- Comparativa de curvas ROC de FFR-TC en pacientes con importante carga aterosclerótica calcificada (Q4, línea roja) y pacientes con baja carga aterosclerótica calcificada (Q1-Q3; línea azul) con la FFR como método de referencia.

5.7.- Precisión diagnóstica de la FFR-TC medida a 4 cm comparada con FFR invasiva en pacientes con potencial disfunción microvascular.

En pacientes hipertensos, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la FFR-TC 4cm para predecir una FFR patológica fue del 83, 88, 86 y 86% respectivamente comparado con el 88, 88, 76 y 95% en los pacientes no hipertensos. El AUC de la FFR-TC en paciente hipertensos fue parecida (0,94; IC 95% 0,89 – 1,00) a la observada en pacientes no hipertensos (0,95; IC 95% 0,90 – 0,99) sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa (p=0,69).

En pacientes diabéticos, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la FFR-TC 4cm fue del 84, 89, 81 y 91% respectivamente comparado con el 88, 87,82 y 91% en los pacientes no diabéticos. El AUC de la FFR-TC en paciente diabéticos también fue parecida (0,94; IC 95% 0,88 – 0,99) a la observada en pacientes no diabéticos (0,95; IC 95% 0,91 – 0,99) sin tampoco mostrar una diferencia estadísticamente significativa (p=0,68).

En pacientes con menor grado de HVI (masa miocárdica indexada $\leq 67,36 \text{ gr/m}^2$), la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 86, 90, 84 y 92% respectivamente comparado con el 82, 79, 75 y 85% en los pacientes con mayor HVI (masa miocárdica indexada $> 67,36 \text{ gr/m}^2$). El AUC de la FFR-TC en paciente con menor HVI también fue parecida (0,96; IC 95% 0,92

– 0,99) a la observada en pacientes con mayor grado de HVI (0,92; IC 95% 0,81 – 0,99) si bien esta comparación sólo mostró una tendencia a la significación estadística ($p=0,13$).

A modo de resumen, en el análisis por vasos del rendimiento diagnóstico de la FFR-TC 4cm comparado con la FFR invasiva no hubo diferencias significativas entre pacientes hipertensos, diabéticos y controles (no hipertensos ni diabéticos). Solamente se observó un leve descenso en el rendimiento diagnóstico de la FFR-TC (sobre todo en la especificidad y VPP) en los pacientes con mayor HVI comparado con los que tenían menor HVI si bien este hallazgo no alcanzó la significación estadística.

5.8.- Precisión diagnóstica del segundo revisor (nivel I) y variabilidad inter-observador de las mediciones de FFR-TC medidas a 4 cm en un mismo estudio de CTC.

El segundo revisor pudo recalcular la FFR-TC 4 cm en el 100% de los vasos analizables (123/123). En cuanto a la FFR-TC 4cm como variable continua, el segundo revisor obtuvo una media y desviación estándar de valores sucesivamente menor a medida que aumentaba el grado de estenosis coronaria siendo de $0,95 \pm 0,04$ en lesiones mínimas (QCA <25%), $0,87 \pm 0,1$ en las ligeras (QCA 25-49%), $0,80 \pm 0,15$ en las moderadas (QCA 50-69%) y de $0,66 \pm 0,19$ en las significativas (QCA 70-99%). Las estimaciones de valores de FFR-TC 4cm según el grado de estenosis, entre ambos revisores, no difirieron ($p>0,05$ para todas las comparativas) excepto para aquellos vasos con estenosis significativas (figura 19). En estos últimos, el primer revisor obtuvo una media de FFR-TC 4cm de $0,59 \pm 0,19$ vs $0,66 \pm 0,19$ del segundo revisor ($p=0,02$ para la comparación de datos apareados).

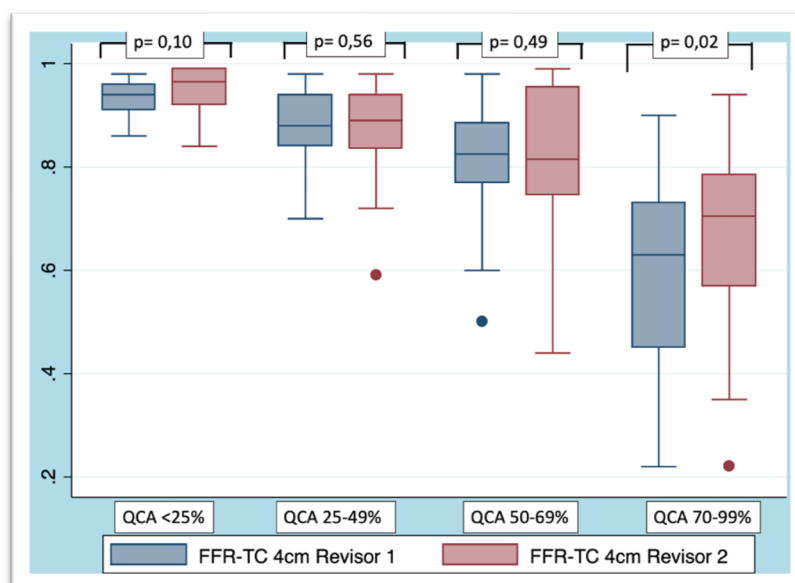


Figura 19.- Diagrama de cajas con las medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FFR-TC 4 cm medidos por ambos revisores y agrupados según el grado de estenosis coronaria.

Si bien se observaron estas diferencias en la media de valores de FFR-TC 4cm en lesiones significativas y entre ambos revisores, esto no implicó una diferencia significativa en el rendimiento diagnóstico de dicha variable comparado con la FFR invasiva en forma de más resultados falsos positivos o negativos (tabla 7).

	REVISOR 1 (NIVEL III)	REVISOR 2 (NIVEL I)
VASOS INCLUIDOS	123	123
VERDADEROS POSITIVOS	41	39
VERDADEROS NEGATIVOS	65	64
FALSOS POSITIVOS	<u>10</u>	<u>11</u>
FALSOS NEGATIVOS	<u>7</u>	<u>9</u>
SENSIBILIDAD (%)	85	81
ESPECIFICIDAD (%)	88	85
VPP (%)	81	78
VPN (%)	90	88
PRECISIÓN DIAGNÓSTICA (%)	86,2	83,7
ÁREA BAJO CURVA ROC (IC 95%)	0,95 (0,91-0,98)	0,92 (0,87-0,96)

Tabla 7.- Rendimiento diagnóstico a nivel de vaso coronario de la FFR-TC 4cm entre los dos revisores con niveles formativos en CTC distintos.

Al dicotomizar la variable FFR-TC 4 cm, se objetivó una buena correlación entre los dos revisores obteniendo un índice kappa de 0,72 (IC 95% de 0,58 – 0,86; $p < 0,01$). El acuerdo global entre ambos revisores se observó en el 85% (IC 95% de 79,2% – 92,3%) de las mediciones, en

concreto en un 83% (IC 95% de 72,6% – 89,6%) de las mismas con FFR-TC \leq 0,80 y en el 89% (IC 95% de 83,2% – 93,9%) de las mediciones de FFR-TC $>$ 0,8.

El coeficiente de regresión de Pearson fue de 0,81 y el de concordancia de Lin de 0,81 (IC 95% de 0,74 – 0,88; $p < 0,01$) con una diferencia media en las mediciones de FFR-TC de ambos revisores de -0,02 (IC 95% de -0,24 – 0,20) (ver figura 20).

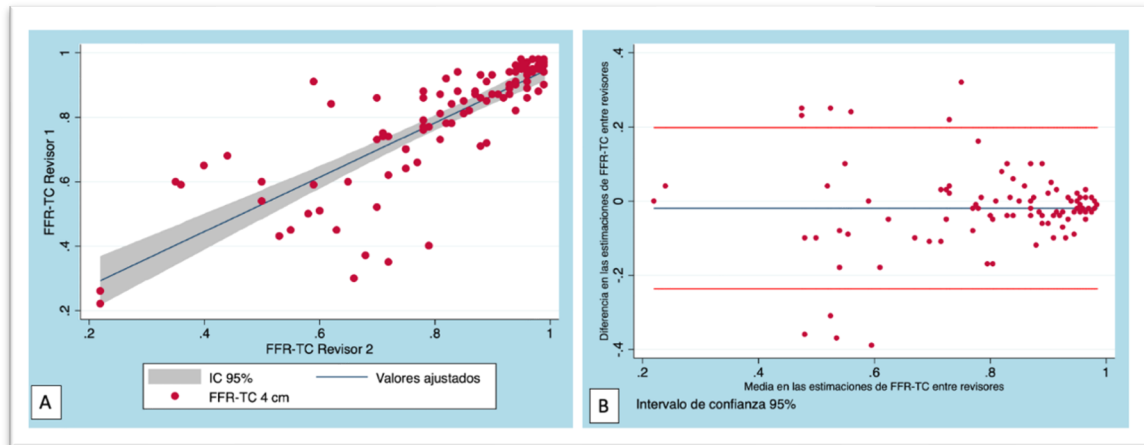


Figura 20.- A) Recta de regresión entre mediciones realizadas por ambos revisores y su intervalo de confianza. B) Gráfica de Bland-Altman entre las mediciones de FFR-TC realizadas por ambos revisores.

La tabla 8 resume las diferencias medias en los valores de FFR-TC 4cm entre ambos revisores y sus los coeficientes de concordancia de Lin en distintos escenarios anatómicos de la CTC.

Variabes	Diferencia media de FFR-TC 4cm entre revisores (IC 95%)	Coef. de concordancia de Lin	Valor de p
Arteria Descendente Anterior	0,01 (-0,25 - 0,26)	0,79	<0,01
Arteria Circunfleja	-0,03 (-0,23 - 0,18)	0,76	<0,01
Arteria Coronaria Derecha	-0,04 (-0,21 - 0,12)	0,81	<0,01
Segmentos coronarios proximales	-0,03 (-0,20 - 0,15)	0,87	<0,01
Segmentos coronarios medio-distales	-0,01 (-0,27 - 0,26)	0,73	<0,01
Área luminal mínima (Q1)	-0,09 (-0,48 - 0,30)	0,37	<0,01
Área luminal mínima (Q2-Q4)	-0,03 (-0,16 - 0,16)	0,78	<0,01
Volumen de placa (Q1-Q3)	-0,03 (-0,27 - 0,21)	0,74	<0,01
Volumen de placa (Q4)	-0,02 (-0,30 - 0,27)	0,71	<0,01
Carga de placa calcificada (Q1-Q3)	-0,02 (-0,27 - 0,24)	0,74	<0,01
Carga de placa calcificada (Q4)	-0,05 (-0,29 - 0,20)	0,69	<0,01

Tabla 8.- Análisis de las diferencias medias en las estimaciones de FFR-TC por dos revisores independientes y en distintas situaciones anatómicas. Q1: Primer cuartil, Q2: Segundo cuartil, Q3: Tercer cuartil, Q4: Cuarto cuartil.

