



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

DOI de la Revista: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

**ESTRATIFICACIÓN CORONARIA. VALORACIÓN DE LOS
MÉTODOS DE IMAGEN Y FUNCIONALES EN LA
EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON ANGINA**

**CORONARY STRATIFICATION. ASSESSMENT OF IMAGING AND
FUNCTIONAL METHODS IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH ANGINA**

Juan Sebastián Theran león
Universidad de Santander, Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria
Universidad de Santander, Colombia

Karen Dayana Bernal Rodriguez
Universidad Pedagógica y Tecnológica, Colombia

Mayra Lucía Urquijo Corredor
Universidad Industrial de Santander, Colombia

María Susana Mendoza cuello
Universidad del Sinu Seccional Cartagena, Colombia

Omar Arely torres chaparro
Universidad de Santander, Colombia

Stephany Yulieth Vergara Vega
Universidad del Sinu Seccional Cartagena, Colombia

Maria Josse Osorio Corzo
Universidad de Santander, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.10307

Estratificación Coronaria. Valoración de los Métodos de Imagen y Funcionales en la Evaluación de los Pacientes con Angina

Juan Sebastián Theran León¹

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente Medicina Familiar
Universidad de Santander UDES
Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria

mcamacho26@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6950664X>

Médico General
Universidad de Santander
Colombia

Karen Dayana Bernal Rodriguez

karenbernal1209@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-3974-5375>

Médico General
Universidad Pedagógica y Tecnológica UPTC
Colombia

Mayra Lucía Urquijo Corredor

mlurquijo98@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1766-1844>

Medica General
Universidad Industrial de Santander
Colombia

Maria Susana Mendoza Cuello

dramariasusanamendoza@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7095-8198>

Medica General
Universidad del Sinu Seccional Cartagena
Colombia

Omar Arely Torres Chaparro

omartorresdc@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4640-5992>

Medico General
Universidad de Santander
Colombia

Stephany Yulieth Vergara Vega

vergaravega98@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1979-7863>

Medico General
Universidad del Sinu Seccional Cartagena
Colombia

Maria Josse Osorio Corzo

Marajosorio119520@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6935-4301>

Médico General
Universidad de Santander
Colombia

RESUMEN

Se proporciona una revisión exhaustiva y actualizada sobre la estratificación coronaria, enfocándose en la valoración de métodos de imagen y funcionales para evaluar pacientes con angina. Presenta un enfoque multidisciplinario, con contribuciones de varios especialistas en el campo de la medicina cardiovascular, reflejando un análisis profundo sobre la enfermedad arterial coronaria (EAC), su diagnóstico, pronóstico, y tratamiento. La revisión destaca la importancia de la angiografía coronaria invasiva como el estándar de oro para la evaluación luminal de las arterias coronarias, mientras discute el papel pronóstico y terapéutico de identificar lesiones EAC significativas tanto anatómicas como funcionales. Además, se analizan avances en técnicas de imagen no invasivas, como la ecocardiografía de estrés, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), y la resonancia magnética cardíaca (IRM), ofreciendo perspectivas sobre su eficacia en la detección de isquemia y en la evaluación de la viabilidad miocárdica.

Palabras clave: estratificación coronaria, angina, métodos de imagen, medicina cardiovascular, angiografía coronaria invasiva

¹ Autor principal

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Coronary stratification. Assessment of Imaging and Functional Methods in the Evaluation of Patients with Angina

SUMMARY

A comprehensive and updated review on coronary stratification is provided, focusing on the assessment of imaging and functional methods for evaluating patients with angina. It presents a multidisciplinary approach, with contributions from various specialists in the field of cardiovascular medicine, reflecting a profound analysis of coronary artery disease (CAD), its diagnosis, prognosis, and treatment. The review emphasizes the importance of invasive coronary angiography as the gold standard for luminal assessment of coronary arteries, while discussing the prognostic and therapeutic role of identifying significant CAD lesions both anatomically and functionally. Additionally, advances in non-invasive imaging techniques such as stress echocardiography, single-photon emission computed tomography (SPECT), and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) are analyzed, offering perspectives on their efficacy in detecting ischemia and assessing myocardial viability.

Keywords: coronary stratification, angina, imaging methods, cardiovascular medicine, invasive coronary angiography

Artículo recibido 25 enero 2024

Aceptado para publicación: 27 febrero 2024



INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es una de las principales enfermedades cardiovasculares (ECV) y una de las principales causas de muerte. El antecedente fisiopatológico de la EAC es la aterosclerosis, que se considera un proceso crónico de la patología vascular. Las lesiones ateroscleróticas evolucionan progresivamente en la pared vascular de las arterias pequeñas, medianas y grandes por la formación de placas ricas en lípidos y un estado de inflamación perTEPua que se cree que comienza en la edad adulta temprana (1). En los primeros días de la angiografía coronaria invasiva; la cuantifiPCACión precisa del estrechamiento luminal fue un desafío, lo que no se considera una barrera en la actualidad (2). Sin embargo, la angiografía coronaria invasiva apenas proporciona información sobre el estado de la pared del vaso o sobre el futuro y las estructuras de la placa aterosclerótica (3).

La angiografía coronaria invasiva sigue siendo el estándar de oro para las imágenes lumbinales de las arterias coronarias epicárdicas, y para el diagnóstico y la evaluación del grado de estenosis luminal (4). Sin embargo, no solo la estenosis de la luz, sino también el volumen de la placa y las características de la placa, desempeñan un papel fundamental en el pronóstico de los pacientes con EAC (3). Las imágenes funcionales no invasivas se han desarrollado significativamente en las últimas décadas en los campos de la ecocardiografía de estrés con dobutamina (ESD) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Modalidades adicionales de imágenes funcionales y anatómicas, es decir, coronografía por tomografía computarizada (TC), perfusión miocárdica por TC, tasa libre de onda instantánea por TC (CT-iFR) y reserva de flujo fraccional (CT-RFF) e imágenes de estrés por resonancia magnética cardíaca (IRM) y perfusión, se han introducido en el arsenal clínico en la última década.

Por lo tanto, en este artículo, discutimos el papel de diferentes técnicas de imagen no invasivas funcionales y anatómicas para establecer el diagnóstico, evaluar el pronóstico y guiar el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Valor pronóstico y tratamiento de lesiones EAC significativas anatómicas y funcionales

Progresión a lesión aterosclerótica coronaria vulnerable

La aterosclerosis de las arterias coronarias es un proceso complejo que conduce al desarrollo de placas ateroscleróticas que pueden causar eventos coronarios clínicamente significativos por ruptura, erosión, hemorragia o por un aumento progresivo a estenosis de la luz clínicamente significativa (5). La



disfunción endotelial causa la internalización de la molécula de lipoproteína de baja densidad (LDL), lo que resulta en la deposición subintimal de lípidos (6). La disfunción de las células endoteliales (CE) desempeña un papel vital en las diversas manifestaciones inducidas por el proceso aterosclerótico como una vasta interfaz selectivamente permeable, que regula el transporte de fluidos y macromoléculas a través de un elaborado sistema de vesículas transcelulares y complejos de unión intercelular (7). La acumulación de LDL en la íntima actúa como estimulador crónico de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, provocando que las células del músculo liso vascular (CMLV) y las CE expresen moléculas de adhesión, factores de crecimiento y quimioatrayentes que facilitan que los leucocitos se adhieran al endotelio arterial, para penetrar en las células endoteliales y eliminar partículas de lípidos, convirtiéndose en células espumosas (8). Las células espumosas sirven como reservorio de colesterol esterificado en gotitas de lípidos, promoviendo la liberación adicional de factores de crecimiento y citocinas y la migración de CMLV desde la media hacia la íntima donde contribuyen a la liberación de lípidos en el espacio extracelular, formando "reservas de lípidos" acelulares (9). Al mismo tiempo, las CMLV activadas en la íntima proliferan y aumentan su producción de colágeno al formar gruesas capas fibróticas de tejido conectivo, la "tapa fibrosa" (10). Después del establecimiento de la placa aterosclerótica, sus capas más profundas pueden volverse hipóxicas, desencadenando angiogénesis y proliferación de microvasos del "vasa vasorum" (11).

Sin embargo, las placas ateroscleróticas durante este complejo proceso de aterogénesis pueden desestabilizarse durante varios de estos pasos aterogénicos. La vulnerabilidad de las placas es común con una disminución de las células del músculo liso y del contenido de la matriz extracelular, como en los casos del gran núcleo necrótico con una capa fibrosa delgada (12). Los fibroateromas de capa fina son los precursores probables de hasta el 83 % de las roturas mortales de la placa coronaria (12). El debilitamiento mecánico de la cubierta fibrosa es un paso importante que precede a la ruptura de la placa y los consiguientes eventos trombóticos secundarios (13). La restauración de la muerte celular lesional y las células apoptóticas es un proceso complejo llevado a cabo por fagocitos que cumple una función antiinflamatoria vital, un procedimiento que se denomina eferocitosis (14). La desregulación de la eferocitosis reduce la eliminación de células apoptóticas, lo que da como resultado un agrandamiento de la placa, una mayor formación de núcleos necróticos y la ruptura de la placa (15).



Además, la hipoxia en lesiones ateroscleróticas avanzadas induce neoangiogénesis y remodelación positiva, un proceso característico que contribuye de manera crucial al debilitamiento de la placa (16). Vasa vasorum de las arterias ateroscleróticas coronarias de pared delgada contribuye a la integridad estructural del endotelio microvascular y es otro punto de preocupación debido a su capacidad para causar hemorragia intraplaca y eventos trombóticos secundarios (16). Por lo tanto, varios procesos moleculares y mecánicos pueden conducir a la desestabilización de la lesión y la vulnerabilidad de la placa, y se realizó un intento de clasificación mediante la clasificación de la Asociación Americana del Corazón (tipos I-VI) que atiende a una secuencia de progresión histológica de la lesión.

