



---

**RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO CORONARIO  
OBTENIDO MEDIANTE RECONSTRUCCIÓN  
TRIDIMENSIONAL DE ULTRASONIDO  
INTRAVASCULAR Y SIMULACIÓN DINÁMICA DE  
FLUIDO COMPUTACIONAL**

---

***Autor: Sebastián Carrizo***

***Director: Dr. Rafael Peinado Peinado***

***Tesis doctoral en Medicina y Cirugía***

***Departamento de Medicina***

***Facultad de Medicina***

***Universidad Autónoma de Madrid***

***2014***

*A mis padres, esposa e hija  
por su infinito amor y paciencia*

# AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer muy profundamente a mi familia quienes me han apoyado y acompañado incondicionalmente en este largo camino. A mi esposa Ana y mi hija Isabella, sin quienes nada de esto hubiera sido posible.

Sin duda muchísimas gracias a mi Director de Tesis, Dr. Prof. Rafael Peinado Peinado, quien me enseñó y guió durante estos años, me obsequio su preciado tiempo y sobre todo me ofreció su amistad.

A mi amigo, el Dr. Luca Gerardo-Giorda de Instituto BCAM, quien desde el principio creyó en este proyecto, aportó tiempo, ganas y conocimiento, y sin él no hubiese podido llevarse a cabo.

A mis queridos amigos y mentores, los Dres. Angel Sanchez Recalde, Santiago Jimenez Valero, Guillermo Galeote Garcia, Luis Calvo Orbe y al equipo de Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario La Paz, quienes me abrieron las puertas del conocimiento y la amistad de forma desinteresada, junto a los cuales crecí y me forme como hemodinamista.

Al Dr. Raúl Moreno Gomez, Jefe de la Unidad de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia del Hospital Universitario La Paz, quien me permitió realizar el fellow de Hemodinamia en su servicio, me enseñó el arte del oficio, y me ayudo a llevar a cabo mis objetivos prácticos y científicos. También permitió el desarrollo de este estudio y la inclusión de pacientes de su centro.

A los Dres. Fernando Alfonso y Nieves Gonzalo del Hospital Clínico San Carlos, y el Dr. José María de la Torre Hernández del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por colaborar en forma desinteresada incluyendo pacientes en sus respectivos centros.

Al Prof. Xinzhou Xie del Medical Ultrasound Lab, Department of Electronic Engineering, Fudan University. Por consejo y colaboración técnica en el uso del paquete de software ANSYS.

Al Prof. Babis Doulaverakis del Informatics and Telematics Institute, Centre for Research and Technology Hellas. Por consejo y colaboración técnica en el uso del software IVUSAngioTool.

Al Dr. Jose Luis López Sendom por permitirme formarme en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Paz.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	7
RESUMEN.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Enfermedad coronaria estable .....	10
2. Diagnóstico de enfermedad coronaria estable .....	14
2.1 Pruebas básicas.....	14
2.1.a Pruebas bioquímicas.....	14
2.1.b Electrocardiograma en reposo .....	14
2.1.c Ecocardiografía en reposo .....	15
2.2 Estudios no invasivos para la detección de enfermedad coronaria estable .....	16
2.2.a Prueba de esfuerzo graduada .....	16
2.2.b Estudio de perfusión miocárdica .....	16
2.2.c Ecocardiografía de estrés.....	17
2.2.d Angiografía coronaria por tomografía computarizada .....	18
2.2.e Otras técnicas no invasivas.....	18
3. Técnicas invasivas para la evaluación de la enfermedad coronaria .....	21
3.1 Angiografía coronaria.....	21
3.1.a Definición y reseña histórica.....	21
3.1.b Indicaciones.....	22
3.1.c Complicaciones .....	25
3.1.d Alcance diagnóstico .....	27
3.2 Reserva fraccional de flujo coronario .....	30
3.2.a Definición y reseña histórica.....	30
3.2.b Materiales y métodos.....	31
3.2.c Indicaciones, evidencia y alcance diagnóstico.....	33
3.2.d Artefactos de técnica.....	35

3.2.e Complicaciones y efectos adversos.....	37
3.3 Ultrasonido intravascular.....	38
3.3.a Definición y reseña histórica.....	38
3.3.b Indicaciones, evidencia y alcance diagnóstico.....	39
3.3.c Materiales y métodos.....	40
3.3.d Artefactos de técnica.....	41
3.3.e Complicaciones.....	44
3.3.f Reconstrucción en tres dimensiones de las imágenes de IVUS.....	44
4. Simulación dinámica de fluido computacional.....	47
4.1 Definición y reseña histórica.....	47
4.2 Evidencia y alcance diagnóstico de la simulación de flujo en arterias coronarias.....	51
4.2.a Propiedades físicas de la sangre.....	51
4.2.b Simulación de flujo en arterias coronarias.....	52
II. JUSTIFICACIÓN.....	57
III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	60
1. Hipótesis.....	61
2. Objetivos.....	61
2.1 Objetivo Primario.....	61
2.2 Objetivos Secundarios.....	61
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	62
1. Diseño.....	63
2. Pacientes.....	63
2.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	63
2.1.a Criterios de Inclusión.....	63
2.1.b Criterios de exclusión.....	64
4. Material.....	64
4.1 Angiografía coronaria, IVUS y FFR.....	64
4.2 Reconstrucción 3D del IVUS y CFD.....	65

5. Métodos.....	66
5.1 Angiografía coronaria.....	66
5.2 IVUS.....	67
5.3 FFR.....	67
5.4 Reconstrucción 3D de los estudios IVUS.....	68
5.5 Aplicación de CFD al modelo 3D y simulación dinámica de flujo.....	68
6. Variables del estudio .....	69
6.1 Características clínicas .....	69
6.2 Características del procedimiento invasivo.....	70
7. Tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	72
V. RESULTADOS.....	73
1. Inclusión de pacientes y características clínicas .....	74
2. Características del procedimiento invasivo .....	76
3. Reserva fraccional de flujo mediante simulación dinámica de fluido computacional y correlación con el ffr medido.....	78
VI. DISCUSIÓN.....	84
1. Tamaño de la muestra y poder estadístico.....	85
2. Características de la muestra.....	86
3. Características del procedimiento invasivo .....	87
4. Correlación entre el ffr mediante simulación cfd y el ffr medido.....	88
5. Limitaciones del estudio.....	89
6. Aplicabilidad clínica del estudio .....	90
VII. CONCLUSIONES.....	91
VIII. REFERENCIAS .....	93

# ABREVIATURAS

3D	Tridimensional
CCS	Canadian Cardiology Society
CF	Clase Funcional
CFD	Computational Fluid Dynamics
CRM	Cirugía De Revascularización Miocárdica
ECG	Electrocardiograma
ESC	European Society of Cardiology
FEVI	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo
FFR	Fraccional Flow Reserve
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICP	Intervención Coronaria Percutánea
IM	Infarto De Miocardio
IVUS	Intravascular Ultrasound
PET	Positron Emission Tomography
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCACEST	Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del ST
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TV	Taquicardia Ventricular; Factores De Riesgo Cardio-Vascular
VI	Ventrículo Izquierdo

# RESUMEN

La Reserva Fraccional de Flujo (FFR), es un estudio fisiológico que permite evaluar durante la angiografía coronaria la significancia funcional de una lesión coronaria. Esta evaluación anatómica y funcional de la enfermedad coronaria permite una mejor toma de decisiones clínicas que aumentan la supervivencia, reduce el número de revascularizaciones innecesarias y reduce los costes de atención médica.

El estudio de ultrasonido intravascular (IVUS), es de uso cotidiano en los laboratorios de hemodinámica desde hace varios años. El IVUS complementa el estudio angiográfico convencional y es el patrón de oro para la evaluación de las placas de ateroma. Aporta información en vivo sobre el tamaño del vaso sano, la severidad de la lesión, y las características de la placa de ateroma. Esta información ofrece la posibilidad de ajustar el tratamiento endoluminal con mayor precisión, permitiendo resultados óptimos respecto del aposicionamiento del stent, las complicaciones relacionadas con el mismo y el seguimiento. Sin embargo los datos anatómicos del IVUS solo pueden identificar si una estenosis coronaria intermedia es funcionalmente significativa en el 50% de los casos.

La Simulación Dinámica de Fluidos Computacional (CFD), representa un método novedoso que permite la predicción del comportamiento flujo sanguíneo y gradientes de presión en las arterias coronarias, y la evaluación de la significación funcional de una lesión coronaria mediante FFR simulado ( $FFR_{CFD}$ ).

El objetivo de este estudio es desarrollar y aplicar una técnica para la obtención de FFR, mediante reconstrucción de modelos 3D del IVUS, y la aplicación a los mismos de simulación CFD.

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, analítico y multicéntrico. Participaron en el mismo las Unidades de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia del Hospital Universitario la Paz de Madrid, del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander y del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Fueron incluidos 47 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco que requirieron ser estudiados mediante IVUS y FFR en la misma arteria. El valor de FFR obtenido mediante CFD fue de  $0,81 \pm 0,2$ , y el valor de FFR medido de  $0,82 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ). El rédito diagnóstico obtenido para predecir enfermedad coronaria funcionalmente significativa mediante FFR obtenido por CFD, utilizando como patrón de oro el FFR medido durante el cateterismo, presentó una sensibilidad del 88,8% y una especificidad del 89,6%, con valores predictivos positivo y negativo del 84,2% y 92,8%, respectivamente. En el análisis de curvas ROC, se obtuvo una significativa área sobre la curva de 0,95 (IC 95%, 0,89-1,  $p < 0,001$ ), y una precisión diagnóstica del IVUS del 90%. Se encontró una buena correlación entre  $FFR_{CFD}$  y FFR: Pearson 0,84 ( $p < 0,001$ ), y Spearman 0,86 ( $p < 0,001$ ).

En conclusión, el  $FFR_{CFD}$  obtenido de la reconstrucción 3D del IVUS, ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico en la detección y exclusión de lesiones coronarias funcionalmente significativas, en pacientes con corazones relativamente sanos y estudios sin artefactos de técnica significativos.



## I. INTRODUCCIÓN

---

## 1. ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

La enfermedad coronaria estable se caracteriza por episodios de aumento de demanda miocárdica reversibles, relacionados con isquemia o hipoxia, que suelen ser inducibles por el ejercicio, las emociones u otros tipos de estrés reproducibles, o que también pueden ocurrir de forma espontánea. Tales episodios de isquemia/hipoxia son comúnmente asociados con molestias en el pecho de forma transitoria, denominada angina de pecho. La enfermedad coronaria estable también incluye las fases estabilizadas, a menudo asintomáticas, que siguen a un SCA.<sup>1</sup>

Debido a que la transición de síndromes estables a inestables es un continuo, sin un límite claro, la angina de pecho en reposo causada por el vasoespasma coronario puede considerarse dentro del alcance de la enfermedad coronaria estable.<sup>2-</sup>

<sup>4</sup> El uso reciente de las pruebas de troponina ultrasensible ha demostrado que a menudo se producen en pacientes con cardiopatía isquémica estable episodios de angina de minutos de duración que producen liberación de troponina por debajo del umbral de infarto agudo de miocardio con implicaciones pronósticas.<sup>5-7</sup>

Las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad coronaria estable se asocian con diferentes mecanismos subyacentes que incluyen principalmente: la obstrucción relacionada con la placa de las arterias epicárdicas, el espasmo focal o difuso de las arterias normales o sobre placa enferma; disfunción microvascular y la disfunción ventricular izquierda causada por necrosis miocárdica aguda previa y/o hibernación, denominada miocardiopatía isquémica. Estos mecanismos pueden actuar solos o en combinación. Sin embargo, las placas coronarias estables con y sin revascularización previa también pueden ser clínicamente silentes.<sup>8,2</sup>

La isquemia miocárdica y la hipoxia en la enfermedad coronaria estable son causadas por un desequilibrio transitorio entre la oferta y la demanda metabólica de

sangre. Las consecuencias de la isquemia se producen en una secuencia temporal predecible que implica:

- 1) El aumento de protones ácidos y potasio en la concentración de la sangre venosa que drena el territorio isquémico.
- 2) Los signos de disfunción diastólica ventricular y posteriormente sistólica con alteraciones de la contractilidad regional.
- 3) Desarrollo de los cambios del ST-T en el ECG.
- 4) Dolor isquémico cardíaco (angina).<sup>9</sup>

Esta secuencia explica por qué las técnicas de imagen basadas en la perfusión, el metabolismo o el movimiento de la pared ventricular, son más sensibles que un ECG o los síntomas en la detección de isquemia miocárdica. La angina de pecho es causada en última instancia por la liberación de metabolitos isquémicos, tales como adenosina, que estimulan las terminaciones nerviosas sensibles, aunque la angina de pecho puede estar ausente incluso con isquemia severa debido, por ejemplo, a la transmisión deteriorada de los estímulos dolorosos a la corteza, u otras causas aún sin mecanismos definidos.<sup>10</sup>

La importancia de la enfermedad coronaria estable radica en la gran cantidad de personas afectadas. Se estima que 14,4 millones de estadounidenses padecen enfermedad coronaria estable, de los cuales 7,6 millones han tenido un infarto de miocardio.<sup>11</sup> Basado en datos del Estudio del Framingham, se ha estimado que el riesgo de por vida de desarrollar enfermedad coronaria sintomática después de los 40 años es del 48,6% para hombres y 31,7% para las mujeres.<sup>12</sup> En 2009, la enfermedad coronaria crónica representó el aproximadamente el 50% de todas las muertes causadas por las enfermedades cardiovasculares y fue la causa más frecuente de muerte en hombres y mujeres estadounidenses, lo que resultó en más de una de cada

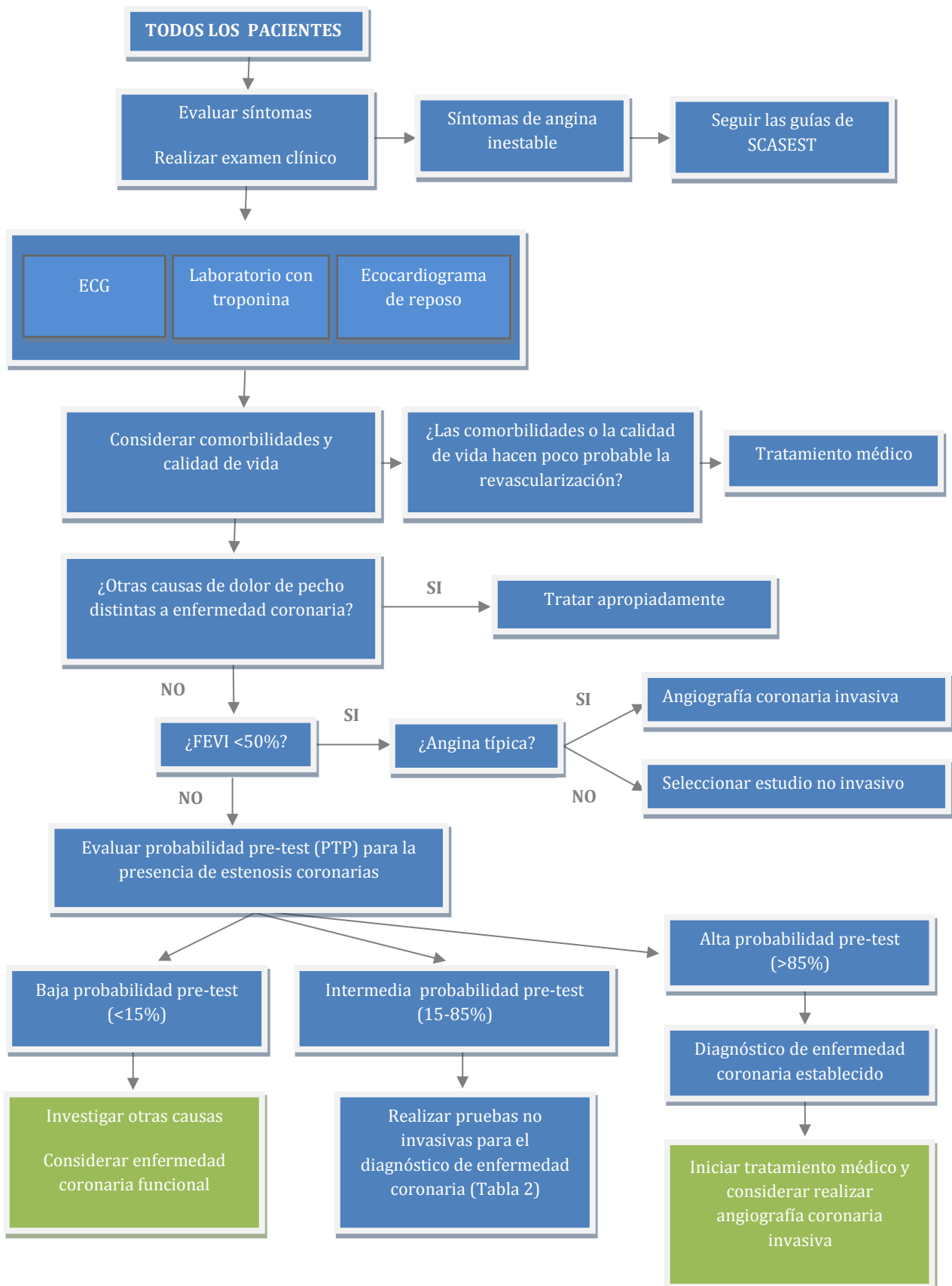
seis muertes en los Estados Unidos.<sup>11</sup> Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte en el mundo, siendo responsables del 48% de las muertes a nivel mundial.<sup>13</sup>

Una vez realizada la evaluación inicial del paciente, establecida la sospecha clínica de la enfermedad coronaria estable (Figura 1) y determinado la probabilidad pre-test (Tabla 1), el paso siguiente es realizar las pruebas no invasivas para establecer el diagnóstico de enfermedad coronaria estable o aterosclerosis no obstructiva (Figura 2). Sobre la base de exámenes no invasivos (ecocardiograma, prueba de esfuerzo, SPECT, ecocardiograma de estrés, angioTAC coronario) se concluye el diagnóstico clínico, se instituye el tratamiento médico óptimo y se lleva a cabo la estratificación de riesgo. Dependiendo de la severidad de los síntomas y riesgo del paciente, se realiza una angiografía coronaria y si es necesario la confirmación invasiva adecuada de la importancia de una estenosis.<sup>8</sup> La gravedad funcional de las lesiones coronarias se puede evaluar midiendo el flujo de reserva coronaria, o la presión intracoronaria, reserva fraccional de flujo o por sus siglas en inglés FFR (Fraccional Flow Reserve).<sup>2,3</sup>

**Tabla 1.** Determinación de probabilidad pre-test según presentación clínica, edad y sexo.

Edad	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginoso	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
<b>30-39</b>	59	28	29	10	18	5
<b>40-49</b>	69	37	38	14	25	8
<b>50-59</b>	77	47	49	20	34	12
<b>60-69</b>	84	58	59	28	44	17
<b>70-79</b>	89	68	69	37	54	24
<b>&gt;80</b>	93	76	78	47	65	32

Adaptado de Montalesco G et al, European Heart Journal 2013.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico inicial, desde la consulta de los síntomas del paciente, hasta la toma de decisión final. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Adaptado de Montalesco G et al, *European Heart Journal* 2013.<sup>8</sup>

## 2. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

### 2.1 PRUEBAS BÁSICAS

#### 2.1.a Pruebas bioquímicas

Los estudios de laboratorio se utilizan para identificar las posibles causas de la isquemia, establecer los factores de riesgo cardiovascular y las afecciones asociadas, y determinar el pronóstico.<sup>8</sup>

Si hay una sospecha clínica de inestabilidad de enfermedad coronaria debe utilizarse los marcadores bioquímicos de infarto, como la troponina T o troponina I. Si la troponina es elevada, debe establecerse el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST, y actuar en consecuencia. Como la troponina tienen un papel central en la identificación de pacientes inestables,<sup>14,15</sup> se recomienda que las mediciones de troponina se realicen en pacientes ingresados con sintomatología severa.<sup>8</sup>

#### 2.1.b Electrocardiograma en reposo

Todos los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria estable deben tener un registro de 12 derivaciones. El ECG es normal en aproximadamente la mitad de los pacientes con angina de pecho estable crónica, incluso en pacientes con angina grave, y no excluye el diagnóstico de la isquemia. Sin embargo, el ECG en reposo puede mostrar signos de enfermedad coronaria, tales como infarto de miocardio previo o un patrón de repolarización anormal. Un ECG establecerá una base de referencia para la comparación en situaciones futuras.<sup>16</sup>

El ECG puede ayudar a aclarar el diagnóstico diferencial si se toma en la presencia de dolor, lo que permite la detección de cambios dinámicos del segmento

ST en la presencia de isquemia. Un ECG durante el dolor de pecho e inmediatamente después, siempre es útil y puede ser diagnóstica en pacientes con vasoespasma, ya que los cambios del segmento ST tienden a ser por lo menos parcialmente reversible una vez que se alivia el espasmo.<sup>17</sup> El ECG también puede mostrar otras anomalías tales como la hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda o derecha, pre-excitación, arritmias o trastornos de la conducción. Dicha información puede ser útil en la definición de los mecanismos responsables de dolor en el pecho.<sup>18</sup>

### **2.1.c Ecocardiografía en reposo**

La ecocardiografía transtorácica proporciona información sobre la estructura y función cardíaca. Aunque la función del ventrículo izquierdo es a menudo normal en estos pacientes, las anomalías de la contractilidad regional pueden ser detectadas con este método, lo que aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria.<sup>19</sup> Además de permitir el diagnóstico diferencial con otras patologías, como valvulopatías o miocardiopatía hipertrófica, que pueden descartarse como causa alternativa de los síntomas de angina.<sup>20,21</sup> La función ventricular global es un importante parámetro pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria.<sup>22</sup> Del mismo modo, es particularmente útil en pacientes con antecedente de infarto previo y soplos o insuficiencia cardíaca.<sup>23</sup> Las mediciones de Doppler tisular, y la alteración del llenado mitral también son parámetros sensibles a la identificación de pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>24</sup>

## **2.2 ESTUDIOS NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE**

La elección de los estudios no invasivos para la detección de enfermedad coronaria se basa en el riesgo pre-test del paciente (Tabla 1). Una vez establecido que se utilizara un estudio no invasivo para la evaluación del paciente, las últimas guías clínicas de la European Heart Association recomiendan la elección de uno u otro estudio basándose en un algoritmo diagnóstico que contempla las características clínicas del paciente, los hallazgos previos en las pruebas básicas y las disponibilidades locales y económicas del centro (Figura 2).<sup>8</sup>

### **2.2.a Prueba de esfuerzo graduada**

El ECG de esfuerzo es particularmente útil en los pacientes con angina de pecho que se considera que tienen una probabilidad moderada de enfermedad coronaria y en quienes el ECG en reposo normal, siempre y cuando el paciente sea capaz de lograr una carga de trabajo adecuada.<sup>25</sup> A pesar de que el valor diagnóstico del estudio, la sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo es más baja que las pruebas de imagen no invasivas. En un meta-análisis de más de 24.000 pacientes, la sensibilidad media fue del 68% y la especificidad del 77%.<sup>26</sup> La interpretación de la prueba de esfuerzo debe incluir la consideración de la capacidad de ejercicio (duración y equivalentes metabólicos) y clínica, hemodinámica y respuestas electrocardiográficas.<sup>25</sup>

### **2.2.b Estudio de perfusión miocárdica**

Los estudios de perfusión miocárdica asociados a prueba de esfuerzo simultánea, son superiores a las pruebas de esfuerzo aisladas en la detección de



enfermedad coronaria, en la identificación de la enfermedad de múltiples vasos, en la localización de vasos enfermos, y en la determinación de la magnitud del miocardio isquémico e infartado. Mediante la tomografía de emisión de fotón único o por sus siglas en inglés SPECT (single-photon emission computed tomography) asociada a prueba de esfuerzo, se obtiene una sensibilidad y especificidad del 86% y 74%, respectivamente.<sup>28</sup> La precisión diagnóstica de la SPECT puede ser limitada por la atenuación de fotones a partir de los tejidos blandos debido a la obesidad del paciente, el tejido mamario y el hemidiafragma que cubre el ventrículo izquierdo.<sup>28</sup>