En ella se observa una buena concordancia de los valores de FFR-TC 4cm entre los dos revisores siendo parecida en los tres vasos coronarios epicárdicos y ligeramente peor en segmentos medio-distales. Dicho hallazgo probablemente se justifique por una menor área luminal mínima de las lesiones en segmentos medio-distales comparado con las lesiones en segmentos proximales (2,92 vs 4,4 mm²; p=0,03). Los vasos con aterosclerosis severamente calcificada también generaron menor grado de acuerdo entre los revisores que aquellos menos calcificados. El hallazgo más relevante de la tabla 8 es que aquellos vasos con lesiones ateroscleróticas muy estenóticas (áreas lumenales mínimas en el cuartil inferior; $\leq 1,35$ mm²) fueron los que ocasionaron mayor desacuerdo entre los revisores, probablemente debido a una discrepancia en el proceso de segmentación coronaria y teniendo en cuenta la resolución espacial limitada de la mayoría de escáneres actuales.

5.9.- Desarrollo de un modelo porcino para análisis funcional de distintos grados de estenosis coronarias y análisis de correlación entre la FFR-TC y la FFR invasiva.

Para el estudio experimental de correlación entre la FFR-TC y la FFR invasiva se siguió la metodología previamente expuesta y se realizó una CI y una CTC a 3 hembras con un peso medio de $56,16 \pm 4,5$ kg (ver ejemplo figura 21). Un espécimen sufrió un neumotórax a tensión que obligó a una toracocentesis urgente para su estabilización hemodinámica y otro presentó una taquicardia supraventricular durante la canulación del tronco común que se resolvió tras administración de un bolo puntual de amiodarona intravenosa. En todos los animales incluidos se descartó la presencia de aterosclerosis coronaria basal durante la CI diagnóstica. Se realizaron en total 12 mediciones de FFR invasiva y 12 mediciones de iFR en la CI, así como otras 12 mediciones de FFR-TC 4 cm en los estudios de CTC.

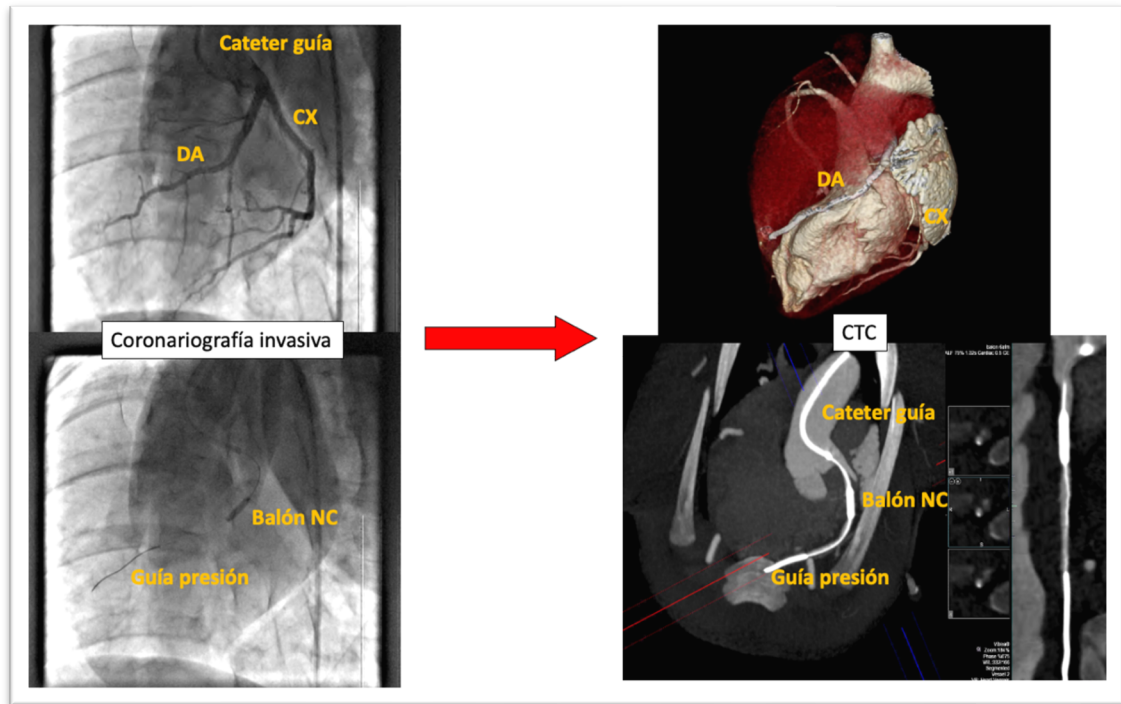


Figura 21.- Ejemplo de cateterización de la arteria descendente anterior en el modelo porcino por CI y por CTC. A través del catéter guía se avanzaba una guía de presión hasta la porción distal de la DA o de la CX. Por la misma guía se avanzaban distintos balones no compliantes hasta el segmento proximal del vaso estudiado y se realizaban los distintos inflados con las posteriores mediciones de iFR, FFR invasiva y FFR-TC 4cm.

Los datos del estado hemodinámico de los especímenes antes de la realización de la CI y la CTC se resumen en la tabla 9. En dos especímenes se llevó a cabo el protocolo de experimentación en la arteria descendente anterior y en uno de ellos, al presentar un calibre reducido de dicho vaso, en la arteria circunfleja. El diámetro luminal medio de los vasos analizados fue de $3,46 \pm 0,45$ mm. La irradiación media de los estudios de CTC fue de $3,8 \pm 1,2$ mSv y el tiempo medio de segmentación y análisis para cada estudio de FFR-TC fue $18,4 \pm 7,8$ min. El 33% de los valores de FFR invasiva fueron $\leq 0,8$ (4/12) y el 42% (5/12) de los valores de iFR $\leq 0,89$.

	Valores
Fc pre-coronariografía (lpm)	107 ± 4,6
Presión sistólica basal (mmHg)	121 ± 13
Presión diastólica basal (mmHg)	86 ± 6,6
Fc pre-CTC (lpm)	68 ± 7,6
Dosis metoprolol (mg)	15 ± 5
Uso nitroglicerina sublingual (%)	100%
Dosis de contraste iodado (mL)	34,2 ± 6
(por cada adquisición)	
Masa miocárdica (gr)	130,7 ± 14,4
Diámetro del vaso analizado (mm)	3,46 ± 0,45

Tabla 9.- Variables hemodinámicas de los especímenes antes de la realización de la CI y la CTC

Los valores de iFR fueron sucesivamente menores a medida que el grado de estenosis era más importante. Sus valores promediados en condiciones basales fueron de $0,99 \pm 0,02$, en las estenosis moderadas (QCA del 50%) de $0,97 \pm 0,01$, en las estenosis limítrofes (QCA del 70%) de $0,91 \pm 0,04$ y en las estenosis críticas (QCA del 90%) de $0,65 \pm 0,08$.

Los valores de FFR invasiva también fueron sucesivamente menores a medida que el grado de estenosis era más importante siendo de $0,97 \pm 0,02$ en condiciones basales, $0,95 \pm 0,02$ en las estenosis moderadas (QCA del 50%), $0,82 \pm 0,04$ en las estenosis limítrofes (QCA del 70%) y de $0,54 \pm 0,1$ en las estenosis críticas (QCA del 90%).

Del mismo modo, la media de los valores de FFR-TC 4cm también fue sucesivamente menor siendo en condiciones basales de $0,97 \pm 0,02$, en estenosis moderadas (QCA del 50%) de $0,90 \pm 0,02$, en estenosis limítrofes (QCA del 70%) de $0,77 \pm 0,07$ y en las estenosis críticas (QCA del 90%) de $0,45 \pm 0,19$ (figura 22).

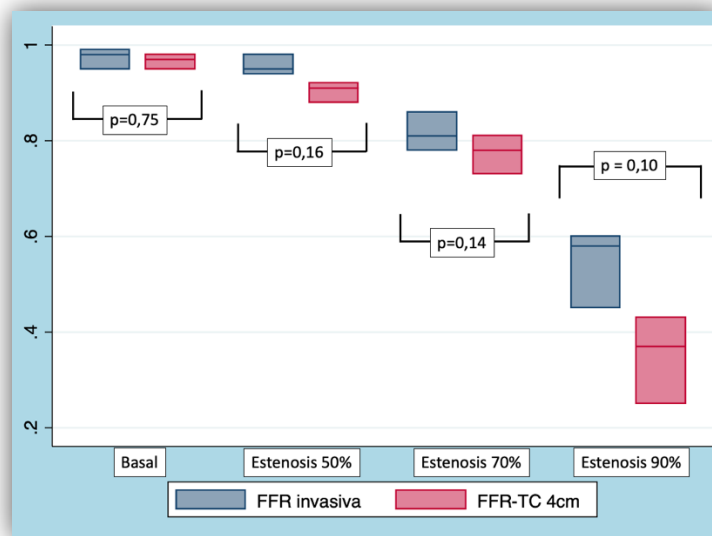


Figura 22.- Diagrama de cajas con la distribución de valores de FFR invasiva (cajas azules) y FFR-TC 4cm (cajas moradas) según el grado de estenosis luminal realizado en la CI.

La concordancia de la FFR-TC 4cm con la FFR invasiva fue buena con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,85 y un índice de concordancia de Lin de 0,75 (IC 95% 0,44 – 0,82; $p < 0,01$). La diferencia media de los valores de FFR-TC 4cm respecto a los de FFR invasiva fue -0,07 (IC 95% -0,26 – 0,11).

La concordancia de la FFR-TC 4cm con la iFR también fue buena con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,83 y un índice de concordancia de Lin de 0,63 (IC 95% 0,74 – 0,94; $p < 0,01$) (figura 23).

