

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Flujo de reserva fraccional, relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas, y angiotomografía de arterias coronarias



Jaime Cabrales^{a,b}, Juan H. del Portillo^{a,b,*} y Darío Echeverri^{a,b}

^a Servicio de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

Disponible en Internet el 3 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Flujo de reserva fraccional;
Angiografía coronaria;
Tomografía computarizada;
Isquemia miocárdica

Resumen Los índices fisiológicos permiten calcular el impacto hemodinámico de las lesiones coronarias. En la actualidad, los índices fisiológicos intracoronarios más usados y que mejor evalúan la severidad funcional de dichas lesiones, son el flujo de reserva fraccional, y la relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas. La fórmula simplificada del flujo de reserva fraccional es la relación entre la presión media distal a la lesión y la presión aórtica media bajo un estímulo hiperémico con adenosina; el valor 0,8 es el punto de corte aceptado para definir que una lesión coronaria es relevante desde el punto de vista hemodinámico. Por su parte, el periodo libre de ondas se define como una relación entre la presión intracoronaria media distal y la presión aórtica media, durante un periodo diastólico que inicia luego del 25% de la diástole y que termina 5 milisegundos antes de finalizar ésta (periodo libre de ondas), lo que permite determinar esta relación sin necesidad de administrar agentes hiperémicos. La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada, se ha posicionado como una alternativa no invasiva para la evaluación de la anatomía coronaria, y al presente, la adición de pruebas funcionales a este estudio, como lo son el flujo de reserva fraccional y la angiotomografía coronaria, proporciona información de la anatomía coronaria, y de forma complementaria, del impacto fisiológico de las lesiones coronarias.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: drdelportillo@gmail.com, jdelportillo@cardioinfantil.org (J.H. del Portillo).

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.11.003>

0120-5633/© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Fractional flow reserve;
Coronary angiography;
Computed tomography;
Myocardial ischaemia

Fractional flow reserve, ratio of the instantaneous pressure in the wave free period and the coronary computed tomographic angiography

Abstract The physiological indices can help to calculate the haemodynamic impact of coronary lesions. The most currently most used physiological indices those that better evaluate the functional severity of these lesions, are the fractional flow reserve and relationship of the instantaneous pressure in the wave free period. The simplified formula of the fractional flow reserve is the ratio between the mean pressure distal to the lesion and the mean aortic pressure under hyperaemic stimulation with adenosine. A cut-off value of 0.8 is accepted in order to define that a coronary lesion is significant from a haemodynamic point of view. For its part, the wave free period is defined as a ratio between the distal mean intracoronary pressure and the mean aortic pressure, during a diastolic period that starts after 25% of the diastole and ends 5 milliseconds before this finishes (wave free period). This helps to determine this ratio without the need to administer hyperaemic agents. The coronary angiography using computed tomography, has been shown to be a non-invasive alternative for the evaluation of the coronary anatomy, and to the present one, the addition of function tests to this study, as are the fractional flow reserve and computed tomography angiograph, provide information on the coronary anatomy, and in a complementary manner, of the physiological impact of the coronary lesions. © 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los índices fisiológicos permiten evadir las limitaciones de la angiografía coronaria, ya que calculan el impacto hemodinámico de las lesiones coronarias¹. En la actualidad los índices fisiológicos intracoronarios más usados y que mejor evalúan la severidad funcional de dichas lesiones son el flujo de reserva fraccional (FFR) y la relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas (iFR: instantaneous wave-free ratio). Recientemente, dado que el FFR se ha considerado como el "patrón de oro" para la detección de isquemia miocárdica, este índice también se ha evaluado de manera no invasiva en la angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (angio-TC).

Teoría del flujo de reserva fraccional

Las medidas de presión realizadas a través de la lesión durante la hiperemia máxima fueron llamadas flujo de reserva fraccional miocárdica en 1993 por Pijls *et al.*². Para entender este concepto, es preciso saber que el flujo sanguíneo miocárdico total (Qn) en un área con estenosis coronaria severa, es igual a la suma del flujo a través de la estenosis (Qs) y el flujo colateral (Qc). Por consiguiente, el flujo de reserva fraccional, de manera simplificada, es la relación entre Qs y Qn (Qs/Qn), donde Qs es igual a la presión distal (Pd) de la arteria, menos la presión venosa (o de la aurícula derecha) sobre la resistencia del lecho miocárdico (R) ($Qs = Pd - Pv / R$), mientras Qn es igual a la presión aórtica (Pa) menos la presión venosa sobre la resistencia del lecho miocárdico ($Qn = Pa - Pv / R$). Al administrar vasodilatadores como la adenosina y producir una hiperemia máxima, la resistencia del lecho miocárdico es constante o cercana a cero, y se despejan del numerador y denominador, lo que arroja una fórmula simplificada del flujo de reserva fraccional como la relación entre la Pd/Pa. Dado que el FFR se mide únicamente en hiperemia máxima, este será inde-

pendiente de la microcirculación, la frecuencia cardiaca, la presión sanguínea y las variables hemodinámicas³.