Tipos de lesión aterosclerótica en los síndromes coronarios agudos

Durante muchos años, se ha creído firmemente que la mayoría de los síndromes coronarios agudos se deben a la ruptura de placas levemente estenóticas, lo cual se basa en estudios angiográficos invasivos que evalúan la estenosis de la luz en pacientes cuya arteriopatía coronaria progresa a infarto de miocardio (17). Aunque, los hallazgos post mortem de pacientes que murieron repentinamente debido a un síndrome coronario agudo revelaron que las lesiones relacionadas con el infarto agudo de miocardio exhibieron más del 75% de grado de estrechamiento del área coronaria (18). Si bien la ruptura de la placa es uno de los principales mecanismos de los eventos trombóticos agudos coronarios, la erosión de la placa se reconoce cada vez con mayor frecuencia (19). Los datos contemporáneos respaldan que las placas con capas fibrosas delgadas y grandes acumulaciones de lípidos se rompen con frecuencia y causan eventos clínicos agudos. Sin embargo, las lesiones ricas en matriz extracelular detectadas por tomografía de coherencia óptica (OCT), que se caracterizan por la erosión de la placa, representaron hasta el 31% de todos los casos clínicos coronarios (20). De esa manera, este gran estudio reveló que, en pacientes con eventos coronarios agudos, el 64% de los pacientes presentaban ruptura de la placa, el 27% erosión de la placa y el 8% presentaban nódulos calcificados (20).



Lesiones ateroscleróticas en EAC estable

La EAC significativa se detecta por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas, ya sea obstructiva o no obstructiva (4). La EAC es un proceso dinámico de acumulación de placa aterosclerótica y alteraciones funcionales de la circulación coronaria que puede ser modificada por el estilo de vida, las terapias farmacológicas y la revascularización, lo que resulta en la estabilización o regresión de la enfermedad (4) . Los síndromes de EAC crónica se caracterizan por ateromas estabilizados con capas fibrosas engrosadas y una proporción creciente de placa densamente calcificada (21). En contraste con los síndromes coronarios agudos que comúnmente se desarrollan en la estenosis del lumen leve, en la EAC crónica, los pacientes tienen estenosis hemodinámicamente significativa (RFF, ≤ 0.80). Tanto el ensayo FAME 2 como el estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) demostraron que los principales determinantes de eventos futuros en lesiones estables eran un área luminal pequeña, y que la angioplastia en sitios de lesiones graves puede no ser suficiente para prevenir futuros infartos de miocardio (22, 23).

Tratamiento funcional dirigido de EAC

En los síndromes coronarios agudos (SCA), el valor y la importancia pronóstica de la revascularización emergente se han demostrado en la mayoría de los casos (24 , 25). Sin embargo, este no es siempre el caso en los síndromes coronarios crónicos (4). De hecho, la revascularización en pacientes con síndromes coronarios crónicos es superior al tratamiento médico solo, especialmente en el alivio de los síntomas, pero no siempre en el pronóstico del paciente (4). La identificación y la evaluación funcional de la isquemia pueden proporcionar información pronóstica. De hecho, las exploraciones de perfusión nuclear anormales, especialmente cuando la isquemia se extiende al menos al 10% del miocardio, confieren un pronóstico adverso (26 , 27). De manera similar a la perfusión nuclear, otras modalidades de imagen pueden proporcionar una evaluación de la perfusión miocárdica y cuando se detecta isquemia significativa con ecocardiografía de estrés presagia un pronóstico adverso (28).

Sin embargo, como se demostró en el ensayo ORBITA en pacientes con angina estable y enfermedad de un solo vaso con estenosis de diámetro luminal $>70\%$, la revascularización no mejoró los síntomas con respecto al tratamiento médico (29) . El ensayo ISCHEMIA publicado recientemente en pacientes con isquemia moderada o severa, evaluado mediante imágenes de perfusión nuclear, ecocardiografía de



estrés, resonancia magnética cardíaca de estrés y prueba de esfuerzo, no revela ninguna diferencia entre el manejo conservador inicial sobre la estrategia de revascularización inicial con respecto a la riesgo de eventos cardiovasculares (CV) o muerte (30).

Por supuesto, el método más directo para identificar la estenosis del diámetro luminal coronario es una evaluación visual mediante angiografía coronaria. Sin embargo, el ensayo DEFER documentó que la intervención coronaria percutánea (PCI) no tiene ningún beneficio sobre el tratamiento conservador en pacientes con estenosis coronaria intermedia si la reserva fraccional de flujo (RFF) se estimó $\geq 0,75$ (31, 32). Sin embargo, en pacientes con síndrome coronario crónico y enfermedad coronaria multivaso, la revascularización si $RFF \leq 0,80$ mejora los resultados y el pronóstico de los pacientes (33). Además, la correlación entre la evaluación de las estenosis por ecografía y la importancia hemodinámica fue pobre (35 %) en las lesiones que se estima causaron entre el 50 y el 70 % de las estenosis, mientras que el 20 % de las estenosis estimadas entre el 71 y el 90 % no fueron hemodinámicamente significativas. El ensayo FAME2 amplía el conocimiento sobre la importancia de la evaluación funcional para la decisión de la estrategia de tratamiento. De hecho, en pacientes con síndromes coronarios crónicos y al menos una lesión con $RFF \leq 0,80$, el tratamiento con intervención coronaria percutánea y el mejor tratamiento médico mejoran los resultados de los pacientes (34).

Dado que las decisiones de tratamiento deben basarse en los mejores datos disponibles lo antes posible en el curso de la enfermedad, y con el mejor enfoque y menos invasivo, la evaluación anatómica y funcional no invasiva de la enfermedad arterial coronaria debe elaborarse en la práctica clínica reflejado en la (tabla 1).

Tabla 1.

El papel de las modalidades de imagen en la evaluación de la enfermedad de las arterias coronarias.

Modalidad de imagen	Información anatómica	Evaluación Funcional	Otro
Connecticut	+	+	
ATC	+	-	IAGP perivascular (sustituto de la inflamación) Calcio arterial coronario (evaluación morfológica)
	Estenosis del área del lumen Información morfológica sobre la síntesis de placa Caracterización de placas vulnerables		

Modalidad de imagen	Información anatómica	Evaluación Funcional	Otro
TC RFF	-	+ RFF _{CT} ≤ 0,8 se asocia con características de la placa y estenosis luminal al menos moderada Superior a la ATC para la detección de isquemia RFF _{CT} > 0,8 tiene un alto valor predictivo negativo	
PMTE	-	+ Estática: evaluación cualitativa de MP Dinámica: evaluación cuantitativa de MP Información hemodinámica incremental en comparación con ATC simple, especialmente en enfermedad multivaso El flujo de FSM derivado de PMTE puede predecir resultados adversos	
IRMc	+ Información morfológica sobre la síntesis de placa (técnicamente exigente)	+	
RMc coronaria de respiración libre	+ Estenosis del área de la luz (resolución moderada inferior a ATC)	-	
Estrés cMRI	-	+ Excelente sensibilidad y especificidad para la detección de isquemia	
IRMc LGE	-	-	Evaluación de viabilidad
Ecocardiografía	-	+	
Ecocardiografía de estrés	-	+ Detección de hipocinesia (usualmente con dobutamina) evaluación de perfusión (con agente de contraste) reserva de flujo coronario (usualmente con adenosina)	Evaluación de viabilidad
cTEP	-	-	Inflamación (con 18-Fluorodesoxiglucosa) Calcificaciones (con NaF) Otros elementos ateroscleróticos (según trazador)

Modalidad de imagen	Información anatómica	Evaluación Funcional	Otro
cTEP-MP	–	Cualitativo: visualización de defectos de perfusión Cuantitativo: cálculo de reserva de flujo miocárdico Especialmente importante en enfermedad multivaso y estenosis moderada de significancia indeterminada Precisión superior a SPECT	
SPECT cardíaco		Evaluación cualitativa y cuantitativa de MP	

Angiografía por tomografía computarizada cardíaca (ATC); Resonancia Magnética Cardíaca (cMRI); tomografía por emisión de positrones cardíaca (cTEP); tomografía computarizada (TC); perfusión por TC (PMTE); IAGP: índice de atenuación de la grasa; RFF: reserva fraccionaria de flujo; LGE: realce tardío de gadolinio; perfusión miocárdica (MP); tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), (+): la modalidad de imagen proporciona este tipo de información (–): la modalidad de imagen no proporciona este tipo de información.

El papel de los biomarcadores en la evaluación de la EAC

Las lesiones ateroscleróticas en la EAC son dinámicas, ya que crecen con el tiempo, causan isquemia y, finalmente, causan eventos obstructivos (35). Los biomarcadores circulantes tienen una variedad de aplicaciones clínicas en el diagnóstico de EAC en múltiples etapas de la enfermedad (36 , 37 , 38). Los eventos agudos de EAC se correlacionan con la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica, como la isoforma Creatina-quinasa-MB y la troponina cardíaca de alta sensibilidad, que se liberan cuando se produce un daño miocárdico irreversible (39). Además, los péptidos natriuréticos como el péptido natriurético tipo B N-terminal pro (NT-proBNP), que es un biomarcador establecido para el pronóstico y el tratamiento de la EAC, son clínicamente útiles (40). Los biomarcadores inflamatorios también se utilizan para el diagnóstico y el pronóstico y se encuentran elevados en la EAC inestable (41 , 42). Se ha observado que la proteína C reactiva, la interleucina-6 y las moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) y las selectinas, están relacionadas con un pronóstico cardiovascular adverso (43 , 44 , 45). Recientemente, se ha estudiado el papel de los microARN no codificantes pequeños (18–22 nucleótidos) en varios estados patológicos y condiciones fisiopatológicas y se han reconocido varios patrones de microARN tisular o circulante en pacientes con aterosclerosis extensa, EAC y síndromes coronarios agudos (46, 47, 48, 49, 50). De manera similar, el papel del ADN de doble cadena altamente