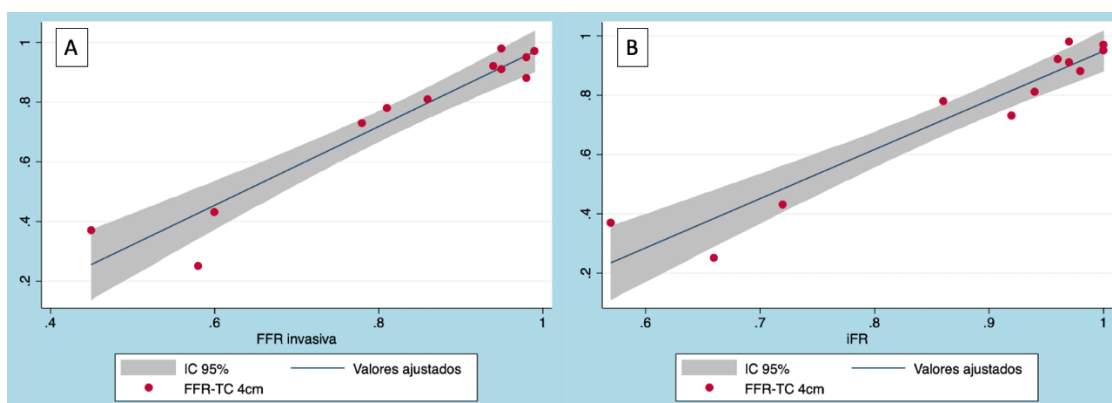


Figura 23.- A) Regresión lineal de las distintas estimaciones de FFR-TC 4cm (eje ordenadas o eje Y) comparado con FFR invasiva (eje coordenadas o eje X) en la experimentación con modelo porcino. B) Regresión lineal de las distintas estimaciones de FFR-TC 4cm (eje ordenadas o eje Y) comparado con iFR (eje coordenadas o eje X).

6.- DISCUSIÓN

6.1. - Principales aportaciones de esta tesis

Los resultados de esta tesis demuestran que el cálculo de FFR “on-site” a partir de un estudio de CTC es factible y presenta una buena correlación y concordancia con la FFR invasiva obtenida en los estudios de coronariografía invasiva con guía de presión. La FFR-TC permite mejorar la precisión diagnóstica de la CTC para detectar lesiones ateroscleróticas funcionalmente significativas, principalmente de su especificidad y el valor predictivo positivo, incluso en pacientes con cardiopatía isquémica previa o sospecha de EAC y riesgo pretest intermedio-alto.

Esta información anatómica y funcional se obtiene en el mismo estudio de CTC y centro de salud, en un tiempo razonable y con una dosis de radiación administrada muy contenida e inferior a la administrada en los estudios actuales de medicina nuclear cardíaca.

Además, la variabilidad inter-observador de mediciones repetidas de FFR-TC en un mismo estudio de CTC es baja, independientemente del vaso analizado o del tipo de lesión aterosclerótica, a excepción de los vasos con lesiones muy estenóticas donde la variabilidad puede aumentar.

6.2. - Justificación del estudio

El diagnóstico de EAC significativa en pacientes sintomáticos se puede realizar mediante CTC, sobretodo si tienen un riesgo pre-test intermedio-bajo. Sin embargo, esta puede sobrestimar la gravedad de las estenosis, lo que potencialmente puede conllevar un aumento en las indicaciones de CI innecesarias (63,131). Durante décadas, la clasificación de gravedad de la EAC se ha basado principalmente en el grado de estenosis luminal. Sin embargo, en los últimos años varios estudios han demostrado que el impacto funcional de la EAC aporta más información pronóstica que la gravedad anatómica de la EAC de manera aislada. Actualmente, la FFR se ha convertido en el estándar clínico para la evaluación funcional de las lesiones coronarias ateroscleróticas y se recomienda su uso en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento revascularizador (58,132).

Aplicando los principios de la DCF a los estudios de CTC se puede calcular numéricamente el flujo y presiones en el árbol coronario lo que permite evaluar la repercusión funcional de las estenosis coronarias en el mismo examen (133,134). La FFR-TC “on-cloud” ha demostrado una buena correlación con la FFR invasiva mejorando el rendimiento diagnóstico de la CTC (95–97)

si bien necesita de un importante poder computacional y del envío online de imágenes a una empresa privada para su segmentación y cálculo posterior.

Más recientemente, se han introducido nuevos algoritmos de FFR-TC que permiten el cálculo “on-site” de la misma (115,117). Estas modelizaciones, como sucede en la FFR-TC “on-cloud” requieren de una segmentación coronaria precisa, en este caso realizada por el radiólogo o cardiólogo especialista en imagen cardíaca. Existen muchas variables que podrían afectar al proceso de segmentación coronaria (y secundariamente a la precisión de los modelos de FFR-TC) como la calidad de imagen de la CTC, la presencia de artefactos, la calcificación arterial coronaria extensa, la carga de placa aterosclerótica, la ubicación de las lesiones a interrogar, y un largo etcétera. Validar los distintos algoritmos de FFR-TC “on-site”, comparado con la FFR invasiva, en todos estos escenarios anatómicos, permitiría obtener a partir de un estudio de CTC, no sólo información anatómica sino también de su repercusión funcional. El uso combinado de CTC y FFR-TC aumentaría la información disponible para el médico tratante y podría acortar el proceso diagnóstico al poder prescindir del uso de otras técnicas de imagen. Todo ello podría implicar una mejoría en el pronóstico de nuestros pacientes mediante una técnica de imagen no invasiva.

6.3.- Características de la población de estudio (alto riesgo pretest de EAC y cardiopatía isquémica previa).

El objetivo principal de la CTC en el estudio de pacientes con precordialgia es el de excluir EAC significativa y, por tanto, se requiere de un alto VPN mientras que un VPP inferior al óptimo podría ser aceptable.

Estudios previos como el CORE-64 (27) o el ACCURACY (26) han demostrado que una alta probabilidad pretest de EAC obstructiva tiene un impacto negativo en el rendimiento diagnóstico de CTC. Estos estudios han documentado una disminución en la especificidad y valor predictivo positivo de CTC cuando se aplican a poblaciones con alto riesgo pretest o cardiopatía isquémica previa. Por este motivo, las guías de práctica clínica recomiendan omitir el uso de la CTC para excluir EAC obstructiva en este perfil de pacientes (135).

En nuestro estudio, el 40% de la población tenía cardiopatía isquémica previa y el otro 60% un riesgo pretest intermedio-alto. Asimismo, la prevalencia de EAC obstructiva con estenosis significativa (QCA \geq 70%) en los vasos estudiados por CI fue del 29% (38/131). Lógicamente, eso condicionó un descenso en el rendimiento diagnóstico de la CTC para la detección de EAC \geq 70%, sobre todo del VPN hasta el 80%. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de disponer de

herramientas adicionales en el campo de la CTC para estudiar este tipo de pacientes y mejorar la precisión diagnóstica de la técnica si algún día se quiere aplicar la CTC a este perfil poblacional.

6.4.- Discrepancia entre las estenosis coronarias y su repercusión funcional estudiada por FFR invasiva.

Nuestro estudio corrobora los resultados obtenidos en el estudio FAME (*Fractional Flow Reserve vs Angiography in Multivessel Evaluation*) realizado por el grupo de *Tonino et al.* (54) en el que no todas las lesiones significativas (QCA $\geq 70\%$) presentaban una FFR patológica. En ese estudio la tasa de lesiones con QCA $\geq 70\%$ y FFR no patológica fue del 24% y en nuestro caso del 19% (7/38). Asimismo, en ese estudio, la tasa de lesiones con estenosis moderadas (QCA 50-69%) y FFR patológica fue del 35% y en nuestra cohorte del 30% (11/36).

A diferencia del estudio publicado por *Curzen et al.* (136) en el que el 33% de las lesiones calificadas con estenosis ligeras (QCA 31%-50%) y el 13% de lesiones mínimas (QCA 1-30%) tenían valores de FFR $\leq 0,80$, en nuestro estudio ninguno de los vasos con estenosis mínimas o ligeras presentó una FFR patológica.

6.5.- Factores implicados en la correlación de ambas mediciones de FFR

En el primer estudio publicado con el mismo software de FFR-TC “on-site” utilizado en esta tesis doctoral (117), la correlación entre FFR-TC y FFR invasiva fue modesta con un coeficiente de correlación de Pearson de FFR-TC de 0,57 ($p < 0,01$) y una diferencia media de 0,065 (IC 95% de 0,20 a 0,33). El rendimiento diagnóstico de la CTC fue mejorado por la FFR-TC pasando de una AUC de 0,77 a 0,88 si bien esta comparación no alcanzó la significación estadística ($p=0,22$). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN también mejoraron del 79%, 74%, 60% y 88% en la CTC a 78%, 87%, 74% y 89% en la FFR-TC.

En otro estudio con el mismo software, *Fujimoto S. et al.* (137), reportaron una correlación entre FFR-TC y FFR invasiva parecida con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,61 ($p < 0,01$) y una diferencia media de 0,06 (IC 95% de 0,23 a 0,34).

Varios estudios posteriores, que compararon diferentes softwares de FFR-TC “on-site” con la FFR invasiva, hallaron una correlación moderada entre ambas con mejor concordancia en vasos con FFR no patológicos que en aquellos con FFR patológicos, en los que la concordancia fue más modesta y con límites de acuerdo más amplios (137–139). Estos hallazgos pueden deberse a una sobre-estimación del grado de estenosis en pacientes con importante carga aterosclerótica, en

especial de aquella calcificada responsable del artefacto de *blooming*, y por una resolución espacial ligeramente inferior de la CTC comparado con la CI.

En nuestro trabajo se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,76 con una diferencia media entre la medición de FFR-TC 4cm y la FFR invasiva de -0,025 (IC 95% - 0,27 – 0,21, $p < 0,001$). El área bajo la curva de la CTC aislada fue de 0,916 (IC 95% 0,87 – 0,96) que aumentó al añadir la información de la FFR-TC 4 cm hasta 0,953 (IC 95% 0,92 – 0,99) si bien esta comparación sólo mostró una tendencia a la significación estadística ($p = 0,11$). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la CTC (88%, 82%, 70% y 93% respectivamente) también fue menor a la de la FFR-TC 4cm (85%, 88%, 81% y 90%) para identificar aquellos vasos con FFR invasiva $\leq 0,80$.

6.5.1- Ubicación anatómica de la medición de la FFR-TC a 4cm y su correlación con la FFR invasiva.

Este estudio también investigó la ubicación anatómica más apropiada, distal a una estenosis coronaria interrogada, para obtener la medición de FFR-TC con la mayor concordancia con las distintas medidas de FFR invasiva como método de referencia.