Los estudios de perfusión miocárdica son particularmente útiles en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con ECG anormal en reposo y en aquellos en los que las respuestas de las pruebas de esfuerzo no se pueden interpretar con precisión, como los pacientes con alteraciones de la repolarización causados por hipertrofia del VI, y aquellos con bloqueo de rama izquierda.<sup>29</sup> Para aquellos pacientes que no pueden realizar ejercicio pueden realizarse mediante la inducción de stress farmacológico o vasodilatadores.<sup>30</sup>

### **2.2.c Ecocardiografía de estrés**

La ecocardiografía de estrés puede llevar a cabo utilizando el ejercicio o el estrés farmacológico, y permite la detección de la isquemia regional mediante la identificación de nuevas áreas de trastornos de motilidad de la pared. Se pueden obtener imágenes adecuadas para el diagnóstico en más del 85% de los pacientes, y la prueba es altamente reproducible.<sup>30</sup> Un meta-análisis reciente mostró que la sensibilidad del ecocardiograma estrés es inferior a la del SPECT (79% y 88%, respectivamente), pero que la especificidad es superior con ecocardiograma de estrés (87% y 73%, respectivamente). La ecocardiografía de estrés es también valiosa para localizar y cuantificar el miocardio isquémico. Al igual que con las imágenes de

perfusión, ecocardiografía de estrés también proporciona importante información pronóstica sobre los pacientes con enfermedad coronaria estable conocida o sospechada.<sup>29</sup>

#### **2.2.d Angiografía coronaria por tomografía computarizada**

La tomografía axial computarizada (TAC) multicorte es una técnica validada en la detección y la cuantificación del grado de afección de enfermedad coronaria. Se ha registrado una sensibilidad y una especificidad de la angiografía por TAC para la detección de enfermedad coronaria del 95 y el 98% respectivamente, utilizando equipos de 16 cortes.<sup>31</sup> En los de detectores de 64 cortes, se ha informado de una sensibilidad y una especificidad del 90-94% y del 95-97%, respectivamente, y, lo que es muy importante, un valor de predicción negativo del 93-99%.<sup>32,33</sup> Las principales limitaciones del estudio radican en el requerimiento de contraste iodado, la necesidad de radiación al paciente, los costes del estudio y los artefactos producidos principalmente en pacientes ancianos con excesiva calcificación de la pared arterial.<sup>34,35</sup>

#### **2.2.e Otras técnicas no invasivas**

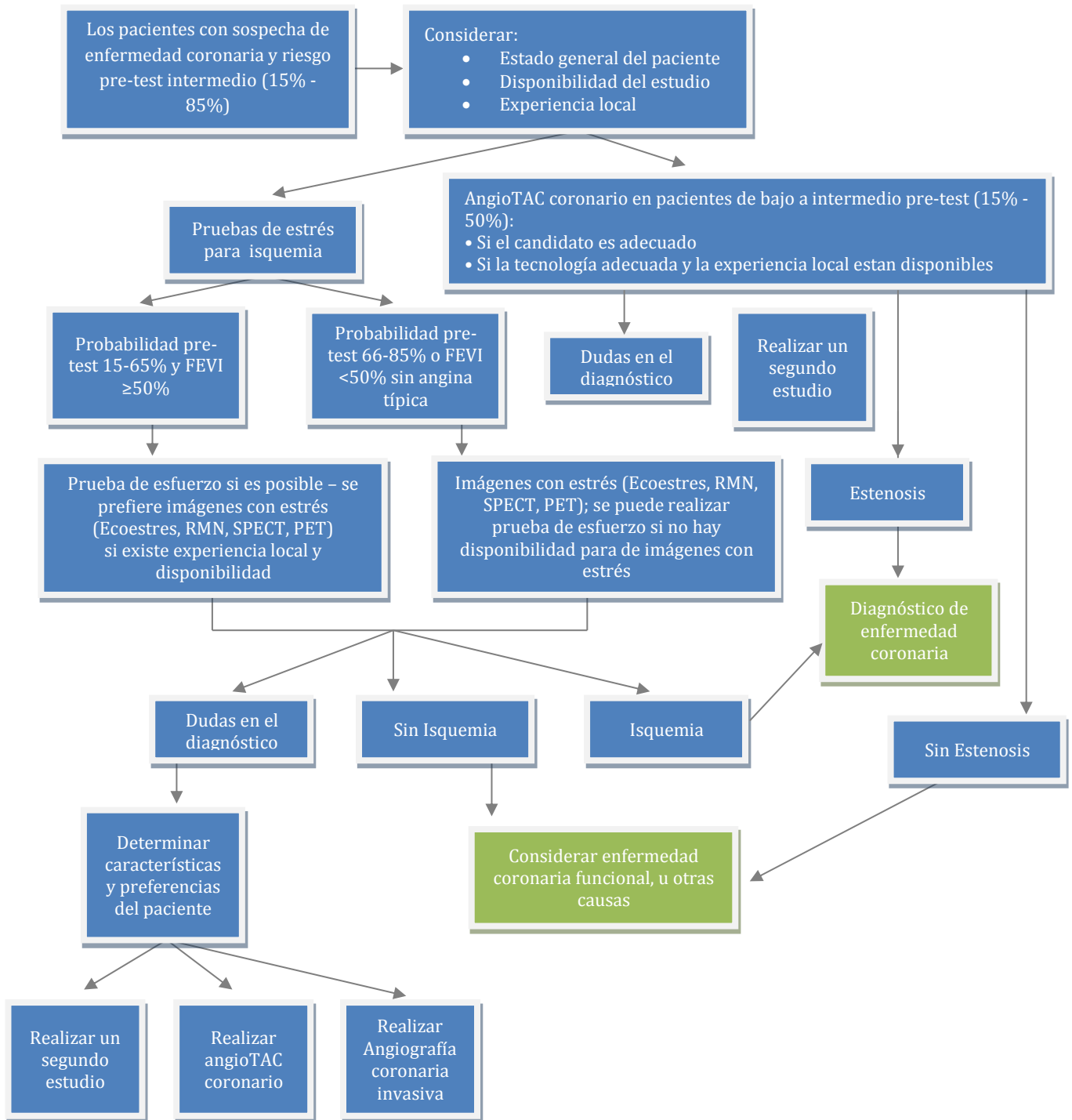
Existen otros estudios para la evaluación de enfermedad coronaria no invasivos, menos frecuentes por su disponibilidad limitada, pero de eficacia similar a los descritos (Tabla 2).<sup>8,19</sup>

**Tabla 2.** Sensibilidad y especificidad de los distintos estudios no invasivos para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

Diagnóstico de enfermedad coronaria		
	Sensibilidad(%)	Especificidad(%)
<b>Prueba de esfuerzo</b>	45-50	85-90
<b>Ecocardiograma de estrés con ejercicio</b>	80-85	80-88
<b>SPECT con ejercicio</b>	73-92	63-87
<b>Ecocardiograma de estrés con dobutamina</b>	79-83	82-86
<b>RMN de estrés con dobutamina</b>	79-88	81-91
<b>Ecocardiograma de estrés con vasodilatadores</b>	72-79	92-95
<b>SPECT con vasodilatadores</b>	90-91	75-84
<b>RMN de estrés con vasodilatadores</b>	67-94	61-85
<b>Angiografía coronaria por TAC</b>	95-99	64-83
<b>PET con vasodilatadores</b>	81-97	74-91

*SPECT = single photon emission computed tomography; RMN = resonancia magnética nuclear; PET = Positron Emission Tomography.*

*Adaptado de Montalesco G et al, European Heart Journal 2013. <sup>8</sup>*



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico para la elección inicial de estudio de detección de enfermedad coronaria no invasivo, en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria y riesgo pre-test intermedio. FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo. AngioTAC = angiografía por tomografía axial computarizada; Ecoestres = ecocardiograma con estrés; SPECT = Single-Photon mission Computed Tomography; RMN = resonancia magnética nuclear; PET = Positron Emission Tomography. Adaptado de Montalesco G et al, *European Heart Journal* 2013.<sup>8</sup>

### 3. TÉCNICAS INVASIVAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

#### 3.1 ANGIOGRAFÍA CORONARIA

##### 3.1.a Definición y reseña histórica

La angiografía coronaria invasiva es un procedimiento mínimamente invasivo, que consiste en el estudio de la anatomía de todo el árbol coronario. Para ello, mediante el acceso arterial periférico con un catéter, se realiza la inyección intracoronaria de contraste iodado y se recogen, de forma angulada, imágenes en equipos de rayos X de alta resolución. El procedimiento se realiza en 30 minutos o menos, bajo anestesia local, de forma ambulatoria, con una tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento (muerte, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) de < 0,1%.<sup>36</sup> La arteriografía coronaria sigue siendo el estándar para identificar la presencia o ausencia de estenosis arteriales relacionados con la enfermedad coronaria y proporciona la información anatómica más fiable para determinar la conveniencia de un tratamiento médico, intervención coronaria percutánea, o cirugía de revascularización coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica.<sup>16</sup>

Los primeros intentos de cateterismo cardíaco fueron realizados por Claude Bernard en 1844 en modelos animales principalmente. Sin embargo, no fue hasta que en 1929, Werner Forssmann, realizó la primera cateterización cardíaca sobre sí mismo que comenzó el desarrollo de técnicas específicas para cateterización cardíaca en humanos.<sup>37</sup> Los primeros intentos de angiografía aorto-coronaria en seres humanos vivos fueron publicados en 1945 por Radner, quien realizaba punciones trans-externales para inyectar material de contraste en la aorta ascendente. Las complicaciones de este método eran demasiado frecuentes y los resultados demasiado pobres para que fuera una opción de diagnóstico realista.<sup>38</sup> La primera

arteriografía coronaria en forma selectiva fue realizada el Dr. F. Mason Sones en la Cleveland Clinic, en 1958.<sup>37,39</sup> Las siguientes dos décadas permitieron el desarrollo más específico de la técnica, impulsaron nuevas investigaciones y contribuyeron al desarrollo de la técnica actual de cirugía de revascularización miocárdica. Los años sucesivos permitieron el desarrollo y profundización de la enfermedad coronaria, la introducción de la angioplastia con balón en los '70 y la angioplastia coronaria con stent en los '80, tecnología que continua en desarrollo hasta nuestros días.<sup>39,40</sup>

### **3.1.b Indicaciones**

Los principales indicaciones para realizar una angiografía coronaria son la presentación de síndrome coronario agudo,<sup>41,42</sup> sospecha de enfermedad coronaria estable<sup>18</sup> o evaluación de la anatomía coronaria previo a una cirugía valvular.<sup>43</sup> En la Tabla 3, se resumen las principales indicaciones y su nivel de evidencia acorde a las circunstancias clínicas del paciente.<sup>43</sup>

**Tabla 3.** Indicaciones para angiografía coronaria.

Class I	Class IIa	Class IIb	Class III
<b>Angina estable o asintomática</b>			
<p>CF CCS III y IV con tratamiento médico.</p> <p>Criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas, independientemente de la angina de pecho.</p> <p>Resucitado con éxito de muerte súbita cardiaca con TV monomórfica sostenida o TV polimórfica no sostenida.</p>	<p>CF CCS III o IV, que mejora a clase I o II con tratamiento farmacológico.</p> <p>Empeoramiento de las pruebas no invasivas.</p> <p>Los pacientes con angina de pecho y enfermedad grave que excede la estratificación del riesgo.</p> <p>Clase funcional CCS clase I o II de pecho con la intolerancia a la terapia médica.</p> <p>Personas cuya ocupación afecta a la seguridad de los demás.</p>	<p>CF CCS clase I o II con isquemia demostrable pero sin criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas.</p> <p>Hombres asintomáticos o mujeres posmenopáusicas con &gt;2 FRCV clínicos, con pruebas no invasivas de bajo riesgo y sin enfermedad coronaria previa.</p> <p>Los pacientes asintomáticos con IM previo, la función del VI normal, y no hay pruebas no invasivas de alto riesgo.</p>	<p>Angina de pecho en pacientes que prefieren evitar la revascularización.</p> <p>Angina de pecho en pacientes que no son candidatos para la revascularización o en los que no va a mejorar la calidad de vida.</p> <p>Como prueba de detección para enfermedad coronaria.</p> <p>Después de CRM cuando no hay evidencia de isquemia en las pruebas no invasivas.</p> <p>Calcificación coronaria en la fluoroscopia o TAC</p>
<b>Angina inestable</b>			
<p>Riesgo alto o intermedio de mal pronóstico en los pacientes refractarios al tratamiento médico.</p> <p>Riesgo alto o intermedio que se estabiliza después del tratamiento inicial.</p> <p>Inicialmente bajo riesgo a corto plazo que es de alto riesgo en las pruebas no invasivas.</p> <p>Sospecha de angina variante de Prinzmetal.</p>	<p>Ninguno.</p>	<p>Angina inestable de bajo riesgo a corto plazo, sin criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas.</p>	<p>Malestar torácico recurrente sugestivo de angina inestable pero sin signos objetivos de isquemia y con un angiograma coronario normal dentro de los últimos 5 años.</p> <p>Angina inestable en pacientes que no son candidatos para la revascularización.</p>
<i>Continúa en la página siguiente...</i>			

**Tabla 3. (Parte 2)**

<b>Isquemia post-revascularización</b>			
<p>Cierre abrupto o la sospecha de trombosis subaguda del stent después de la ICP.</p> <p>Angina recurrente y criterios de alto riesgo en la evaluación no invasiva dentro de los 9 meses de ICP.</p>	<p>Isquemia sintomática recurrente dentro de los 12 meses de CRM.</p> <p>Pruebas no invasivas de los criterios de alto riesgo que se producen en cualquier momento después de la CRM.</p> <p>Angina recurrente inadecuadamente controlada con medicamentos.</p>	<p>Paciente asintomático post-ICP con sospecha de tener re-estenosis después del primer mes.</p> <p>ICP a causa de una prueba no invasiva anormal, pero no de alto riesgo.</p> <p>Angina recurrente y sin criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas a un año post-CRM.</p> <p>Paciente asintomático post-CRM en el que se encuentra deterioro en una prueba no invasiva.</p>	<p>Síntomas en un paciente post-CRM que no es un candidato para revascularización.</p> <p>Angiografía de rutina después de la ICP o CRM a menos que sea parte de un protocolo de investigación aprobado.</p>
<b>Posterior a SCACEST o SCASEST</b>			
<p>Isquemia miocárdica espontánea o isquemia provocada con el mínimo esfuerzo.</p> <p>Antes de la terapia quirúrgica para la insuficiencia mitral aguda, defecto septal, verdadero o pseudo-aneurisma.</p> <p>Inestabilidad hemodinámica persistente.</p>	<p>Sospecha de MI por embolia coronaria, arteritis, trauma, ciertas enfermedades metabólicas o espasmo coronario.</p> <p>Los sobrevivientes de infarto agudo de miocardio con FEVI &lt;0,40, IC, ICP o CRM previa, o arritmias ventriculares malignas</p>	<p>Sospecha de oclusión persistente de la arteria relacionada con el infarto de realizar para realizar ICP en segundo tiempo.</p> <p>Arteriografía coronaria realizada sin la estratificación de riesgo para identificar la presencia de la enfermedad coronaria de TCI o tres vasos.</p>	<p>Los pacientes que no son candidatos para la revascularización o se nieguen al mismo.</p>

*Continúa en la página siguiente...*



**Tabla 3. (Parte 3)**

<b>Posterior a SCACEST o SCASEST (Parte 2)</b>			
		Todos los pacientes después SCASEST. Taquicardia ventricular recurrente a pesar del tratamiento antiarrítmico sin isquemia en curso.	
<b>Dolor torácico no específico</b>			
Características de alto riesgo en las pruebas no invasivas.	Ninguno.	Los pacientes con hospitalizaciones recurrentes de dolor en el pecho que tienen resultados anormales o equívocos en las pruebas no invasivas.	Todos los demás pacientes con dolor en el pecho no específico.
<p><i>CF = clase funcional; CCS = Canadian Cardiology Society; TV = taquicardia ventricular; factores de riesgo cardio-vascular; IM = infarto de miocardio; VI = ventrículo izquierdo; CRM = cirugía de revascularización miocárdica; TAC = tomografía axial computarizada; SCACEST = síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del ST; ICP = intervención coronaria percutánea; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC = insuficiencia cardíaca; TCI = tronco de coronaria izquierda.</i></p> <p style="text-align: right;"><i>Adaptado de Scanlon P, et al. J Am Coll Cardiol 1999.<sup>43</sup></i></p>			

### 3.1.c Complicaciones

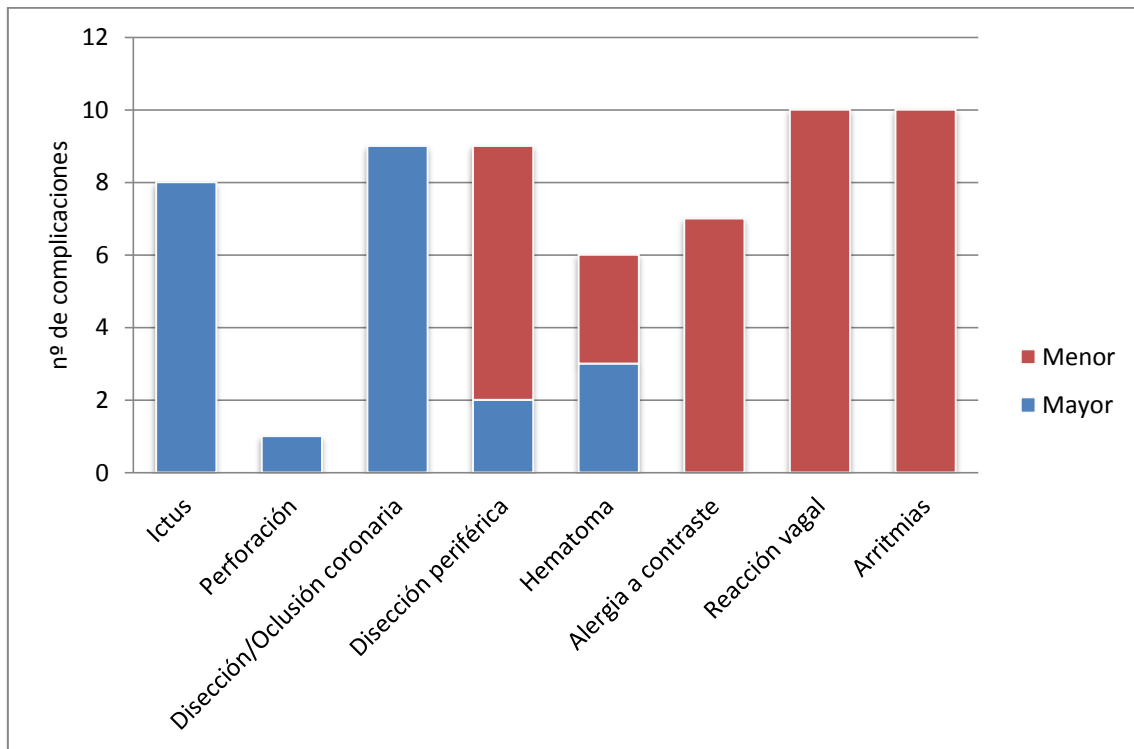
Las complicaciones relacionadas con la angiografía coronaria son infrecuentes, pero pueden comprometer la vida del paciente. En un registro de 7.412 pacientes, sometidos a angiografía coronaria invasiva, el 0,8% presentó complicaciones relacionadas con el procedimiento que incluyó ictus, perforación coronaria, disección u oclusión coronaria, disección de arterias periféricas, hematoma, alergia al contraste, reacción vagal o arritmias. De estos solo el 0.3% de los pacientes presentaron complicaciones mayores (Figura 3).<sup>44</sup>

Otras reacciones adversas relacionadas con el procedimiento son aquellas secundarias a la administración de contraste. Las taquiarritmias, bradicaridas e

hipotensiones responden a una reacción quimio-tóxica y cardio-inhibitoria de los contrastes iodados inyectados directamente en la arteria coronaria, los cuales suelen ser transitorios y responder a la suspensión del contraste y abundante hidratación. Estas reacciones, si bien suelen ser menores, pueden alcanzar una incidencia del 30%. Otros problemas que pueden presentarse con el contraste iodado son las reacciones anafilactoides, que suelen responder a corticoides, y el deterioro renal el cual puede prevenirse mediante una adecuada hidratación antes, durante y post-procedimiento.<sup>45</sup>

La aparición de ictus tiene relación principalmente con el traspaso por el cayado aórtico de los catéteres y guías, que generan, bien embolias de colesterol desprendidas del cayado, o formación de trombos sobre el material de trabajo a causa de una anticoagulación ineficiente. De uno u otro modo suelen ser poco frecuentes, con una incidencia en los procedimientos diagnósticos del 0,05% al 0,1% de los casos.<sup>46</sup>

Los eventos isquémicos secundarios a disección o trombosis de la arteria en estudio son sumamente infrecuentes, y por lo general puede solucionarse durante el procedimiento. La incidencia de este tipo de complicaciones varía del 0,04% al 0,09%, dependiendo de la serie.<sup>47,48</sup>

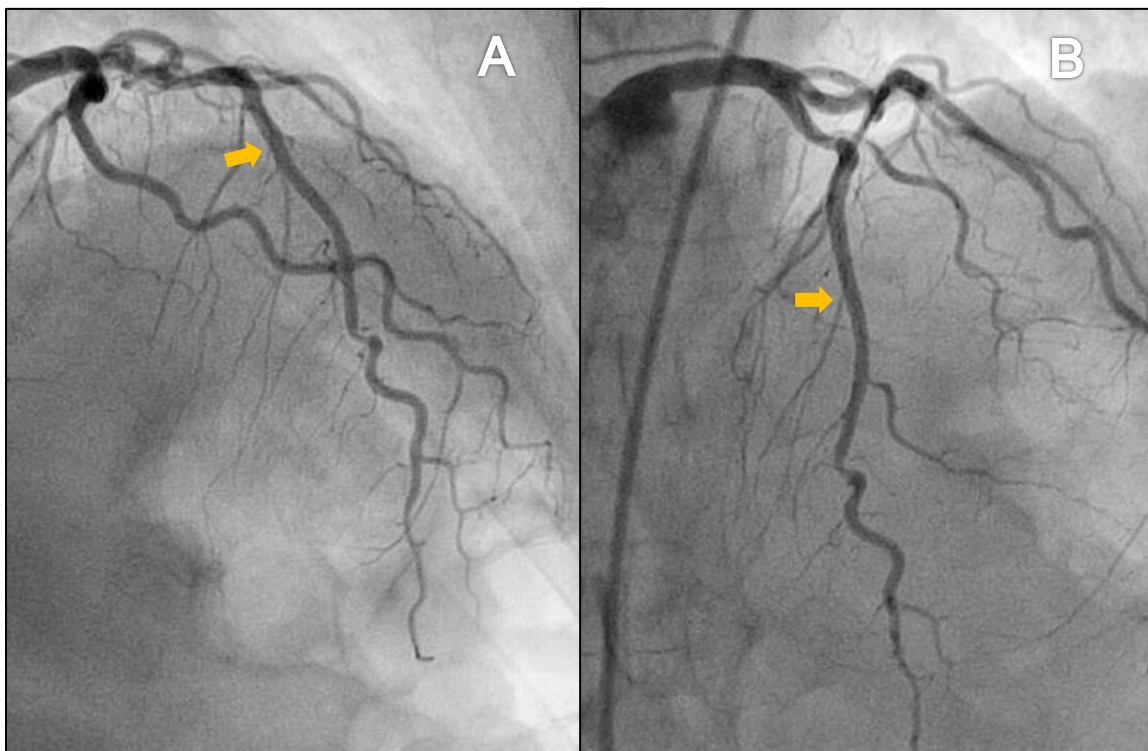


**Figura 3.** Complicaciones mayores y menores durante la realización de una angiografía coronaria diagnóstica en un registro de 7.412 pacientes. Adaptado de Amman P, et al. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003.<sup>44</sup>

### 3.1.d Alcance diagnóstico

La angiografía coronaria invasiva es el patrón de oro para el estudio de la anatomía coronaria y la identificación de lesiones coronarias, principalmente estenosis (Figura 4).<sup>16,36,43</sup> La cuantificación de las estenosis suelen clasificarse en leves (<40%), intermedias (40-70%), y severas (>70%).<sup>16</sup> Para cuantificar la estenosis coronaria con precisión, debe ser vista de perfil y libre de artefactos, realizando varias proyecciones ya que muchas lesiones pueden ser excéntricas.<sup>49</sup> Esto produce que, visto a través de su eje mayor, la anchura de la luz puede aparecer casi normal, al ir cambiando de eje la proyección, este tipo de lesiones puede revelar su verdadera gravedad causada por estenosis excéntrica. Este artefacto de percepción es conocido como el efecto Mach Bands.<sup>50</sup>

La capacidad de la angiografía coronaria para cuantificar el grado de estenosis en diferentes puntos de la circulación coronaria está fundamentalmente limitado por el hecho de que consiste en una columna de líquido, en el que cada una de las estenosis puede ser evaluada sólo en comparación con un segmento de referencia adyacente que se presume que está libre de enfermedad. De hecho, tanto la ecografía intravascular –por sus siglas en inglés IVUS (Intravascular Ultrasound)-, como el examen histo-patológico muestran que incluso los segmentos que parecen ser lisos, o libres de enfermedad en la angiografía, pueden esconder placa sustancial.<sup>49,51</sup>



**Figura 4.** Angiografía coronaria invasiva, con inyección selectiva de arteria coronaria izquierda. Proyecciones oblicua anterior derecha (A) y antero-posterior craneal (B), donde se estudia la arteria coronaria descendente anterior (Flecha).