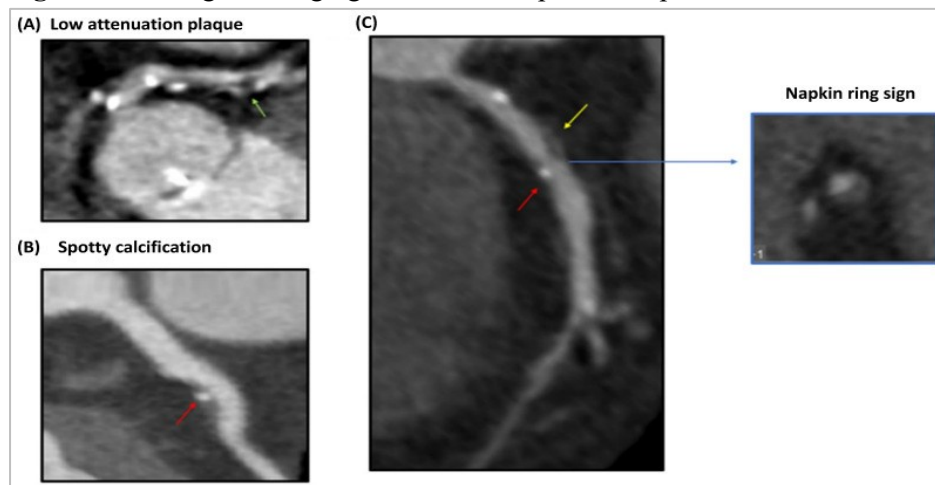
fragmentado libre de células, que circula en el suero, se encuentra en niveles elevados en pacientes con infarto de miocardio. Además, existe una interrelación significativa entre los niveles de troponina cardíaca y el ADN libre de células, y cuando estos dos biomarcadores se combinan pueden brindar información importante sobre el progreso hacia la insuficiencia cardíaca después de un síndrome coronario agudo (51).

Tomografía computarizada

La angiografía por TC coronaria (ATC) se ha vuelto popular como un método no invasivo para evaluar el diagnóstico y el pronóstico de la EAC. Los primeros informes señalaron la utilidad de la ATC de 16 cortes, que proporcionó evaluaciones precisas en el 88,4 % de los segmentos de la arteria coronaria (52). La sensibilidad de la técnica fue menor al evaluar ramas distales y secundarias de las principales arterias coronarias. Para los pacientes con una probabilidad previa a la prueba intermedia de EAC, la ATC es una opción fiable para descartar EAC (valor predictivo negativo del 99 %), siendo la ATC de 64 cortes ligeramente superior en comparación con la ATC de 16 cortes (53). Se informó una precisión similar con respecto a la detección de estenosis $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$ en el ensayo prospectivo Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Seeking Invasive Coronary Angiography (ACCURACY) (54). Según un estudio contemporáneo, el uso de ATC podría reducir de manera segura la necesidad de angiografía coronaria invasiva del 100 al 14 %, con tasas idénticas de eventos cardiovasculares adversos a largo plazo entre pacientes aleatorizados por ATC y angiografía coronaria invasiva (55). La precisión diagnóstica de ATC para EAC obstructiva puede acercarse a la angiografía coronaria invasiva utilizando escáneres contemporáneos de 320 cortes (área de análisis por paciente bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC): 0,90, análisis por vaso AUROC: 0,87, análisis por segmento AUROC: 0,81) (56). Lo que es más importante, los individuos con dolor torácico estable y probabilidad previa a la prueba intermedia aleatorizados a ATC exhibieron tasas similares de eventos cardiovasculares adversos mayores después de 3,5 años de seguimiento en comparación con aquellos sometidos a angiografía coronaria invasiva (57). Los avances recientes en inteligencia artificial pueden ayudar aún más a la ATC, con el estudio del análisis del subestudio CREDENCE que apunta a un alto acuerdo entre la evaluación basada en inteligencia artificial de ATC

y la angiografía coronaria invasiva (58) . Además de la evaluación de la estenosis anatómica, la TC cardíaca y la ATC pueden proporcionar información adicional que se analizará a continuación.

Figura 1. Hallazgos de angiografía coronaria por TC de placas ateroscleróticas coronarias de alto riesgo



(A) baja atenuación de la placa, (B) calcificación irregular y (C) el signo del servilletero. Reproducido con permiso de Daghem, M. et al. (59), Revista Británica de Farmacología; publiEACo por John Wiley & Sons Ltd., 2021, utilizado bajo licencia Creative Commons CC BY 4.0. HU: Unidades Hounsfield. La flecha amarilla indica una remodelación positiva, la flecha roja indica una calcificación irregular, la flecha azul indica el signo del servilletero.

La angiografía por TC coronaria (ATC, por sus siglas en inglés) se ha vuelto popular como un método no invasivo para evaluar el diagnóstico y el pronóstico de la EAC. (Figura 1). Los primeros informes señalaron la utilidad de la ATC de 16 cortes, que proporcionó evaluaciones precisas en el 88,4 % de los segmentos de la arteria coronaria (52). La sensibilidad de la técnica fue menor al evaluar ramas distales y secundarias de las principales arterias coronarias. Para los pacientes con una probabilidad previa a la prueba intermedia de EAC, la ATC es una opción fiable para descartar EAC (valor predictivo negativo del 99 %), siendo la ATC de 64 cortes ligeramente superior en comparación con la ATC de 16 cortes (53) . Se informó una precisión similar con respecto a la detección de estenosis ≥ 50 % o ≥ 70 % en el ensayo prospectivo Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Someing Invasive Coronary Angiography (ACCURACY) (54). Según un estudio contemporáneo, el uso de ATC podría reducir de manera segura la necesidad de angiografía coronaria invasiva del 100 al 14 %, con tasas idénticas de eventos cardiovasculares adversos a largo plazo entre los pacientes asignados al azar a ATC y angiografía coronaria invasiva (55) . La precisión diagnóstica de ATC para EAC obstructiva puede acercarse a la angiografía coronaria invasiva utilizando escáneres contemporáneos de 320 cortes (área de análisis por paciente bajo la curva de características operativas

del receptor (AUROC): 0,90, análisis por vaso AUROC: 0,87, análisis por segmento AUROC: 0,81) (56). Lo que es más importante, los individuos con dolor torácico estable y probabilidad previa a la prueba intermedia aleatorizados a ATC exhibieron tasas similares de eventos cardiovasculares adversos mayores después de 3,5 años de seguimiento en comparación con aquellos sometidos a angiografía coronaria invasiva (57). Los avances recientes en inteligencia artificial pueden ayudar aún más a la ATC, con el estudio del análisis del subestudio CREDENCE que apunta a un alto acuerdo entre la evaluación basada en inteligencia artificial de ATC y la angiografía coronaria invasiva (58). Además de la evaluación de la estenosis anatómica, la TC cardíaca y la ATC pueden proporcionar información adicional que se analizará a continuación.

Calcio de la arteria coronaria

Entre las investigaciones más frecuentes en el campo de la TC cardíaca se encuentra la medición de la puntuación de calcio arterial coronario (PCAC), un marcador sustituto de la carga de aterosclerosis coronaria. Según el estudio multiétnico de aterosclerosis de 6814 participantes sin ECV, una puntuación PCAC de 0 se asoció con tasas de eventos a 10 años por debajo del 5 %. En los casos de una puntuación PCAC superior a 300, las tasas de eventos oscilaron entre el 13,1 y el 25,6 % (60). Curiosamente, las personas con colesterol de lipoproteínas de baja densidad muy alto (≥ 190 mg/dL) y una puntuación de PCAC de cero pueden tener un riesgo bajo de eventos cardiovasculares incidentes, a pesar de que se consideran un grupo de alto riesgo (61). La progresión de la puntuación PCAC no proporciona ningún valor pronóstico incremental basado en los hallazgos de Lehmann et al., en 3821 individuos sin ECV (62). Tales hallazgos significan la importancia de la puntuación PCAC cero como un factor de riesgo negativo para eventos CV adversos incidentes. Además, en un estudio publicado recientemente, la adición de PCAC además de las puntuaciones de riesgo disponibles, como la puntuación de riesgo del Estudio multiétnico de aterosclerosis y la puntuación de riesgo de las ecuaciones de cohortes agrupadas, proporcionó una capacidad de discriminación superior con respecto a la predicción de EAC y CVD, especialmente en sujetos con un riesgo límite (63). Sin embargo, se debe enfatizar que la exclusión de pacientes con un puntaje PCAC de 0 podría llevar a que no se diagnostique disfunción microvascular en una proporción considerable de pacientes, quienes por lo tanto pueden enfrentar un alto riesgo de mortalidad (64)

Evaluación de placa vulnerable

Además de la evaluación de la estenosis anatómica, también es importante la identificación de las características de la placa vulnerable. La tomografía computarizada multicorte (TCMC) se ha investigado ampliamente en este sentido, particularmente en la detección de fibroateromas de capa delgada (FACD). Una morfología de placa mixta en TCMC puede significar la presencia de un FACD (65). La remodelación positiva y los valores bajos de atenuación de la placa son características adicionales importantes, ya que se han asociado con FACD detectados por OCT en lesiones culpables (66). Además, los FACD pueden presentarse con un realce en forma de anillo; sin embargo, este hallazgo posee una precisión diagnóstica limitada (66). En pacientes con sospecha clínica de EAC que se sometieron a OCT y TCMC, un valor de atenuación de $\leq 62,4$ unidades Hounsfield (HU), un índice de remodelación $\geq 1,08$ y un realce en forma de anillo de sello en la TCMC fueron predictivos de FACD definido por OCT después del ajuste por factores de confusión (67). Entre esas características, los valores de atenuación de la placa pueden producir la mayor potencia diagnóstica (AUROC 0,859) (67). Por último, pero no menos importante, un aumento en el volumen y la densidad de la grasa epicárdica también podría ser un signo de la presencia de FACD (68, 69). Al diferenciar entre pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o EAC estable, se observó con frecuencia una placa no calcificada o mixta en pacientes con SCA en contraste con las placas calcificadas observadas en aquellos con EAC estable (65). Otras características de alto riesgo, a saber, la remodelación positiva y la calcificación irregular, pueden estar asociadas con el SCA en comparación con la EAC estable (70).