Todos los estudios clínicos existentes sobre FFR-TC coinciden en demostrar que los resultados binarizados de esta variable mejoran principalmente la especificidad y VPP de la CTC en comparación con la CTC aislada para la detección de lesiones funcionalmente significativas por FFR invasiva (95–97,140,141). Sin embargo, hay que tener en cuenta que ambas variables de FFR, FFR invasiva y FFR-TC son variables continuas y si la ubicación de la medición no se corresponde, los valores pueden no ser concordantes. Por tanto, surge la pregunta de dónde debe medirse la FFR-TC distal a una lesión para obtener la mejor precisión diagnóstica (142). En nuestro estudio, la mejor concordancia de FFR-TC con la FFR invasiva se obtuvo en mediciones realizadas a 4 cm del margen distal de la lesión anatómica interrogada, optimizando la precisión diagnóstica de la técnica en comparación con la CTC aislada y otras ubicaciones de medición de la FFR-TC. Estudios previos como el realizado por *Solecki et al.* (143) obtuvieron un resultado similar (valor óptimo al medirlo a 41 mm o 10,9 veces el diámetro proximal a una lesión interrogada medidos distalmente al punto de máxima estenosis) al analizar una cohorte de pacientes con FFR-TC “on-site” comparados con una CRM de estrés.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio y en el de *Solecki et al.* pueden considerarse en analogía con la FFR invasiva, donde se recomienda medir 2-3 cm distalmente a la lesión estudiada (144).

Estos hallazgos proporcionan la base para el uso de la FFR-TC como variable diagnóstica independiente y podrían tener implicaciones para todos los métodos basados en simulaciones por computadora en el campo del flujo coronario como por ejemplo el QFR (*Quantitative Flow ratio* o QFR) obtenido por CI.

6.5.2.- Calidad de imagen de la CTC y estudios rechazados para el cálculo de la FFR-TC

La calidad de imagen de la CTC es un punto crucial para maximizar la precisión diagnóstica de la FFR-TC. De todos los artefactos posibles en las imágenes de CTC (extensa calcificación arterial coronaria, artefactos de movimiento, baja ratio señal/ruido, artefactos por desalineación), estos últimos son los que más afectan la precisión diagnóstica de la FFR-TC (120). Para optimizar la calidad de imagen, los estudios de CTC deben realizarse siguiendo las guías de práctica clínica, enfocándose particularmente en controlar la frecuencia cardíaca y en la vasodilatación coronaria mediante la administración previa de nitroglicerina sublingual. Además, se ha demostrado que una dosificación inadecuada o la no administración de nitroglicerina antes de la adquisición de la CTC puede empeorar la concordancia entre FFR-TC y FFR invasiva (145). Cuando se usan nitratos sublinguales y de acuerdo con las guías de práctica clínica (113), se prefieren los nitratos sublinguales en aerosol sobre los comprimidos buco-absorbibles porque la biodisponibilidad del comprimido es más lenta, lo que puede comprometer la calidad de imagen de la CTC y el análisis posterior de FFR-TC.

En nuestro estudio, se puso especial énfasis en la adquisición de los estudios de CTC y en conseguir la mejor calidad de imagen posible. Prueba de ello es el hecho que el 96% (45/47) de los pacientes recibieron nitratos sublinguales en aerosol y la Fc media fue de 56 ± 6 lpm. Sólo el 6% (3/47) de los pacientes tuvieron una Fc >65 lpm en el momento de la adquisición.

La necesidad de una calidad de imagen óptima y de una adquisición diastólica de CTC (70-99% del intervalo R-R) para el cálculo de FFR-TC justificó el criterio de exclusión de pacientes con taquicardia sinusal (Fc ≥ 80 lpm) y/o la presencia de fibrilación auricular basal. La probabilidad de obtener una buena calidad de imagen en esas condiciones de ritmo cardíaco y en estudios adquiridos en fase diastólica es muy inferior en comparación con los estudios adquiridos en fase sistólica (146) por lo que los resultados de nuestro estudio en cuanto al rendimiento de la FFR-TC en estos pacientes pueden no ser aplicables.

6.5.3.- Influencia del grado de calcificación arterial coronaria en el rendimiento de la FFR-TC 4cm y su correlación con FFR invasiva.

La presencia de calcificación arterial coronaria afecta al rendimiento diagnóstico de la CTC debido a su resolución espacial limitada (generando problemas de volumen parcial) y artefactos de *blooming* y *beam hardening* (endurecimiento del haz). En consecuencia, varios estudios han demostrado que un mayor grado de calcificación coronaria se asocia con una menor especificidad y valor predictivo positivo de la CTC (26) (27). Un estudio de *Dewey et al.* (147) demostró que, en los vasos coronarios, por cada aumento de 10 unidades en el estudio de score cálcico, el riesgo de un diagnóstico incorrecto aumentaba en un 3%. Por este motivo, las guías de práctica clínica no recomiendan realizar una CTC en pacientes con calcificación coronaria importante (135).

En nuestro trabajo, aunque la presencia de una importante ateromatosis calcificada condicionó una disminución en la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (89, 80, 80 y 89% respectivamente), estos son comparables al rendimiento de los distintos test funcionales utilizados habitualmente en el estudio de pacientes con sospecha de EAC sintomática y riesgo pre-test intermedio-alto o cardiopatía isquémica previa (ver tabla 2).

Un subanálisis del estudio DISCOVER-FLOW también demostró que, en los estudios de CTC con mala calidad de imagen, muchos de los cuales, debido a una importante calcificación arterial coronaria, la FFR-TC "on-cloud" mejoró la precisión diagnóstica de la técnica (del 67% al 86%) en comparación con la CTC aislada a expensas de una mejora en la especificidad (del 29% al 82%) con sensibilidades similares (98).

Otro subanálisis del estudio NXT, mostró que en pacientes con un Score cálcico >400, la FFR-TC "on cloud" proporcionó una mayor precisión diagnóstica que la CTC (área bajo curva ROC de 0,86 vs 0,72) (148).

Los resultados de nuestro estudio sugieren que, en pacientes en riesgo de presentar importante calcificación arterial coronaria como lo son aquellos con sospecha de EAC y riesgo pretest intermedio-alto o cardiopatía isquémica previa, la FFR-TC "on site" podría aumentar el rendimiento diagnóstico de la CTC.

6.5.4.- Influencia de los FRCV potencialmente predisponentes a disfunción microvascular en la precisión diagnóstica de la FFR-TC y su correlación con FFR invasiva.

La rentabilidad clínica en términos diagnósticos, pronósticos y coste-eficiencia del uso de la FFR-TC en la práctica clínica habitual está ampliamente demostrada (149). Sin embargo, la precisión de la FFR-TC comparada con la FFR en presencia de distintos escenarios anatómicos coronarios y/o en pacientes con obstrucción microvascular (HTA, DM, HVI) ha sido menos estudiada y podría suponer una limitación en su aplicabilidad clínica.

En este trabajo hemos mostrado que la precisión diagnóstica de la FFR-TC en la detección de vasos causantes de isquemia miocárdica es independiente de la presencia de DM y HTA. Además, en los pacientes con una masa miocárdica indexada en el cuartil superior, tampoco hubo una discrepancia relevante entre la FFR-TC y la FFR invasiva si bien se observó una ligera disminución en la especificidad y VPP en comparación con aquellos pacientes con una masa miocárdica indexada en los cuartiles inferiores.

La disfunción microvascular ocurre frecuentemente en pacientes con DM e HTA, y es independiente de la presencia de EAC en las arterias epicárdicas (150). En estos pacientes, las arteriolas y arterias de pequeño tamaño sufren un proceso de remodelación eutrófica (es decir, un aumento de la relación grosor parietal / lumen vascular) debido a la hipertrofia concéntrica de su túnica media lo que reduce el diámetro de las mismas. Este fenómeno junto con la potencial disfunción endotelial asociada a estos FRCV puede condicionar una RCF disminuida (151).

El rendimiento diagnóstico de la FFR invasiva en pacientes con HTA no se ha investigado específicamente si bien en los principales estudios randomizados existía una elevada proporción de ellos, entorno al 75-80% de los pacientes incluidos (54,58).

Nuestros resultados de concordancia entre FFR-TC y FFR invasiva en pacientes hipertensos y/o diabéticos son similares a los publicados en estudios previos sobre este tipo de pacientes (152,153), en los que no se ha observado una diferencia significativa en la concordancia entre ambas medidas de FFR. Estos resultados obtenidos pueden explicarse por diferentes mecanismos. Los cambios en el tono microvascular en pacientes con HTA y/o DM son parcialmente reversibles con fármacos vasodilatadores (150), como los nitratos sublinguales utilizados en la premedicación de nuestros estudios de CTC. El software utilizado modeliza el gradiente de presiones coronario asumiendo una resistencia microvascular constante (lo que vuelve proporcional la presión y el flujo circulante) y la presión distal de los lechos coronarios

se deriva de los cambios en el calibre luminal y la rigidez del vaso. Partiendo de ese principio, un aumento de las resistencias microvasculares podría atenuar el gradiente de presión translesional y con ello la oscilación del calibre diastólico coronario infraestimando el gradiente de FFR-TC en la misma magnitud que sucedería en la FFR invasiva.

Como hemos comentado con anterioridad, existe una relación proporcional entre el flujo coronario y la masa miocárdica del ventrículo izquierdo. Consecuentemente, en pacientes con HVI secundaria a una valvulopatía aórtica estenosante, una miocardiopatía hipertrófica o una cardiopatía hipertensiva existe un aumento del diámetro luminal coronario debido a un aumento del flujo coronario (154). Se desconoce el papel de la HVI en la precisión diagnóstica de la FFR-TC comparado con la FFR invasiva. En nuestro análisis, la precisión diagnóstica de la FFR-TC en los distintos cuartiles de HVI no se modificó significativamente. Sin embargo, hubo una disminución en la especificidad y VPP de la FFR-TC en aquellos pacientes en el cuartil superior de HVI (masa miocárdica indexada $> 67,36 \text{ gr/m}^2$), así como una menor AUC en la curva ROC comparado con aquellos pacientes con menor HVI (AUC en paciente con menor HVI de 0,96 vs 0,92 en pacientes con mayor grado de HVI; $p=0,13$).

Una potencial explicación a ese resultado sería la probable alteración en la relación entre la masa miocárdica y el flujo coronario en ese perfil de pacientes afectando la correlación entre la FFR invasiva y la FFR-TC. Sin embargo, ese aumento en la discrepancia de ambas mediciones no se tradujo en una clara reducción de la precisión diagnóstica tal y como se observó en el estudio de *Coenen A. et al.* (120) y por nuestros resultados.

6.5.5.- Variabilidad inter-observador de las mediciones de FFR-TC e impacto de las variables anatómicas coronarias en la correlación de FFR-TC y la FFR invasiva.

Poco se sabe sobre la reproducibilidad de la FFR-TC en estudios de CTC analizados por diferentes revisores.