Sumado a las dificultades técnicas que presenta la angiografía coronaria para el correcto diagnóstico y cuantificación de las lesiones, hay que sumarle la gran variabilidad inter-observador que existe con esta técnica.<sup>52</sup> Todo esto ha demostrado

que la toma de decisiones basado solo en los hallazgos de la angiografía coronaria produce peores resultados clínicos a corto y largo plazo, en comparación con la adición esta técnica a otros estudios intra-coronarios, como lo son el IVUS y el FFR.<sup>53,54</sup>

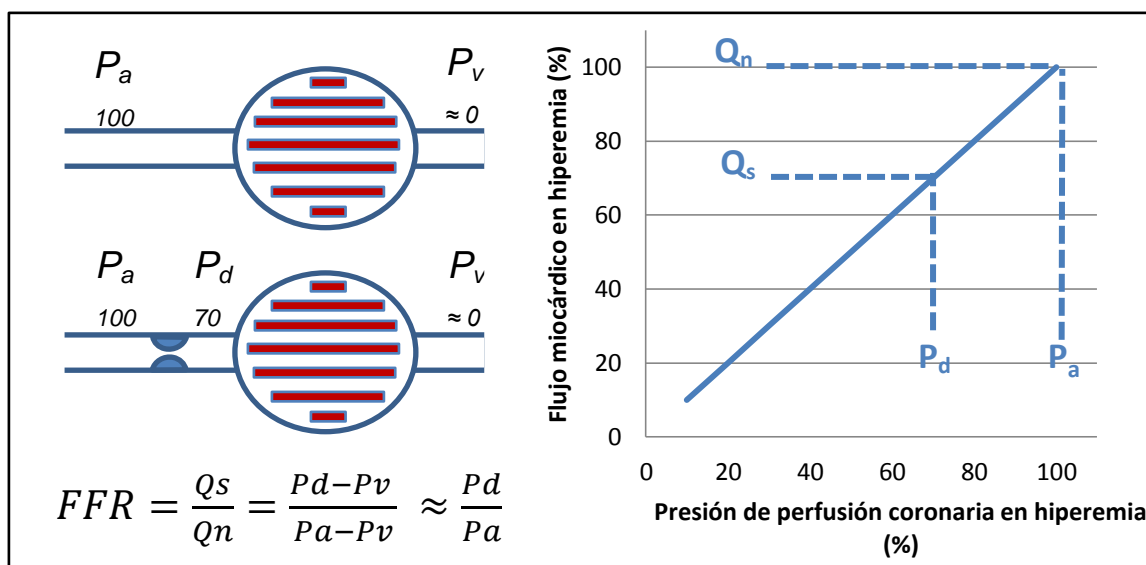
Por lo antes descrito, actualmente se recomienda complementar los hallazgos de la angiografía coronaria invasiva, con estudios anatómicos (IVUS) o funcionales (FFR) antes de la toma de decisiones respecto de adoptar una conducta de tratamiento invasiva en pacientes con enfermedad coronaria estable.<sup>8,52</sup>

## 3.2 RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO CORONARIO

### 3.2.a Definición y reseña histórica

FFR se define como el flujo sanguíneo máximo al miocardio en presencia de una estenosis en la arteria coronaria que suministra el flujo, dividido por el flujo máximo normal teórico, en la misma distribución miocárdica. Este índice representa la fracción del flujo miocárdico máximo normal que se puede lograr a pesar de la estenosis coronaria.<sup>55</sup> Este concepto fue descrito por Gould y colaboradores en 1974 en modelos caninos.<sup>56,57</sup> Así mismo, no fue hasta la década del '90, en que la medición del FFR fue validado en humanos y adquirió importancia en la práctica clínica a partir de grandes ensayos clínicos.<sup>55,58</sup>

En reposo, es extremadamente difícil evaluar el flujo coronario a partir de la presión, como resultado de la autorregulación de la circulación coronaria, pero durante la hiperemia máxima existe una correlación lineal entre la presión de perfusión y el flujo sanguíneo. El valor de FFR se puede derivar fácilmente de la relación entre la presión media en la arteria coronaria distal y la presión media de la aorta durante máxima hiperemia (Figura 5).<sup>56,59</sup> Este índice es independiente de los cambios en la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca, y tampoco se ve afectada por las condiciones conocidas por aumentar el flujo miocárdico.<sup>60</sup>



**Figura 5.** Concepto de la reserva fraccional de flujo (FFR): si no existe una estenosis epicárdica (arriba), la presión proximal  $P_a$  determina un flujo miocárdico máximo normal (100%). En el caso que muestra una estenosis (medio), presenta un gradiente de presión con hiperemia máxima de 30mmHg; por lo tanto la presión de perfusión será de 100mmHg, sino que descenderá a 70mmHg ( $P_d$ ). Como en hiperemia máxima, la relación entre la presión de perfusión y el flujo miocárdico es lineal, el flujo miocárdico solo puede alcanzar un 70% de su valor.  $Q_s$  = flujo miocárdico con estenosis coronaria;  $Q_n$  = flujo miocárdico normal;  $P_v$  = presión venosa. Adaptado de Pijls NH. *Circ J* 2013.<sup>64</sup>

### 3.2.b Materiales y métodos

Para medir el FFR, una vez administrada la anticoagulación con heparina sódica (100 UI/Kg), se procede canulando selectivamente el ostium de la arteria en estudio con un catéter guía, generalmente de 6F o 7F. A posteriori, se progresa a través del catéter y hasta el extremo distal de la arteria coronaria en estudio, una guía dedicada de 0.014" (guía de presión), la cual posee en su extremo distal un transductor de presión. Se monitorizan la presión en el extremo distal del catéter (presión aórtica) y la del extremo distal de la guía de presión (presión coronaria distal), previamente normalizadas, y se obtienen las presiones medias de ambas mediciones, en forma simultánea (Figura 5).<sup>61,62</sup> Una vez que el equipo se encuentra listo y posicionado, se comienza la infusión de vasodilatador coronario en forma intravenosa o intracoronaria (Tabla 4). El equipo medirá ambas presiones medias durante la infusión de la droga, y arrojará el valor de FFR más bajo obtenido. Existen dos formas

comerciales validadas para su uso en humanos, la guía de presión de Volcano<sup>63</sup> y la de St. Jude Medical<sup>64</sup>.



**Figura 5.** Sistema VOLCANO S5/ S5I™, de medición de FFR. A la derecha se aprecia las curvas de presión, en rojo la presión distal del catéter o presión aórtica (Pa), en amarillo la presión coronaria distal (Pd). A la izquierda se visualiza en el recuadro amarillo, el valor mínimo de FFR obtenido automáticamente, al finalizar la administración del vasodilatador.



**Tabla 4.** Agentes hiperémicos

Fármaco	Administración	Efecto pico	Efectos adversos	Comentarios
<b>Adenosina (o ATP)</b>	IV a 140 µg/kg/min	Duración de la infusión	Disnea, dolor de pecho	Referencia estandar
<b>Adenosina (o ATP)</b>	IC bolo de 40-100 µg	51 seg	Bloqueo AV transitorio	No permite realizar mediciones en retirada
<b>Papaverina</b>	IC bolo de 10-50 mg	60 seg	Arritmia ventricular polimórfica (Torcida de punta)	No se utiliza comúnmente
<b>Nitroprusiato</b>	IC bolo de 0,3 a 0,9 µg/kg	30 seg	Hipotensión	No ha sido bien estudiada
<b>Dobutamina</b>	IV a 20-50 µg/kg/min	Duración de la infusión	Taquicardia	Lento comienzo del efecto
<b>Regadenoson</b>	IV bolo de 0,4 mg	2-3 min	Disnea, dolor de pecho, dolor de cabeza	No ha sido bien estudiada con FFR

*ATP = adenosina trifosfato; IV = intravenoso; IC = intracoronario; AV = auriculoventricular; FFR = fraccional flow reserve. Adaptado de Fearon WF. Korean J Intern Med 2013.<sup>65</sup>*

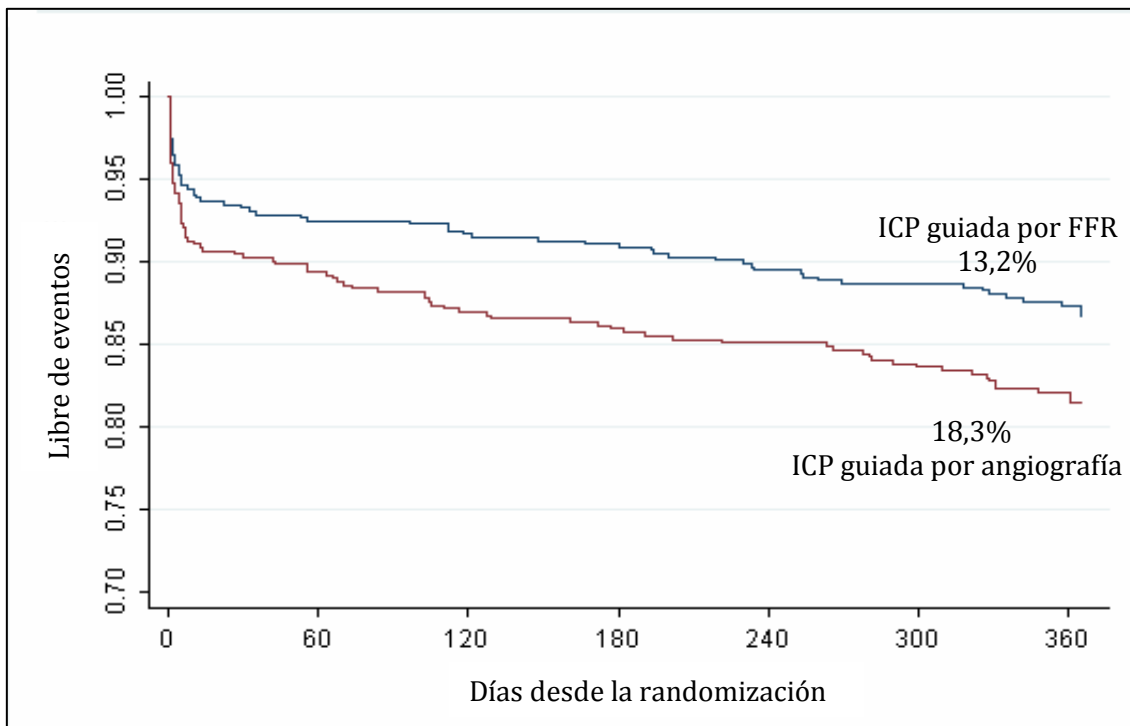
### 3.2.c Indicaciones, evidencia y alcance diagnóstico

Inicialmente el FFR fue utilizado para evaluar la significancia funcional de lesiones intermedias.<sup>66</sup> Sin embargo, a partir nuevos ensayos clínicos el FFR ha sido validado para extender su aplicaciones a otras situaciones en el laboratorio de Hemodinamia. En el estudio FAME, que incluyó a más de mil pacientes con enfermedad coronaria multivaso, concluyó que medición rutinaria de la FFR en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos que se someten a ICP con stents liberadores de fármaco reduce significativamente la mortalidad, infarto de miocardio y necesidad nueva revascularización a uno y dos años (Figura 6).<sup>67,68</sup> Este estudio revolucionó la interpretación de la angiografía para la indicación de PCI, promulgando el uso extendido de los sistemas para la medición de FFR, y dando lugar a otros estudios que ampliaron las indicaciones del FFR, como las lesiones en tronco

de coronaria izquierda, lesiones ostiales, lesiones en tándem, enfermedad difusa, angina inestable y SCASEST.<sup>69,70</sup>

El FFR es un índice de lesión específica que refleja el efecto de la estenosis epicárdica en estado de máxima perfusión miocárdica. El FFR normal, es igual a 1,0 y ninguna disminución de la presión se produce a lo largo de las arterias coronarias epicárdicas normales. Por otra parte, en pacientes con enfermedad de un solo vaso y la función ventricular izquierda normal, un valor de FFR de 0,74 discrimina entre las lesiones asociadas a la isquemia inducible con prueba de esfuerzo y los que no.<sup>71</sup> Estudios clínicos posteriores demostraron que indicar ICP tomando como valor de referencia un FFR <0.80, disminuyó el combinado de infarto, muerte de cualquier causa y necesidad de revascularización urgente.<sup>68,72</sup>

Las guías actuales de enfermedad coronaria estable de la ESC recomiendan realizar FFR para identificar la relevancia hemodinámica de lesiones coronarias cuando no hay disponibilidad de evidencia de isquemia (Clase I, Nivel de evidencia A); y para guiar la ICP tomando como referencia un FFR <0,80 en pacientes sintomáticos (Clase I, Nivel de evidencia B).<sup>8</sup>



**Figura 6.** Resultados del estudio FAME: el grupo con ICP guiada por FFR, presentó una incidencia de eventos adversos (muerte, infarto o nueva revascularización) del 13,2%, respecto del 18,3% en el grupo que se revascularizó según los hallazgos de la angiografía coronaria ( $p=0,02$ ). ICP = intervención coronaria percutánea; FFR = fraccional flow reserve. Adaptado de Tonino PA, et al. N Engl J Med 2009.<sup>67</sup>

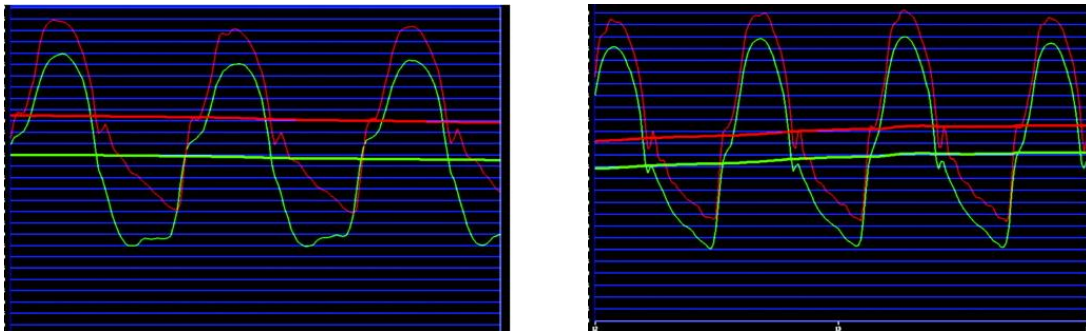
### 3.2.d Artefactos de técnica

#### Relativo a la instrumentación

Se debe tener cuidado de evitar la disminución de flujo coronario durante la hiperemia máxima. Esto es más comúnmente inducido por la presencia del catéter guía en la arteria coronaria y se puede detectar mediante la observación de un cambio en la morfología de la curva de la presión aórtica, o amortiguación de la curva de presión. Cuando esto ocurre, se puede solucionar retirando el catéter de guía del ostium coronario durante la medición mientras se continúa la infusión de adenosina. En ocasiones, en particular en vasos tortuosos, la presencia de la guía puede crear múltiples "pseudo-estenosis", al modificar la morfología del vaso y no permitir la correcta interpretación de las mediciones de FFR.<sup>73</sup>

### Desviación de la línea de base (efecto “Drift”)

El efecto “drift”, es un artefacto de técnica, en el cual el registro de la guía de presión adopta la morfología dicrótica de la aorta manteniendo un gradiente de presión falso. Esto se corrige retirando la guía de la coronaria, e igualando ambas presiones nuevamente (Figura 7).<sup>61</sup>



**Figura 7.** Efecto “drift”: en el panel de la izquierda se visualizan presión distal (verde) y aórtica (rojo), con un gradiente de presión verdadero. A la derecha se visualizan ambas presiones con igual morfología (dicrótica), lo cual indica el efecto “drift” y que el gradiente es falso. Adaptado de Vranckx P, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2012.<sup>61</sup>

### Efecto de la enfermedad coronaria

Existen dos circunstancias en las cuales no es posible valorar adecuadamente el valor de FFR: la presencia de colaterales y el antecedente de infarto previo extenso. La presencia de colaterales genera un aumento de flujo y presión desde la arteria donante hacia la arteria receptora, lo cual produce una sobrestimación del valor de FFR en la arteria que recibe la circulación colateral, y una infraestimación del FFR sobre la arteria donante. En paciente con infarto previo, presentan una disminución del flujo miocárdico sobre la zona infartada y fibrosada, lo cual genera una sobrestimación del FFR sobre el vaso que irriga dicha zona.<sup>75</sup>

### 3.2.e Complicaciones y efectos adversos

Las complicaciones relacionadas con la medición del FFR, no son inherentes al estudio en sí, sino que van acompañadas de las complicaciones propias del cateterismo cardíaco y la angiografía coronaria (Ver sección 3.1.c), y las reacciones adversas propias de los fármacos utilizados para generar hiperemia máxima (Tabla 4).<sup>73</sup> En general las reacciones adversas de los vasodilatadores suelen ser leves y de muy corta duración.<sup>65</sup> Particularmente con la adenosina, que es el agente hiperémico más usado y estudiado, además de las reacciones adversas relacionadas con su mecanismo de acción, que como se ha mencionado suelen ser menores, se ha propuesto un efecto pro-arritmico al infundirse en grandes dosis en la coronaria derecha, relacionado con la producción de bloqueo ariculo-ventricular >3000mseg, que podría desencadenar arritmias ventriculares, cuándo se administra a altas dosis.<sup>76</sup> Hasta ahora solo se ha informado de un caso en la literatura de arritmia ventricular polimorfa tipo torcida de punta en relación con la infusión de adenosina durante la realización de un estudio FFR.<sup>77</sup>

### 3.3 ULTRASONIDO INTRAVASCULAR

#### 3.3.a Definición y reseña histórica

Las imágenes de ultrasonido se producen pasando una corriente eléctrica a través de un material cristalino piezoeléctrico, normalmente una cerámica, que se expande y contrae para producir ondas de sonido al ser excitado eléctricamente. Luego de la reflexión a partir del tejido, parte de la energía de ultrasonido vuelve al transductor, lo que produce un impulso eléctrico que se convierte en la imagen. El haz se mantiene bastante paralelo a una distancia (campo cercano) y luego comienza a divergir (campo lejano). La calidad de las imágenes de ultrasonido es mayor en el campo cercano, porque el haz es más estrecho y más en paralelo, la resolución mayor, y la retrodispersión característica (reflexión de energía de ultrasonidos) a partir de un determinado tejido más precisa. La calidad de imagen puede ser descrita parcialmente por dos factores importantes: la resolución espacial y resolución de contraste.<sup>78</sup> Para un transductor de IVUS de 20 a 40 MHz, la resolución típica es de 80 a 100 micras axialmente y de 200 a 250 micras lateralmente.<sup>79</sup> La resolución de contraste es la distribución de la escala de grises de la señal reflejada y se refiere a la gama dinámica. A menudo, una imagen de bajo rango dinámico aparece en blanco y negro, con unos pocos niveles de gris entre medio. Las imágenes en alto rango dinámico son a menudo más suave, con sutilezas conservadas en la presentación de imágenes.<sup>78</sup>

Cuando un pulso de ultrasonido encuentra un límite entre dos tejidos, entre grasa y músculo, por ejemplo, el haz se refleja parcialmente y se transmite parcialmente. El grado de reflexión depende de la diferencia entre la impedancia mecánica de los dos materiales. Por ejemplo, la formación de imágenes de estructuras altamente calcificadas se asocia con sombra acústica: reflexión casi completa de la señal en la interfaz tejido suave/calcio. A medida que la onda pasa a través de muchas

interfaces de tejido, la energía es atenuada. La atenuación es en función de las características del tejido, la dispersión de la energía lo es por objetos pequeños, y la absorción por el tejido. Por lo tanto, sólo un pequeño porcentaje de la señal emitida vuelve al transductor. La señal recibida se convierte en energía eléctrica y se envía a un sistema de procesamiento de señal externa para la amplificación, filtrado, conversión, modificación, y finalmente, la presentación gráfica.<sup>78</sup>

El concepto de estudiar las estructuras cardiovasculares con transductores de ultrasonidos basados en catéteres se intentó a principios de los años sesenta y setenta. En los primeros días de la ecocardiografía, las dificultades en la obtención de señales de ultrasonidos de buena calidad de imagen transtorácica dieron el impulso inicial para el desarrollo de ultrasonido intracardiaco e intravascular. Con el uso de transductores montados en catéteres, la posibilidad de obtener imágenes intracardiacas, la medición de las dimensiones de los vasos sanguíneos y de las cámaras, y la identificación de anomalías tales como defectos del tabique auricular, mostró su auge a principios de los sesenta. El interés se desvaneció en los años posteriores debido a problemas en la fabricación de dispositivos sobre catéteres que permitieran la adquisición rápida de imágenes en dos dimensiones con alta resolución. Además, la indicación inicial se hizo menos importante con las marcadas mejoras que se produjeron en la calidad de la imagen obtenida por ecocardiografía transtorácica bidimensional. A finales de la década de los ochenta y principios de los noventa, las nuevas tecnologías y la posibilidad de fabricar catéter de pequeño calibre impulsaron nuevamente esta tecnología, que continúa en desarrollo hasta nuestros días.<sup>80</sup>

### **3.3.b Indicaciones, evidencia y alcance diagnóstico**

En comparación con la angiografía con contraste simple, el IVUS permite evaluar la expansión y aposición de los stents posterior a la ICP, como también inferir

la histología y morfología de las placas de ateroma (calcificadas, fibrosas, ricas en lípidos) y su evolución en el seguimiento. En términos de macrocalcificación, el IVUS comparado con la angiografía tiene un poder de detección tres veces superior, con una sensibilidad y especificidad del 89% y 97% respectivamente. Estas características le otorgan sensibilidad suficiente para identificar cambios de milímetros en el tamaño de las placas, valorar sus límites y superficies, e inferir la composición histológica de las placas de ateroma (calcio, lípidos, fibrosis, core necrótico) (Figura 8). También permite la medición de las dimensiones de la pared arterial y sus capas, permitiendo la elección precisa del diámetro y longitud de los stents.<sup>81</sup> Estas propiedades, aunque beneficiosas para visualizar estructuras profundas, limitan el estudio de la microestructura, reduciendo drásticamente la sensibilidad para la detección de pequeñas estructuras, como rupturas de placa y pequeños trombos.<sup>82</sup>