Evidencia científica del flujo de reserva fraccional

La medición del flujo de reserva fraccional es altamente reproducible; las Guías Europeas de Revascularización Miocárdica avalan su uso con un nivel de evidencia y clase de recomendación IA para la evaluación de estenosis coronarias entre el 40-90%, o cuando las pruebas de detección de isquemia son contradictorias, no diagnósticas o no están disponibles⁴. Así mismo, en el documento más reciente de criterios apropiados para la revascularización miocárdica en enfermedad coronaria estable del Colegio Americano de Cardiología (ACC por su sigla en inglés) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, su sigla en inglés), se considera pertinente el uso del FFR para realizar una intervención coronaria percutánea (ICP) cuando el valor obtenido es menor de 0,8⁵. El FFR tiene un valor normal de 1 cuando no existe una resistencia epicárdica significativa y la presión aórtica se transmite completamente a la arteria distal, haciendo que el numerador y el denominador sean el mismo, mientras que un valor de 0,75 indica que el vaso que tiene la estenosis solo provee el 75% del flujo sanguíneo normal esperado. El valor de 0,8 es el punto de corte aceptado para definir que una lesión coronaria es hemodinámicamente relevante, en tanto que valores menores de 0,75 se relacionan con mayor severidad de la isquemia, hecho que tiene relevancia en el pronóstico⁴.

El estudio DEFER (FFR to Determine Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenoses Study), aleatorizó 325 pacientes con lesiones que comprometían la luz del vaso en más de un 50%, con diámetros de referencia mayor a 2,5 mm divididos en tres grupos: un primer grupo con FFR > 0,75 a quienes se les difirió el procedimiento de ICP (91 pacientes); un segundo grupo con FFR > 0,75 a quienes

se les realizó ICP con implante de *stent* (90 pacientes) y un tercer grupo con $\text{FFR} < 0,75$ a quienes se les realizó ICP con implante de *stent* (144 pacientes), con seguimiento completo del 98% de los pacientes. Halló una tasa de muerte o IAM del 3,3%, 15,7% y 7,9% respectivamente, con una diferencia significativa al comparar el segundo grupo con los otros dos grupos en un seguimiento hasta de 5 años^{6,7}.

Por su parte, el estudio FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation), incluyó 1.005 pacientes aleatorizados a dos grupos: grupo de ICP guiada por angiografía frente al grupo de ICP guiada por FFR. Al primer año de seguimiento encontró una tasa del desenlace compuesto por muerte, infarto del miocardio o necesidad de revascularización de 18,3% en el grupo guiado por angiografía, frente a un 13,2% en el grupo guiado por FFR ($p = 0,02$), con lo que demostró la utilidad del FFR⁸.

Posteriormente, el estudio FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2), evaluó con FFR pacientes con enfermedad coronaria estable considerados para ICP. Aquellos con un resultado de FFR positivo ($< 0,80$) fueron aleatorizados a dos grupos; el primero llevado a ICP más tratamiento médico óptimo y el segundo asignado a tratamiento médico óptimo únicamente. En este estudio hubo un tercer grupo de registro de pacientes los cuales tenían un $\text{FFR} > 0,80$ que recibieron manejo médico. Un total de 888 pacientes tuvieron lesiones con $\text{FFR} < 0,80$, de los cuales 447 se aleatorizaron al grupo de ICP y 441 al grupo de tratamiento médico óptimo; por su parte, el grupo de registro fue conformado por 332 pacientes. El porcentaje de pacientes que presentaron el desenlace primario compuesto de muerte, infarto del miocardio o necesidad de revascularización urgente fue significativamente menor en el grupo de ICP (4,3% vs. 12,7%; HR con ICP de 0,32; IC 95%: 0,19 - 0,53; $p < 0,001$), resultado conducido por la necesidad de revascularización urgente (HR de 0,13; IC 95%: 0,06-0,3; $p < 0,001$). No se encontró una diferencia significativa al comparar el grupo de ICP con el grupo de registro ($p = 0,61$), pero sí al comparar el grupo de registro con el grupo asignado a tratamiento médico (HR con tratamiento médico de 4,32; IC 95%: 1,75 - 10,66; $p = 0,001$). Pese a estos resultados tan favorables, la decisión de revascularización miocárdica urgente (desenlace que condujo el resultado primario final compuesto) fue definida en la mitad de los pacientes por elevación de biomarcadores o cambios isquémicos de nueva aparición en el electrocardiograma, mientras el 50% de los pacientes restantes llevados a revascularización urgente fueron definidos de manera subjetiva por el médico tratante, hecho que puede influir de manera directa en los desenlaces⁹.