Índice de atenuación de grasa perivascular

Recientemente se ha propuesto la evaluación del tejido adiposo perivascular coronario (TAPV), mediante técnicas de imagen, con el denominado índice de atenuación de la grasa perivascular (IAGP) a través de un ATC. A través de este método, se puede evaluar el contenido y el tamaño de los lípidos de los adipocitos, que se cree que indican el grado de inflamación vascular, de forma similar a la TEP cardíaca (71). El IAGP perivascular se asoció con placas ateroscleróticas no calcificadas y aumentó en las lesiones culpables de pacientes con SCA (71). En el estudio Cardiovascular RiSk Prediction using Computed Tomography (CRISP-CT), el IAGP perivascular alrededor de la arteria coronaria derecha podría predecir la mortalidad cardíaca y por todas las causas en un punto de corte de $\geq -70,1$



HU (72). Es importante destacar que este marcador de imagen tenía un valor pronóstico adicional e incremental además de los factores de riesgo CV establecidos (72). En comparación con las características tradicionales de alto riesgo mencionadas anteriormente (remodelación positiva, placa de baja atenuación, calcificación irregular o signo del anillo de la servilleta), se estableció la superioridad del IAGP perivascular en el punto de corte previamente establecido (73) . La regresión del IAGP perivascular también se puede utilizar como guía para la respuesta del paciente al tratamiento con estatinas (74).

Perfusión miocárdica por TC

En presencia de lesiones EAC obstructivas en ATC simple, la determinación de su gravedad hemodinámica representa un próximo paso razonable. La evaluación cualitativa a través de perfusión miocárdica por TC estática (PMTE) se basa en una instantánea de la distribución de yodo en el miocardio en un momento dado durante la perfusión de primer paso. Las áreas de realce bajo se comparan con segmentos miocárdicos remotos o se normalizan con la atenuación del ventrículo izquierdo. La reversibilidad de la isquemia segmentaria se evalúa comparando el estrés y la perfusión inicial. Se pueden identificar varios inconvenientes, incluida la dependencia de la presencia de segmentos normalmente perfundidos y la falta de sincronización del bolo de contraste debido al efecto del gasto cardíaco y la tasa de flujo de contraste. Además, respirar, la frecuencia cardíaca alta y los artefactos de endurecimiento del haz pueden malinterpretarse como defectos de perfusión. Al mismo tiempo, en el caso de isquemia equilibrada, es posible que no se detecte hipoperfusión miocárdica. Por otro lado, la PMTE dinámica, basada en imágenes seriadas de flujo de contraste miocárdico para construir curvas de tiempo-atenuación, permite una evaluación cuantitativa de la perfusión miocárdica. En la actualidad, sin embargo, el papel de PMTE no ha sido firmemente establecido. Según un estudio publicado recientemente, la PMTE proporcionó información incremental sobre la importancia hemodinámica de la EAC en comparación con la ATC simple, siendo la RFF medida de forma invasiva el estándar de referencia (75). Esto fue especialmente importante en los casos de enfermedad de 2 y 3 vasos. Es importante destacar que este estudio inscribió sujetos con EAC conocida e incluso revascularización percutánea previa. Los autores propusieron un punto de corte relativo del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) de 0,71 para la identificación de estenosis hemodinámicamente

significativa. Con respecto a los pacientes con angina de pecho estable, el rendimiento diagnóstico de CT-FSM fue similar a la perfusión de CMR y superior a la PMTE estática y la CTA simple (76). En el estudio Dynamic Stress Perfusion CT for Detection of Inducible Myocardial Ischemia (SPECIFIC), el uso de la PMTE de estrés dinámico en pacientes con sospecha de EAC fue superior a la ATC simple, especialmente en vasos con estenosis moderada (50-69%) (77). En cuanto a su importancia pronóstica, el FSM medio de todos los segmentos isquémicos fue el predictor más potente de eventos cardiovasculares mayores a 1 año en 142 pacientes con dolor torácico y probabilidad previa a la prueba intermedia a alta de EAC (78). Otros parámetros que se evaluaron fueron la puntuación PCAC, CT-RFF y las características de la placa de alto riesgo. En resumen, la necesidad de procedimientos invasivos innecesarios puede reducirse a través de una estrategia que involucre ATC y PMTE dinámico (79). El desempeño dinámico de PMTE en casos de EAC de múltiples vasos también parece apropiado antes de la derivación para angiografía coronaria invasiva.

TC RFF

La importancia funcional de las estenosis moderadas se puede determinar de forma no invasiva con el uso de RFF por TAC. Este método utiliza el estudio ATC estándar de un paciente junto con un modelo de dinámica de fluidos para calcular un valor que se puede interpretar de manera similar a una medición RFF invasiva. Un RFF CT $\leq 0,8$, indicativo de isquemia, se asoció con un mayor volumen total y calcificado de la placa, mayor longitud de la placa y estenosis luminal $>50\%$ derivada de la ATC (80). Se ha realizado una plétora de estudios clínicos para evaluar su correlación con la RFF derivada de la angiografía coronaria invasiva estándar de oro, su superioridad sobre la ATC y para evaluar su importancia pronóstica. Con RFF determinado de forma invasiva como estándar de referencia, RFF por TAC además de la ATC, tiene una especificidad superior y un valor predictivo positivo en comparación con la ATC sola en los análisis por recipiente (81). Los AUROC fueron significativamente más altos en los análisis por paciente y por vaso. En pacientes con angina estable y una tomografía computarizada por emisión de fotón único anormal que fueron remitidos para una angiografía coronaria invasiva, la RFF por TAC fue sensible y específica tanto a nivel del paciente como del vaso, especialmente en la arteria circunfleja izquierda (sensibilidad: 83%, especificidad: 92 %) (82). Es importante destacar que se podría haber evitado un procedimiento invasivo en el 53 % de los pacientes, si se hubiera preferido



la RFF CT. La precisión diagnóstica de RFF por TAC también se ha probado en personas con calcificación coronaria extensa (puntuación PCAC > 399) (83). Dichas poblaciones de pacientes con frecuencia tienen RFF CT $\leq 0,8$, mientras que aquellos que tenían valores más altos exhibieron pocos eventos cardiovasculares adversos importantes durante el seguimiento a corto plazo (83). No se ha observado ningún impacto de la gravedad de la calcificación coronaria en la precisión diagnóstica de la RFF CT (84). Una revisión sistemática y un metanálisis publicados recientemente destacaron la importancia pronóstica de la RFF por TAC, ya que los pacientes con EAC estable y TAC con RFF negativa ($>0,8$) mostraron una baja tasa de eventos cardiovasculares adversos (85).

También se han introducido algoritmos de aprendizaje automático para permitir la estimación de RFF CT in situ. Según los estudios publicados, su precisión es superior a la ATC simple para identificar estenosis hemodinámicamente significativas (86). En pacientes estables con estenosis intermedias, la RFF por TAC basada en aprendizaje automático podría identificar adecuadamente lesiones hemodinámicamente significativas, como lo demuestran las tasas más bajas de angiografía coronaria invasiva y la mayor proporción de revascularización a angiografía en comparación con la ATC sola (87). Además, tenía una mayor predicción de resultados. RFF CT basado en aprendizaje automático podría ser valioso en la planificación previa al procedimiento de reemplazo de válvula aórtica transcatóter, ya que tiene el potencial de reclasificar a los pacientes con signos anatómicos de obstrucción, evitando así la necesidad de una angiografía coronaria invasiva en una proporción considerable de pacientes (88, 89, 90). Críticamente, recientemente se ha investigado un planificador virtual basado en RFF por TAC, con exactitud y precisión aceptables en la predicción de RFF post-revascularización percutánea, incluso en casos de alto calcio y carga de la enfermedad, lo que permite el pronóstico preprocedimiento adecuado de pacientes sometidos a revascularización percutánea (91).

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

Aspectos generales del enfoque de resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (IRM) es producida por los núcleos de hidrógeno de los tejidos. De hecho, la ventaja de la resonancia magnética cardíaca se basa en el diferente contenido de hidrógeno de los tejidos y la diferencia en las propiedades paramagnéticas asociadas de las moléculas adyacentes que permiten la diferenciación de los tejidos según su composición (92). Sin embargo, el pequeño exceso

de núcleos de hidrógeno capaces de generar una señal en la RM cardíaca disminuye la relación señal/ruido que se supera con volúmenes de vóxeles anisotrópicos de $1,5 \text{ mm} \times 1,5 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ en lo que respecta a los sistemas de campo magnético principal de 1,5 Tesla (93).

La evaluación anatómica del árbol de la arteria coronaria es la más sencilla y completa para la percepción humana, ya que se logra con la angiografía invasiva de las arterias coronarias, que se considera la verdad básica para la evaluación de las lesiones y estenosis coronarias. Sin embargo, con un diámetro de las arterias epicárdicas de $500 \mu\text{m}$ a 5 mm (94, 95) y los vóxeles anisotrópicos de alto volumen en la aplicación de resonancia magnética cardíaca estándar bidimensional, no se puede lograr una evaluación confiable del árbol de la arteria coronaria.

Imagen de resonancia magnética cardiovascular coronaria de respiración libre

El electrocardiograma actual desencadena aplicaciones tridimensionales de respiración libre de resonancia magnética cardíaca con un navegador bidimensional en el hemidiafragma derecho, para compensar el movimiento respiratorio del corazón, y con un campo magnético principal de 3 Tesla puede lograr volúmenes de vóxel isotrópicos de $0,9 \text{ mm}^3$ (96). Aunque la resolución espacial adquirida mejora significativamente con respecto a la cardíaca bidimensional estándar, la RM no puede alcanzar la resolución espacial de la angiografía coronaria invasiva $\sim 0,2 \text{ mm}$ (97). Sin embargo, los segmentos más proximales de las arterias coronarias se pueden visualizar con una precisión adecuada, especialmente en lo que respecta a la sensibilidad y los valores predictivos negativos y con valores predictivos positivos moderados en comparación con la angiografía coronaria invasiva (96). Sin embargo, el valor predictivo positivo es moderado ya que la RM cardíaca puede sobreestimar la estenosis y especialmente en el territorio de la arteria coronaria circunfleja izquierda, que está lejos de la bobina de superficie y no hay compensación de su movimiento hacia el plano anteroposterior.