Las recomendaciones actuales para la realización de IVUS se resumen en la Tabla 5. Según las guías de práctica clínica para el manejo de enfermedad coronaria estable, de la ESC, las indicaciones para realizar IVUS en este contexto son: la realización de IVUS para caracterizar la lesión culpable (Clase IIb, nivel de evidencia B), y la realización de IVUS para optimizar el implante del stent durante el ICP (Clase IIb, nivel de evidencia B).<sup>8</sup> Estas indicaciones se basan en estudios en los que al comparar la utilización del IVUS (morfología) con FFR (función) como guía para la indicación de ICP, donde se ha encontrado una correlación significativamente positiva entre el uso de uno u otro métodos.<sup>54,83,84</sup> Esta evidencia adquiere más relevancia si las mediciones del IVUS se utilizan para guiar la ICP sobre el TCI.<sup>85,86</sup>

### **3.3.c Materiales y métodos**

El material necesario para realizar la ecografía intracoronaria se compone de dos elementos principales, un catéter que incorpora un transductor miniaturizado y una



consola que contiene la electrónica necesaria para reconstruir la imagen. Los catéteres actuales van desde 2,6 y 3,5 Fr (0,87-1,17 mm) y se pueden colocar a través de un catéter guía 6 Fr. La técnica estándar para la realización de procedimientos intracoronarios, es la misma que se utiliza para el examen intravascular. La heparina y nitroglicerina intracoronaria se administran de forma rutinaria, y la arteria coronaria se canula sub-selectivamente. El operador avanza o se retrae el catéter IVUS sobre una guía de 0,014" convencional, mientras que en la consola se graban las imágenes. Muchos centros utilizan un dispositivo de retroceso motorizado de retirar el catéter a una velocidad constante (entre 0,25 y 1 mm/seg; más frecuentemente de 0,5 mm/seg). Las ramas laterales visualizadas por angiografía o ecografía son puntos de referencia útiles para facilitar la interpretación y la comparación en los exámenes secuenciales.<sup>87</sup>

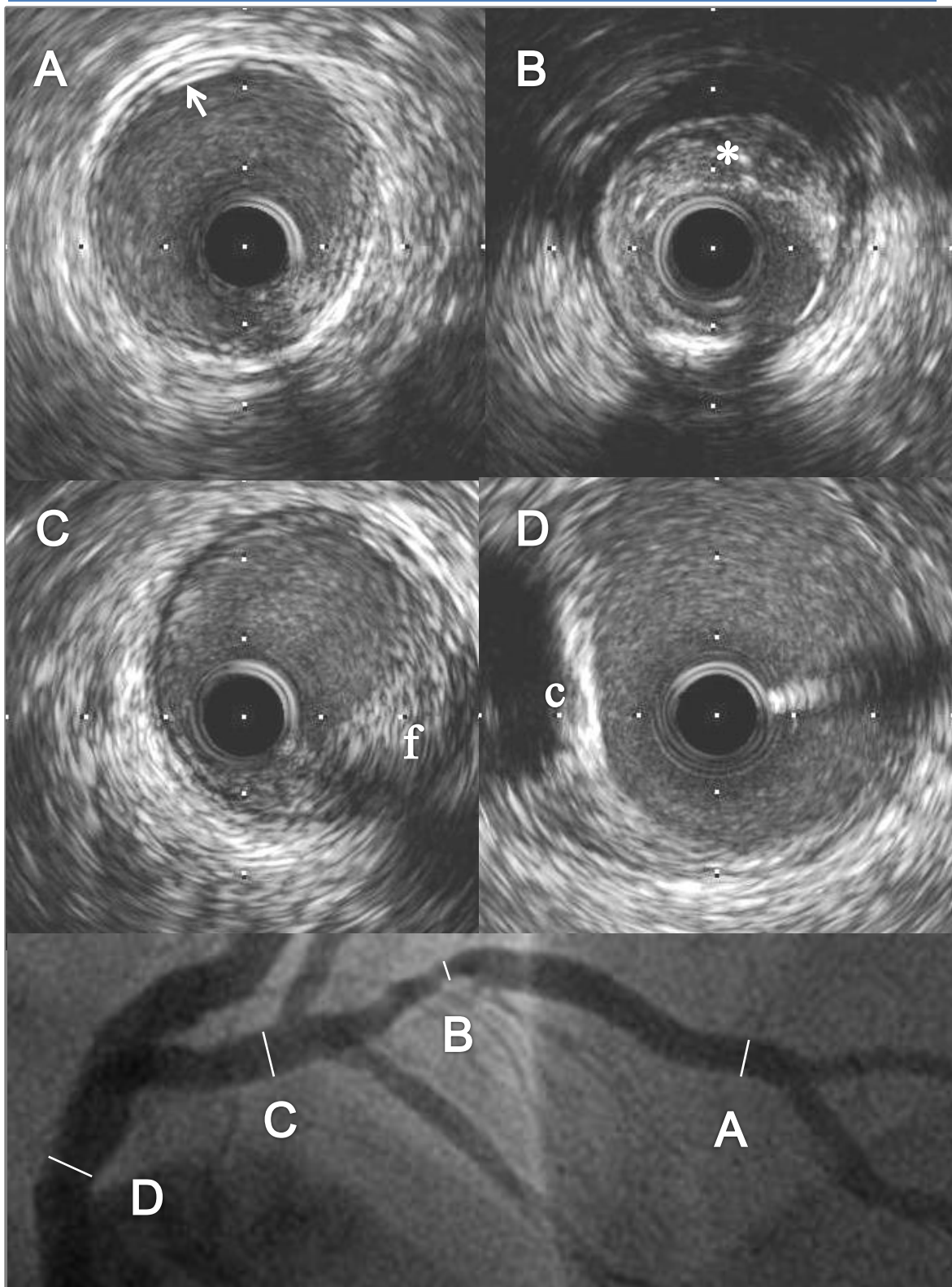
Existen varios fabricantes de IVUS, pero en España los más difundidos, son los equipos y catéteres IVUS de Boston Scientific y Volcano.<sup>89,90</sup>

### **3.3.d Artefactos de técnica**

Los artefactos pueden afectar de manera adversa las imágenes de ultrasonido, incluyendo las oscilaciones acústicas en el transductor piezoeléctrico que oscurecen el campo cercano, lo que resulta en un tamaño acústico del catéter más grande que su diámetro. También la distorsión geométrica, puede resultar en la formación de imágenes en un plano oblicuo (no perpendicular al eje longitudinal del vaso. También si se estropean los cristales de manera inadvertida o permanece aire en el catéter, por una manipulación inadecuada la imagen aparecerá distorsionada. El tamaño físico de los catéteres de ultrasonido (actualmente  $\approx 1,0\text{mm}$ ) constituye una importante limitación para la evaluación de estenosis muy severas.<sup>87</sup>

**Tabla 5.** Recomendaciones para realizar IVUS

<b>Definitivamente beneficioso</b>
El estudio IVUS es un método preciso para la determinación del despliegue óptimo del stent (expansión completa del stent, correcta aposición y falta de disección del borde u otras complicaciones después de la implantación), y el tamaño del vaso a someterse a la implantación del stent.
<b>Probablemente beneficioso</b>
El estudio IVUS se puede utilizar para evaluar la importancia de la estenosis del TCI, y utilizando como punto de corte un área luminal mínima igual a 6 mm <sup>2</sup> , evaluar si la revascularización se justifica.
<b>Posiblemente beneficioso</b>
El estudio IVUS puede ser útil para la evaluación de la morfología de la placa.
<b>No ha probado tener valor</b>
No se debe utilizar las mediciones de IVUS para la determinación de la gravedad de la lesión fuera de TCI, en ausencia de evidencia funcional adicional, como recomendación de la revascularización.
<i>TCI = tronco de coronaria izquierda. Adaptado de Lotfi A, et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2013.<sup>85</sup></i>



**Figura 8.** Imágenes IVUS de una arteria descendente anterior: en el segmento más distal del vaso (A) se observa la pared indemne, visualizándose sus tres capas (de adentro hacia afuera): íntima, media y adventicia (flecha). En el segmento medio (B), se observa una placa de ateroma blanda e inestable, caracterizada por núcleos lipídicos, zonas hipo-ecoicas (zonas oscuras), alternadas con zonas fibróticas hiperecoicas (gris claro) (marca \*). En el segmento proximal (C), se visualiza una placa fibrótica y estable, caracterizada por su eco-refringencia uniforme (f). A nivel de tronco de coronaria izquierda (D), se observa una gran placa calcificada, caracterizada por su gran eco-refringencia y sombra acústica posterior (c).<sup>87</sup>

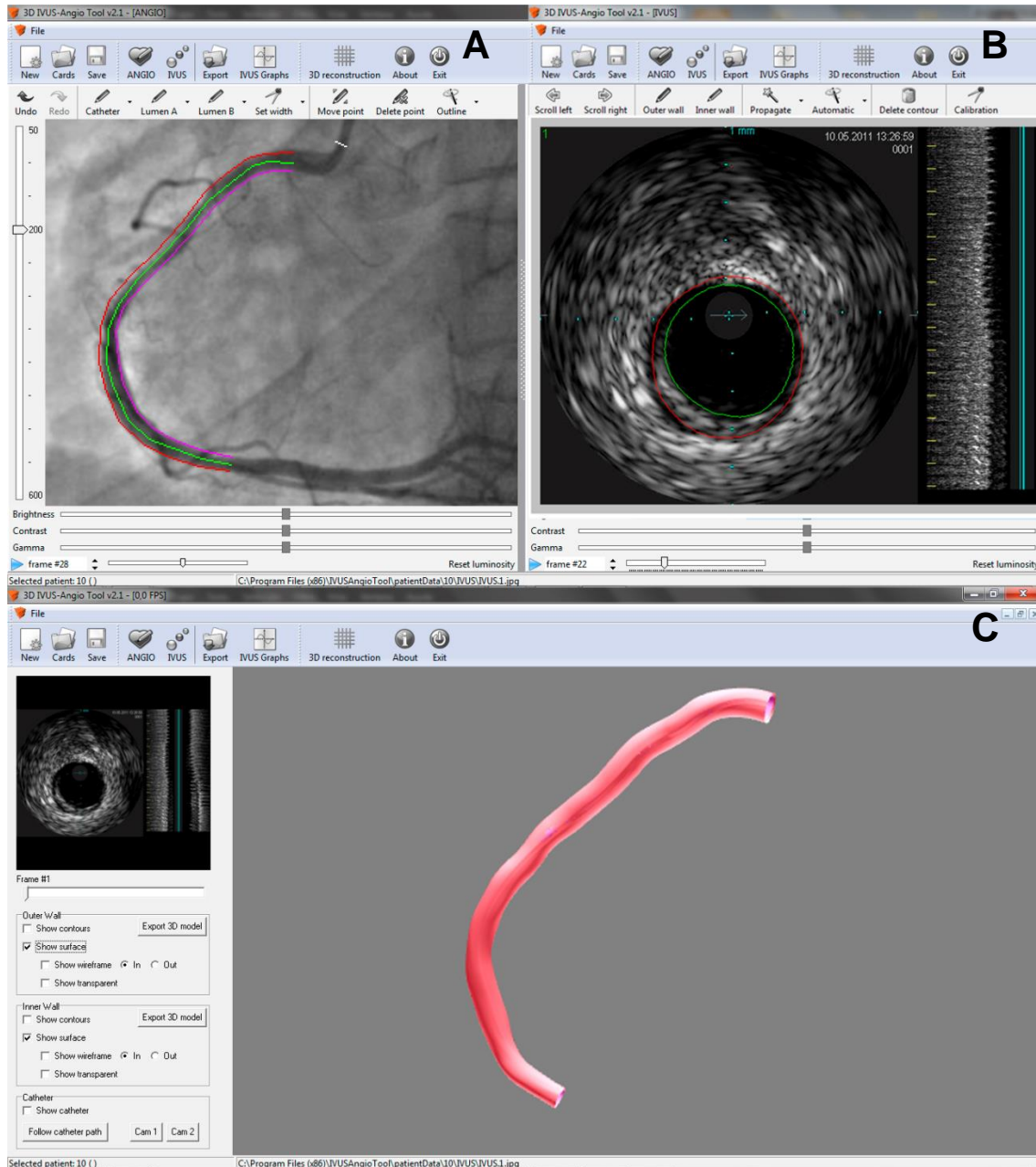
### **3.3.e Complicaciones**

Las complicaciones del estudio IVUS suelen ser poco frecuentes. Hausman y colaboradores, en un registro multicéntrico de más de dos mil estudios IVUS, reportaron una incidencia de complicaciones menores del 2,9%, sobre todo vasoespasmos coronarios, fácilmente resueltos con nitroglicerina. Las complicaciones severas como oclusión coronaria aguda, embolismo, disección o trombosis, solo se presentaron en el 0,4% de los casos.<sup>91</sup> Casi todas las complicaciones mayores se producen en los pacientes sometidos a ICP, no así, en los pacientes sometidos solo a diagnóstico por IVUS, lo cual puede interferir con los resultados.<sup>91,92</sup> A pesar del favorable perfil de seguridad, la instrumentación coronaria sub-selectiva siempre conlleva un riesgo potencial de lesión vascular. En consecuencia, sólo los operadores con experiencia en la manipulación de catéteres intracoronarios deben realizar las imágenes con IVUS.<sup>87</sup>

### **3.3.f Reconstrucción en tres dimensiones de las imágenes de IVUS**

Como se ha mencionado, la angiografía coronaria y el IVUS son modalidades complementarias de imagen coronaria, y ambos sufren limitaciones diagnósticas inherentes. La angiografía coronaria sólo ilustra la silueta de la luz de contraste llena y no logra visualizar la pared, ni evaluar las características de la placa de ateroma.<sup>93</sup> El estudio IVUS ofrece imágenes en sección transversal de la luz arterial y la placa, pero su naturaleza de dos dimensiones no aborda la verdadera morfología coronaria en tres dimensiones (3D).<sup>87</sup> Una representación 3D precisa y clínicamente relevante de las arterias coronarias, que supere las limitaciones inherentes de la angiografía e IVUS sería muy útil para evaluar con detalle la aterosclerosis. Los primeros intentos en esta área emplearon un sencillo método de apilamiento de las imágenes IVUS, para crear

un contorno arterial 3D lineal que proporciona información acerca de la configuración espacial del vaso reconstruida.<sup>94,95</sup> A posteriori surgió una reconstrucción coronaria 3D, geoméricamente correcta mediante la fusión de los datos de angiografía e IVUS. Con este enfoque, las imágenes de angiografía en biplano se combinan para construir la trayectoria 3D del catéter de IVUS, donde las imágenes de cortes transversales de IVUS son alineados.<sup>96,97</sup> Estos procesos de reconstrucción 3D geoméricamente correcta de las arterias coronarias ha sido experimentalmente y clínicamente validado en distintos estudios.<sup>98</sup> A pesar de los considerables progresos realizados, hasta la fecha solo existe una aplicación independiente y de acceso público para la reconstrucción coronaria 3D, denominada IVUSAngioTool (Figura 8).<sup>99</sup>



**Figura 8.** IVUSAngio Tool: Reconstrucción 3D de una arteria coronaria derecha, mediante la fusión de imágenes de la angiografía coronaria (A), con las del IVUS (B). El modelo 3D resultante, es geoméricamente correcto, respetando las áreas luminales recogidas mediante el IVUS (C).

## 4. SIMULACIÓN DINÁMICA DE FLUIDO COMPUTACIONAL

### 4.1 DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA

La mecánica de fluidos es esencialmente el estudio de los fluidos, ya sea en movimiento o en reposo. La simulación dinámica de fluidos computacional, o por sus siglas en inglés CFD (Computational Fluid Dynamics), está especialmente dedicado a los fluidos que están en movimiento, y cómo el comportamiento del flujo de los fluidos influye en los procesos como la transferencia de calor, las químicas de combustión, los cambios de presión, etc. Las características físicas del movimiento del fluido pueden normalmente describirse mediante ecuaciones matemáticas fundamentales, por lo general parcialmente diferenciales, que rigen el proceso en interés y son llamadas ecuaciones de CFD. A fin de resolver estas ecuaciones matemáticas, son convertidas, usando un alto nivel de lenguajes de programación, en programas informáticos o paquetes de software. De esto se desprende la definición de CFD, que simplemente significa el estudio del flujo de fluidos a través de simulaciones numérica, que implica emplear programas de ordenador o paquetes de software realizados en computadoras digitales de alta velocidad para alcanzar dichas soluciones numéricas.<sup>100</sup>

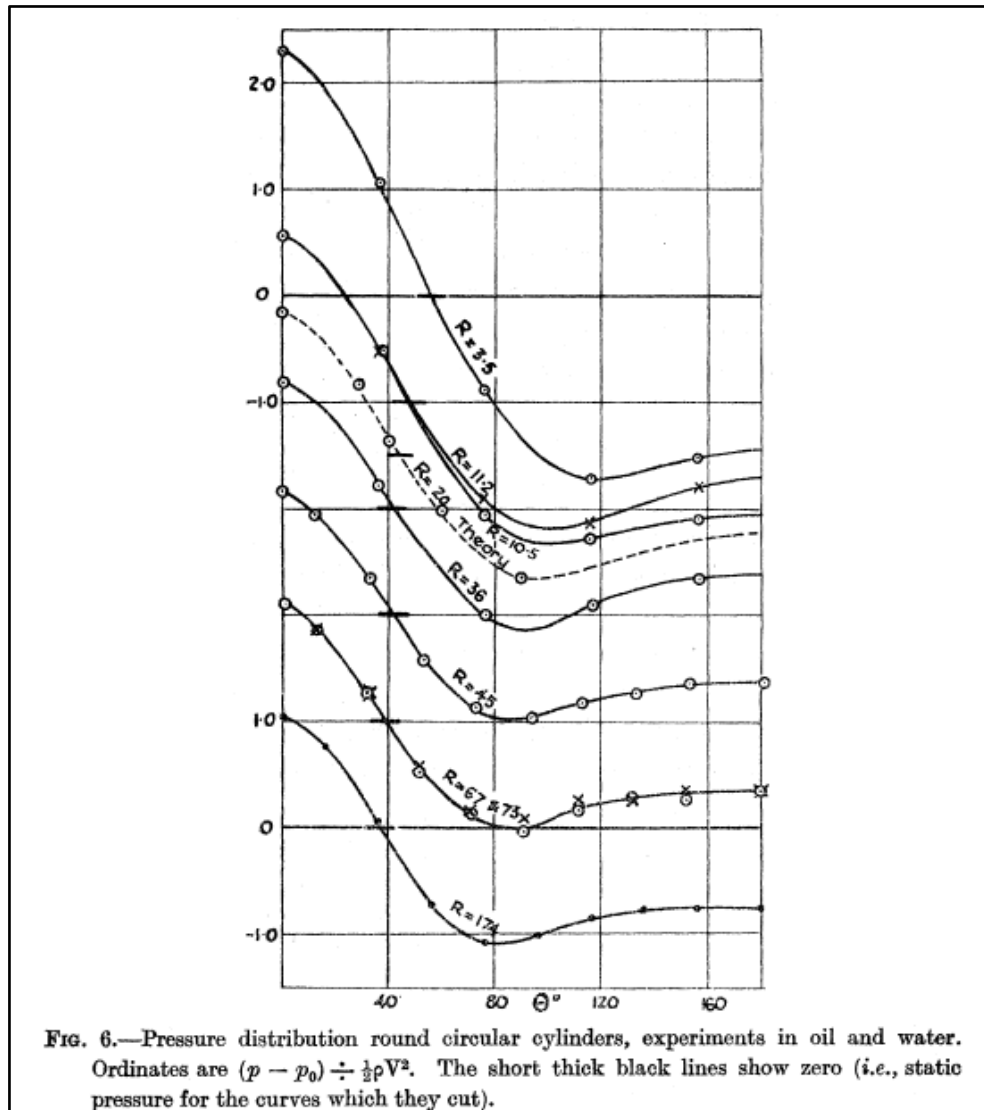
Los primeros antecedentes del estudio de fluidos corresponden a los griegos y romanos, que utilizaron observaciones y cálculos simples para construir acueductos, canales y fuentes. Pero no fue hasta el siglo XV, en que Leonardo Da Vinci comenzó a estudiar y describir en forma observacional, los fenómenos hidrodinámicos. Más tarde, en el siglo XVII, Isaac Newton trató de cuantificar y predecir los fenómenos de flujo de fluidos a través de sus ecuaciones físicas elementales. Sus contribuciones a la mecánica de fluidos incluyen en su segunda ley, el concepto de viscosidad newtoniana.<sup>101</sup>

En los siglos XVII y XVIII, una importante labor se realiza tratando de describir matemáticamente el movimiento de los fluidos. Daniel Bernoulli derivó la famosa ecuación de Bernoulli y Leonhard Euler propuso las ecuaciones de Euler, que describen la conservación del momento para un fluido no viscoso, y la de conservación de masa. También propuso la teoría del potencial de velocidad. Otros dos colaboradores muy importantes en el ámbito de la circulación de fluido surgieron en esta época, el francés Claude Louis Marie Navier y el irlandés, George Gabriel Stokes quienes introdujeron el transporte viscoso en las ecuaciones de Euler, lo que resultó en la ahora famosa ecuación de Navier-Stokes. Otras figuras clave que desarrollaron teorías relacionadas con el flujo de fluido en el siglo XVIII fueron Jean Le Rond d' Alembert, Siméon-Denis Poisson, Joseph Louis Lagrange, Jean Louis Marie Poiseuille, John William Rayleigh, M. Maurice Couette, Osborne Reynolds, y Pierre Simon de Laplace. Estas formas de las ecuaciones matemáticas diferenciales que fueron propuestas hace casi 200 años, son la base en nuestros días de la dinámica de fluidos computacional (CFD), e incluyen expresiones para la conservación de la masa, el momento, la presión, las especies y la turbulencia.<sup>101</sup>

La primera solución numérica para simular el flujo a través de un cilindro se llevó a cabo en Thom, y fue publicado en Inglaterra en 1933 (Figura 9). De hecho, las ecuaciones están tan estrechamente acopladas y son tan difíciles de resolver que no fue hasta la llegada de las computadoras digitales modernas en los años 1960 y 1970, en que pudieron ser resueltos los problemas de flujo reales dentro de un plazo razonable. Así mismo, no fue hasta la década de 1980 que los códigos CFD comerciales entraron en el mercado abierto. Los softwares de CFD comerciales se basan en conjuntos de expresiones matemáticas no lineales muy complejas, que definen las ecuaciones fundamentales de flujo de fluidos, calor y transporte de materia. Estas ecuaciones se resuelven iterativamente utilizando complejos algoritmos informáticos embebidos dentro del software de CFD. El efecto neto de este tipo de



software es permitir al usuario crear un modelo computacional en cualquier campo de flujo, proporcionando la geometría del objeto que se está modelando, la física y la química, y algunas condiciones de flujo iniciales conocidas. Los resultados del software CFD se pueden ver gráficamente en parcelas de color de vectores de velocidad, curvas de nivel de presión, como datos numéricos o trazados XY.<sup>101,102</sup>



**Figura 9.** Resultados obtenidos por Thom y publicados en *The Royal Society* en 1933.<sup>102</sup>

Hay muchas ventajas en la consideración y utilización de la simulación dinámica de fluidos computacional. En primer lugar, el desarrollo teórico de las ciencias computacionales se centra en la construcción y solución de las ecuaciones de fluidos, y el estudio de diversas aproximaciones a estas ecuaciones. CFD presenta la

oportunidad perfecta para estudiar los términos específicos de las ecuaciones propias de mecánica de fluidos de una manera más detallada. En segundo lugar, CFD complementa los enfoques experimentales y analíticos al ofrecer un medio alternativo rentable de la simulación de flujos de fluidos reales. Particularmente, CFD reduce sustancialmente los tiempos y costes en los diseños y la producción en comparación con el enfoque experimental y ofrece la capacidad de resolver una serie de problemas de flujo complicados en los que falla el enfoque analítico. Estas ventajas se realizan a través de la potencia de rendimiento cada vez mayor en el hardware de los ordenadores y sus costos decrecientes. En tercer lugar, CFD tiene la capacidad de simular las condiciones de flujo que no son reproducirse en pruebas experimentales que se encuentran en la dinámica de fluidos geofísicos y biológicos, tales como escenarios de accidente nuclear o escenarios que son demasiado grandes o demasiado remotos para simular experimentalmente (por ejemplo, el Tsunami de Indonesia de 2004). En cuarto lugar, CFD puede proporcionar bastante detallada, visualizada y amplia información, en comparación con la dinámica de fluidos analíticos y experimentales.<sup>100</sup>