Recientemente, un registro francés denominado FUTURE (The Functional Testing Underlying Coronary Revascularization), intentó replicar los resultados del estudio FAME guiando la terapia de revascularización con FFR en enfermedad coronaria multivazo (47% de los pacientes en el contexto de un síndrome coronario agudo); dicho registro se detuvo de manera prematura luego de que el primer análisis de 836 pacientes (se planeaba un total de 1.728), reportara un aumento significativo de la mortalidad en el grupo de revascularización miocárdica guiada por FFR (3,9% grupo de ICP guiada por FFR frente a un 1,9% en el grupo de ICP guiada por angiografía ($p = 0,002$)¹⁰, de modo que el reclutamiento se detuvo en 937 pacientes. Al analizar

el desenlace principal compuesto por muerte de cualquier causa, infarto del miocardio, necesidad de nueva revascularización y evento cerebrovascular no se encontró una diferencia significativa (14,4% grupo control frente al 14,6% grupo guiado por FFR, HR: 0,97. IC 95%: 0,69-1,36. $p = 0,86$). La revascularización miocárdica de tipo quirúrgico fue del 12% en los dos grupos, mientras la ICP fue del 79% en el grupo control y del 71% en el grupo guiado por FFR¹¹. Este resultado llama la atención de la extrapolación de los resultados de estudios clínicos al mundo real, sobre todo en el contexto del uso de FFR en la enfermedad coronaria multivazo.

Mecanismo farmacológico de la adenosina

La adenosina es una molécula endógena que actúa como reguladora del flujo sanguíneo en varios lechos vasculares, incluidos los de la circulación coronaria. Existen cuatro tipos de receptores de adenosina: los A1, presentes en el nodo sinusal y aurículo-ventricular (AV) que median la disminución de la FC y la conducción del nodo AV; los A2a en las células musculares lisas de los vasos, que median la vasodilatación; los A2b, presentes en los bronquios y la vasculatura periférica, que pueden producir broncoconstricción y vasodilatación periférica; y los A3, que modulan la respuesta de los receptores A2a. La estimulación de los receptores A2a de la adenosina en las células musculares lisas aumenta la producción de adenilato ciclasa monofosfato (AMPc) y produce otros efectos que relajan el vaso, con lo que aumenta el flujo sanguíneo coronario¹².

Materiales y métodos para la medición del flujo de reserva fraccional

Considerando la manipulación intracoronaria durante la medición del FFR, se necesita una anticoagulación adecuada (Ej: heparina no fraccionada 50 UI/kg), además de administrar previamente nitroglicerina de manera rutinaria como en cualquier intervención que se realice en las arterias coronarias. Se puede utilizar cualquier tamaño de catéter guía; sin embargo, se recomienda usar catéteres sin agujeros laterales; de utilizarlos, se recomienda que se tomen las medidas con infusión de adenosina intravenosa y sin canular la arteria coronaria durante la medición, ya que dichos catéteres pueden reflejar un valor mixto de la presión arterial central y la presión coronaria a través de los agujeros laterales¹³.

Sistemas disponibles para medir el flujo de reserva fraccional

En la actualidad existen cinco sistemas comerciales para medir las presiones, *PressureWire*® (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), *WaveWire*® (Philips, Eindhoven, the Netherlands), *OptoWire*® (Opsens Medical, Quebec, Canada), *Comet Pressure Guidewire*® (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) y *Navvus*® (Acist Medical Systems, Eden Prairie, Minnesota). Uno de los sistemas más usados es el de St. Jude Medical, el cual tiene una guía de 0,014" que mide presiones, equipado con un sensor de presión eléctrica ubicado a 3 cm desde la punta a la unión entre la porción radio-opaca y la no radio-opaca; esta versión funciona por conexión inalámbrica (*Aeris*)¹³.

Agentes hiperémicos

El agente hiperémico más usado es la adenosina, tanto por vía intracoronaria (IC) como intravenosa (IV).

Adenosina intravenosa (IV): provee una hiperemia máxima estable por varios minutos, por lo que es una opción si la administración intracoronaria es difícil (ejemplo: Lesiones ostiales). La dosis recomendada es de 140 mcg/kg/min.

Adenosina intracoronaria (IC): los valores de FFR son comparables con los obtenidos con administración intravenosa. Dosis de 100 mcg para la arteria coronaria derecha y de 200 mcg para la arteria coronaria izquierda logran una reproducibilidad de más del 95%, sin otro tipo de efectos secundarios.

Aspectos prácticos para la medición del flujo de reserva fraccional

Calibración del sistema

1. Antes de insertar la guía ajuste la presión atmosférica con referencia de cero y asegúrese de que el traductor de presión esté lleno de solución salina.
2. Todas las líneas de presión deben estar debidamente "purgadas" y llenas de solución salina.
3. Para el sistema de presión coronaria la referencia de cero se toma automáticamente.

Ecualizar el sistema

1. Avance la guía 1-2 mm adelante de la punta del catéter guía.
2. Lave con solución salina el catéter para eliminar cualquier residuo de contraste.
3. Retire el introductor de guía y de inicio a la ecualización.

Nota: Si no se igualan las presiones debe hacerse de manera electrónica. Si existe una lesión ostial la ecualización puede hacerse sin canular la arteria coronaria.

Posición de la guía para realizar la medición

1. Coloque el sensor de presión 2-3 cm distal a la estenosis.

Nota: En vasos tortuosos no ubique el sensor muy distal, porque puede producir un fenómeno conocido como "acordeón" que lleva a FFR bajos falsos.