La limitación de la resonancia magnética cardiovascular coronaria puede superarse ya que se puede lograr una evaluación CV paralela de la síntesis miocárdica, de la función ventricular izquierda, de la viabilidad miocárdica y de la isquemia miocárdica a través de pruebas funcionales. La integración de las características anatómicas de las arterias coronarias con esta información morfofuncional puede mejorar la capacidad diagnóstica y la toma de decisiones. Con respecto a la angiografía por tomografía



computarizada coronaria, la RM CV coronaria presenta menos artefactos en arterias coronarias muy calcificadas y no sufre las desventajas y complicaciones de los agentes de contraste yodados (98).

Caracterización de placa aterosclerótica con resonancia magnética cardíaca

En los últimos años, la atención se ha desplazado hacia las características morfológicas de la placa, ya que la relación entre el pronóstico CV o los síndromes coronarios agudos con un grado de estenosis coronaria no es sencilla sino multifactorial (99). De hecho, la carga aterosclerótica y la calcificación de las arterias coronarias, así como las características de las placas ateroscleróticas que solíamos llamar "placa vulnerable", pueden proporcionar un mejor pronóstico de los eventos (99, 100, 101, 102). Sin embargo, queda la pregunta de si la resonancia magnética cardíaca puede identificar las características vulnerables de la placa aterosclerótica. Al principio, con secuencias de resonancia magnética cardíaca de respiración libre, se ha documentado que las placas coronarias pueden visualizarse en alta resolución (103). Las placas de alta intensidad basadas en imágenes de resonancia magnética cardíaca ponderadas en T1 y, especialmente, cuando la relación entre la placa y el miocardio supera 1,4, se han encontrado como un predictor independiente de eventos coronarios (104). La intensificación de la señal ponderal T1 se considera clásicamente cuando hay un exceso de hidrógeno de agua en los tejidos, especialmente en casos de edema. En las placas ateroscleróticas carotídeas, se ha encontrado que las imágenes de peso T1 se intensifican en las regiones de hemorragia intraplaca (105). Curiosamente, los estudios también han documentado previamente que las placas coronarias de peso T1 de alta intensidad se asocian con una remodelación positiva de la arteria, atenuación de ultrasonido y baja densidad de TC (106) . Desde un punto de vista teórico, se puede identificar el realce tardío de gadolinio en una capa fibrosa, pero los estudios in vivo no documentan ninguna capacidad de discriminación o valor pronóstico para los síndromes coronarios agudos basados en el patrón de realce tardío de gadolinio aterosclerótico (107). Otro enfoque, con la combinación de angiografía coronaria de recuperación de inversión sensible a la fase de sangre brillante tridimensional y sangre negra, se puede utilizar para visualizar trombos y hemorragias intraplaca (108, 109).

Imágenes de perfusión miocárdica y evaluación de isquemia miocárdica con resonancia magnética cardíaca

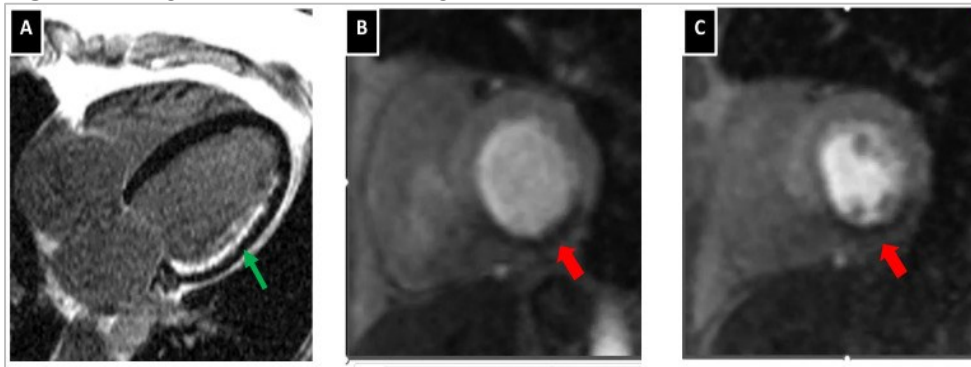
La cardiopatía isquémica abarca desde anomalías metabólicas de las células miocárdicas hasta



anomalías de la contractilidad, anomalías del movimiento de la pared regional y necrosis miocárdica. La resonancia magnética cardíaca puede investigar y revelar diferentes etapas o patrones de cardiopatía isquémica.

La contractilidad miocárdica se puede evaluar de manera confiable con resonancia magnética cardíaca con una excelente variabilidad interobservador e intraobservador (figura 2) (110). Más allá de los volúmenes del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los algoritmos de tensión miocárdica se pueden utilizar para cuantificar aún más el rendimiento sistólico del miocardio (111).

Figura 2. imágenes de resonancia magnética cardíaca con información sobre la viabilidad del miocardio



La extensión del realce tardío de gadolinio (flecha roja) en comparación con el grosor miocárdico total que se correlaciona inversamente con el miocardio viable. Con estudios de perfusión de primer paso después de la vasodilatación, la isquemia se puede diagnosticar como una región que carece de realce durante los estudios tempranos de gadolinio flechas anchas verdes en la región de la pared miocárdica basal (A), media (B), inferior e inferolateral (C).

La monitorización del primer paso del medio de contraste a través del corazón se utiliza para evaluar la perfusión miocárdica. En condiciones de reposo, los defectos de perfusión miocárdica se reconocen cuando la arteria coronaria está estenosada en más del 85%. Sin embargo, la capacidad vasodilatadora limitada de los segmentos coronarios con estenosis superior al 50% puede revelar defectos de perfusión miocárdica cuando se aplica un estímulo vasodilatador como la adenosina (112). Varios estudios han documentado la viabilidad de la técnica para evaluar funcionalmente la isquemia miocárdica. En un metanálisis reciente que comparó los métodos de imágenes cardíacas con los resultados de la reserva fraccional de flujo, la resonancia magnética cardíaca demostró tener el rendimiento más alto para el diagnóstico de la enfermedad de las arterias coronarias y la isquemia miocárdica en comparación con otras modalidades de imágenes, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único y la ecocardiografía de estrés (113). De hecho, la sensibilidad de la RM se estimó en un 90% y la

especificidad en un 94 %. Además, una prueba de resonancia magnética cardíaca de estrés positiva tiene capacidad pronóstica en pacientes con dolor torácico y estenosis coronaria de significado desconocido en la angiografía por tomografía computarizada cardíaca (112).

En cuanto a la cardiopatía isquémica, la detección de la viabilidad miocárdica es importante, ya que puede orientar las decisiones de tratamiento. La resonancia magnética cardíaca de estrés con dobutamina cuando se identifica la reserva contráctil se puede utilizar como sustituto de la contractilidad miocárdica, sin embargo, su sensibilidad es baja (114). Curiosamente, la resonancia magnética cardíaca tardía con gadolinio puede identificar de forma fiable (en comparación con los estudios de tomografía por emisión de positrones con captación de glucosa) segmentos con un infarto de miocardio y no es viable, especialmente cuando la extensión transmural del realce tardío con gadolinio es superior al 50 % (115).

Papel pronóstico de la resonancia magnética cardíaca en pacientes con síndrome coronario post agudo

En pacientes con síndrome coronario postagudo, la resonancia magnética cardíaca puede proporcionar información útil sobre la extensión del infarto de miocardio, evaluado con imágenes mejoradas con gadolinio tardío, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y las anomalías regionales del movimiento de la pared. Entre otros parámetros, la RM cardíaca, con el uso de medios de contraste, puede reconocer territorios miocárdicos con obstrucción microvascular asociada al fenómeno de no reflujo o reflujo lento. Es importante señalar que la extensión de la obstrucción microvascular afecta negativamente al pronóstico a largo plazo además de las puntuaciones de riesgo establecidas (116).

Ecocardiografía de estrés

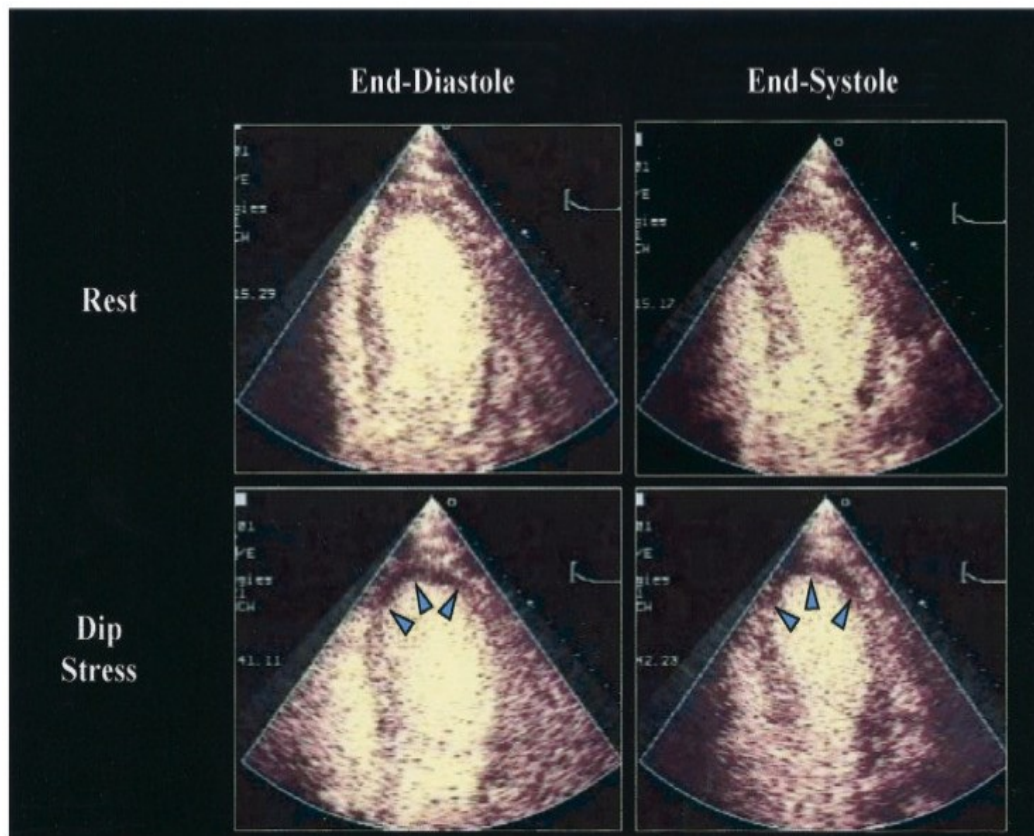
La ecocardiografía de estrés se desarrolló como una herramienta confiable y asequible para la identificación y estratificación del riesgo de personas con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) sospechada o establecida.