## 4.2 EVIDENCIA Y ALCANCE DIAGNÓSTICO DE LA SIMULACIÓN DE FLUJO EN ARTERIAS CORONARIAS

### 4.2.a Propiedades físicas de la sangre

Viscosidad se define como, la medición de la resistencia o fricción molecular interna de un líquido al flujo. La viscosidad es una propiedad característica de un fluido y por lo general es una constante para un líquido dado en una temperatura determinada. Existen excepciones a esta regla, como los fluidos no-Newtonianos. La propiedad de la viscosidad se exhibe sólo bajo condiciones dinámicas, lo que significa que el fluido debe estar en movimiento para que la propiedad de la viscosidad pueda ser observada.<sup>104</sup> Los líquidos que cambian la viscosidad en respuesta a las variaciones de flujo, son llamadas fluidos no-Newtonianos, como lo es la sangre. En la sangre la viscosidad no permanece constante a diferentes caudales. En lugar de ello, la viscosidad es dependiente de la velocidad de cizallamiento y los cambios en una relación no lineal. Por ejemplo, en la sístole el flujo aumenta, los glóbulos rojos se disocian y deforman de una manera más eficiente, adoptan un estado en el que cuanto más rápido se muevan, menos fricción generan y la sangre se volverá menos viscosa. En diástole, en cambio, cuanto más lento se muevan las células, la sangre se volverá más viscosa.<sup>105</sup> Asimismo, en experimentos sobre modelos de CFD de circulación en arterias coronarias, tanto el uso de modelos Newtonianos, como el de no-Newtonianos, han demostrado ser eficaz para evaluar la viscosidad dinámica del flujo coronario.<sup>106,107</sup> La viscosidad también depende de la temperatura, pero como en el cuerpo la temperatura es constante, en condiciones basales, este parámetro no suele tener mayor importancia.<sup>105</sup> Dependiendo de los autores los valores de viscosidad dinámica de la sangre pueden variar entre 3,5 y 4 mPa-s.<sup>108,109</sup>

Otra característica física importante a la hora de realizar modelos de simulación de fluidos es la densidad. La densidad o "peso específico" es la masa de un volumen

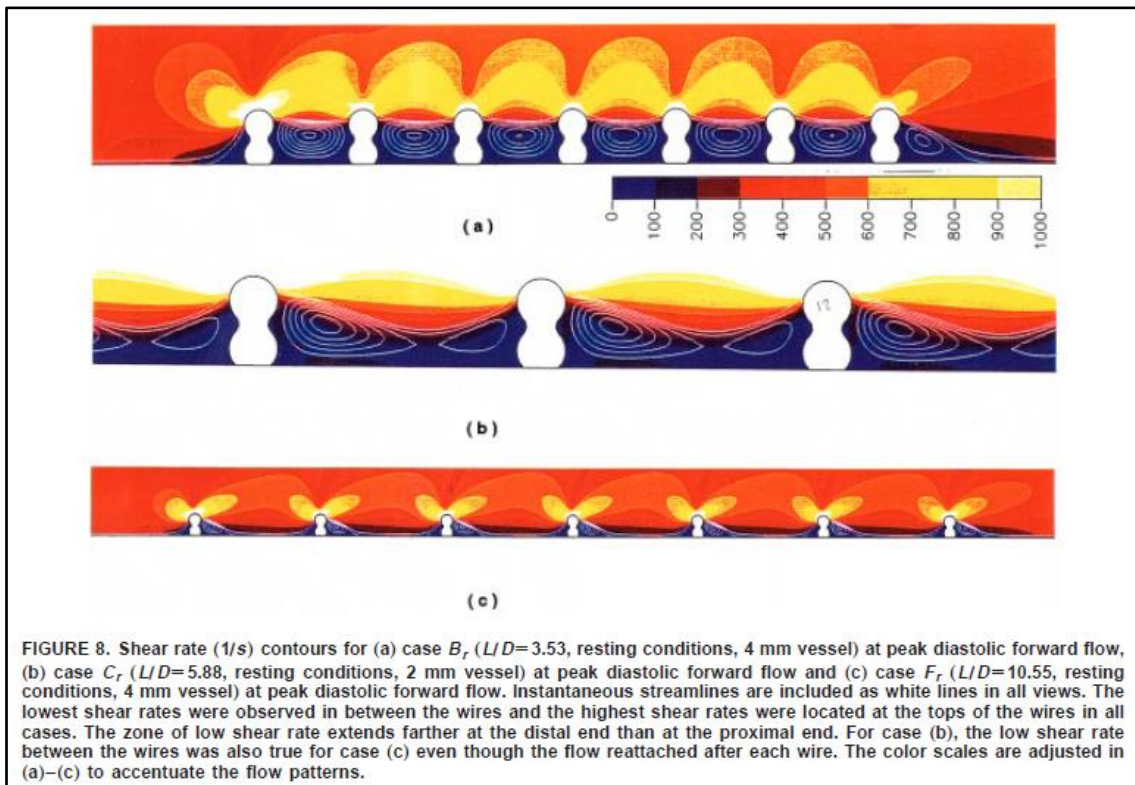
determinado, que generalmente se expresa en gramos por mililitros. La densidad de la sangre depende del número y contenido de hemoglobina de los eritrocitos, y de las proteínas que contiene el plasma. Sus valores oscilan aproximadamente desde 1,048 g/mL hasta 1,066 g/mL. Es algo más elevada en los hombres que en las mujeres, con valores medios de 1,057 g/mL y 1,053 g/mL, respectivamente. Existe una variación diurna normal de 0,003 g/mL, pues por lo general es menor en la tarde y después de las comidas, y asciende durante el ejercicio y el sueño.<sup>110,111</sup>

#### **4.2.b Simulación de flujo en arterias coronarias**

Los primeros estudios de CFD aplicados al árbol coronaria empezaron a finales de la década de 1990 y principios del 2000.<sup>112,113</sup> Estos estudios estaban basados principalmente en el estudio del flujo coronario, los cambios reológicos y las fuerzas de cizallamiento (shear stress) que se producen en la luz y pared arterial, afectado por el implante de stents.<sup>114,115</sup>

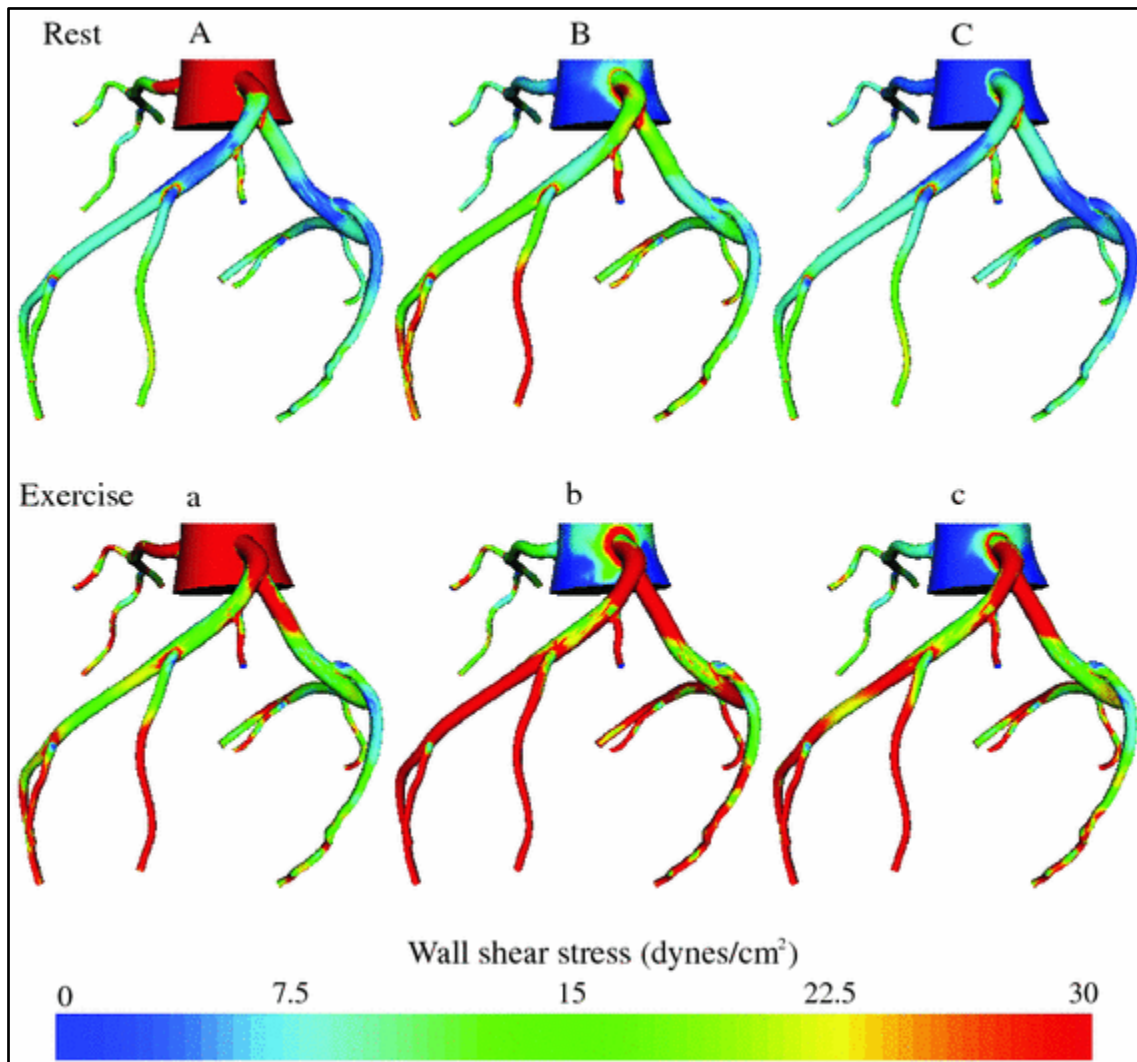
No fue hasta los comienzos de nuestra década, en que comenzaron los primeros estudios en CFD sobre arterias coronarias, con fines prácticos y diagnósticos.<sup>115</sup> Kim y colaboradores, fueron los primeros en desarrollar e implementar un modelo de simulación que incluyó las condiciones fisiológicas en torno al árbol coronario, permitiendo evaluar los parámetros hemodinámicos al final de cada arteria coronaria, mediante un modelo tridimensional de la aorta y sus ramas (Figura 11). Esto les permitió estudiar cómo los cambios en las propiedades cardíacas y arteriales afectan al flujo y la presión coronaria. Describieron cómo el flujo coronario y el cambio de presión en reposo y en ejercicio están condicionados por la anatomía coronaria normal. También analizaron cómo el flujo coronario y los cambios de presión coronaria son afectados por diferentes grados de estenosis en reposo y en condiciones de ejercicio moderado, máxima hiperemia sobre el lecho vascular de la arteria

descendente anterior. Este estudio demostró además que a mayor grado de estenosis, mayor caída de presión a nivel coronario distal.<sup>116</sup>



**Figura 10.** Fuerzas de cizallamiento (shear stress) en un vaso de 2mm, recubierto por la malla metálica de un stent, durante el flujo diastólico en condiciones de reposo. Berry et al, *Ann Biomed Eng* 2000.<sup>114</sup>

Los hallazgos descritos por Kim y colaboradores,<sup>116</sup> dieron lugar a otros estudios donde se empleó el uso de CFD como herramienta diagnóstica funcional, lo cual otorgó al CFD interés clínico para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad coronario estable.<sup>115</sup> La mayoría de estos estudios utilizaban reconstrucción tridimensional de arterias coronarias mediante modelos creados a partir de las imágenes de angiografía por TAC coronario.<sup>118,119</sup> El más importante de ellos, fue posiblemente el estudio prospectivo y multicéntrico, denominado DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve). En este estudio llevado a cabo por Koo y colaboradores, se incluyó a 103



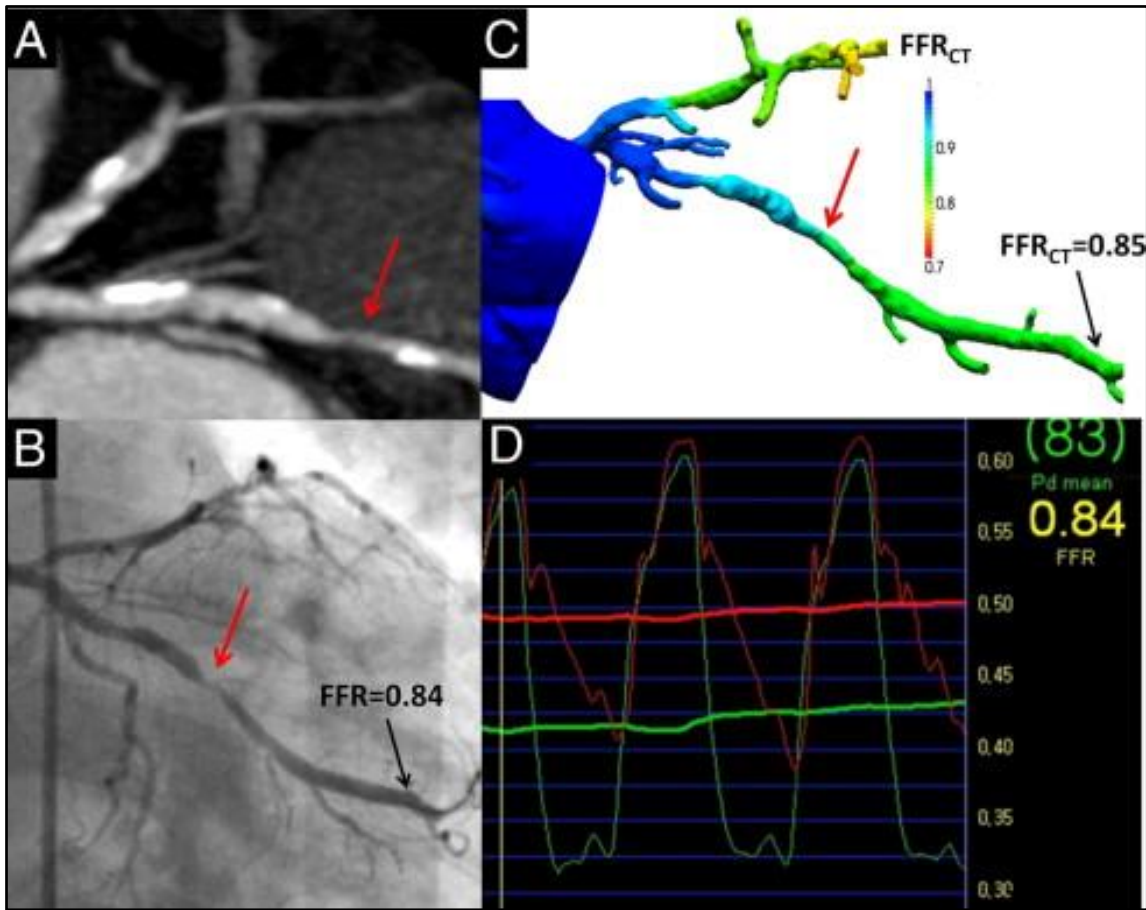
**Figura 11.** Distribución de las fuerzas de cizallamiento (*shear stress*), en los modelos tridimensionales que incluyen aorta y arterias coronarias durante la sístole (a), en el pico de flujo (d), y la meso-diástole, estudiados en reposo y durante el ejercicio. Kim et al, *Ann Biomed Eng* 2010.<sup>116</sup>

pacientes con enfermedad coronaria estable, sospechada o conocida, a los que se les realizó Angiografía coronaria por TAC y FFR. A partir de las imágenes obtenidas del TAC, se creó un modelo 3D del árbol coronario y a este se le aplicó CFD. De los datos obtenidos de las simulaciones de CFD se extrajo un FFR virtual o simulado (Figura 12). Los autores encontraron una buena correlación entre los valores de FFR medidos y los de FFR simulados con CFD ( $R < 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), y concluyeron que el FFR no invasivo (simulado) derivado de las imágenes del angiografía coronaria por TAC

típicamente adquiridos ofrecen un novedoso método que demuestra un alto rendimiento diagnóstico para la detección y la exclusión de las lesiones en arterias coronarias que causan isquemia, otorgando al CFD por primera vez, utilidad clínica validada para el diagnóstico y evaluación de enfermedad coronaria.<sup>120</sup>

Estudios posteriores reafirmaron el papel de la utilización de CFD como método diagnóstico para la enfermedad coronaria. Nakazato y colaboradores, analizaron el desempeño del FFR no invasivo (simulado) para la identificación y exclusión de estenosis coronaria intermedia, causantes de isquemia severa, en lesiones evaluadas por angiografía coronaria por TAC. Hallaron que la utilización de CFD para la obtención de FFR simulado, aumenta el rendimiento diagnóstico ante las lesiones intermedias causante de isquemia significativa, sobre el diagnóstico de estas solo por TAC.<sup>121</sup>

La evidencia actual sugieren que la utilización de la CFD como método diagnóstico para la evaluación de enfermedad coronaria estable, podrían reducir los costos y mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad coronaria conocida o se sospecha.<sup>122</sup>



**Figura 12.** Imágenes obtenidas del estudio DISCOVER-FLOW: A: imagen de la arteria descendente anterior en la angiografía por TAC, con una estenosis del 50% (flecha). B: angiografía coronaria invasiva de la misma arteria, mostrando la correspondiente lesión (flecha), y el valor de FFR obtenido durante el cateterismo (D). C: reconstrucción 3D de las imágenes del TAC, con la obtención del FFR mediante CFD. 120. Koo et al. J Am Coll Cardiol 2011.<sup>120</sup>



## II. JUSTIFICACIÓN

---

La utilización de la angiografía coronaria para la toma de decisiones, respecto de la estrategia terapéutica a utilizar en lesiones intermedias en enfermedad coronaria estable, es insuficiente, y requiere de métodos de diagnóstico complementarios como lo es la reserva fraccional de flujo.

La reserva fraccional de flujo (FFR), mejoró los resultados clínicos en grandes ensayos clínicos al utilizarse en la decisión de tratar invasivamente lesiones intermedias en enfermedad coronaria estable. Esta técnica solo aporta un valor funcional al diagnóstico, no permitiendo la evaluación meticulosa de la enfermedad aterosclerótica, ni del resultado post-angioplastia. Además requiere de la infusión intracoronaria de fármacos vasodilatadores, con sus potenciales efectos adversos. También presenta limitantes funcionales propias de las características de los pacientes, por lo que no puede ser utilizada en forma universal.

El ultrasonido intravascular (IVUS), permite una extensa evaluación de la placa de ateroma, como así también del resultado post-angioplastia, mejorando los resultados clínicos al utilizarse en dicha terapéutica. Además la reconstrucción tridimensional de sus imágenes aumenta aún más su rédito diagnóstico. Esta técnica carece del valor diagnóstico funcional de la enfermedad coronaria estable, por lo que su utilización como método diagnóstico es de clase IIa.

La simulación dinámica de fluido computacional (CFD) ha demostrado ser clínica/costo efectiva a la hora de evaluar y diagnosticar enfermedad coronaria estable, en combinación con estudios no invasivos.

La utilización de más de un método de diagnóstico complementario (IVUS/FFR) durante la angiografía coronaria, añadiría costos y potenciales complicaciones al procedimiento, sumado al hecho de que el FFR no puede ser utilizado en todos los pacientes por los artefactos de técnica relacionados con la enfermedad coronaria estable, como infartos extensos antiguos o la presencia de colaterales.

La utilización del IVUS y la simulación de FFR mediante la reconstrucción 3D de sus imágenes y la aplicación de CFD, a la angiografía coronaria, sumarían todos los beneficios del IVUS, sumados a la evaluación funcional del FFR, sin limitaciones técnicas del mismo, y sin los potenciales efectos adversos del uso de vasodilatadores intracoronarios.

### III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

---

## 1. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

**Hipótesis Nula (Ho):** El valor de FFR obtenido a través de la reconstrucción tridimensional del IVUS y calculada mediante CFD, no tiene valor diagnóstico funcional, tomando como patrón de oro el valor de FFR convencional obtenido en forma directa in-vivo.

**Hipótesis Alternativa (Ha):** El valor de FFR obtenida a través de la reconstrucción tridimensional del IVUS y calculada mediante CFD, tiene una significativa correlación con el valor de FFR convencional obtenido en forma directa in-vivo.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRIMARIO

Desarrollar y aplicar una técnica para la obtención de la reserva fraccional de flujo coronario, mediante reconstrucción de modelos tridimensionales de ultrasonido intracoronario, y la aplicaciones a los mismos de simulación dinámica de fluido computacional.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Validar y correlacionar esta técnica utilizando como patrón oro la reserva de flujo fraccional medida *in-vivo*.

Incrementar significativamente la precisión diagnóstica del IVUS para la identificación de lesiones funcionalmente severas.

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

---

## 1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, analítico y multicéntrico. Participaron en el mismo las Unidades de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia del Hospital Universitario la Paz de Madrid, del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander y del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Fases del estudio:

- 1) *Validación de la utilización de CFD para simular los valores de FFR: se llevó a cabo un estudio piloto con 20 pacientes para determinar la viabilidad del estudio.*
- 2) *Generación de las hipótesis de trabajo a partir de este estudio piloto.*
- 3) *Obtención de más pacientes a través de las instituciones colaboradoras.*
- 4) Reconstrucción de los modelos 3D y análisis de los mismos mediante CFD.
- 5) Análisis y contrastación de las hipótesis.

## 2. PACIENTES

Fueron incluidos aquellos pacientes consecutivos, sometidos a cateterismo cardíaco en la Unidad de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia, que durante el mismo requirieron a criterio del médico responsable ser estudiados mediante IVUS y FFR en la misma arteria, y que cumplieran con los criterios de inclusión/exclusión.

### 2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### 2.1.a Criterios de Inclusión

- 1) Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos.
- 2) Indicación de angiografía coronaria por sospecha o enfermedad coronaria estable conocida.

- 3) Realización de estudio IVUS y FFR sobre el mismo vaso, durante el mismo procedimiento, indicado por el médico responsable.

### **2.1.b Criterios de exclusión**

- 1) Alergia conocida a adenosina.
- 2) Broncoespasmo severo asociado a enfermedad pulmonar obstructiva o asma.
- 3) Indicación de cateterismo por síndrome coronario agudo.
- 4) Presencia de shock o inestabilidad hemodinámica durante el estudio.
- 5) Historia de infarto agudo de miocardio evolucionado, o no revascularizado, del territorio o vaso en estudio.
- 6) Oclusión crónica total de alguna arteria coronaria, con circulación heterocoronaria provista por el vaso en estudio.
- 7) Deterioro  $\leq 50\%$  de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- 8) Arteria coronaria en estudio  $< 3\text{mm}$  de diámetro.

## **4. MATERIAL**

### **4.1 ANGIOGRAFÍA CORONARIA, IVUS Y FFR**

Los procedimientos invasivos se llevaron a cabo en los laboratorios de Hemodinamia de las respectivas instituciones, mediante la utilización de un equipo de Rayos X para Cardiología Intervencionista, catéteres y consola IVUS, y guías y consola FFR (Figura 13).

Los materiales utilizados durante los estudios invasivos se detallan a continuación:

- 1) Equipo de Rayos X monoplano para Cardiología Intervencionista: Phillips Integris Allura FD (Phillips Healthcare Co, Andover, EEUU), y Siemens Coroskop TOP HI (Siemens AG, Erlangen, Alemania).
- 2) Catéteres diagnósticos y guía Judkin para coronaria izquierda y coronaria derecha, 5F y 6F (Cordis Co, Bridgewater, Inglaterra).