Inducción de hiperemia¹³

1. Comience la grabación al menos 30 segundos después de la última inyección de contraste, capturando como mínimo 10 ciclos estables antes de la hiperemia.
2. En el caso de adenosina IV use una dosis de 140 mcg/kg/min, con la vía llena de esta preparación para evitar el retraso en la acción. La duración total de la grabación debe ser de 1-4 minutos, tiempo en el cual se registrará la presión basal en hiperemia máxima y en la fase de recuperación.
3. En el caso de adenosina IC, cargue una jeringa de 10ml con 200 mcg de adenosina. Si evalúa la arteria coronaria derecha use 5ml y si evalúa la coronaria izquierda use 10ml. Tenga en cuenta que al inyectar el

bolo de adenosina existe un espacio muerto del catéter (2,5 ml aproximadamente), por lo que deberá cargar 2-3 ml adicionales de esta preparación para evitarlo. Retire o decanule tan pronto como sea posible (1-2 latidos) al finalizar la inyección IC para evitar fenómenos de acunamiento. El tiempo total de la grabación será de 50-60 segundos (incluidos los 10 latidos basales) en hiperemia máxima y en la fase de recuperación.

Nota: si se repite la medición puede hacerse en menos de 1 minuto por la vida media de la adenosina y se debe grabar el mismo tiempo mencionado.

Relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas (iFR: instantaneous wave-free ratio¹⁴)

El patrón dinámico de la resistencia intracoronaria refleja la interacción entre el miocardio y la microvasculatura durante el ciclo cardíaco (sístole: resistencia intracoronaria alta y compresión microvascular y en diástole: resistencia intracoronaria baja y descompresión de la microvasculatura), lo que origina ondas a nivel proximal y microvascular, que afectan la medición de presiones a nivel intracoronario. Sin embargo, existe un periodo diastólico conocido como el periodo libre de ondas, en el cual se evaluó un nuevo índice para determinar la severidad funcional de las estenosis coronarias. A este índice se le conoce como la relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas, o iFR por sus siglas en inglés (instantaneous wave-free ratio), y fue descrito por primera vez por el grupo de Davies *et al.* Este se define como una relación entre la presión intracoronaria media distal y la presión aórtica media, durante un periodo diastólico que inicia luego del 25% de la diástole y que termina 5 milisegundos antes de finalizar ésta; en dicho periodo no existen ondas producidas por la compresión o descompresión de la circulación proximal ni de la microcirculación coronaria, lo que permite hacer dicha relación sin necesidad de la administración de agentes hiperémicos como en la medición del FFR, los cuales son usados para eliminar las resistencias del lecho miocárdico como se mencionó previamente. En este primer estudio el valor de corte propuesto para el iFR fue de 0,83, el cual tuvo un coeficiente de correlación positivo con el FFR ($r = 0,9$, $p < 0,001$). Es importante aclarar que el iFR no es un FFR diastólico, el cual ya ha sido descrito con un valor de corte de 0,78, requiere agentes hiperémicos para su medición y se obtiene durante toda la diástole y no en un intervalo libre de ondas¹⁴. A partir de ese momento aparecieron trabajos que correlacionaban al iFR con otras medidas funcionales intracoronarias que identifican la severidad hemodinámica de las estenosis sin necesidad de administrar agentes hiperémicos, como el índice de resistencia basal de la estenosis (área bajo la curva ROC del iFR frente al índice de resistencia basal del 0,84), y la velocidad de reserva del flujo coronario (área bajo la curva ROC del iFR frente la velocidad de reserva del flujo coronario 0,82)^{15,16}.

El estudio ADVISE II (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II Study), fue diseñado para investigar la exactitud diagnóstica del iFR y caracterizar la severidad de la estenosis coronaria en relación a la determinada por el FFR, identificando a través de la curva ROC (Receiver

Operating Characteristic) que el valor de corte óptimo del iFR es de 0,89 con un área bajo la curva de 0,9 (IC:95%: 0,88-0,92; $p > 0,001$)¹⁷.

Evidencia científica para el uso del iFR

Recientemente, fueron publicados los estudios DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation) y SWEDE-HEART (The Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome) que demostraron la no inferioridad del iFR frente al FFR para tomar la decisión de la ICP en estenosis coronarias de grado moderado^{18,19}.

El DEFINE-FLAIR¹⁸, fue un estudio multicéntrico, llevado a cabo en 19 países y que incluyó pacientes con al menos una lesión coronaria con estenosis entre el 40 al 70%, los cuales fueron asignados de manera aleatoria a revascularización guiada por iFR o FFR, mediante valores de corte de 0,89 y 0,80 respectivamente. Se incluyeron un total de 2.492 pacientes, 1.242 en el grupo del iFR y 1.250 al grupo del FFR. El desenlace primario compuesto a un año fue el riesgo de eventos adversos cardíacos mayores (muerte, infarto del miocardio o revascularización no planeada), el cual ocurrió en el 6,8% de los pacientes del grupo de iFR frente al 7,8% en el grupo de FFR (HR: 0,95. IC95%: 0,68-1,33; p 0,78), con una diferencia de 0,2 puntos porcentuales que demostró la no inferioridad del iFR frente al FFR (margen de no inferioridad pre-especificado de 3,4 puntos porcentuales). Además, el grupo de iFR reportó un número significativamente menor de síntomas adversos relacionados con el procedimiento (3,1% grupo del iFR, frente al 30,8% en el grupo de FFR, $p < 0,001$); los síntomas reportados fueron dolor torácico (19 pacientes en el grupo de iFR frente a 90 pacientes en el grupo de FFR) y disnea (13 pacientes en el grupo de iFR frente a 250 pacientes en el grupo de FFR).