Este estudio ha demostrado una buena reproducibilidad del cálculo de FFR-TC medido a 4 cm en análisis repetidos realizados por distintos revisores y con diferentes niveles de formación en CTC; dentro de una variabilidad tolerable en una prueba diagnóstica (155). Un estudio reciente utilizando el mismo algoritmo FFR-TC “on-site” obtuvo una variabilidad inter-observador de -0,04 (IC 95% de -0,20 a 0,20) (137), muy parecida a la obtenida en nuestro trabajo de -0,02 (IC 95% de -0,24 a 0,20). Asimismo, en un estudio de *Gaur S. et al.* (156) se obtuvo una variabilidad inter-observador en mediciones repetidas de FFR-TC “on-cloud” de 0,011 (IC 95% de -0,10 a 0,07) lo que no difiere mucho de nuestro resultado. En cuanto a la variabilidad inter-observador

de la FFR invasiva, el estudio DEFER (*Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis*) obtuvo una diferencia absoluta entre dos mediciones sucesivas de $0,03 \pm 0,02$ unidades (52).

Como se ha comentado previamente, la segmentación de la luz vascular es un paso esencial en el cálculo de la FFR-TC “on-cloud” y “on-site” (117,138). La aplicabilidad de la FFR-TC “on-site” en la práctica clínica requiere de una validación en condiciones clínicas reales y por revisores con distintos grados formación en imagen cardíaca. Nuestros resultados destacan la buena precisión diagnóstica de la FFR-TC 4cm independientemente del nivel formativo del revisor si bien el revisor de nivel III consiguió una mayor precisión diagnóstica comparado con la FFR invasiva (área bajo curva ROC de 0,95 vs 0,92; $p=0,06$).

Los estudios que han comparado la FFR-TC “on-site” con la FFR invasiva sólo han hallado una moderada correlación entre ambas encontrando una mejor concordancia y correlación en vasos con FFR no patológicos que en aquellos con FFR patológicos, en los que la correlación ha sido más modesta y con límites de acuerdo más amplios (137–139). En nuestro estudio, las estimaciones de FFR-TC de los dos revisores también mostraron unos límites de acuerdo más amplios (mayor dispersión de datos) a medida que el valor de FFR invasivo era más patológico pasando de una diferencia media de $-0,013$ (IC 95% de $-0,14$ a $0,14$) en lesiones con $FFR > 0,80$ a una diferencia de $-0,05$ (IC 95% de $-0,34$ a $0,25$) en lesiones con $FFR \leq 0,80$. La baja dispersión de valores de FFR-TC obtenidos en vasos con FFR no patológicos confirma el alto valor predictivo negativo de este parámetro.

Un estudio de *Ihdayhid. AR. et al.* (157) realizado con el mismo software de FFR-TC “on-site” evidenció que el tipo de especialización profesional de los revisores tampoco es una variable que afecte en gran medida a la precisión diagnóstica de la FFR-TC comparado con FFR invasiva. Las áreas bajo curva ROC de los análisis por vasos realizados por cardiólogos, radiólogos e ingenieros fueron de 0,87; 0,84 y 0,82 respectivamente. En el mismo trabajo tampoco se observó una variabilidad inter-observador significativa entre cardiólogos y radiólogos (coeficiente de correlación intraclase de 0,87; IC 95% de 0,80-0,92; $p < 0,01$).

En la práctica clínica, el proceso de segmentación coronaria es el principal factor modificable que, sin duda, puede influir en la precisión diagnóstica de la FFR-TC. Obtener una correlación prácticamente perfecta con la FFR invasiva es poco probable debido a todas las suposiciones fisiológicas y al modelado de fluidos de orden reducido para intentar obtener una hemodinámica paciente-específica (158). Nuestros resultados muestran que la variabilidad inter-observador de la FFR-TC es mayor en pacientes con una mayor carga aterosclerótica,

mayor calcificación arterial así como en aquellos vasos con lesiones más estenosantes. Estos resultados se pueden justificar debido al mayor trabajo y variabilidad en la segmentación coronaria en estos escenarios anatómicos.

Estos resultados enfatizan la necesidad de desarrollar técnicas estandarizadas y automatizadas de segmentación luminal coronaria para maximizar la reproducibilidad y homogeneizar la precisión diagnóstica de la FFR-TC en la práctica clínica habitual.

El uso de tecnologías de inteligencia artificial ("*machine learning* o "*deep learning*") para mejorar el procesamiento de imágenes y reducir el tiempo y esfuerzo en la segmentación coronaria podría hacer que la FFR-TC sea más atractiva y asequible para su uso en la práctica clínica diaria (138). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la efectividad y precisión de estos algoritmos dependen en gran medida de la calidad y cantidad de datos disponibles para su entrenamiento, por lo que es necesario realizar más investigación para evaluar su utilidad en la práctica clínica.

6.6.- Radiación administrada en los estudios de CTC

En la población general, el aumento de la exposición a la radiación se debe en parte al aumento del número de pruebas radiológicas diagnósticas realizadas, entre ellas las técnicas de imagen cardíaca (159). Lógicamente, las consideraciones sobre la seguridad radiológica de las técnicas ionizantes (como la CTC) son una preocupación constante para los cardiólogos especialistas en imagen cardíaca y para los radiólogos. Estos profesionales deben tratar de minimizar la dosis de radiación administrada siguiendo el principio de ALARA (*as low as reasonably achievable*) y garantizar al mismo tiempo una calidad de imagen diagnóstica adecuada (160).

En nuestro trabajo, la radiación total administrada en los estudios de CTC fue de $4,1 \pm 1,4$ mSv, inferior a la media europea de los estudios de medicina nuclear cardíaca (SPECT y PET) que se sitúa entorno los 8 mSv (161). La radiación media de nuestro estudio está en consonancia con la radiación media reportada para estudios de CTC en la última encuesta internacional PROTECTION VI (*PROspective multicenter registry on radiATion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017*) (162). La mayor cantidad de radiación administrada en los estudios de medicina nuclear cardíaca en comparación con la CTC podría implicar un mayor riesgo para la seguridad de la población y un uso preferente de la CTC en pacientes con sospecha de EAC.

En cuanto a la radiación administrada en nuestro estudio, todavía existe margen de mejora siendo conscientes que para el análisis de FFR-TC es necesaria la adquisición del 70-99% del ciclo R-R. El uso de protocolos de exploración con 100 kilovolts pico (kVp) en lugar de protocolos con 120 kVp en pacientes no obesos ha demostrado reducir la exposición a la radiación un 29% sin comprometer la calidad de imagen (163). Del mismo modo, la adquisición prospectiva sincronizada con el ECG ha demostrado reducir la exposición a la radiación en un 69% sin tampoco comprometer la calidad de imagen (164,165).

6.7.- Desarrollo de un modelo porcino con estenosis coronarias progresivas y análisis de la correlación de los valores de FFR-TC con iFR y FFR invasiva.

Los modelos animales son muy atractivos para llevar a cabo estudios de investigación en patología cardiovascular estudiadas mediante técnicas de imagen como la CTC, ya que se pueden realizar múltiples adquisiciones en el mismo sujeto sin la limitación del volumen intravenoso administrado o la exposición a la radiación. Muchos estudios previamente publicados con modelos animales han recurrido a técnicas quirúrgicas con tórax abierto para producir estenosis coronarias. Sin embargo, estas técnicas requieren de experiencia quirúrgica especializada, pueden ocasionar artefactos en las imágenes de CTC (especialmente la presencia de aire en el mediastino) y son costosas. El desarrollo de técnicas percutáneas para realizar estenosis coronarias progresivas y analizarlas mediante CI reduce significativamente la complejidad del procedimiento y permite realizarlas en centros que no dispongan de soporte quirúrgico ampliando su disponibilidad.

En nuestro estudio mostramos la utilidad de una técnica modificada respecto a la publicada por *Boekstegers P. et al.* (128) con la que generar distintos grados de estenosis coronarias y ser analizados por FFR, iFR y por FFR-TC. La FFR se considera el método de referencia evaluar la funcionalidad de una estenosis coronaria, independientemente de frecuencia cardíaca, la presión arterial y/o la función ventricular izquierda. En nuestro estudio, hemos documentado una buena correlación entre la FFR-TC 4cm y la FFR invasiva, así como entre la FFR-TC 4 cm y la iFR en una amplia gama de estenosis coronarias.

Una de las ventajas más relevantes del uso combinado de la CTC y la FFR-TC objetivada en el presente trabajo es el obtener en un solo estudio información anatómica y funcional con una dosis de radiación media de aproximadamente 3 mSv, muy parecida a la administrada en los

estudios de CTCP dinámica con los últimos modelos de escáneres de doble fuente de rayos X (166).

Nuestro protocolo de inyección de contraste fue diseñado para parecerse al utilizado en humanos de la práctica clínica habitual (0,7 ml/kg seguido de la infusión de 40 mL de solución salina, ambos infundidos entre 5-6 mL/s). Sin embargo, otros investigadores han utilizado en modelos porcinos dosis de contraste y velocidades de inyección mucho más altas para optimizar la opacificación del árbol arterial coronario y el miocardio del VI (167). Otros autores también han utilizado una dosis de adenosina de aproximadamente 2 veces la utilizada habitualmente (240 µg/kg/min), alcanzando valores marginalmente más altos de flujo sanguíneo miocárdico (168). Estos factores podrían afectar a la precisión diagnóstica de la FFR-TC y no ser extrapolables a otros protocolos de experimentación con modelo porcino.

El tiempo medio necesario para obtener los resultados de la FFR-TC en nuestro modelo porcino fue de $18,4 \pm 7,8$ minutos, menor que el necesitado en nuestro estudio en pacientes humanos. Esto probablemente se deba a la menor carga aterosclerótica en el modelo porcino utilizado, lo que simplificó el proceso de segmentación y cálculo de la FFR-TC.

6.8.- Implicaciones clínicas del estudio

La CTC junto con la FFR-TC “on-site” permiten obtener en un mismo estudio de CTC el análisis anatómico de la EAC y una estimación de su repercusión funcional. Dicha información puede implicar una revascularización coronaria, ya sea mediante una angioplastia coronaria o una cirugía de bypass coronario.