- 3) Introdutores radiales 6F y femorales 6F Pinnacle (Terumo Medical Co, Somerset, Inglaterra).
- 4) Contraste yodado Visipaque 270 mg/ml (GE Healthcare A.S., Oslo, Noruega).
- 5) Catéteres y equipos IVUS, Atlantis SR Pro Imaging Catheter y iLab Ultrasound Imaging System (Boston Scientific Co, Boston, EEUU), y Eagle Eye Platinum Catheter y VH IVUS Imaging System (Volcano Co, San Diego, EEUU).
- 6) Guías y equipos FFR, Primewire Prestige Guide Wire y FFR Case Manager (Volcano Co, San Diego, EEUU), y Pressure Wire Aeris y Illumien PCI Optimization System (St. Jude Medical Co, St. Paul, EEUU).
- 7) Adenosina Adenocor, viales 3 mg/ml (Sanofi, España).
- 8) Otros instrumentos de uso rutinario de quirófano como bata quirúrgica, guantes, paños y campos estériles, gafas y delantal plomados.

#### *4.2 RECONSTRUCCIÓN 3D DEL IVUS Y CFD*

Para la reconstrucción tridimensional de las imágenes del estudio IVUS, y posterior aplicación de CFD para la obtención de FFR simulado se utilizó:

- 1) Ordenador Asus A53S, con un procesador Intel Core i5 de 2.5GHz, 4GB de memoria RAM, y con sistema operativo Windows 7 (ASUSTek Computer Inc., Taipéi, Beitou, República de China).
- 2) Creación de modelos 3D: Software IVUS-Angio Tool v2.1 (CERTH/ITI, Themi-Thessaloniki, Grecia).
- 3) Aplicación de CFD: Software ANSYS Release Version 14.5 (ANSYS, Inc., Canonsburg, EEUU).



**Figura 13.** Equipo de Rayos X para Cardiología Intervencionista: se observa el tubo de rayos X (1), montado sobre un arco en "C", que soporta en su extremo opuesto un intensificador de imagen digital o "flat panel" (2). Las imágenes obtenidas de los rayos X, son visualizadas en vivo en los monitores (3), a la vez que se monitoriza en forma continua al paciente mediante el polígrafo (4, 5). El paciente se sitúa en la camilla, que permite una movilidad en horizontal en todas las direcciones (6). Aquí también se sitúa la bomba inyectora de contraste y los mandos del equipo. Las imágenes se registran mediante formato DICOM en la estación de trabajo (8).

## 5. MÉTODOS

### 5.1 ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Todos los pacientes habían leído y firmado por escrito previamente el consentimiento informado del estudio invasivo, propio de cada institución. Los estudios se realizaron bajo anestesia local, y en ninguno de los casos se utilizó anestesia general. Se canalizó una arteria periférica, radial o femoral, a criterio del Médico actuante usando la técnica de Seldinger.

Seguidamente, se progresaron a través de los introductores arteriales los catéteres diagnóstico Judkin, y se canuló secuencialmente, en forma selectiva cada arteria coronaria. Se realizó la angiografía coronaria mediante la inyección 8-10ml de contraste iodado, en varias tomas de 15 imágenes/segundo cada una, tantas como el médico actuante considerara apropiadas. Una vez identificado y cuantificado el vaso enfermo, se procedió a su canulación mediante un catéter guía. Los estudios fueron almacenados en formato DICOM para su ulterior evaluación.

## 5.2 *IVUS*

A través del catéter guía se avanzó una guía de FFR, o guía de ICP convencional a criterio del médico actuante. Se progresó la guía a través del vaso enfermo, hasta atravesar la lesión. Por dentro del catéter guía y utilizando la guía como soporte, se progresó el catéter IVUS hasta la porción distal del vaso. Las grabaciones se realizaron mediante el retroceso automático del IVUS a una velocidad de retroceso (“pull back”) de 0,5 mm/s, que equivaldría a 5 imágenes/segundo. Los estudios fueron almacenados en formato DICOM para su ulterior evaluación.

## 5.3 *FFR*

Se progresó la guía de FFR a través del catéter guía, una vez en el extremo del mismo, se igualaron la presión de aorta y la presión de la guía en la consola. Una vez hecho esto, la guía era progresada, atravesando la lesión, hasta la porción adyacente distal del vaso. Una vez posicionada la guía, era iniciada la perfusión de Adenosina (manual o en bomba de perfusión), en forma periférica o en bolo intracoronario,

utilizando dosis de al menos 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  intravenosa, o 40-100  $\mu\text{g}$  en bolo intracoronario. Los valores de FFR se registraron en la historia clínica del paciente.

#### *5.4 RECONSTRUCCIÓN 3D DE LOS ESTUDIOS IVUS*

El software IVUS-Angio Tool, procesa los ficheros DICOM de la angiografía coronaria y del IVUS. Se seleccionan de la angiografía dos proyecciones perpendiculares del vaso a reconstruir. Una vez hecho esto, se delimitan los bordes del vaso y el trayecto del catéter de IVUS en cada una de las proyecciones (Figura 8, A). A posteriori se trazan los límites internos (endotelio) y externos (adventicia) del vaso en estudio. Este proceso se repite en cada uno de los cortes 2D, realizados por el IVUS. Solo se utilizó aquellas imágenes que se correspondieran a los ciclos de fin de diástole del vaso en estudio (Figura 8, B). Con esta información el sistema genera un modelo tridimensional del vaso (Figura 8, C). Este modelo se guarda en un archivo dedicado a tal fin para su ulterior análisis.

#### *5.5 APLICACIÓN DE CFD AL MODELO 3D Y SIMULACIÓN DINÁMICA DE FLUJO*

Para la simulación de flujo se utilizó el paquete de software ANSYS Release Version 14.5, utilizado según sus instrucciones de uso.<sup>123</sup> Inicialmente, y a partir del modelo 3D del IVUS-Angio Tool, se construyó una malla mediante el software ANSYS ICEM CFD 14.5. Dicha malla fue utilizada mediante el software ANSYS Fluent 14.5, para simular el flujo dentro de las arterias coronarias. Se utilizó un modelo de flujo continuo basado en presión.<sup>124</sup> La sangre fue tratada como un fluido homogéneo y Newtoniano con una viscosidad dinámica de 3.5 mPa/seg y una densidad de 1050 kg/m<sup>3</sup>. El flujo de sangre se supuso laminar e incompresible, y se especificó un flujo

constante específico para cada paciente con un perfil uniforme en la entrada del modelo (“inlet”). El flujo sanguíneo coronario para cada paciente se calculó mediante la medición de las imágenes angiográficas requeridas para que el contraste pasara de la entrada a la salida del segmento reconstruido, el volumen del lumen 3D y la velocidad de fotogramas de cine. La pared arterial se consideró rígida. Se utilizó como presión de entrada al modelo (“inlet”) 13332 Pascales, asumiendo a máxima hiperemia una resistencia igual a cero (“outlet”).<sup>124</sup> Para el cálculo del FFR se realizó una razón entre las presiones proximal y distal a la lesión.

## 6. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se creó una base de datos igual para cada uno de los centros. La misma debía ser completada adecuadamente por el médico responsable. Se incluyeron distintas variables que incluían características clínicas de los pacientes, los hallazgos angiográficos, las mediciones del IVUS y los valores de FFR.

### 6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### Variables cuantitativas:

1. Edad: variable continua. Edad a la fecha del examen invasivo, expresada en años.
2. FEVI: variable continua. Se obtiene del estudio ecocardiográfico mediante la obtención del diámetro diastólico (DDVI) y el diámetro sistólico (DSVI) del ventrículo izquierdo, aplicando la fórmula de Quinones<sup>125</sup>:

$$FEVI = \frac{DDVI^2 - DSVI^2}{DDVI^2} \times 100$$

Variables cualitativas:

1. Sexo: variable dicotómica.
2. Presencia de hipertensión: variable dicotómica. Definida como la presencia de valores de tensión arterial, >140mmHg de presión sistólica y/o >90mmHg de presión diastólica, o la presencia de tratamiento antihipertensivo al momento de obtener los datos.<sup>126</sup>
3. Presencia de dislipemia: variable dicotómica. Incluye el aumento de los niveles séricos de colesterol (>200 mg/dl), triglicéridos (>150mg/dl), lipoproteínas de baja densidad (>130 mg/dl), disminución de lipoproteínas de alta densidad (<40 mg/del), o la presencia de tratamiento antilipemiente al momento de obtener los datos, por el antecedente de dislipemia.<sup>127</sup>
4. Presencia de diabetes mellitus: variable dicotómica. Definida como el aumento de glucemia >126 mg/dl, tratamiento antigluceante oral o insulina, por el antecedente de diabetes.<sup>128</sup>
5. Presencia de tabaquismo: variable dicotómica. Fumadores activos al momento del estudio invasivo.
6. Antecedente de ICP previa: variable dicotómica. Antecedente de ICP por cualquier causa.

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO INVASIVO

Variables cualitativas

1. Vaso Estudiado: variable nominal. Arteria coronaria donde fueron realizados los estudios de angiografía, IVUS y FFR.

Variables cuantitativas

1. Área de referencia proximal: variable continua. Área de la luz del vaso, en porción, inmediatamente proximal a la lesión. Se obtiene mediante el IVUS.
2. Diámetro proximal: variable continua. Diámetro de la luz del vaso, en porción sana, inmediatamente proximal a la lesión. Se obtiene mediante el IVUS.
3. Área luminal mínima: variable continua. Es la menor área de la luz del vaso, obtenida sobre la lesión. Se obtiene mediante el IVUS.
4. Estenosis por área: variable continua. Es la razón entre el área luminal mínima y el área de referencia proximal, expresado como porcentaje. Se obtiene mediante el IVUS.
5. Carga de placa: variable continua. Es la razón entre el área luminal mínima, y el área total del vaso al mismo nivel, expresado como porcentaje. Se obtiene mediante el IVUS.
6. Longitud de la lesión: variable continua. Es la longitud de la lesión obtenida por IVUS, que comprende la zona enferma, entre dos regiones sanas.<sup>78</sup>
7. Valor de FFR: variable continua. Para la evaluación de la curva ROC se transformó a variable cualitativa, dicotómica, tomando como punto de corte un FFR  $\leq 0,80$ . Se obtiene mediante la fórmula<sup>64</sup>:

$$FFR = \frac{\textit{Presión distal de arteria coronaria}}{\textit{Presión de aorta}}$$

8. Dosis máxima de adenosina: variable continua. Dosis máxima de adenosina alcanzada durante el procedimiento.
9. FFR<sub>CFD</sub>: variable continua. Es el valor de FFR “virtual”, o simulado, obtenido mediante la aplicación de simulación CFD a los modelos 3D del IVUS. Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$FFR = \frac{\textit{Presión proximal del modelo 3D}}{\textit{Presión distal del modelo 3D}}$$

## 7. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La exactitud para el diagnóstico de estenosis coronaria significativa  $\geq 50\%$ , que funcionalmente produjera isquemia al compararlo con  $\text{FFR} \leq 0.80$ , fue estimado en un 50%.<sup>129,130</sup> Para detectar una mejora relativa en la precisión de diagnóstico del 30% para el  $\text{FFR}$  simulado mediante CFD, en comparación con el diagnóstico de estenosis otorgado por el IVUS, utilizando un error  $\alpha = 0,05$  y obteniendo un error  $\beta = 0,10$  mediante un  $n = 47$ , se realizó el estudio con una potencia estadística del 90% para determinar la hipótesis alternativa en forma bilateral.<sup>131,132</sup>

Las variables discretas fueron descritas como proporción, y analizadas mediante prueba de Chi-cuadrado y Fisher. Las variables continuas se expresaron como  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$ , y fueron analizadas mediante la prueba t-Student. Para determinar la correlación entre  $\text{FFR}$  y  $\text{FFR}$  mediante CFD se utilizó el análisis de Pearson y los coeficientes de correlación de Spearman. Asimismo fue realizado un análisis de Bland-Altman teniendo al  $\text{FFR}$  como referencia. Para conocer rédito diagnóstico del  $\text{FFR}_{\text{CFD}}$ , respecto del  $\text{FFR}$  como patrón oro, se utilizó análisis de curva ROC. Se consideró como estadísticamente significativo valores de  $p < 0,05$  (dos colas). Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS 19.0 (SPSS IBM Inc, EEUU).

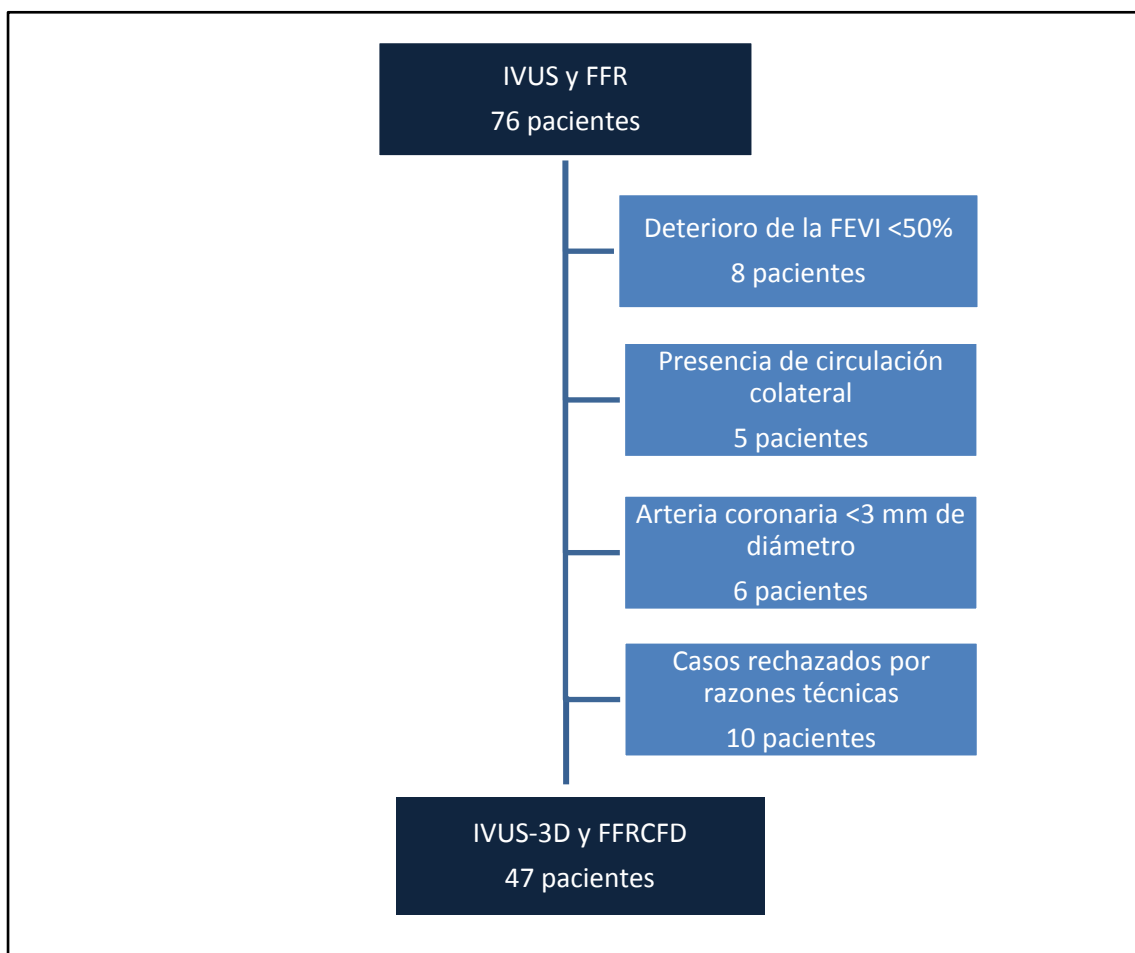


## V. RESULTADOS

---

## 1. INCLUSIÓN DE PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desde el junio de 2009, hasta diciembre de 2012, fueron incluidos 76 pacientes con enfermedad coronaria estable y lesiones coronarias evaluadas mediante IVUS y FFR (26 casos del Hospital Universitario La Paz, 24 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y 26 del Hospital Clínico San Carlos). De estos solo 47 pacientes cumplían con los criterios de inclusión/exclusión y eran aptos para la realización del modelo 3D (Figura 14).



**Figura 14.** Algoritmo de inclusión y exclusión de los pacientes para el estudio. IVUS = Intravascular Ultrasound. FFR = Fractional Flow Reserve. FEVI = Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. IVUS-3D = Reconstrucción tridimensional del IVUS. FFR<sub>CFD</sub> = Obtención de FFR mediante simulación dinámica de fluido computacional.

La media de edad de los pacientes fue de  $70,8 \pm 18,2$  años, y el 68% eran hombres. La prevalencia de hipertensión fue 55%, y la de diabetes del 19%. El 38% de

los pacientes tenía como antecedente, angioplastia coronaria previa. En todos ellos la FEVI fue normal, con una media de  $60\pm 7\%$  (Tabla 6).

**Tabla 6.** Características clínicas

	n=47
Edad, años $\pm$ DS	70,8 $\pm$ 18,2
Hombres, n(%)	32 (68,1)
Hipertensión, n(%)	26 (55,3)
Dislipémia, n(%)	33 (70,2)
Diabetes mellitus, n(%)	9 (19,1)
Fumadores, n(%)	11 (23,4)
ICP previa, n(%)	18 (38,3)
FEVI, % $\pm$ DS	60 $\pm$ 7
<i>ICP = Intervención Coronaria Percutánea. FEVI = Frcción de eyección de ventrículo izquierdo.</i>	

## 2. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO INVASIVO

Las características de la angiografía, del IVUS y del FFR se detallan en la Tabla 7. No se registraron complicaciones durante los procedimientos diagnósticos. Los vasos más frecuentemente estudiados por enfermedad coronaria fueron la arteria descendente anterior, en el 46,8% de los casos, y la coronaria derecha en el 42,6% de los mismos. En las angiografías coronarias todas las lesiones fueron descritas como intermedias, con una estenosis de entre el 40% y el 70% de la luz del vaso. La velocidad media de la sangre, obtenida mediante el recuento de frames, fue de  $0.315 \pm 0.12$  m/seg.

El área de referencia proximal en el IVUS fue de  $10,65 \pm 2,53$  mm<sup>2</sup>, con un diámetro de referencia proximal de  $3,9 \pm 0,39$  mm. A nivel de la lesión, el área luminal mínima fue de  $3,97 \pm 1,2$  mm<sup>2</sup>, lo que supuso una estenosis por área del  $63,9 \pm 13,6\%$ , con una carga de placa del  $72,8 \pm 8\%$ . La longitud media de las lesiones fue del  $18,29 \pm 12,75$  mm.

El valor medio de FFR obtenido fue del  $0,82 \pm 0,13$ . La dosis promedio de adenosina utilizada en forma intravenosa fue de  $145,26 \pm 22,9$  µg/kg/min. La perfusión del fármaco se realizó mediante bomba de infusión continua. Solo un caso utilizó bolos intracoronarios de adenosina de 80 µg/kg.

**Tabla 7.** Características del procedimiento invasivo

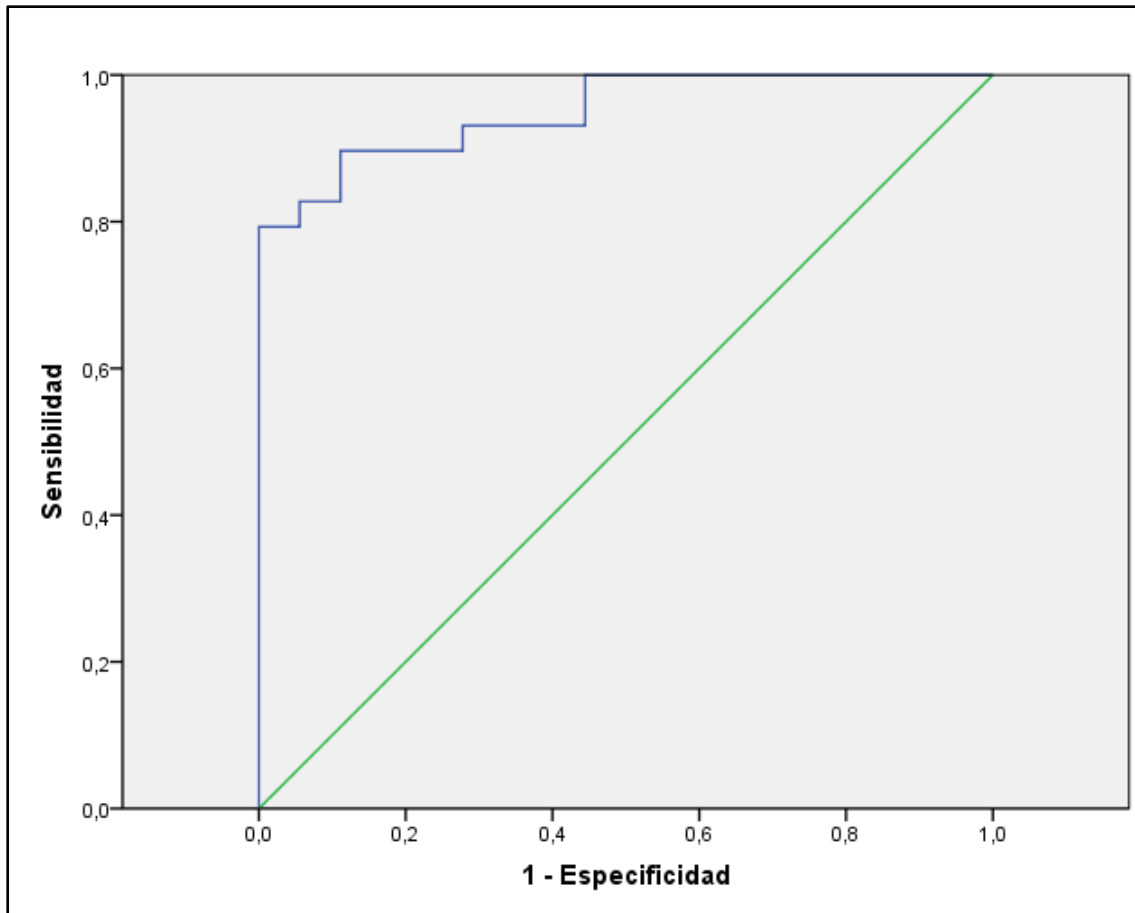
n=47	
<b>Vaso en estudio</b>	
Arteria coronaria derecha, n(%)	20 (42,6%)
Arteria circunfleja, n(%)	5 (10,6%)
Arteria descendente anterior, n(%)	22 (46,8%)
Área de referencia proximal, mm <sup>2</sup> ±DS	10,65±2,53
Diámetro proximal, mm±DS	3,92±0,39
Área luminal mínima, mm <sup>2</sup> ±DS	3,87±1,20
Estenosis por área, %±DS	63,88±13,6
Carga de placa, %±DS	72,77±8,1
Longitud de la lesión, mm±DS	18,29±12,75
Valor de FFR, valor±DS	0,82±0,13
Dosis de adenosina alcanzada, µg/kg/min±DS	145,26±22,9
<i>FFR = Fractional Flow Reserve</i>	

### 3. RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO MEDIANTE SIMULACIÓN DINÁMICA DE FLUIDO COMPUTACIONAL Y CORRELACIÓN CON EL FFR MEDIDO

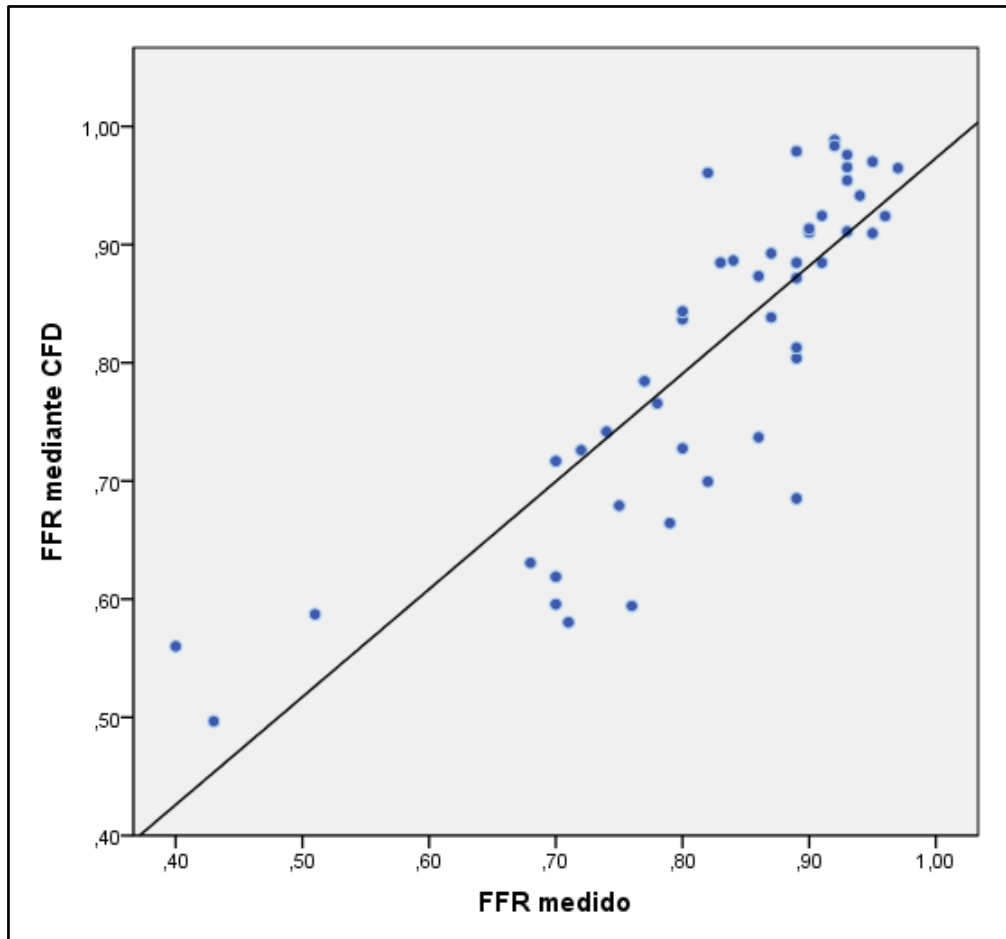
El tiempo utilizado para la reconstrucción 3D y la simulación de CFD fue de  $152,9 \pm 25,7$  minutos. El valor de FFR obtenido mediante CFD fue de  $0,81 \pm 0,2$ , el cual mediante el test-T de Student, no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto del valor de FFR medido de  $0,82 \pm 0,13$  ( $p = 0,68$ ). Las variables continuas, se transformaron a dicotómicas utilizando como punto de corte  $\leq 0,80$ , para el FFR medido y el  $FFR_{CFD}$ . La rentabilidad diagnóstica obtenida para predecir enfermedad coronaria funcionalmente significativa mediante FFR obtenido por CFD, utilizando como patrón de oro el FFR medido durante el cateterismo, presentó una sensibilidad del 88,8% y una especificidad del 89,6%, con valores predictivos positivo y negativo del 84,2% y 92,8%, respectivamente. En el análisis de curvas ROC, se obtuvo una significativa área sobre la curva de 0,95 (IC 95%, 0,89-1,  $p < 0,001$ ), logrando una precisión diagnóstica del IVUS para predecir enfermedad coronaria funcionalmente significativa del 90% (Figura 15).