A su vez, el estudio SWEDE-HEART¹⁹, que también fue multicéntrico y aleatorizado, usó un registro nacional para la recolección y el seguimiento de pacientes. Este incluyó individuos con estenosis coronaria entre el 40 al 80%, los cuales fueron aleatorizados al grupo del iFR o de FFR para decidir revascularización. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad del iFR frente al FFR, a través del desenlace primario compuesto por muerte, infarto del miocardio no fatal, o revascularización no planeada dentro de los 12 meses siguientes. Fueron un total de 2.037 pacientes, 1.012 asignados al grupo de iFR y 1.007 al grupo de FFR. Los grupos fueron homogéneos y no hubo pérdida de pacientes durante el seguimiento. El desenlace primario ocurrió en el 6,7% de los pacientes en el grupo del iFR frente al 6,1% en el grupo de FFR; con una diferencia de 0,7 puntos porcentuales (IC:95%. -1,5-2,8; p 0,007 para no inferioridad). Tampoco hubo diferencia al hacer el análisis por separado de cada componente del desenlace primario; sin embargo, hubo mayor reporte de dolor torácico en el grupo del FFR (68,3%) frente al grupo del iFR (3,0%).

Un metaanálisis de estos dos estudios mostró una diferencia numérica mas no estadísticamente significativa de la cantidad de muertes e infarto durante el seguimiento en los pacientes asignados al grupo de iFR, para un total de 160 muertes o infarto del miocardio durante el seguimiento, de las cuales 90 ocurrieron en el grupo de iFR ($n=2.159$) y

70 en el grupo de FFR ($n=2.186$) (HR: 1,30. IC 95%: 0,96 - 1,77; p 0,09)²⁰.

A pesar de la evidencia científica que avala el uso del FFR y el grado de recomendación dentro de las guías tanto americanas como europeas, este sigue siendo limitado¹⁹ posiblemente por la necesidad del uso de adenosina dentro del laboratorio de cateterismo y sus efectos sintomáticos secundarios. Por consiguiente, iFR es una alternativa que cuenta actualmente con evidencia científica importante y puede reemplazar el FFR para tomar la decisión de realizar una intervención coronaria percutánea⁵.

Evaluación no invasiva de la reserva de flujo fraccional mediante tomografía computarizada

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (angio-TC de coronarias), se ha posicionado como una alternativa no invasiva para la evaluación de la anatomía coronaria. Diferentes estudios demuestran su alta sensibilidad y el valor predictivo negativo^{21,22} razón por la cual se ha convertido en una excelente herramienta para descartar enfermedad coronaria obstructiva. Sin embargo, la angio-TC de coronarias tiende a sobreestimar el grado de estenosis al ser comparada con la angiografía cuantitativa²³ y a generar, por ende, exámenes adicionales y estudios invasivos innecesarios. Estas herramientas diagnósticas son puramente anatómicas y son incapaces de evaluar el impacto fisiológico de la obstrucción. Aproximadamente, la mitad de las lesiones identificadas en escanografía y confirmadas en angiografía condicionan isquemia miocárdica^{24,25}. En la práctica clínica actual, la evaluación del impacto fisiológico de las lesiones antes de ser intervenidas ha pasado a ser el estándar de tratamiento y la mejor forma de tomar decisiones en la sala de intervencionismo.

Recientemente, se ha descrito un nuevo método que aplica dinámica de fluidos computacional para calcular de forma derivada el FFR a partir de imágenes de angio-TC coronaria tradicional, obviando la necesidad de imágenes adicionales, modificaciones de los protocolos de adquisición de tomografía computarizada o incluso la administración de medicamentos²⁶. Se han llevado a cabo estudios que han mostrado una precisión diagnóstica alta del FFR calculado mediante tomografía computarizada (FFRTC) para identificar el impacto fisiológico de las lesiones coronarias al ser comparado con el FFR calculado de forma invasiva en la sala de cateterismo^{27,28}. Es así como en un futuro el FFRTC puede convertirse en un método que proporciona información de la anatomía coronaria y, de manera complementaria, del impacto fisiológico de las lesiones coronarias.