La identificación de anomalías del movimiento de la pared nuevas o que empeoran con el estrés es esencial para el diagnóstico de isquemia miocárdica mediante ecocardiografía de estrés (117). Para el diagnóstico de EAC grave, la sensibilidad y la especificidad son del 85 % y el 77 %, respectivamente (118). Incluso cuando la probabilidad previa a la prueba es moderada o alta, los pacientes con



ecocardiografía de estrés negativa tienen una mortalidad muy baja y una serie de eventos importantes (0,6-0,8% por paciente/año) (119). Por el contrario, la prueba de ecocardiografía de estrés patológico predice resultados que son significativamente más pobres que las pruebas de estrés normales (supervivencia 71.2 vs. 92%, respectivamente) (120). Además, la ecocardiografía de estrés ofrece información pronóstica más allá de los datos clínicos (género, edad, tratamiento de la insuficiencia cardíaca) o la función ventricular izquierda en reposo (121), la ecocardiografía de contraste de estrés con dipiridamol (Dip) utiliza imágenes de perfusión en tiempo real con un índice mecánico bajo, que muestra imágenes al final de la diástole y al final de la sístole en un paciente con estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (Figura 3).

Figura 3. Ecocardiografía de contraste de estrés con dipiridamol (Dip)



Defecto de perfusión que se desarrolló en el vértice (resaltado por flechas) y anomalía del movimiento de la pared correspondiente. Reimpreso de Journal of the American College of Cardiology, volumen 45, número 11, Armstrong, WF et al. (122), Stress Echocardiography: Current Methodology and Clinical Applications, páginas 1739–1747, Copyright 2005, con permiso de Elsevier.

Modalidades adicionales para mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía de esfuerzo

Ecocardiografía de estrés mejorada con contraste

Con frecuencia se utiliza la administración intravenosa de sustancias de contraste durante la ecocardiografía de estrés. Las microburbujas, que están compuestas por un núcleo lleno de gas de aire, nitrógeno o un gas inerte de alto peso molecular, se utilizan como sustancias de contraste. Al aumentar la retrodispersión en un espectro de ultrasonido, las micro burbujas producen contraste. Como resultado, el tejido miocárdico y la sangre se distinguen más fácilmente y la línea endocárdica se define con mayor claridad.

Debido al uso de agentes de contraste, la ecocardiografía de estrés ahora es posible incluso en pacientes con obesidad mórbida (123). Debido a que la información inicial sobre la seguridad del contraste era contradictoria, se llevaron a cabo extensos estudios de investigación y se demostró que el uso de medios de contraste no solo es una práctica clínica estándar, sino que también ayuda en el reconocimiento de irregularidades significativas que de otro modo habrían pasado desapercibidas (124).

Para identificar anomalías inducibles del movimiento de la pared, la sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía de estrés dependen de la capacidad de visualizar claramente todos los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo. Particularmente en la EAC de un solo vaso, la opacificación del ventrículo izquierdo aumentó la sensibilidad de la ecocardiografía de estrés del 80 al 91% (125). Con la introducción de un agente de contraste, la interpretación con alta confianza aumenta del 36 al 74 %. Se notó un efecto de contraste más fuerte cuando la visión endocárdica y la confianza en la interpretación disminuyeron en imágenes sin contraste (126). La concordancia interobservador aumenta cuando se utiliza contraste (79 vs. 69% en imágenes sin realce de contraste). Incluso para operadores inexpertos, la ecocardiografía de estrés con contraste aumenta la concordancia entre su interpretación y la del lector informado (127 , 128).

Además, se ha demostrado que las imágenes de perfusión miocárdica son más útiles que el análisis del movimiento de la pared para predecir los resultados de los pacientes en estudios de un solo centro que utilizan estrés con dipiridamol, actividad en cinta rodante, estrés en bicicleta y dobutamina (129, 130) . Cuando no hubo anomalías en el movimiento de la pared en ninguna de estas circunstancias, se observó

una reposición tardía del contraste durante una infusión continua de microburbujas en un porcentaje considerable de pacientes y pareció tener un valor pronóstico independiente.

Imágenes tridimensionales en tiempo real para ecocardiografía de esfuerzo

La ecocardiografía de estrés bidimensional tiene una serie de inconvenientes, como un retraso en la obtención de todas las imágenes mientras la frecuencia cardíaca está en su punto más alto y el acortamiento del ventrículo izquierdo (117, 131). La técnica de imagen más reciente, la ecocardiografía de esfuerzo tridimensional (3D) en tiempo real, se puede utilizar para superar estas limitaciones. Con la llegada de los transductores de matriz, las imágenes ecocardiográficas 3D pueden capturarse en tiempo real, lo que permite obtener imágenes de alta definición del corazón latiendo (132). Tanto una grabación de varios latidos como, más recientemente, una adquisición de un solo latido se pueden utilizar para obtener conjuntos de datos 3D de volumen completo en tiempo real para el estrés. Con transductores y software más recientes, un conjunto de datos 3D de volumen completo se puede adquirir en su totalidad en un solo latido sin costuras u otros artefactos.

El uso de la ecocardiografía de estrés 3D en tiempo real ayuda a solucionar algunos de los inconvenientes de la ecocardiografía de estrés 2D convencional. Al principio, podemos obtener imágenes mientras la frecuencia cardíaca aún se encuentra en sus límites más altos (133). Una caída repentina de la frecuencia cardíaca durante el estrés máximo puede resultar en la adquisición de algunas vistas por debajo de las frecuencias cardíacas objetivo, lo que reduce la sensibilidad general para identificar la isquemia miocárdica, ya que se requieren múltiples adquisiciones de múltiples ventanas en 2D para obtener imágenes de todos los segmentos miocárdicos. Sin embargo, se puede recopilar un conjunto completo de datos en 3D desde una ventana apical y las imágenes se pueden editar para observar diferentes planos o cortes del mismo latido cardíaco, lo que aumenta la sensibilidad para identificar el movimiento irregular de la pared.

Otro problema con la lectura de la ecocardiografía de estrés 2D es que los cortes 2D del miocardio, cuando se observan antes y después del estrés, en ocasiones pueden estar desalineados. La sensibilidad y la especificidad para detectar isquemia miocárdica pueden verse reducidas como resultado del desajuste de los segmentos miocárdicos y el acortamiento del VI. Sin embargo, la ecocardiografía de estrés 3D en tiempo real permite una evaluación visual del VI real completo al recortar los conjuntos



de datos volumétricos a lo largo de los ejes apropiados (134). Con la ayuda del conjunto de datos volumétricos 3D, es posible comparar segmentos de miocardio de forma más análoga y sin escorzo.

Al comparar RT-3D-ESD y 2D ESD, existe una precisión comparable entre las dos modalidades, pero debido a la mejora de las imágenes en los segmentos apicales con la última, hay una mejor sensibilidad en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (135).

El potencial diagnóstico de la ecocardiografía de estrés 3D como herramienta en la evaluación de la sospecha de EAC seguirá aumentando debido a los avances técnicos en curso. La calidad de imagen de la ecocardiografía de estrés 3D se verá mejorada por la captura de un solo latido, transductores de matriz de menor huella, ángulos de sector más amplios y velocidades de cuadro más altas (136).

Imágenes de seguimiento de la tensión y las manchas en la ecocardiografía de esfuerzo

Con el análisis de tasa de deformación/deformación desarrollado recientemente, la deformación del miocardio se evalúa directamente utilizando imágenes de Doppler tisular, que no dependen del volumen y se evalúan independientemente del anclaje del miocardio o los efectos de traslación. A lo largo del ciclo cardíaco, el movimiento de las motas en un área particular de interés se rastrea cuadro por cuadro.

Los beneficios clave de la ecocardiografía de seguimiento de manchas son su falta de dependencia del ángulo, gran capacidad de entrega y recepción. El uso de speckle tracking en la ecocardiografía de estrés todavía es motivo de controversia, ya que carece de estandarización y/o puntos de corte de referencia y depende en gran medida de la experiencia del operador (137). Su viabilidad también puede verse limitada por frecuencias cardíacas altas, ventanas acústicas de baja calidad, frecuencias de cuadro relativamente bajas (50–90 cuadros/s) y heterogeneidad entre proveedores (138). Sin embargo, a partir de ahora, la evidencia de su aplicación en la práctica clínica está creciendo (139).

El acortamiento longitudinal y circunferencial sistólico y el engrosamiento radial, durante la isquemia, están disminuidos o ausentes. Aunque actualmente no existe un valor de corte claro, se ha demostrado que una reducción considerable en las tensiones longitudinales regionales y globales desde el reposo hasta el estrés es compatible con la isquemia miocárdica (138) porque las fibras subendocárdicas longitudinales se ven afectadas tempranamente en el caso de una lesión miocárdica. isquemia. Según un estudio de Rumbinaitè et al., el strain longitudinal global tuvo un AUC de 0,95 (sensibilidad 94 %, especificidad 92 %) para detectar enfermedad arterial coronaria grave, que se definió como estenosis

con un diámetro del 70 % o más en las arterias coronarias. angiografía y demostró ser importante desde el punto de vista hemodinámico mediante RMC con adenosina (140). Además, la recuperación de la tensión longitudinal global del ventrículo izquierdo fue el mejor indicador de EAC obstructiva y estuvo relacionada con los resultados de la tomografía por emisión de positrones (la extensión, localización y profundidad de la isquemia miocárdica) (141) .