Al realizar los análisis de correlación, se encontró una buena correlación entre  $FFR_{CFD}$  y FFR. Mediante el análisis de Pearson se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,84 ( $p < 0,001$ ), y mediante el análisis de Spearman un coeficiente de correlación de 0,86 ( $p < 0,001$ ) (Figura 16).

En la figura 17, se visualiza el gráfico de Bland-Altman, en el cual se puede apreciar una buena correlación, entre ambos métodos, no logrando obtenerse una correlación exacta de los mismo, ya que tres observaciones quedan fuera de los 2 DS. En las figuras 18 y 19 se presentan dos casos a modo de ejemplo.

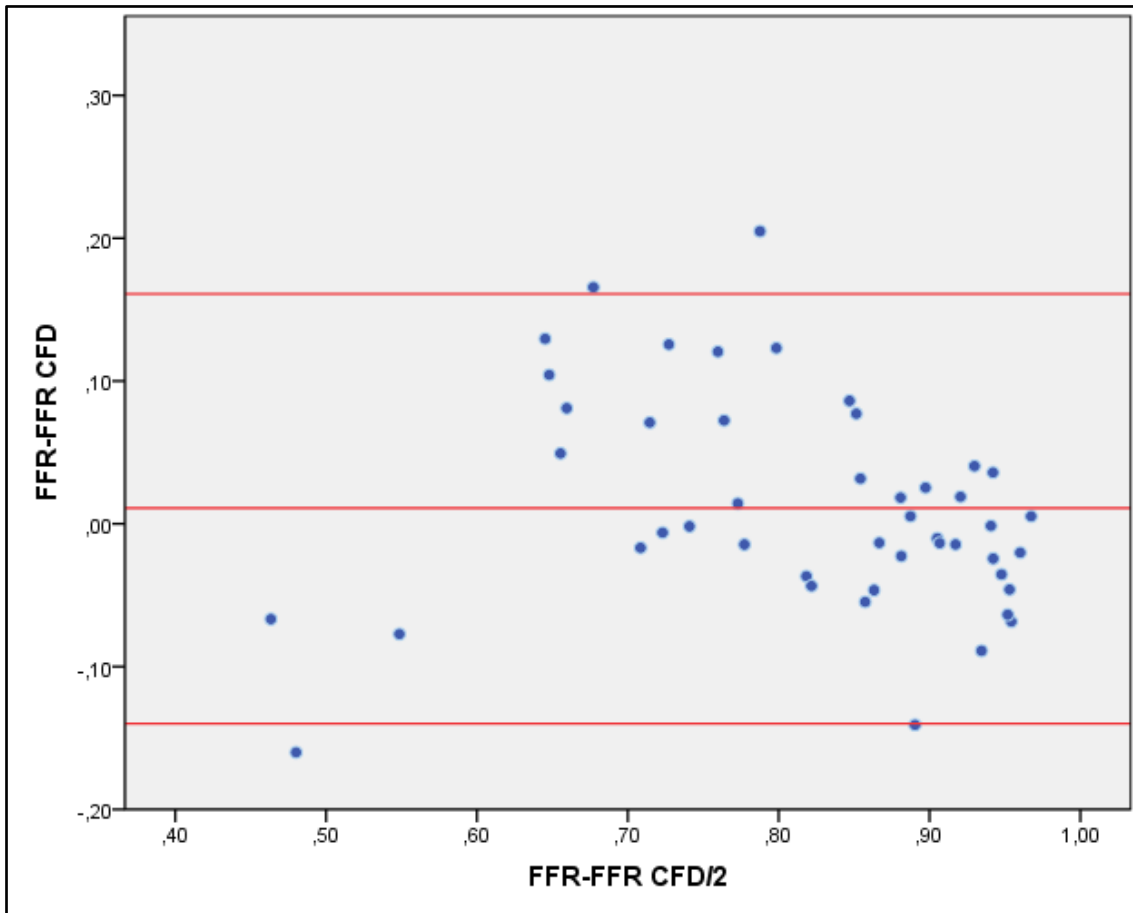


**Figura 15.** Curvas ROC, evaluando sensibilidad y especificidad del  $FFR_{CFD}$ , tomado como patrón oro el FFR medido, con un punto de corte de  $\leq 0,80$  para predecir isquemia. Área bajo la curva de 0,95 (IC 95%, 0,89-1,  $p < 0,001$ ).

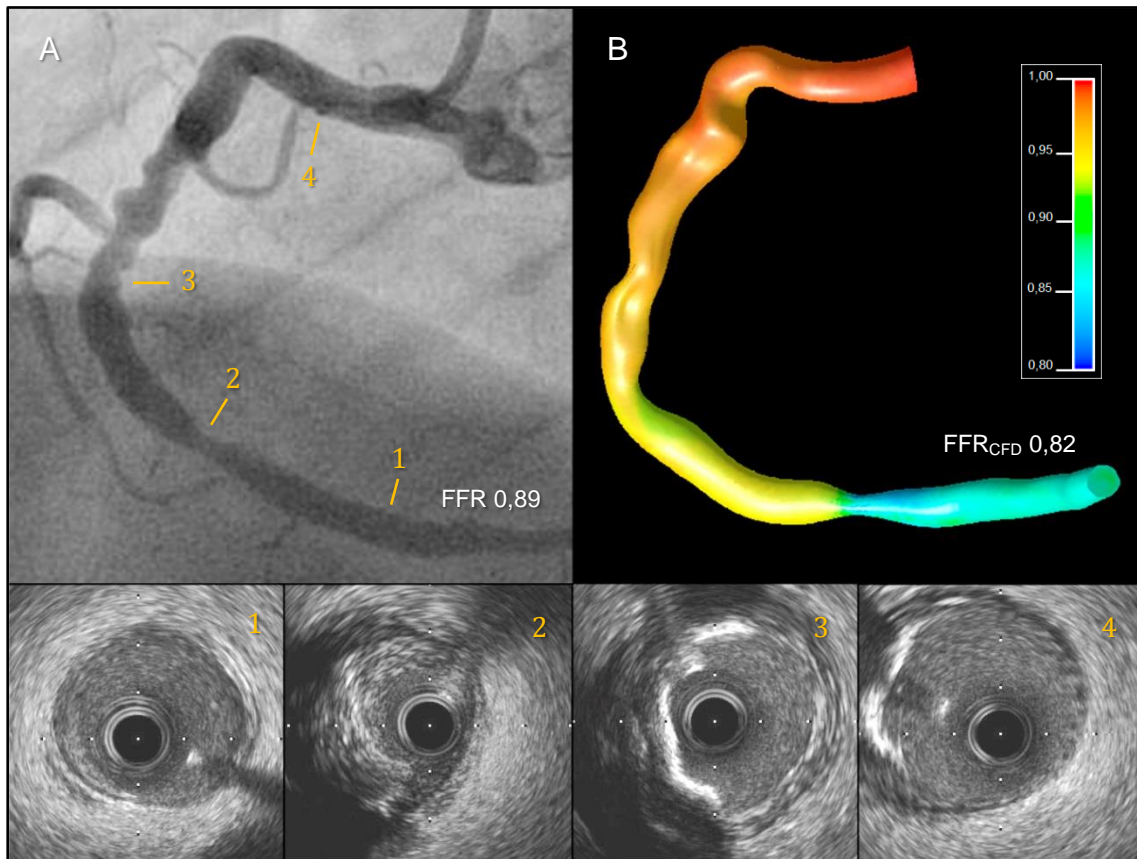


**Figura 16.** Se observa una buena correlación ( $R = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ), entre los valores de FFR medido, y los de FFR obtenido mediante CFD.

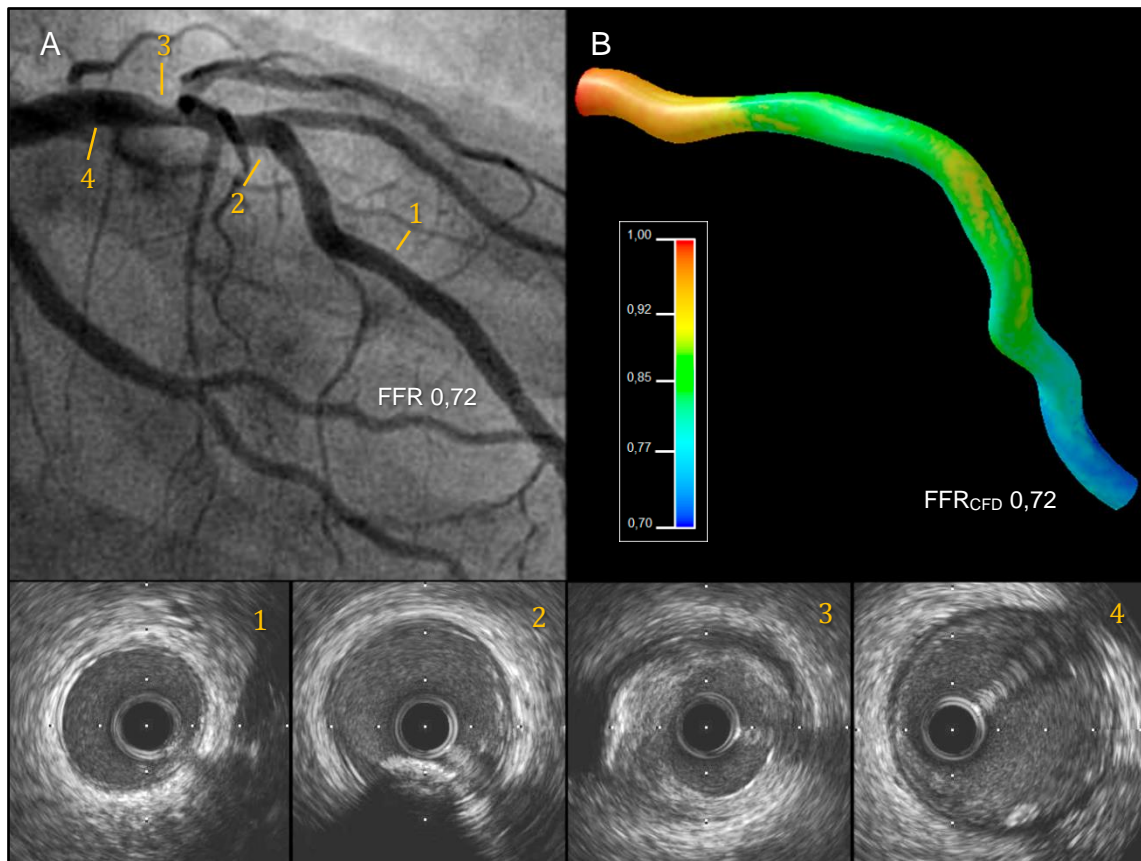




**Figura 17.** Se observa una ligera subestimación del cálculo de  $FFR_{CFD}$  en comparación con FFR.



**Figura 18.** Evaluación de arteria coronaria derecha mediante angiografía coronaria (A), IVUS (1-4), FFR y simulación dinámica de fluido computacional ( $FFR_{CFD}$ ). En la angiografía se observa lesiones difusas no significativas en tercio medio del vaso (3), y una lesión intermedia del 40%-50% a nivel distal (2). El IVUS informa a nivel distal (1), que el vaso permanece libre de enfermedad. A nivel de la lesión intermedia por angiografía (2), presenta una lesión fibrocalcificada, con una estenosis del 82,2% y un área luminal mínima de  $3,16\text{mm}^2$ . A nivel medio y proximal (3 y 4), se observa una placa con gran calcificación excéntrica, dejando libre la luz del vaso. El FFR es 0,89, lo que significa que la lesión no es significativa funcionalmente, y no requiere tratamiento invasivo. En B se observa la reconstrucción 3D del IVUS, a la cual se le ha aplicado CFD, donde se observa un gradiente de presión que da como resultado un FFR simulado ( $FFR_{CFD}$ ) de 0,82 (lesión funcionalmente no significativa).



**Figura 18.** Evaluación de arteria coronaria descendente anterior mediante angiografía coronaria (A), IVUS (1-4), FFR y simulación dinámica de fluido computacional ( $FFR_{CFD}$ ). En la angiografía se observa, en el segmento medio de la arteria, una lesión focal e intermedia con una estenosis del 50-60% (3). El IVUS informa a nivel distal (1), que el vaso permanece libre de enfermedad. A nivel de la lesión intermedia por angiografía (3), presenta una lesión fibrocalcificada, con una estenosis del 57,87% y un área luminal mínima de  $4,95\text{mm}^2$ . A nivel medio distal (2), se observa una placa con calcificación excéntrica, sin compromiso de la luz del vaso. Proximalmente la arteria está sana (4). El FFR fue 0,72, lo que significa que la lesión es significativa funcionalmente, y requiere tratamiento invasivo. En B se observa la reconstrucción 3D del IVUS, a la cual se le ha aplicado CFD, donde se observa un gradiente de presión que da como resultado un FFR simulado ( $FFR_{CFD}$ ) de 0,72 (lesión funcionalmente significativa).

## VI. DISCUSIÓN

---

## 1. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PODER ESTADÍSTICO

Este estudio prospectivo, observacional y analítico se ha diseñado con un poder estadístico del 90%, a partir de 47 observaciones, para lograr una mejora diagnóstica del 30%, partiendo de una capacidad diagnóstica del IVUS para pronosticar lesiones intermedias funcionalmente severas del 50%, aplicando al IVUS reconstrucción 3D y simulación de CFD. Los resultados indican que la mejoría en el precisión diagnóstica con esta técnica es del 90%, aumentado un 40% la capacidad del IVUS para detectar lesiones funcionalmente significativas.

Tamaños muestrales de similar magnitud, han sido utilizados en el pasado para predecir comportamientos de este tipo en otros estudios. En 1994, De Bruyne y colaboradores validaron en una muestra de 22 individuos, que la reserva fraccional de flujo derivado de las mediciones de presión se correlaciona más estrechamente con la reserva de flujo relativa derivada de PET que con la de los parámetros angiográficos.<sup>133</sup> Años más tarde, Matsuo y colaboradores, describieron a partir de una muestra de 24 pacientes, una alta correlación entre la magnitud de la reserva fraccional de flujo colateral, con la extensión y gravedad del defecto en la perfusión miocárdica del territorio comprometido.<sup>134</sup> Respecto a la utilización de la simulación CFD en la evaluación de enfermedad coronaria, estudios de menor tamaño muestral, han alcanzado índices de correlación similares a los de este estudio. Morris y colaboradores desarrollaron un modelo de fisiología intracoronaria con CFD en base a angiografía coronaria rotacional, describiendo en 19 pacientes una capacidad de presión para identificar lesiones coronarias funcionalmente significativas, por FFR, del 97%.<sup>135</sup>

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Es nuestro estudio la media de edad fue de  $70,8 \pm 18,2$ . Casi diez años superior a los datos de estudios con características de inclusión similares. Voros y colaboradores, describieron la precisión diagnóstica de la angiografía coronaria cuantitativa, la angiografía coronaria por tomografía computarizada y la ecografía intravascular en relación a la reserva fraccional de flujo. En su muestra la media de edad fue de  $58,7 \pm 6,9$ .<sup>136</sup> Algo similar fue descrito en el estudio de Brugaletta y colaboradores, con una media de edad de  $61 \pm 10$ .<sup>137</sup> Esto probablemente responda a dos factores. Por un lado la media de edad y longevidad en España, es una de las más altas de Europa, lo que genera un mayor flujo de pacientes añosos.<sup>138,139</sup> Por otro lado, asociado a lo anterior, existe cada vez más una tendencia en España y en forma global a optar por el tratamiento invasivo de las enfermedades cardiovasculares con requerimientos de técnicas invasivas complejas en pacientes ancianos.<sup>140,141</sup>

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra población, fue similar al de otros estudios. En el estudio presentado por Kang y colaboradores, 70% de los pacientes eran hombres, con una incidencia de hipertensión y diabetes del 59,5% y 30% respectivamente.<sup>142</sup> En el estudio de Min y colaboradores, donde describieron la relación entre el efecto de la calidad del angioTAC coronario en la precisión del FFR simulado, al compararlo con FFR en estenosis severa en relación con la calidad de imagen y los artefactos de técnica, la incidencia de ICP previa fue de 16%.<sup>143</sup>

### 3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO INVASIVO

Los vasos más frecuentemente comprometidos fueron la arteria descendente anterior y la arteria coronaria derecha, casi en el 83,4% de los casos, lo que es concordante con la bibliografía.<sup>144</sup> En este estudio fueron excluidos los pacientes con diámetro luminal mínimo <3 mm. Eso se debe a que los vasos coronarios pequeños (diámetro <3 mm) por lo general proveen perfusión a pequeños territorios miocárdicos, por lo que el significado clínico de la estenosis de vasos pequeños es de cuestionable interpretación.<sup>145,146</sup> A pesar de esto recientemente se ha demostrado que la ICP de pequeños vasos guiada por FFR es segura, y presenta mejores resultados clínicos a largo plazo que los procedimientos guiados por angiografía.<sup>147,148</sup> La media del diámetro de referencia proximal en nuestra población, fue similar a la descrita por Yang y colaboradores, quienes evaluaron en arterias coronarias mayores a 3 mm de diámetro, los parámetros de IVUS y su relación con los valores de FFR, con una media de diámetro proximal de  $3,3 \pm 0,3$  mm.<sup>149</sup>

La media de FFR en este estudio, fue similar a las descritas en distintos estudios de similares características de diseño a similares dosis de adenosina. Lee y colaboradores obtuvieron en 94 pacientes, mediante la perfusión de  $103,2 \pm 12,3$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de adenosina, de una media de FFR de 0,81.<sup>150</sup> Petraco y colaboradores, en un total de 339 casos, al comparar la fiabilidad de una nueva técnica invasiva para la evaluación funcional con el FFR, obtuvieron una media de FFR de 0.81.<sup>151</sup>

#### 4. CORRELACIÓN ENTRE EL FFR MEDIANTE SIMULACIÓN CFD Y EL FFR MEDIDO

En este estudio se ha obtenido una buena correlación entre el FFR simulado y el FFR medido durante el cateterismo cardíaco. Esto es análogo a los resultados obtenidos en los diferentes estudios de este tipo.<sup>120,121,135</sup> El principal de estos estudios probablemente corresponda al DISCOR-FLOW. En el mismo, Koo y colaboradores, describieron la relación entre el FFR obtenido mediante la reconstrucción 3D del angioTAC coronario, con el FFR medido en el cateterismo, en pacientes con enfermedad coronaria estable y lesiones intermedias con una estenosis mayor al 50% en el angioTAC. La correlación obtenida en este estudio fue de 0,72 ( $p < 0,05$ ), mejorando la precisión diagnóstica del angioTAC coronario para predecir lesión funcionalmente significativas del 50% a un 80%.<sup>120</sup> Morris y colaboradores describieron recientemente hallazgos similares, utilizando para crear los modelos tridimensionales, la reconstrucción de las imágenes obtenidas en la angiografía coronaria.<sup>135</sup> Tanto este estudio, como los descriptos presenta una ligera desviación entre los dos métodos en los gráficos de Bland-Altman, lo que significa que los métodos no son intercambiables entre sí, ya que algunas observaciones quedaran fuera de la normalidad, pero sí semejantes y equiparables con una similar distribución por encima y debajo de cero.<sup>152,153</sup> La razón por la que sucede esto probablemente responde a dos mecanismos estrechamente relacionados. Por un lado la reconstrucción tridimensional, de cualquier estudio (TAC, angiografía, IVUS), no es exactamente igual a la estructura en estudio, por más precisión inherente del método, es imposible recrear de la misma manera la anatomía humana. Por otro lado, la simulación computacional, no puede predecir al 100% las características y procesos de los fenómenos fisiológicos, lo que genera pequeñas desviaciones respecto parámetros reales.<sup>154</sup>



## 5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La utilización de la reconstrucción tridimensional del ultrasonido intravascular para la simulación dinámica de fluidos computacional presenta varias limitaciones. Primero, el movimiento oscilante, durante sístole y diástole, de la sonda del IVUS dentro del vaso genera artefactos de técnica que pueden deformar la anatomía del modelo 3D.<sup>155</sup> Segundo, la creación del modelo 3D y la posterior aplicación de los cálculos de CFD, consumen una sustancial cantidad de tiempo, superior al que se utilizaría si la medición se realizara directamente. En este estudio el tiempo para la realización de los modelos 3D y cálculo CFD fue de  $152,9 \pm 25,7$  minutos, muy superior a los 9 minutos (rango 7 a 13 minutos), que añade a un cateterismo la realización del FFR.<sup>156</sup> Tercero, la sonda del IVUS tiene aproximadamente un diámetro de 1mm, lo que genera un área de 2,46mm, no permitiendo medir, ni generar modelos con estenosis menor de ese calibre, lo que puede generar sobrestimaciones en los cálculos CFD en lesiones muy críticas. Cuarto, en arterias muy tortuosas puede producirse el "efecto acordeón", que es una remodelación mecánica de la pared arterial producido por introducción endoluminal de guías rígidas, lo que lleva a un acortamiento de la pared del vaso y el desarrollo de múltiples constricciones excéntricas, que desaparecen al retirar la guía.<sup>157</sup> Este efecto generaría una deformidad virtual en el modelo 3D que lo inutilizaría para el cálculo de CFD. Cuarto, estos hallazgos solo pueden aplicarse a aproximadamente un 60% de los pacientes que requieran ambas técnicas (IVUS, FFR), ya que en este estudio la muestra fue estrictamente seleccionada, retirando los casos con enfermedad estructural significativa (fibrosis post-IAM, circulación colateral), y los casos técnicamente inadecuados, por lo que la misma no representa a la población real, sino a una parte selecta de la misma.