Los principios científicos y el método de cálculo FFR a partir de imágenes de angio-TC coronaria estándar aplicando la dinámica de fluidos computacional, han sido descritos en gran detalle por Taylor *et al.*²⁹. El cálculo del FFR a partir de imágenes de TC requiere un modelo anatómico de las arterias coronarias, un modelo fisiológico de la circulación coronaria y sistémica y una resolución numérica de complejas ecuaciones de las leyes de la física que gobiernan la dinámica de fluidos. Los modelos anatómicos tridimensionales requeridos se extraen directamente desde la imagen de TC; los modelos fisiológicos pertenecen a tres principios que relacionan el flujo coronario basal, la resistencia microvascular en reposo y la respuesta de la microcirculación a

la adenosina como vasodilatador. En el primer principio el flujo coronario basal se calcula como derivado de la masa miocárdica. Choy y Kassab³⁰ mostraron que existe una relación lineal entre flujo de la arteria coronaria y la masa del miocardio irrigada. Como tal, el flujo coronario basal puede cuantificarse en relación con el volumen del miocardio evaluado en la TC el cual es un sustituto de la masa. El segundo principio establece que la resistencia de la microvasculatura coronaria en condiciones de reposo es inversamente proporcional al diámetro del vaso, correspondiente a la relación flujo-presión, como lo describe la ley de Poiseuille. En el tercer principio, dado que el FFRTC se calcula a partir de las imágenes de TC sin modificaciones en el protocolo, los agentes vasodilatadores como la adenosina no se utilizan y en su lugar se emplea un modelo de simulación para determinar la disminución en la resistencia de la microvasculatura coronaria si se administrara adenosina a una tasa de 140 mg/kg/min, que es la dosis recomendada para las mediciones de FFR³¹. Como tal, este esquema permite modelar y suponer a través del computador la respuesta a la adenosina y predecir en FFR durante hiperemia. No obstante, esta suposición sobre las alteraciones en resistencia como resultado de la adenosina se basan en el trabajo de Wilson *et al.*¹², quienes demostraron que la resistencia coronaria durante hiperemia cayó 0,24 del valor en reposo con la administración intravenosa de 140 mg/kg/min de adenosina. En conjunto, la integración de estos modelos fisiológicos para el paciente con anatomía específica de la raíz aórtica y del árbol coronario, permite el cálculo de un valor de FFR.

Evidencia en la literatura sobre el valor diagnóstico del flujo de reserva fraccional calculado mediante tomografía computarizada

Esta técnica novedosa ha generado gran interés en la comunidad científica por la posibilidad de evaluar isquemia condicionada por lesiones específicas de forma no invasiva. La evidencia está siendo generada y se espera crezca de forma importante durante los próximos años; en la actualidad se tienen estudios que han mostrado resultados interesantes, dados por un alto rendimiento diagnóstico para la detección de lesiones coronarias hemodinámicamente significativas.

El rendimiento diagnóstico de FFRTC fue evaluado por primera vez en el estudio prospectivo multicéntrico DISCOVER-FLOW en el que se realizó FFRTC en 103 (159 lesiones) pacientes con sospecha o enfermedad coronaria conocida en quienes se hizo angio-TC coronaria y arteriografía invasiva con medición de FFR en las lesiones documentadas. Koo *et al.*²⁶ encontraron para el FFRTC exactitud del 84,3%, sensibilidad del 87,9%, especificidad del 82,2%, valor predictivo positivo (VPP) del 73,9% y valor predictivo negativo (VPN) del 92,2%, en tanto que para la detección de lesiones coronarias significativas exactitud del 58,5%, sensibilidad del 91,4%, especificidad del 39,6%, VPP del 46,5% y VPN del 88,9%. Similares resultados se obtuvieron en el análisis por vaso, mientras que en el análisis por paciente se consiguió mayor precisión diagnóstica al combinar el FFRTC con angio-TC coronaria y reducir la tasa de falsos positivos en las lesiones clasificadas de manera incorrecta por anatomía como severas. En particular, la capacidad de FFRTC para detectar enfermedad coronaria

fisiológicamente significativa fue mayor frente a la angio-TC convencional, con un área bajo la curva (AVC) de 0,90 vs. 0,75, respectivamente ($p < ,001$)²⁶.

El segundo estudio que investigó el impacto clínico del FFRTC fue el DeFACTO³², de carácter prospectivo multicéntrico en el cual se incluyeron 252 pacientes con sospecha o enfermedad coronaria conocida, llevado a cabo en 17 centros de 5 países. Tal como en el estudio DISCOVER-FLOW, FFRTC fue superior la angio-TC coronaria para la detección de lesiones específicas que condicionan isquemia, con sensibilidad del 90%, especificidad del 54%, VPP del 67%, VPN 84% y exactitud del 73%, valores superiores a los de la angio-TC coronaria que mostraron una sensibilidad del 84%, especificidad del 42%, VPP del 61%, VPN del 72% y exactitud del 64%. Es importante destacar que, aunque la precisión diagnóstica angio-TC coronaria mejora con el uso combinado del FFRTC con un área bajo la curva mayor (0,81 vs. 0,68; $p < 0,001$), el estudio no logró el punto final preespecificado.