Nuestros resultados, así como toda la evidencia anteriormente presentada, plantean que la implementación de la FFR-TC podría tener varias implicaciones clínicas importantes:

- Permitiría una evaluación más precisa de la EAC al combinar el estudio anatómico y funcional en un solo test diagnóstico. Esto podría simplificar el algoritmo diagnóstico, reducir el número de estudios funcionales de imagen y evitar la realización de procedimientos invasivos innecesarios.
- El proporcionar información más precisa sobre la repercusión funcional de la EAC, evitando procedimientos invasivos innecesarios, podría reducir el riesgo de complicaciones derivados de estos procedimientos. Asimismo, la reducción de tests de imagen funcional, tras la realización de una CTC aislada, podría ser también coste-efectiva a nivel de gasto sanitario.
- El buen rendimiento diagnóstico de la FFR-TC en pacientes con riesgo intermedio-alto de EAC o cardiopatía isquémica previa (comparable a otros test de imagen no invasiva) plantea su potencial utilidad como test diagnóstico en este perfil de pacientes ampliando la indicación clínica de la CTC a todo tipo de pacientes sintomáticos.

6.9.- Limitaciones del estudio clínico

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Para empezar, se trata de un estudio prospectivo con un tamaño muestral pequeño por lo que sus resultados son meros generadores de hipótesis.

Al incluir solamente a pacientes en lista de espera de CI, la probabilidad pretest de EAC significativa y la prevalencia observada son más altas que en pacientes sintomáticos habitualmente remitidos a CTC.

Todos los estudios de CTC fueron realizados utilizando un escáner de amplia cobertura (320 detectores) y un software específico del mismo fabricante, por lo que nuestros resultados no pueden extrapolarse a otro tipo de escáneres o softwares de FFR-TC.

La potencial disfunción microvascular existente en los pacientes estudiados se extrapoló a partir de la presencia de HTA, DM y/o HVI. Esta asunción puede parecer hipotética si bien en la población hipertensa y/o diabética, la prevalencia de disfunción microvascular es considerable y con una aparición precoz (169,170). Sin embargo, en nuestro estudio no se realizaron mediciones directas de las resistencias microvasculares durante la CI por lo que nuestras conclusiones son aplicables a pacientes con esos FRCV sin la confirmación invasiva de disfunción microvascular. Del mismo modo, no evaluamos la FFR-TC en relación con la RCF que sí podría proporcionar una información complementaria sobre el estado de la microcirculación. Se necesitan más estudios para estudiar el impacto de la disfunción microvascular en el rendimiento diagnóstico de la FFR-TC.

Nuestro análisis de variabilidad inter-observador de FFR-TC se realizó en el mismo conjunto de estudios de CTC por lo que la variabilidad de la FFR-TC está restringida al proceso de segmentación y errores de cálculo en el mismo examen. No fue objetivo del presente trabajo estudiar la variabilidad de la FFR-TC en dos momentos distintos o bien con dos CTC adquiridos con distintos escáneres. Esto hubiera añadido otros potenciales factores de variabilidad como la calidad de imagen de los estudios y variaciones temporales de la FFR a nivel de un vaso en concreto.

Como hemos comentado previamente, la calidad de imagen es un factor clave que influye directamente en la precisión de las segmentaciones coronarias y a su vez en la correlación de la FFR-TC y la FFR invasiva. Existen varios factores que pueden influir en la calidad de la imagen de la CTC y que podrían afectar al rendimiento diagnóstico de la FFR-TC: el tipo de escáner utilizado, los parámetros de adquisición utilizados (quilovoltaje pico, mili-amperaje y el *pitch*) así como los diferentes algoritmos de reconstrucción y los filtros de post-proceso utilizados.

6.10.- Limitaciones del estudio experimental

En nuestro modelo porcino, la correlación de los valores de FFR-TC “on-site” con FFR invasiva fue buena, ratificando los buenos resultados obtenidos en pacientes de la práctica clínica habitual. Sin embargo, a pesar de contar con el apoyo de una veterinaria especializada y de un cardiólogo intervencionista con experiencia en modelos porcinos y experimentación cardiovascular, varios aspectos de nuestro protocolo de experimentación son criticables.

La primera limitación destacable es el tamaño reducido de nuestra muestra. La dificultad logística, el coste del animal y el material fungible, así como la dificultad para dotar materialmente una sala de hemodinámica no optimizada para este tipo de trabajo han impedido trabajar con una muestra más amplia.

Otra limitación importante fue el tener que trasladar a los especímenes de un centro a otro. Esto supuso una traba legal y burocrática, un aumento de costes y una fuente de complicaciones como la auto-extubación de un espécimen y un neumotórax a tensión tras su re-intubación. El tener que trasladar los modelos de experimentación de la sala de hemodinámica a la camilla del escáner también supuso una fuente de potenciales sesgos en forma de desplazamiento del catéter guía, así como de las guías y/o balones no compliantes ubicados en la arteria coronaria a estudio.

Otra limitación fue la metodología utilizada para generar las estenosis lumbales progresivas. A diferencia del modelo previamente utilizado por *Boekstegers P. et al.* (128), no se utilizó un stent para fijar el diámetro del vaso a estudiar. Esta decisión se tomó debido al importante artefacto de *blooming* que generan los stents metálicos en los estudios de CTC dificultando el proceso de segmentación coronaria e introduciendo un elemento de confusión. Al utilizar balones no compliantes se intentó ser meticuloso en el cálculo de las estenosis lumbales inducidas si bien ligeros cambios de posición, así como en el tono vascular coronario pudieron conllevar una infraestimación o sobrestimación del grado de estenosis generada. Además, el contraste utilizado para inflar dichos balones ocasionó un artefacto de *blooming* (ver ejemplo figura 21) que dificultó la cuantificación de las estenosis coronarias. En un estudio experimental con modelo porcino, *Poulter R. et al.* (171) utilizaron tapones de metacrilato (con diámetros lumbales variables) para ocasionar estenosis coronarias precisas, sin riesgo de desplazamiento y fácilmente cuantificables al no generar artefactos en la imagen de CTC. El uso de este tipo de dispositivos hubiera podido simplificar nuestro protocolo facilitando su ejecución.

Finalmente, la optimización de varios aspectos de la adquisición de los estudios de CTC (cantidad de contraste, sincronización con el electrocardiograma y ventilación del espécimen,

así como la planificación del volumen de escaneo) alargó el tiempo de experimentación y la cantidad de contraste administrada. Esto impidió estudiar la correlación de los valores de FFR-TC y FFR invasiva durante la infusión de fármacos inotrópicos o vasoconstrictores que alteraran las condiciones hemodinámicas del modelo.

7.- CONCLUSIONES

En base a los objetivos principal y secundarios de esta investigación, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

1.- El cálculo de la FFR en estudios de CTC es factible y presenta una buena correlación y concordancia con los valores de FFR obtenidos con coronariografía invasiva, sobre todo si se mide a 4 cm de la lesión interrogada funcionalmente.

2.- La FFR-TC mejora la precisión diagnóstica de la CTC para detectar lesiones funcionalmente significativas, en pacientes con riesgo pretest intermedio/alto o cardiopatía isquémica previa.

3.- Los vasos con importante calcificación arterial coronaria presentan una menor concordancia entre los valores de FFR-TC y FFR invasiva. Sin embargo, la precisión diagnóstica de la FFR-TC para predecir estenosis funcionalmente significativas es mayor que la de la CTC aislada gracias a una mayor especificidad y valor predictivo positivo.

4.- La correlación entre los valores de FFR-TC y FFR invasiva no se ve alterada por la presencia de variables predisponentes a disfunción microvascular como la hipertensión, diabetes mellitus o hipertrofia ventricular izquierda importante.

5.- La concordancia de los datos de FFR-TC obtenidos por dos revisores con distintos niveles formativos es buena si bien puede empeorar en pacientes con importante carga aterosclerótica y/o lesiones muy estenóticas.

6.- La elaboración de un modelo porcino con el que generar estenosis coronarias progresivas y cuantificables tanto anatómica como funcionalmente es factible pero compleja. Nuestra experiencia demuestra la buena correlación de datos de FFR-TC y FFR invasiva a distintos grados de estenosis coronarias en este tipo de modelo experimental.

8.- LÍNEAS DE FUTURO

En base a los resultados de este estudio, el cálculo de la FFR-TC “*on site*” podría permitir la valoración anatómica y funcional del árbol coronario epicárdico en un solo examen y realizarlo en el mismo centro, lo que simplificaría el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de EAC sintomática. Y además permitiría asegurar el cumplimiento de las leyes de protección de datos y asegurar la confidencialidad de la información de los pacientes.

Siguiendo con el actual estudio, resultaría fundamental la valoración de una cohorte prospectiva más amplia con datos de CTC y FFR-TC para determinar el coste-beneficio de dicho algoritmo diagnóstico en la práctica clínica habitual, cuantificando el número de test funcionales de imagen y CI ahorradas, así como para esclarecer el pronóstico cardiovascular de dicha variable.

Además, para acortar el tiempo de procesamiento de la FFR-TC, haría falta implementar técnicas estandarizadas y automatizadas de segmentación luminal coronaria que permitan desvincular al revisor de dicha tarea, homogeneizando su resultado entre distintos revisores. Una opción podría ser mediante la implementación de algoritmos de aprendizaje automático con inteligencia artificial (“*machine learning*” o “*deep learning*”).

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Rather LJ. Rudolf Virchow's views on pathology, pathological anatomy, and cellular pathology. *Arch Pathol (Chic)*. 1966 Sep;82(3):197–204.
2. A. Bertomeu Ruiz, D. Zambón Rados. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integral* 2002;40(9):394-405.
3. Smits P, Thien T, Wilson RF, Christensen B V., Laxson DD, Zimmer S. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1991;84(5):2208–10.
4. HOLMAN RL, MCGILL HCJ, STRONG JP, GEER JC. Technics for studying atherosclerotic lesions. *Lab Invest*. 1958;7(1):42–7.
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1512–31.
6. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177–8.
7. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan;114(1):35–52.
8. Allahverdian S, Chehroudi AC, McManus BM, Abraham T, Francis GA. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. *Circulation*. 2014 Apr;129(15):1551–9.
9. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep;407(6801):233–41.
10. Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(24):1818–25.
11. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun;114(12):1852–66.

12. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Aug;27(8):1687–93.
13. Grainger DJ, Wakefield L, Bethell HW, Farndale RW, Metcalfe JC. Release and activation of platelet latent TGF-beta in blood clots during dissolution with plasmin. *Nat Med.* 1995 Sep;1(9):932–7.
14. Hurlock GS, Higashino H, Mochizuki T. History of cardiac computed tomography: Single to 320-detector row multislice computed tomography. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2009;25(SUPPL. 1):31–42.
15. Catalán P, Leta R, Hidalgo A, Montiel J, Alomar X, Viladés D, et al. Ruling out coronary artery disease with noninvasive coronary multidetector CT angiography before non-coronary cardiovascular surgery. *Radiology.* 2011;258(2):426–34.
16. Barahona MJ, Resmini E, Viladés D, Pons-Lladó G, Leta R, Puig T, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1093–9.
17. Viladés Medel D, Leta Petracca R, Carreras Costa F, Cardona Olle M, Barros Membrilla A, Hidalgo Perez JA, et al. Coronary computed tomographic angiographic findings in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and null allele low-density lipoprotein receptor mutations. *Am J Cardiol.* 2013;111(7):955–61.
18. Fuchs A, Kühl JT, Chen MY, Viladés Medel D, Alomar X, Shanbhag SM, et al. Subtraction CT angiography improves evaluation of significant coronary artery disease in patients with severe calcifications or stents—the C-Sub 320 multicenter trial. *Eur Radiol.* 2018;28(10):4077–85.
19. Viladés Medel D, Leta R, Alomar Serralach X, Carreras Costa F, Pons-Lladó G. Reliability of a new method for coronary artery calcium or metal subtraction by 320-row cardiac CT. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3208–14.
20. Viladés D, Leta R, Moustafa AH, Alomar X, Carreras F, Pons-Lladó G. Correlation between Agatston scores obtained by cardiac computed tomography studies

- with and without contrast in asymptomatic population. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 678–9.
21. Viladés-Medel D, Dégano IR, Subirana I, Descalzo M, Padilla M, Mundet X, et al. Usefulness of Cardiac Computed Tomography in Coronary Risk Prediction: A Five-Year Follow-Up of the SPICA Study (Secure Prevention with Imaging of the Coronary Arteries). *J Clin Med*. 2022 Jan 21;11(3):533
 22. Viladés Medel D, Muñoz Guijosa C, Carreras Costa F, Padró Fernández JM, Pons Lladó G, Leta Petracca R. Assessment of Radial Artery Graft Patency Through 256-slice Cardiac Computed Tomography, and the Mid-term Prognostic Impact of Graft Occlusion. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 812–3.
 23. Viladés Medel D, Leta R, Alomar Serralach X, Carreras Costa F, Pons-Lladó G. Reliability of a new method for coronary artery calcium or metal subtraction by 320-row cardiac CT. *Eur Radiol*. 2016 Sep;26(9):3208–14.
 24. Fuchs A, Kühl JT, Chen MY, Viladés Medel D, Alomar X, Shanbhag SM, et al. Subtraction CT angiography improves evaluation of significant coronary artery disease in patients with severe calcifications or stents-the C-Sub 320 multicenter trial. *Eur Radiol*. 2018 Oct;28(10):4077–85.
 25. Sun Z, Jiang W. Diagnostic value of multislice computed tomography angiography in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2006 Nov;60(2):279–86.
 26. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY ((Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(21):1724–32.
 27. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row

- Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan;59(4):379–87.
28. Leta R, Carreras F, Alomar X, Monell J, García-Picart J, Augé JM, et al. Non-Invasive Coronary Angiography With 16 Multidetector-Row Spiral Computed Tomography: a Comparative Study With Invasive Coronary Angiography. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(3):217–24.
 29. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135–44.
 30. Chao SP, Law WY, Kuo CJ, Hung HF, Cheng JJ, Lo HM, et al. The diagnostic accuracy of 256-row computed tomographic angiography compared with invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1916–23.
 31. De Graaf FR, Schuijf JD, Van Velzen JE, Kroft LJ, De Roos A, Reiber JHC, et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1908–15.
 32. Neefjes LA, Rossi A, Genders TSS, Nieman K, Papadopoulou SL, Dharampala AS, et al. Diagnostic accuracy of 128-slice dual-source CT coronary angiography: A randomized comparison of different acquisition protocols. *Eur Radiol*. 2013;23(3):614–22.
 33. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 May;4(5):537–48.
 34. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An

- International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug;58(8):849–60.
35. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414–22.
 36. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Apr;366(15):1393–403.
 37. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul;367(4):299–308.
 38. Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansen M, Pincus M, Chan J, Walters DL, et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG—a randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *Int J Cardiol*. 2014 Dec;177(3):867–73.
 39. SONES FMJ, SHIREY EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735–8.
 40. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48–55.
 41. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Cauty JMJ. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):409–22.
 42. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1354–67.
 43. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial

- coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995 Dec;92(11):3183–93.
44. de Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013–22.
 45. Perera D, Biggart S, Postema P, Patel S, Lambiase P, Marber M, et al. Right atrial pressure: can it be ignored when calculating fractional flow reserve and collateral flow index? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):2089-91.
 46. Toth GG, De Bruyne B, Rusinaru D, Di Gioia G, Bartunek J, Pellicano M, et al. Impact of Right Atrial Pressure on Fractional Flow Reserve Measurements: Comparison of Fractional Flow Reserve and Myocardial Fractional Flow Reserve in 1,600 Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Mar;9(5):453–9.
 47. Gould KL. Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(8):1009–23.
 48. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283–91.
 49. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;55(25):2816–21.
 50. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(15):1395–407.
 51. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503–16.

52. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001 Jun;103(24):2928–34.
53. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(21):2105–11.
54. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan;360(3):213–24.
55. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(11):991–1001.
56. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015 Dec;36(45):3182–8.
57. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Nov;386(10006):1853–60.
58. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep;371(13):1208–17.
59. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: Physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):581–91.
60. Wilson RF, Wyche K, Christensen B V, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990 Nov;82(5):1595–606.

61. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Feb;4(2):191–202.
62. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb;49(8):863–71.
63. Meijboom WB, Van Mieghem CAG, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug;52(8):636–43.
64. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation*. 1982 Nov;66(5):930–7.
65. de Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, Oliver MF. Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. Value, limitations, and implications for clinical trials. *Circulation*. 1991 Jul;84(1):412–23.
66. Nissen SE. Limitations of computed tomography coronary angiography. Vol. 52, *Journal of the American College of Cardiology*. United States; 2008. p. 2145–7.
67. Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):e002666.
68. Park HB, Heo R, Ó Hartaigh B, Cho I, Gransar H, Nakazato R, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):1–10.
69. Yang DH, Kim YH. CT myocardial perfusion imaging: current status and future perspectives. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;33(7):1009–20.

70. Pelgrim GJ, Nieuwenhuis ER, Duguay TM, van der Geest RJ, Varga-Szemes A, Slump CH, et al. Optimal timing of image acquisition for arterial first pass CT myocardial perfusion imaging. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:227–33.
71. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, et al. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):333–40.
72. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with ¹⁵O-H₂O PET. *Eur Radiol*. 2014 Jul;24(7):1547–56.
73. Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Aug;3(8):811–20.
74. Pelgrim GJ, Handayani A, Dijkstra H, Prakken NHJ, Slart RHJA, Oudkerk M, et al. Quantitative Myocardial Perfusion with Dynamic Contrast-Enhanced Imaging in MRI and CT: Theoretical Models and Current Implementation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1734190.
75. Bindschadler M, Modgil D, Branch KR, La Riviere PJ, Alessio AM. Comparison of blood flow models and acquisitions for quantitative myocardial perfusion estimation from dynamic CT. *Phys Med Biol*. 2014 Apr;59(7):1533–56.
76. Vliegenthart R, De Cecco CN, Wichmann JL, Meinel FG, Pelgrim GJ, Tesche C, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging identifies early perfusion abnormalities in diabetes and hypertension: Insights from a multicenter registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(4):301–8.
77. Ho KT, Ong HY, Tan G, Yong QW. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):300–6.
78. Bamberg F, Hinkel R, Schwarz F, Sandner TA, Baloch E, Marcus R, et al. Accuracy of dynamic computed tomography adenosine stress myocardial perfusion imaging in estimating myocardial blood flow at various degrees of coronary artery stenosis using a porcine animal model. *Invest Radiol*. 2012 Jan;47(1):71–7.

79. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with (15)O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Nov;4(6):678–84.
80. Motwani M, Kidambi A, Uddin A, Sourbron S, Greenwood JP, Plein S. Quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance throughout the cardiac cycle. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Jan;17(1):4.
81. Bamberg F, Becker A, Schwarz F, Marcus RP, Greif M, von Ziegler F, et al. Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):689–98.
82. Greif M, von Ziegler F, Bamberg F, Tittus J, Schwarz F, D’Anastasi M, et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*. 2013 Jul;99(14):1004–11.
83. Rossi A, Uitterdijk A, Dijkshoorn M, Klotz E, Dharampal A, van Straten M, et al. Quantification of myocardial blood flow by adenosine-stress CT perfusion imaging in pigs during various degrees of stenosis correlates well with coronary artery blood flow and fractional flow reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;14(4):331–8.
84. Bamberg F, Marcus RP, Becker A, Hildebrandt K, Bauner K, Schwarz F, et al. Dynamic myocardial CT perfusion imaging for evaluation of myocardial ischemia as determined by MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):267–77.
85. Meinel FG, Ebersberger U, Schoepf UJ, Lo GG, Choe YH, Wang Y, et al. Global quantification of left ventricular myocardial perfusion at dynamic CT: feasibility in a multicenter patient population. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):W174-80.
86. Pelgrim GJ, Dorrius M, Xie X, den Dekker MAM, Schoepf UJ, Henzler T, et al. The dream of a one-stop-shop: Meta-analysis on myocardial perfusion CT. *Eur J Radiol*. 2015 Dec;84(12):2411–20.
87. LaBarbera M. Principles of design of fluid transport systems in zoology. *Science*. 1990 Aug;249(4972):992–1000.

88. West GB, Brown JH, Enquist BJ. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*. 1997 Apr;276(5309):122–6.
89. Choy JS, Kassab GS. Scaling of myocardial mass to flow and morphometry of coronary arteries. *J Appl Physiol* (1985). 2008 May;104(5):1281–6.
90. Takx RAP, Moscariello A, Schoepf UJ, Barraza JMJ, Nance JWJ, Bastarrika G, et al. Quantification of left and right ventricular function and myocardial mass: comparison of low-radiation dose 2nd generation dual-source CT and cardiac MRI. *Eur J Radiol*. 2012 Apr;81(4):e598-604.
91. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1926 Mar;12(3):207–14.
92. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*. 1980 Jul;239(1):H14-21.
93. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg*. 1987 Mar;5(3):413–20.
94. Taylor CA, Figueroa CA. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009;11:109–34.
95. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels D v., Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989–97.
96. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012 Sep;308(12):1237–45.
97. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1145–55.

98. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels D v, Jegere S, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(3):191–9.
99. Hlatky MA, Saxena A, Koo BK, Erglis A, Zarins CK, Min JK. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve. *Clin Cardiol.* 2013 Dec;36(12):743–8.
100. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 2017 Nov;136(21):1993–2005.
101. Yang DH, Kim YH, Roh JH, Kang JW, Ahn JM, Kweon J, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Apr;18(4):432–40.
102. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Dynamic Stress Computed Tomography Perfusion With a Whole-Heart Coverage Scanner in Addition to Coronary Computed Tomography Angiography and Fractional Flow Reserve Computed Tomography Derived. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Dec;12(12):2460–71.
103. Nørgaard BL, Gormsen LC, Bøtker HE, Parner E, Nielsen LH, Mathiassen ON, et al. Myocardial Perfusion Imaging Versus Computed Tomography Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Testing in Stable Patients With Intermediate-Range Coronary Lesions: Influence on Downstream Diagnostic Workflows and Invasive Angiography Findings. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug;6(8).
104. Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, Nørgaard BL, Larsen P, Johansen A, et al. Prospective Comparison of FFR Derived From Coronary CT Angiography With SPECT Perfusion Imaging in Stable Coronary Artery Disease: The ReASSESS Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Nov;11(11):1640–50.
105. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography,

- Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan;73(2):161–73.
106. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017 Apr;38(13):991–8.
 107. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug;68(5):435–45.
 108. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFR(CT): The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 1):97–105.
 109. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Bøtker HE, Parner E, et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct;72(18):2123–34.
 110. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, Wilding S, Hill K, Shambrook J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J*. 2021 Oct;42(37):3844–52.
 111. Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, Isshiki T, Kanazawa S, Ito H, et al. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan. *Cardiovasc Interv Ther*. 2015 Jan;30(1):38–44.
 112. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec;66(21):2315–23.
 113. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American

- Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(6):435–49.
114. Ponchietti L, Muralha Antunes NF, Utrilla Fornals A, Talving P, Garcea A, Roldón Golet M, et al. Use of visual media in the era of European Union’s General Data Protection Regulation: A practice-oriented guideline. *Cir Esp*. 2021;99(6):404–11.
 115. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. 2015 Mar;274(3):674–83.
 116. Kruk M, Wardziak Ł, Demkow M, Pleban W, Pręgowski J, Dzielińska Z, et al. Workstation-Based Calculation of CTA-Based FFR for Intermediate Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;9(6):690–9.
 117. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, Wong DTL, Fujisawa Y, Sakaguchi T, et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jun;10(6):663–73.
 118. Hirohata K, Kano A, Goryu A, Ooga J, Hongo T, Higashi S. A novel CT-FFR method for the coronary artery based on 4D-CT image analysis and structural and fluid analysis. *Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging*. 2015;9412:941220
 119. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr;59(15):1392–402.
 120. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Coronary CT angiography derived fractional flow reserve: Methodology and evaluation of a point of care algorithm. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(2):105–13.
 121. van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, al Hussein Alawamlh O, et al. Association of High-Density Calcified 1K Plaque With Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar;5(3):282–90.

122. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr;47(8):1655–62.
123. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342–58.
124. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul;46(1):147–54.
125. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2009;301:500–7.
126. Choi AD, Thomas DM, Lee J, Abbara S, Cury RC, Leipsic JA, et al. 2020 SCCT Guideline for Training Cardiology and Radiology Trainees as Independent Practitioners (Level II) and Advanced Practitioners (Level III) in Cardiovascular Computed Tomography: A Statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(1):2–15.
127. Schook L, Beattie C, Beever J, Donovan S, Jamison R, Zuckermann F, et al. Swine in biomedical research: creating the building blocks of animal models. Vol. 16, *Animal biotechnology*. England; 2005. p. 183–90.
128. Boekstegers P, Raake P, al Ghobainy R, Horstkotte J, Hinkel R, Sandner T, et al. Stent-based approach for ventricle-to-coronary artery bypass. *Circulation*. 2002;106(8):1000–6.
129. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115:654–7.

130. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837.
131. Ko BS, Wong DTL, Cameron JD, Leong DP, Leung M, Meredith IT, et al. 320-row CT coronary angiography predicts freedom from revascularisation and acts as a gatekeeper to defer invasive angiography in stable coronary artery disease: a fractional flow reserve-correlated study. *Eur Radiol*. 2014 Mar;24(3):738–47.
132. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med*. 1996 Jun 27;334(26):1703-8.
133. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2233–41.
134. van der Horst A, Boogaard FL, van't Veer M, Rutten MCM, Pijls NHJ, van de Vosse FN. Towards patient-specific modeling of coronary hemodynamics in healthy and diseased state. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:393792.
135. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan;41(3):407–77.
136. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Apr;7(2):248–55.
137. Fujimoto S, Kawasaki T, Kumamaru KK, Kawaguchi Y, Dohi T, Okonogi T, et al. Diagnostic performance of on-site computed CT-fractional flow reserve based on fluid structure interactions: comparison with invasive fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;20(3):343–52.
138. Coenen A, Kim YH, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic

- Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;11(6):e007217.
139. Ihdahid AR, Sakaguchi T, Linde JJ, Sørgaard MH, Kofoed KF, Fujisawa Y, et al. Performance of computed tomography-derived fractional flow reserve using reduced-order modelling and static computed tomography stress myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;19(11):1234–43.
 140. Baumann S, Renker M, Hetjens S, Fuller SR, Becher T, Loßnitzer D, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography-Derived vs Invasive Fractional Flow Reserve Assessment: Meta-Analysis with Subgroup Evaluation of Intermediate Stenosis. *Acad Radiol*. 2016 Nov;23(11):1402–11.
 141. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):881–9.
 142. Rabbat MG, Berman DS, Kern M, Raff G, Chinnaiyan K, Koweek L, et al. Interpreting results of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve in clinical practice. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(5):383–8.
 143. Solecki M, Kruk M, Demkow M, Schoepf UJ, Reynolds MA, Wardziak Ł, et al. What is the optimal anatomic location for coronary artery pressure measurement at CT-derived FFR? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(5):397–403.
 144. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug;68(7):742–53.
 145. Leipsic J, Yang TH, Thompson A, Koo BK, Mancini GBJ, Taylor C, et al. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 May;202(5):989–94.
 146. Weustink AC, Mollet NR, Pugliese F, Meijboom WB, Nieman K, Heijnenbroek-Kal MH, et al. Optimal electrocardiographic pulsing windows and heart rate: Effect

- on image quality and radiation exposure at dual-source coronary CT angiography. *Radiology*. 2008;248(3):792–8.
147. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, et al. Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jan;194(1):93–102.
 148. Nørgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Ito H, Miyoshi T, Park SJ, et al. Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Sep;8(9):1045–55.
 149. Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Bøtker HE, Leipsic J, et al. Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 May;10(5):541–50.
 150. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Jan;110(1):49–55.
 151. Galderisi M, Capaldo B, Sidiropulos M, D’Errico A, Ferrara L, Turco A, et al. Determinants of reduction of coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus or arterial hypertension without angiographically determined epicardial coronary stenosis. *Am J Hypertens*. 2007 Dec;20(12):1283–90.
 152. Eftekhari A, Min J, Achenbach S, Marwan M, Budoff M, Leipsic J, et al. Fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography: diagnostic performance in hypertensive and diabetic patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec;18(12):1351–60.
 153. Nours FMA, Coenen A, Boersma E, Kim YH, Kruk MBP, Tesche C, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography-Derived Fractional Flow Reserve in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus (from the MACHINE Consortium). *Am J Cardiol*. 2019 Feb;123(4):537–43.
 154. Kaufmann P, Vassalli G, Lupi-Wagner S, Jenni R, Hess OM. Coronary artery dimensions in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):745–50.

155. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem.* 1997 Jan;34 (Pt 1):8–12.
156. Gaur S, Bezerra HG, Lassen JF, Christiansen EH, Tanaka K, Jensen JM, et al. Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: variation of repeated analyses. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8(4):307–14.
157. Ihdahid AR, Sakaguchi T, Kerrisk B, Hislop-Jambrich J, Fujisawa Y, Nerlekar N, et al. Influence of operator expertise and coronary luminal segmentation technique on diagnostic performance, precision and reproducibility of reduced-order CT-derived fractional flow reserve technique. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(4):356–62.
158. Hirohata K, Kano A, Goryu A, Ooga J, Hongo T, Higashi S, et al. A novel CT-FFR method for the coronary artery based on 4D-CT image analysis and structural and fluid analysis. *Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging.* 2015;9412:941220.
159. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007 Sep;116(11):1290–305.
160. Prasad KN, Cole WC, Haase GM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol.* 2004 Feb;77(914):97–9.
161. Einstein AJ, Pascual TNB, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola J v, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J.* 2015 Jul;36(26):1689–96.
162. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J.* 2018 Nov;39(41):3715–23.

163. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtner GM, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Nov;3(11):1113–23.
164. Hausleiter J, Meyer TS, Martuscelli E, Spagnolo P, Yamamoto H, Carrascosa P, et al. Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 May;5(5):484–93.
165. Deseive S, Pugliese F, Meave A, Alexanderson E, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(4):278–85.
166. Feuchtner G, Goetti R, Plass A, Wieser M, Scheffel H, Wyss C, et al. Adenosine stress high-pitch 128-slice dual-source myocardial computed tomography perfusion for imaging of reversible myocardial ischemia: comparison with magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Sep;4(5):540–9.
167. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JAC, et al. Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol*. 2007 Dec;42(12):815–22.
168. Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H, Schmidt B, Allmendinger T, Haberland U, et al. Quantitative whole heart stress perfusion CT imaging as noninvasive assessment of hemodynamics in coronary artery stenosis: preliminary animal experience. *Invest Radiol*. 2010 Jun;45(6):298–305.
169. Lynch FM, Izzard AS, Austin C, Prendergast B, Keenan D, Malik RA, et al. Effects of diabetes and hypertension on structure and distensibility of human small coronary arteries. *J Hypertens*. 2012 Feb;30(2):384–9.
170. Eftekhari A, Mathiassen ON, Buus NH, Gotzsche O, Mulvany MJ, Christensen KL. Changes in blood pressure and systemic vascular resistance do not

predict microvascular structure during treatment of mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2012 Apr;30(4):794–801.

171. Poulter R, Wood DA, Starovoytov A, Smith S, Chitsaz M, Mayo J. Development of a Porcine Model of Coronary Stenosis Using Fully Percutaneous Techniques Suitable For Performing Cardiac Computed Tomography, CT-Perfusion Imaging and Fractional Flow Reserve. *Heart Lung Circ*. 2019;28(8):1292–300.