## 6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO

Los hallazgos descritos con anterioridad permitirían utilizar al IVUS como herramienta diagnóstica tanto morfológica, como también funcional en una parte de los pacientes con enfermedad coronaria sometidos a angiografía coronaria. Así mismo, podría aplicarse para la evaluación morfológica y funcional, invasiva, para aquellos pacientes a los que por motivos técnicos o propios del paciente no pueden recibir adenosina o fármacos similares. También permitiría en centros con escasos recursos económicos contar solo con un equipo de diagnóstico intracoronario al fusionar ambos métodos, requiriendo un menor consumo de insumos y mantenimiento. De esto se desprende, que el desarrollo de técnicas de imagen basados en esta tecnología permitiría reducir costos y posiblemente, en un futuro, reducir tiempos en el estudio invasivo, morfológico y funcional de la enfermedad coronaria estable.

## VII. CONCLUSIONES

---

1. Hemos demostrado que se puede simular fielmente los parámetros fisiológicos de la circulación coronaria, a través del uso de imágenes obtenidas con angiografía coronaria, IVUS y CFD.
2. El  $FFR_{CFD}$  mediante simulaciones CFD ha sido validado, y presenta una buena correlación con los datos obtenidos mediante FFR in-vivo durante el cateterismo.
3. Es posible mejorar la precisión diagnóstica del IVUS un 40% para identificar lesiones coronarias estables y funcionalmente significativas, a través del uso de reconstrucción 3D y simulación CFD. Esto podría reemplazar la utilización de dos estudios invasivos, por la utilización de solo uno, con similares réditos diagnósticos.
4. A pesar de esto, esta tecnología solo podría beneficiar a un grupo selecto de pacientes, con corazones relativamente sanos y estudios sin artefactos de técnica significativos.
5. En este estudio multicéntrico, prospectivo, el  $FFR_{CFD}$  obtenido de la reconstrucción 3D del IVUS, ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico en la detección y exclusión de lesiones coronarias funcionalmente significativas, en pacientes con corazones relativamente sanos y estudios sin artefactos de técnica significativos.

## VIII. REFERENCIAS

---

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag* 2010;9:6:635-56.
2. Fox K, GarciaMA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381.
3. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr. Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
4. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18:371-379.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
6. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with

- stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161:68-75.
7. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 361:2538-2547.
  8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
  9. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. *ESC textbook of cardiology*. Oxford:Oxford University Press; 2010.
  10. Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164-172.
  11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;1;127(1):e6-e245.

12. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353(9147):89-92.
13. Global status report on noncommunicable diseases: Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. World Health Organization. OMS 2010.
14. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
16. Bonow RO, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 8th Edition. Elsevier 2007.



17. Satoh S, Omura S, Inoue H, Mori T, Takenaka K, Numaguchi K, Mori E, Aso A, Nakamura T, Hiyamuta K. Clinical impact of coronary artery spasm in patients with no significant coronary stenosis who are experiencing acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2013;61(6):404-9.
18. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;6;50(19):1909-11.
19. Dowsley T, Al-Mallah M, Ananthasubramaniam K, Dwivedi G, McArdle B, Chow BJ. The role of noninvasive imaging in coronary artery disease detection, prognosis, and clinical decision making. *Can J Cardiol* 2013;29(3):285-96.
20. Ramaraj R. Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Cardiol Rev* 2008;16(4):172-80.
21. Grimard BH, Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2008;15;78(6):717-24.
22. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;4;332(7536):262-7.
23. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force,

- American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;1;57(9):1126-66.
24. Johnson J, Manouras A, Bergholm F, Brodin LA, Agewall S, Henareh L. The early diastolic myocardial velocity: a marker of increased risk in patients with coronary heart disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013. doi: 10.1111/cpf.12110.
25. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106:1883.
26. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
27. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC.

- Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31 (2004), pp. 261-291.
28. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002;9:183-187.
  29. Dowsley T, Al-Mallah M, Ananthasubramaniam K, Dwivedi G, McArdle B, Chow BJ. The role of noninvasive imaging in coronary artery disease detection, prognosis, and clinical decision making. *Can J Cardiol* 2013;29(3):285-96.
  30. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280: 913-920.
  31. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA*. 2005;293:2471-8.
  32. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:552-7.
  33. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*.2005;26:1482-7.
  34. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of

- Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT; European Society of Cardiology; European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(4):531-56.
35. Nissen SE. Limitations of Computed Tomography Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2145-2147.
  36. Baim DS. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, & Intervention*, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
  37. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129(1):146-72.
  38. Radner S; An attempt at the roentgenologic visualization of coronary blood vessels in man. *Acta Radiol (Old Series)* 1945; 26:497-502.
  39. Brusckhe AV, Sheldon WC, Shirey EK, Proudfit WL. A half century of selective coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 2009;1;54(23):2139-44.
  40. Ryan TJ. The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 2002;6;106(6):752-6.
  41. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
  42. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC

- Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
43. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 33:1756, 1999.
  44. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59(1):13-8.
  45. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 2012;1;4(1):65-93.
  46. Werner N, Zahn R, Zeymer U. Stroke in patients undergoing coronary angiography and percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, outcome and therapeutic options. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(10):1297-305.
  47. Schoonmaker FW, King SB 3rd. Coronary arteriography by the single catheter percutaneous femoral technique. Experience in 6,800 cases. *Circulation* 1974;50(4):735-40.
  48. el-Gamal M, Slegers L, Bonnier H, Borsje P, Relik T, van Gelder L, de Vries D. Selective coronary arteriography with a preformed single catheter: percutaneous femoral technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;135(3):630-2.
  49. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, DeFalco RA, Leon MB. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation*. 1996;1;93(5):924-31.

- 
50. Randall PA. Mach bands in cine coronary arteriography. *Radiology* 1978;129(1):65-6.
  51. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91(3):350-6.
  52. Leape LL, Park RE, Bashore TM, Harrison JK, Davidson CJ, Brook RH. Effect of variability in the interpretation of coronary angiograms on the appropriateness of use of coronary revascularization procedures. *Am Heart J* 2000;139:106-13.
  53. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184.
  54. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831-2836.
  55. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;27;334(26):1703-8.
  56. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution

- during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33(1):87-94.
57. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34(1):48-55.
58. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89(3):1013-22.
59. 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;87(4):1354-67.
60. De Bruyne B, Paulus WJ, Pijls NH. Rationale and application of coronary transstenotic pressure gradient measurements. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;33(3):250-61.
61. Vranckx P, Cutlip DE, McFadden EP, Kern MJ, Mehran R, Muller O. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(2):312-7.
62. Pijls NH. Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Revascularization. *Circ J* 2013;77:561-569.
63. Instrucciones de uso. PrimeWire PRESTIGE®. Volcano 2012. [http://www.volcanocorp.com/products/ifu-files/PWPonline010\\_Spanish.pdf](http://www.volcanocorp.com/products/ifu-files/PWPonline010_Spanish.pdf)

- 
64. PressureWire Aeris Spec Sheet . St. Jude Medical 2012. <http://professional-intl.sjm.com/products/vas/intravascular-diagnostics-imaging/ffr/pressurewire-aeris#tech-specs>
  65. Fearon WF. Physiologic approach for coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2013;28:1-7.
  66. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928 - 2934.
  67. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;15;360(3):213-24.
  68. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;13;56(3):177-84.
  69. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ. Unprotected left main percutaneous coronary intervention: integrated use of fractional flow reserve and intravascular ultrasound. *J Am Heart Assoc* 2012;1(6):e004556. doi: 10.1161/JAHA.112.004556.
  70. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NH. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation



- myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(11):1183-9.
71. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;1;92(11):3183-93.
  72. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;13;367(11):991-1001.
  73. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:1-16.
  74. Kurisu S, Mitsuba N, Ishibashi K, Kato Y, Dohi Y, Nishioka K, Kihara Y. A pitfall of fractional flow reserve associated with the presence of collateral circulation. *Intern Med* 2011;50(22):2811-3.
  75. Tani S, Watanabe I, Kobari C, Matsumoto M, Miyazawa T, Iwamoto Y, Tsutsui A, Hagikura K, Furuichi T, Matsumoto N, Sato Y, Kushiro T, Nagao K, Kanmatsuse K. Mismatch between results of myocardial fractional flow reserve (FFR) measurements and myocardial perfusion SPECT for identification of the severity of ischemia: pitfall of FFR in patients with prior myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004;45(5):867-72.
  76. Brilakis ES, Banerjee S. Intracoronary adenosine administration in the right coronary artery: a word of caution. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(2):245.

77. Piccolo R, Niglio T, Di Gioia G, D'Anna C, De Rosa R, Strisciuglio T, Trimarco B, Piscione F, Galasso G. Adenosine-induced torsade de pointes complicating a fractional flow reserve measurement in a right coronary artery intermediate stenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2013;14(2):118-20.
78. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1478-92.
79. Girassolli A, Carrizo S, Jiménez-Valero S, Sánchez Recalde A, Ruiz García J, Galeotte G, Moreno R. Utility of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the evaluation of coronary lesions. *Rev Port Cardiol* 2013;32(11):925-9.
80. Pandian NG. Intravascular and intracardiac ultrasound imaging. An old concept, now on the road to reality. *Circulation*. 1989;80(4):1091-4.
81. Bourantas CV, Garg S, Naka KK, Thury A, Hoye A, Michalis LK, Focus on the research utility of intravascular ultrasound comparison with other invasive modalities, *Cardiovascular Ultrasound* 2011;9:3-5.
82. Carrizo S, Salinas P, Jimenez-Valero S, Moreno R. Utility of optical coherence tomography to assess a hazy intracoronary image after percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J* 2013;43(1):44-7.
83. Voros S, Rinehart S, Vazquez-Figueroa JG, Kalynych A, Karpaliotis D, Qian Z, Joshi PH, Anderson H, Murrieta L, Wilmer C, Carlson H, Ballard W, Brown C. Prospective, Head-to-Head Comparison of Quantitative Coronary Angiography, Quantitative Computed Tomography Angiography, and Intravascular Ultrasound for the Prediction of Hemodynamic Significance in

- Intermediate and Severe Lesions, Using Fractional Flow Reserve as Reference Standard (from the ATLANTA I and II Study). *Am J Cardiol* 2014;113(1):23-9.
84. Naganuma T, Latib A, Costopoulos C, Takagi K, Naim C, Sato K, Miyazaki T, Kawaguchi M, Panoulas VF, Basavarajaiah S, Figini F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Colombo A. The role of intravascular ultrasound and quantitative angiography in the functional assessment of intermediate coronary lesions: Correlation with fractional flow reserve. *Cardiovasc Revasc Med* 2014;15(1):3-7.
85. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, Grines CL, Dean LS, Kern MJ, Klein LW. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: A consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013. doi: 10.1002/ccd.25222.
86. de la Torre Hernández JM, Ruiz-Lera M, Fernández-Friera L, Ruisanchez C, Sainz-Laso F, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Prospective use of an intravascular ultrasound-derived minimum lumen area cut-off value in the assessment of intermediate left main coronary artery lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(8):811-6.
87. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;30;103(4):604-16.
88. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1333-42.

- 
89. Boston Scientific IVUS web site:  
[http://www.bostonscientific.com/interventional-cardiology/products.html?#productDetailPage\(10128001\)](http://www.bostonscientific.com/interventional-cardiology/products.html?#productDetailPage(10128001)).
  90. Volcano IVUS web site: <http://www.volcanocorp.com/products/ivus-imaging/vh-ivus>.
  91. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Bokscho M, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, Scheerder ID, DiMario C, Ferguson JJ, Fitzgerald PJ, Friedrich G, Ge J, Gorge G, Hanrath P, Hodgson J, Isner JM, Jain S, Maier-Rudolph W, Mooney M, Moses JW, Mudra H, Pinto FJ, Smalling RW, Talley JD, Tobis JM, Walter PD, Weidinger F, Werner GS, Yeung AC, Yock PG. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;191(3):623-30.
  92. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38(3):238-41.
  93. Yamashita T, Colombo A, Tobis JM. Limitations of coronary angiography compared with intravascular ultrasound: implications for coronary interventions. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42(2):91-138.
  94. Rosenfield K, Losordo DW, Ramaswamy K, Pastore JO, Langevin RE, Razvi S, Kosowsky BD, Isner JM. Three-dimensional reconstruction of human coronary and peripheral arteries from images recorded during two-dimensional intravascular ultrasound examination. *Circulation* 1991;84(5):1938-56.
  95. Matar FA, Mintz GS, Douek P, Farb A, Virmani R, Javier SP, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF. Coronary artery lumen volume measurement using three-dimensional intravascular ultrasound: validation of a new technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33(3):214-20.
  96. Evans JL, Ng KH, Wiet SG, Vonesh MJ, Burns WB, Radvany MG, Kane BJ, Davidson CJ, Roth SI, Kramer BL, Meyers SN, McPherson DD. Accurate

- three-dimensional reconstruction of intravascular ultrasound data. Spatially correct three-dimensional reconstructions. *Circulation* 1996;1;93(3):567-76.
97. Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, Krams R, von Birgelen C, van der Giessen WJ, Serruys PW, de Feyter PJ. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation* 2000;1;102(5):511-6.
98. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Koutkias V, Kompatsiaris I, Papadogiorgaki M, Mezaris V, Parissi E, Diamantopoulos P, Strintzis MG, Maglaveras N, Parcharidis GE, Louridas GE. A novel active contour model for fully automated segmentation of intravascular ultrasound images: in vivo validation in human coronary arteries. *Comput Biol Med* 2007;37(9):1292-302.
99. Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannopoulos A, Kompatsiaris I, Giannoglou GD. IVUSAngio tool: a publicly available software for fast and accurate 3D reconstruction of coronary arteries. *Comput Biol Med* 2013;43(11):1793-803.
100. Tu J, Yeoh GH, Liu Chaoqun. *Computational Fluid Dynamics: A Practical Approach*. Elsevier 2008.
101. Guardo Zabaleta A. *Doctoral Thesis: Computational Fluid Dynamics Studies in Heat and Mass Transfer Phenomena in Packed Bed Extraction and Reaction Equipment: Special Attention to Supercritical Fluids Technology*. Universitat Politècnica de Catalunya 2007.
102. Thom A. The Flow Past Circular Cylinders at Low Speeds. *Proc. R. Soc. Lond. A* 1933;141:651-669.
103. Bloch R, Talalla A. A mathematical model of cerebrospinal fluid dynamics. *J Neurol Sci* 1976;27(4):485-98.

- 
104. Rosencranz R, Bogen SA. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. *Am J Clin Pathol* 2006;125:78-86.
  105. Cowan AQ, Cho DJ, Rosenson RS. Importance of Blood Rheology in the Pathophysiology of Atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:339-348.
  106. Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: steady state simulations. *J Biomech* 2004;37(5):709-20.
  107. Soulis JV, Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Seralidou KV, Parcharidis GE, Louridas GE. Non-Newtonian models for molecular viscosity and wall shear stress in a 3D reconstructed human left coronary artery. *Med Eng Phys* 2008;30(1):9-19.
  108. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997;96(1):168-73.
  109. Coppola L, Caserta F, De Lucia D, Guastafierro S, Grassia A, Coppola A, Marfella R, Varricchio M. Blood viscosity and aging. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31(1):35-42.
  110. Kutz M. *Standard Handbook of Biomedical Engineering And Design*. McGraw-Hill 2002.
  111. Kenner T. The measurement of blood density and its meaning. *Basic Res Cardiol* 1989;84(2):111-24.
  112. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction

- from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2061-5.
113. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, van Beusekom HM, Andhyiswara I, Serruys PW, Slager CJ, Krams R. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *J Biomech* 2000;33(10):1287-95.
114. Berry JL, Santamarina A, Moore JE Jr, Roychowdhury S, Routh WD. Experimental and computational flow evaluation of coronary stents. *Ann Biomed Eng* 2000;28(4):386-98.
115. Ilegbusi OJ, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Cyganski D, Kilian J, Stone PH, Feldman CL. Determination of blood flow and endothelial shear stress in human coronary artery in vivo. *J Invasive Cardiol* 1999;11(11):667-74.
116. Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Ann Biomed Eng* 2010;38(10):3195-209.
117. George RT, Bengel FM, Lardo AC. Coronary flow reserve by CT perfusion. *J Nucl Cardiol* 2010;17(4):540-3.
118. Xie X, Wang Y, Zhou H. Impact of coronary tortuosity on the coronary blood flow: a 3D computational study. *J Biomech* 2013;26;46(11):1833-41.
119. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of coronary tortuosity on coronary blood supply: a patient-specific study. *PLoS One* 2013;8(5):e64564.
120. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. 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.
121. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Budoff MJ, Malpeso J, Leipsic J, Min JK. 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.
122. 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. doi: 10.1002/clc.22205.
123. ANSYS Release 14.5, User Guide. <https://support.ansys.com/portal/site/AnsysCustomerPortal>. ANSYS, Inc 2012.
124. Bourantas CV, Papafaklis MI, Athanasiou L, Kalatzis FG, Naka KK, Siogkas PK, Takahashi S, Saito S, Fotiadis DI, Feldman CL, Stone PH, Michalis LK. A new methodology for accurate 3-dimensional coronary artery reconstruction using routine intravascular ultrasound and angiographic data: implications for widespread assessment of endothelial shear stress in humans. *EuroIntervention* 2013;9(5):582-93.
125. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, Ribeiro LG, Miller RR. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;64(4):744-53.
126. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the



- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
127. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
128. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
129. Han JK, Koo BK, Park KW, Ben-Dor I, Waksman R, Pichard A, Nam CW, Doh JH, Murata N, Tanaka N, Lee CH, Gonzalo N, Escaned J, Costa MA, Kubo T, Akasaka T, Hu X, Wang J, Yang HM, Yoon MH, Tahk SJ, Ma S, Park SK, Kim HS. Optimal Intravascular Ultrasound Criteria for Defining the Functional Significance of Intermediate Coronary Stenosis: An International Multicenter Study. *Cardiology*. 2014;30;127(4):256-262.
130. Naganuma T, Latib A, Costopoulos C, Takagi K, Naim C, Sato K, Miyazaki T, Kawaguchi M, Panoulas VF, Basavarajaiah S, Figini F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Colombo A. The role of intravascular ultrasound and quantitative angiography in the functional assessment of intermediate coronary lesions: Correlation with fractional flow reserve. *Cardiovasc Revasc Med* 2014;15(1):3-7.
131. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria* 1996;3:138-141.
132. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del poder estadístico de un estudio. *Cad Aten Primaria* 2003;10: 59-63.

- 
133. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89(3):1013-22.
134. Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamaki T, Tanaka S, Miyata S, Segawa T, Matsuno Y, Tomita M, Fujiwara H. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002;105(9):1060-5.
135. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford PV, Hose DR, Gunn JP. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(2):149-57.
136. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Vazquez G, Anderson H, Murrieta L, Wilmer C, Carlson H, Taylor K, Ballard W, Karpaliotis D, Kalynych A, Brown C 3rd. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(2):198-208
137. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Shen ZJ, Gomez-Lara J, Diletti R, Sarno G, Gonzalo N, Wijns W, de Bruyne B, Alfonso F, Serruys PW. Morphology of coronary artery lesions assessed by virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization and fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28(2):221-8.

- 
138. INE. Proyecciones de la población de España calculadas a partir del Censo de Población de 1991. Evaluación y revisión. Madrid: INE, 2001.
139. Guijarro M, Peláez O. La longevidad globalizada: un análisis de la esperanza de vida en España (1900-2050). *Scripta Nova. Revista Electrónica de Geografía y Ciencias sociales*. Barcelona: Universidad de Barcelona 2008;XII:260 <http://www.ub.es/geocrit/sn/sn-260.htm>.
140. Salinas P, Galeote G, Martin-Reyes R, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Moreu J, de la Torre JM, Zueco J, Tello A, Jimenez-Valero S, Sanchez-Recalde A, Calvo L, Plaza I, Alfonso F, Mariscal F, Lopez de Sa E, Macaya C, Lopez-Sendon JL, Moreno R. Primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in nonagenarian patients: results from a Spanish multicentre registry. *EuroIntervention* 2011;6(9):1080-4.
141. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-704.
142. Kang SJ, Ahn JM, Han S, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Mintz GS, Park SJ. Sex differences in the visual-functional mismatch between coronary angiography or intravascular ultrasound versus fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(6):562-8.
143. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, Defrance T, Leipsic J. 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.
144. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Cordero A, Agudo P, Mashlab S, Bertomeu-Martínez V. Comparison of effectiveness of high-dose intracoronary adenosine versus intravenous administration on the assessment of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2013;111(9):1277-83.
145. Mangiacapra F, Barbato E. From SYNTAX to FAME, a paradigm shift in revascularization strategies: the key role of fractional flow reserve in guiding myocardial revascularization. *J Cardiovasc Med* 2011;12:538-542.
146. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2907.
147. Puymirat E, Barbato E. Percutaneous revascularization strategies in small-vessel disease. *Ann Cardiol Angeiol* 2014;63(1):28-31.
148. Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, Conte M, Ntarladimas Y, Bartunek J, Vanderheyden M, Wijns W, De Bruyne B, Barbato E. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;1;5(1):62-8.
149. Yang HM, Tahk SJ, Lim HS, Yoon MH, Choi SY, Choi BJ, Jin XJ, Hwang GS, Park JS, Shin JH. Relationship between intravascular ultrasound parameters and fractional flow reserve in intermediate coronary artery stenosis of left anterior descending artery - intravascular ultrasound volumetric analysis - *Catheter Cardiovasc Interv* 2013. doi: 10.1002/ccd.25088.

- 
150. Lee CH, Tai BC, Soon CY, Low AF, Poh KK, Yeo TC, Lim GH, Yip J, Omar AR, Teo SG, Tan HC. New set of intravascular ultrasound-derived anatomic criteria for defining functionally significant stenoses in small coronary arteries (results from Intravascular Ultrasound Diagnostic Evaluation of Atherosclerosis in Singapore [IDEAS] study). *Am J Cardiol* 2010;15;105(10):1378-84.
151. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarría-Pinto M, Lockie T, Khawaja MZ, Cuevas C, Foin N, Broyd C, Foale RA, Hadjiloizou N, Malik IS, Mikhail GW, Sethi A, Kaprielian R, Baker CS, Lefroy D, Bellamy M, Al-Bustami M, Khan MA, Hughes AD, Francis DP, Mayet J, Di Mario C, Redwood S, Davies JE. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention* 2013;20;9(1):91-101.
152. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician* 1983;32:307-317.
153. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8;1:307-10.
154. Govindaraju K, Badruddin IA, Viswanathan GN, Ramesh SV, Badarudin A. Evaluation of functional severity of coronary artery disease and fluid dynamics' influence on hemodynamic parameters: A review. *Phys Med* 2013;29(3):225-32.
155. Thrush AJ, Bonnett DE, Elliott MR, Kutob SS, Evans DH. An evaluation of the potential and limitations of three-dimensional reconstructions from intravascular ultrasound images. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(3):437-45.
156. Ntalianis A, Trana C, Muller O, Mangiacapra F, Peace A, De Backer C, De Block L, Wyffels E, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyse A, Van Durme F, Van

- Driessche L, De Jans J, Heyndrickx GR, Wijns W, Barbato E, De Bruyne B. Effective radiation dose, time, and contrast medium to measure fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):821-7.
157. Allín JG, Alvarez JA, Leiva G, Migliaro G, Manuale O, Baglioni P. Pseudo dislodgement of a stent due to crumpling of a coronary artery: A hitherto unreported complication of the "accordion effect". *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(4):273-7.