Se resalta, así mismo, que la sensibilidad y el VPN de la angio-TC coronaria eran solo del 84% y el 72%, lo cual no concuerda con la literatura, pues se reportan sensibilidades al igual que VPN mayores al 90%. Esto puede atribuirse a la calidad de la adquisición de la TC, lo cual llega a dificultar la interpretación y clasificación de la severidad de la estenosis. Con base en los datos del estudio DeFACTO, Leipsic *et al.*³² demostraron que el uso de betabloqueadores y nitroglicerina previo a la adquisición, podría mejorar el rendimiento diagnóstico del FFRTC. La sensibilidad no se modificó independientemente del betabloqueador y el uso de nitroglicerina, mientras que la especificidad fue del 66,4% en pacientes que recibieron betabloqueadores y nitroglicerina en comparación con 51,4% en aquellos sin medicación ($p 0,03$). Los protocolos actuales para la adquisición de TC coronaria proponen la administración de betabloqueadores y nitroglicerina para mejorar la calidad de las imágenes.

El estudio NXT (análisis del flujo sanguíneo coronario mediante angio-TC: próximos pasos), aplicó unos criterios estrictos respecto a la adquisición de las imágenes de TC, particularmente centrándose en el control de la frecuencia cardíaca y la administración de nitroglicerina antes del estudio; además se usaron los algoritmos de FFRTC de última generación y el *software* más reciente para el procesamiento de las imágenes²⁸, y se halló una buena correlación entre el FFR y el FFRTC, $r: 0,82$, $p < 0,001$.

Este estudio incluyó 254 sujetos. La detección de enfermedad hemodinámicamente significativa por angio-TC coronaria mostró sensibilidad del 94%, especificidad del 34%, VPP del 40%, VPN del 92% y precisión del 53%, en tanto que para el FFRTC sensibilidad del 86%, especificidad del 79%, VPP del 65%, VPN del 93% y precisión del 86%. El rendimiento diagnóstico del FFRTC fue significativamente mayor en comparación con la angio-TC coronaria como se refleja en un área bajo la curva de 0,90 vs. 0,81 ($p < 0,01$), la cual puede explicarse principalmente por una reclasificación correcta de las lesiones²⁸, ya que el FFRTC fue capaz de reclasificar a un número importante de lesiones (68%) que en el análisis inicial fueron consideradas como severas.

Se destaca que en el estudio en mención, el 90% de los pacientes tenían una lesión epicárdica clasificada en la angiografía como intermedia (30 -70%), en la que el uso del FFR fue relevante para la toma de decisiones terapéuticas.

De otra parte, el PLATFORM³³ incluyó 380 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria en la práctica real, para evaluar los resultados clínicos de la estrategia de diagnóstico guiada por FFRTC, en comparación con la atención habitual. Se incluyeron pacientes con angiografía coronaria invasiva prevista, de los cuales 193 se aleatorizaron al grupo de estrategia guiada por FFRTC y 187 a la atención habitual. No se encontró enfermedad arterial coronaria obstructiva en el momento de la angiografía invasiva en 24 (12%) en el brazo guiado por FFRTC y en 137 (73%) pacientes del grupo de atención habitual (RR 61%, IC 95% 53-69, $p < 0,0001$), con exposición a la radiación acumulada media similar (9,9 mSv frente a 9,4 mSv, $p > 0,20$). Adicionalmente, la angiografía coronaria invasiva se descartó en el 61% de los pacientes después de FFRTC. Estos resultados sugieren el potencial del FFRTC como modalidad de diagnóstico no invasiva en el proceso de toma de decisiones clínicas.

Por último, recientemente se publicó el registro multicéntrico ADVANCE³⁴, así como un estudio de Norgaard *et al.*³⁵. El ADVANCE fue un registro prospectivo en pacientes con dolor torácico y sospecha de enfermedad coronaria estable, en el que se usó el angio-TC y el FFRTC como método diagnóstico inicial. El objetivo fue determinar el impacto del FFRTC en conductas como la necesidad de arteriografía coronaria invasiva y revascularización, así como estimar los eventos cardiovasculares mayores según el resultado. Se incluyeron 5.083 pacientes, de los cuales 4.773 fueron analizados dentro del registro. Las conductas médicas definidas por la angio-TC cambiaron luego de analizar el FFRTC en el 67% de los pacientes. La isquemia se definió por un FFRTC $\leq 0,80$ en al menos una de las arterias coronarias, y ocurrió en el 62% de los casos. La enfermedad coronaria no obstructiva (grado de estenosis menor del 50% por arteriografía coronaria invasiva) fue significativamente menor en los pacientes con FFRTC $< 0,80$ comparado con los que tenían un FFRTC $> 0,80$ (14% frente al 44%, OR 0,19. IC 0,15-0,25, $p < 0,001$). El 72% de los pacientes a quienes se les realizó arteriografía coronaria por un FFRTC $< 0,80$, fueron revascularizados. No hubo muertes o infartos a los 90 días en pacientes con FFRTC $> 0,80$, y la tasa de eventos cardiovasculares mayores fue del 0,6% en los pacientes con FFRTC $< 0,80$, frente al 0% en el grupo de FFRTC $> 0,80$.