Los principales inconvenientes son la reducción longitudinal global durante la EE, incluso en personas sanas, como resultado de modificaciones en los parámetros de carga (precarga del VI reducida, presión sistólica aumentada) y la frecuencia de cuadro insuficiente cuando hay taquicardia (142) .

Reserva de flujo coronario en ecocardiografía de estrés

La Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía reconocen la tecnología de evaluación de la reserva de flujo coronario (CFR, por sus siglas en inglés), que ha estado en uso durante más de 30 años, como una modalidad no invasiva establecida para la evaluación de la función tanto microvascular como macrovascular y enfermedad coronaria significativa (143 , 144). La ecocardiografía Doppler se usa para evaluar de forma no invasiva la CFR, que es posible en la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en >90 % de los pacientes, y la arteria descendente posterior (PDA) y la arteria circunfleja izquierda (LCx) en aproximadamente el 50 % de los pacientes (145 , 146). El enfoque se hace aún más factible mediante el uso de agentes de contraste.

El flujo sanguíneo diastólico máximo en la arteria coronaria se mide tanto en reposo como después de la administración de adenosina (bolo de 2 mg o 140 mcg/kg/min en infusión durante 2 a 3 minutos), regadenosón (un bolo único lento), dipiridamol (0,84 mg/ kg durante 6 min) o dobutamina (típicamente a 30 mcg/kg/min). Cuando se usa dobutamina, la prueba se considera suficiente para el análisis de CFR si la frecuencia cardíaca aumenta en 50 lpm desde el valor inicial o en al menos el 75 % de la frecuencia cardíaca más alta anticipada (138). Se recomienda que la medición se realice en al menos tres ciclos, utilizando el valor promedio. La presión diastólica máxima durante la hiperemia dividida por la presión diastólica máxima en reposo refleja la CFR. Cuando se administra adenosina inmediatamente antes de la prueba o cuando se usa dobutamina durante la prueba, la CFR puede combinarse con una ecocardiografía de estrés para obtener información adicional. La relevancia de la CFR en el diagnóstico

de EAC y su valor predictivo aditivo en la ecocardiografía de estrés con dobutamina está bien respaldada por la evidencia.

En un subestudio del ensayo aleatorizado Compare-Acute, Haeck et al. estudiaron la relación entre la CFR y los resultados clínicos en lesiones con reserva de flujo fraccional positiva cuando se tratan médicamente, y también el impacto de la intervención coronaria percutánea frente a la terapia médica en el manejo de Lesiones positivas para RFF con CFR conservado. Descubrieron que los resultados clínicos en pacientes con RFF positivo no se vieron afectados por pb-CFR conservado o bajo. Además, cuando se trató médicamente frente a PCI, los pacientes con lesiones coronarias positivas para RFF pero con CFR conservado experimentaron más eventos clínicos (147).

Evaluación de viabilidad miocárdica

La investigación retrospectiva no aleatoria desde la década de 1990 hasta principios de la década de 2000 demostró que la revascularización de pacientes con viabilidad se asoció con mejores resultados en comparación con el tratamiento convencional en aquellos con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina se utiliza para inducir una respuesta contráctil en segmentos viables con insuficiencia sistólica. El miocardio viable con reserva contráctil en al menos cinco segmentos mejora la probabilidad de recuperación funcional después de la revascularización coronaria.

En comparación con los pacientes con disfunción irreversible de la contractilidad, los pacientes con disfunción sistólica isquémica significativa del ventrículo izquierdo y reserva contráctil tienen una mortalidad perioperatoria reducida, mayores mejoras en la función contráctil regional y general después del tratamiento invasivo, menos síntomas de insuficiencia cardíaca y, en general, una mortalidad más baja. Se observa que en estudios recientes la fracción de eyección y la puntuación del movimiento de la pared son opciones validadas para confiar en una definición de viabilidad bipolar de cinco segmentos para la evaluación de la respuesta contráctil global a la dobutamina (148 , 149 , 150) . Los pacientes que son candidatos para la revascularización y tienen una disfunción global grave, síntomas de insuficiencia cardíaca y enfermedad multivazo aún pueden encontrar útil la ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina (151 , 152).



Además, se ha demostrado que la ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina es una prueba predictiva eficaz en pacientes candidatos a terapia de resincronización cardíaca. Kloosterman et al. utilizaron un aumento en la FEVI o una mejora en la puntuación del movimiento de la pared. En un metanálisis para identificar una respuesta positiva a la prueba de dobutamina en dosis bajas. Esto implica que los pacientes que tienen reserva contráctil tienen viabilidad y que la resincronización mejora el rendimiento general (153).

Imágenes nucleares

Tomografía por emisión de positrones cardíaca

Imágenes de placas vulnerables

Aunque no están fácilmente disponibles, los estudios de imágenes nucleares se han utilizado con más frecuencia en los últimos años en el contexto de las ECV. Los primeros estudios con tomografía por emisión de positrones (cTEP)/TC cardíaca con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) en pacientes con cáncer identificaron una asociación significativa de la relación objetivo-fondo (ROF) en la región de la arteria descendente anterior izquierda con factores de riesgo CV, volumen de grasa pericárdica y carga de placa calcificada (154). La 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) cTEP destaca la actividad metabólica de la placa aterosclerótica, indicativa de inflamación (155). Sin embargo, un inconveniente importante de este método es la captación miocárdica de FDG, que puede contrarrestarse consumiendo una comida baja en carbohidratos y rica en grasas la noche anterior al procedimiento, como también lo demostró un ensayo aleatorizado (156 , 157) . En consecuencia, se pueden aplicar otros enfoques, como la pinza euglucémica-hiperinsulinémica, con el objetivo de mejorar la calidad de la imagen (158).

Además de la inflamación vascular, las calcificaciones y las microcalcificaciones podrían detectarse mediante el uso de un radiotrazador alternativo, el 18-fluoruro de sodio (NaF). Sobre la base de una menor captación miocárdica, y con la corrección de movimiento adicional, se puede lograr una mejor visualización de la placa, a través de una reducción del 46 % en el ruido de la imagen (159). En estudios clínicos, la captación de NaF fue mayor en pacientes con EAC y se asoció significativamente con la puntuación PCAC (160). Además, las placas con fluoruro positivo fueron más comunes en pacientes con SCA en comparación con EAC estable (161). Los investigadores también evaluaron otra métrica, la actividad de microcalcificación coronaria (MCC) en toda la circulación coronaria, en pacientes con

SCA reciente y EAC multivaso (162). A pesar de que las placas vulnerables de baja atenuación tenían MCC y ROF elevados, un MCC > 0 tenía una precisión diagnóstica superior (sensibilidad y especificidad del 93,1 % y 95,7 %, respectivamente) en comparación con ROF > 1,25 (162). Se han observado nuevos avances en el desarrollo de radiotrazadores, como (68) Ga-DOTATATE (se une al receptor 2 de somatostatina que se expresa en los macrófagos) (163), (68) Ga-pentixafor (se une al receptor 4 de quimiocinas con motivo CXC) (164), 18F-GP1 (se une al receptor de glicoproteína IIb/IIIa) (165) y marEACores selectivos dirigidos a la molécula de adhesión de células vasculares 1 o MMP-13 (166 , 167). La combinación de cTEP con MRI para la evaluación de EAC está bajo investigación y podría ser valiosa en el futuro. La evidencia es escasa hasta este punto y el único estudio clínico hasta la fecha utilizó 18-NaF en cTEP/MRI mejorada con gadobutrol. Los autores determinaron que los valores ROF segmentarios de >1,28 y >1,25 podían detectar FACD y núcleos lipídicos, respectivamente (168).

Imágenes de perfusión miocárdica

Las imágenes de perfusión miocárdica (MPI) en estrés y en reposo se pueden lograr con cTEP, a través de la evaluación cualitativa de los defectos de perfusión, así como cuantitativas mediante la evaluación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) en reposo y estrés, calculando finalmente la reserva de flujo miocárdico (MFR). Una MFR reducida, en particular, es un indiEACor de mal pronóstico ya que se asoció con todas las causas de mortalidad (169 , 170). También existen métodos semicuantitativos de evaluación de la isquemia, como la puntuación de diferencia sumada (SDS) y la puntuación de estrés sumada (SSS). La TEP puede ser especialmente útil en pacientes con isquemia equilibrada (EAC de múltiples vasos) o estenosis moderada de significado hemodinámico indeterminado. Los radiotrazadores más utilizados son el 82Rb y el 13N, con 15O (H2O) y 18F-flurpiridaz son alternativas. La precisión diagnóstica de TEP MPI es excepcional (Sensibilidad: 89 %, Especificidad: 90 %) (171), y puede ser superior a la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (172 , 173). Es importante destacar que los pacientes exhiben una menor exposición a la radiación y el tiempo de examen es significativamente menor. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado recientemente informado de pacientes sometidos a estudios MPI (TEP o SPECT) no encontró diferencias en la tasa de angiografía coronaria, revascularización coronaria y estado de salud en un seguimiento de 12 meses