El estudio de Norgaard *et al.* se llevó a cabo en un solo centro en el que se revisaron los resultados de 3.674 pacientes con dolor torácico y lesiones coronarias de grado intermedio entre el 30 y el 70%, evaluados con angio-TC y FFRTC como método inicial para la detección de isquemia. El desenlace principal compuesto fue muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y revascularización no planeada. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos:

- Grupo 1: grado de estenosis $< 30\%$ por angio-TC, quienes recibieron tratamiento médico óptimo sin pruebas adicionales;
- Grupo 2: FFRTC $> 0,80$, recibieron tratamiento médico óptimo sin pruebas adicionales;
- Grupo 3: FFRTC $< 0,80$, recibieron tratamiento médico óptimo sin pruebas adicionales;
- Grupo 4: FFRTC $< 0,80$, remitidos a arteriografía coronaria invasiva. Un total de 677 FFRTC estuvieron disponibles, y el resultado fue negativo (FFRTC $< 0,80$) en el 61% de los casos.

No se encontró una diferencia significativa en el desenlace primario compuesto entre los grupos 1 y 2 ($p > 0,58$), mientras que hubo una diferencia significativa entre los grupos 1 y 3 (2,8% frente al 9,4%, $p > 0,04$). Además, el riesgo de infarto del miocardio fue significativamente menor en el grupo 4 comparado con el 3 (1,3% frente al 8%, $p < 0,001$). Por tanto, los autores concluyen que el FFRTC $< 0,80$ es efectivo para determinar qué pacientes no necesitan pruebas diagnósticas adicionales o intervención.

Conclusiones

Las pruebas funcionales invasivas para la detección de isquemia mediante FFR e iFR, tienen un papel fundamental para tomar decisiones en los pacientes con enfermedad coronaria estable. Luego de revisar la evidencia actual, puede que cualquiera de los dos métodos sea útil para determinar la severidad funcional de las lesiones coronarias; sin embargo, la mayor tasa de efectos secundarios luego de la administración de la adenosina hace pensar que el iFR podría ser en un futuro el método de elección para la mayoría de los pacientes. Así mismo, la FFRTC parece complementar y mejorar los resultados de la angio-TC para adoptar conductas adicionales correctas en los pacientes con enfermedad coronaria estable.

Bibliografía

1. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary lumino-logy. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-42.
2. 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;87:1354-67.
3. Pim AL, Tonino, Jan-Willem EM. Sels NHJP. INVASIVE PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF CORONARY DISEASE. En: Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, van Sambeek M, editores. DPR PCR-EAPCI Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine Textbook Vol I [Internet]. Europa Group; 2015. Disponible en: <https://www.pcronline.com/eurointervention/textbook/pcr-textbook/chapter/?chapter.id=86>.
4. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> [Epub ahead of print].
5. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force. *American Association for T. J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2212-41.
6. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-11.
7. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-34.

8. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–24.
9. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
10. Rioufol G, Mewton N, Rabilloud M, Vaz B, Roubille F, Perret T, et al. The functional testing underlying coronary revascularization (FUTURE) study: a "real world" comparison of fractional flow reserve-guided management vs conventional management in multi vessel coronary artery disease patients. Presented at: the. 2016. American Heart Association Scientific Sessions (November 12–16, 2016). New Orleans, LA.
11. Rioufol G, Roubille F, Perret T, Motreff P, Angoulvant D, Cottin Y, et al. FUNCTIONAL TESTING UNDERLYING REvascularization. The FUTURE trial. Presented at: the. 2018. European Society of Cardiology Congress (August 25–29, 2018) Munich, Germany.
12. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990;82:1595–606.
13. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:742–53.
14. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392–402.
15. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Sen S, Petraco R, van Lavieren MA, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2015;11:914–25.
16. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:492–502.
17. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II International Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:824–33.
18. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824–34.
19. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813–23.
20. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-analysis of death and myocardial infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation*. 2017;136:2389–91.
21. Sun Z, Lin C, Davidson R, Dong C, Liao Y. Diagnostic value of 64-slice TC angiography in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Radiol*. 2008;67:78–84.
22. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–32.
23. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary TC angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306:2128–36.
24. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section TC angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology*. 2008;248:414–23.
25. Danad I, Raijmakers PG, Harms HJ, van Kuijk C, van Royen N, Diamant M, et al. Effect of cardiac hybrid (1)(5)O-water PET/TC imaging on downstream referral for invasive coronary angiography and revascularization rate. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:170–9.
26. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1989–97.
27. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic TC angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–45.
28. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using TC Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–55.
29. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2233–41.
30. Choy JS, Kassab GS. Scaling of myocardial mass to flow and morphometry of coronary arteries. *J Appl Physiol*. 2008;104:1281–6.
31. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703–8.
32. Leipsic J, Yang T-H, Thompson A, Koo B-K, Mancini GBJ, Taylor C, et al. TC angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:989–94.
33. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(TC): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36:3359–67.
34. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Norgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy530> [Epub ahead of print].
35. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiasen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E, et al. Clinical Outcomes Using Coronary TC Angiography and FFR(TC)-Guided Management of Stable Chest Pain Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043> [Epub ahead of print].