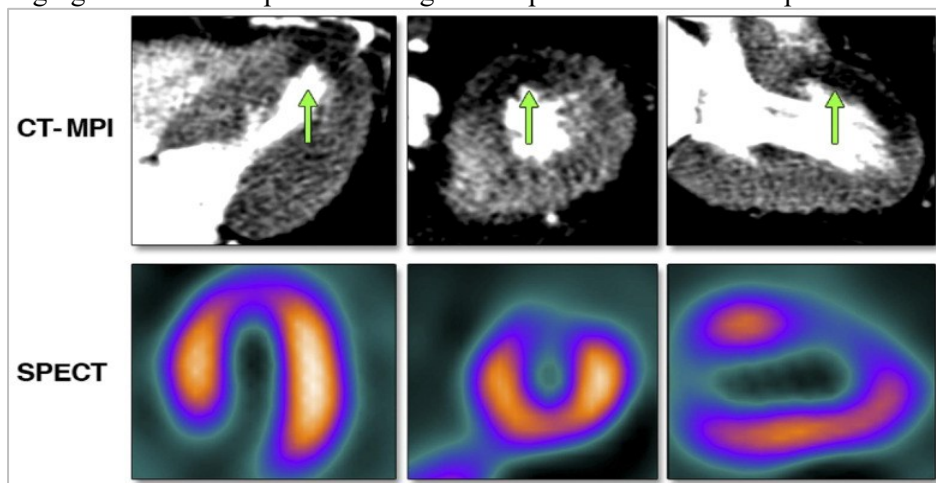


(174). Cabe señalar que las características de alto riesgo de TEP MPI se asociaron con una mayor necesidad de manejo invasivo en comparación con las características de alto riesgo de SPECT. Un umbral de isquemia del 5 % en TEP MPI puede ser indicativo de la necesidad de una revascularización temprana, ya que estos pacientes experimentaron un beneficio en la supervivencia (175). Debido a las desventajas inherentes de TEP MPI, incluido el alto costo de las cámaras, los ciclotrones o los generadores, y la corta vida media de los trazadores, este método no está disponible en gran medida en la mayoría de las situaciones.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único cardíaco

La SPECT cardíaca es un procedimiento de imagen no invasivo que se realiza con frecuencia en la práctica clínica habitual de pacientes con o con sospecha de EAC (Figura 4). A través de la captación dependiente del flujo o del metabolismo de un radiofármaco por el miocardio funcional, se puede evaluar la perfusión miocárdica en reposo y después del ejercicio o estrés farmacológico. La radiación gamma se convierte en una señal eléctrica a través de un detector de telururo de EAC mio-zinc desarrollado recientemente, con mayor sensibilidad para detectar EAC obstructiva (176). Puede emplearse en el contexto de EAC sospechada o documentada con sintomatología no aguda, y para su estratificación de riesgo. Puede ser útil para evaluar y cuantificar relativamente la perfusión, así como la evaluación simultánea del movimiento de la pared del miocardio. SPECT puede proporcionar información de pronóstico adicional además de la evaluación clínica, mientras que puede dirigir las decisiones de tratamiento.

Figura 4. Comparación de la extensión y la gravedad de los defectos de perfusión miocárdica, por angiografía coronaria por TC e imágenes de perfusión miocárdica por SPECT.



El defecto de perfusión de estrés, indicado por las flechas verdes, en la pared anterior media y distal durante la tomografía computarizada de perfusión miocárdica de estrés con adenosina (arriba) y el defecto de perfusión en los mismos segmentos de la pared usando imágenes de perfusión miocárdica por tomografía por emisión de fotón único (abajo). Reimpreso de JACC: Cardiovascular Imaging, Volumen 3, Número 10, Tamarappoo, BK et al. (177), Comparación de la extensión y la gravedad de los defectos de perfusión miocárdica medidos por angiografía coronaria por TC e imágenes de perfusión miocárdica por SPECT, páginas 1010–1019, Copyright 2010, con autorización de Elsevier.

Estudios contemporáneos han demostrado la importancia pronóstica de la SPECT cardiaca. Las imágenes de perfusión miocárdica SPECT proporcionaron información pronóstica incremental además de la evaluación anatómica ATC con respecto a los resultados adversos (178). En una gran cohorte de pacientes sometidos a SPECT, las variables de fase (entropía de fase, ancho de banda y SD) predijeron de forma independiente la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores y mejoraron la estratificación del riesgo proporcionada por la perfusión y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (179). Otro estudio destacó que los pacientes con una puntuación de estrés total >8 tenían la supervivencia más baja (180). Además, la revascularización en estos pacientes puede conferir un beneficio de supervivencia en comparación con el tratamiento médico óptimo (180).. Al mismo tiempo, las personas con una puntuación de estrés total de ≥ 8 tenían un mejor pronóstico independientemente del enfoque del tratamiento (180). Con respecto a poblaciones específicas de pacientes, el uso de SPECT en personas con diabetes mellitus puede ser importante para guiar la revascularización en un umbral isquémico bajo ($> 8,6\%$), ya que esto puede conducir a tasas de mortalidad más bajas (181). Es importante destacar que se espera que los pacientes diabéticos con un estudio completamente normal tengan una tasa de resultados adversos muy baja (182). La SPECT puede ser valiosa en pacientes con EAC no obstructiva, ya que un estudio anormal podría indicar un pronóstico igualmente malo al de los pacientes con EAC obstructiva (26).

En conclusión, la introducción de cámaras equipadas con detectores de estado sólido como nueva norma ha mejorado la SPECT cardiaca. Esta implementación contiene parámetros de diagnóstico y pronóstico cuantitativos bien establecidos de isquemia regional relativa, lo que permite la evaluación rápida de la perfusión y función del miocardio con exposición a una dosis modesta de radiación. La cuantificación



de FSM y CFR vendrá en la siguiente etapa. Debido a la mayor resolución temporal y mayor sensibilidad de los nuevos sistemas de cámaras cardíacas, los enfoques se adaptan fácilmente a partir de TEP, que sirve como estándar de la industria, y se aplican al área de SPECT.

Enfoque Integral

Dado que la mayoría de los métodos de diagnóstico por imágenes abordan la misma pregunta, existe una superposición considerable en su uso y su valor con respecto a la evaluación de pacientes con EAC. En consecuencia, la elección de un método u otro debe basarse en las características específicas del paciente, en la pregunta clínica que se investiga, en la precisión y especificidad del método y, por supuesto, en la disponibilidad y experiencia local.

En este punto, podemos distinguir dos escenarios clínicos. En primer lugar, la evaluación de un paciente con sospecha de EAC y anatomía coronaria desconocida. El otro es la evaluación de pacientes con anatomía coronaria conocida de significado funcional desconocido.

En el caso de pacientes con sospecha de EAC, el método de imagen debe seleccionarse sobre la base de la probabilidad previa a la prueba y la precisión del método. La caracterización de los síntomas como angina, angina atípica y no angina es importante y en función de la edad y el sexo y según las circunstancias en función de otros modificadores de probabilidad pretest, podemos separar a los pacientes en pretest bajo moderado o alto. probabilidad (183, 184, 185).

Por razones de simplicidad, la evaluación anatómica, con la ATC más utilizada clínicamente, se aplica preferentemente cuando hay una probabilidad baja de EAC (186). Las pruebas funcionales no invasivas con alta precisión, especificidad y valor predictivo positivo, como el eco de estrés, la SPECT y la resonancia magnética cardíaca de estrés, tienen una mejor regla en el rendimiento y se utilizan cuando existe una alta probabilidad clínica. Otro uso clínico de las últimas modalidades de imagen es la evaluación de la viabilidad (187, 188, 189). Sin embargo, es difícil determinar cuál es la prueba más precisa, ya que no existen muchas comparaciones directas. Knuuti J et al., en un gran metanálisis que compara la especificidad y la sensibilidad de varias pruebas funcionales y anatómicas no invasivas, proporciona un mayor valor predictivo positivo o capacidad de control para la TEP y la RM cardíaca de estrés, especialmente cuando la gravedad de la EAC fue confirmado por pruebas funcionales invasivas (190).



Además, la precisión del método se ve afectada según las características específicas del paciente, mientras que la información adicional de EACa modalidad, especialmente con respecto a la información de pronóstico, puede orientar a los médicos hacia la modalidad de imagen adecuada (tabla 3). Una ventana acústica deficiente indica el uso de una resonancia magnética cardíaca de estrés, mientras que, bajo una arritmia significativa, la SPECT o la TEP pueden ser el método de elección. La calcificación significativa o la colocación previa de stents coronarios deterioran la capacidad diagnóstica de la TC cardíaca.

También se podrá tomar en consideración la información adicional proporcionada por EACa modalidad. ATC proporciona no solo información anatómica sino también caracterización morfológica de la placa, puede evaluar IAGP, inflamación perivasculare y riesgo cardíaco general, mientras que también puede proporcionar información de perfusión e información funcional (36, 38, 83, 187, 191). La resonancia magnética cardíaca proporciona información valiosa sobre la viabilidad del miocardio, sobre otras patologías miocárdicas y, hasta cierto punto, información morfológica sobre las placas ateroscleróticas (104, 105, 115). La TEP cardíaca puede proporcionar información sobre la inflamación de los vasos cuando se usa 18-FDG, así como información cuantitativa sobre la reserva de flujo miocárdico (155, 169, 170).

CONCLUSIONES

La EAC, aunque teóricamente simple con respecto a la evaluación funcional y la mecánica, no presenta un patrón claro con respecto al pronóstico CV, los eventos y las decisiones de tratamiento. Diferentes modalidades de imágenes han evolucionado a lo largo de los años y ofrecen la oportunidad de evaluar las características funcionales de forma no invasiva y cuantificar la isquemia, evaluar la viabilidad, obtener imágenes de la estenosis luminal de la arteria coronaria y evaluar las características de la placa. Además, se pueden visualizar y evaluar características pericoronarias adicionales con respecto a la inflamación y el tejido adiposo, lo que proporciona información adicional sobre el pronóstico de los pacientes. Dado que los síndromes coronarios crónicos pueden representarse en diferentes escenarios clínicos, se debe aplicar una cuidadosa selección y combinación de diferentes modalidades para lograr la mejor decisión en cuanto a diagnóstico y manejo posterior.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F., Ladich E., Kolodgie F.D., Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22:399–411. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.001. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
2. Tan C., Schatz R.A. The History of Coronary Stenting. *Interv. Cardiol. Clin.* 2016;5:271–280. doi: 10.1016/j.iccl.2016.03.001. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
3. Chan K.H., Ng M.K. Is there a role for coronary angiography in the early detection of the vulnerable plaque? *Int. J. Cardiol.* 2013;164:262–266. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.027. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41:407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
5. Spacek M., Zemanek D., Hutyra M., Sluka M., Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque—A review of current concepts and advanced imaging. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2018;162:10–17. doi: 10.5507/bp.2018.004. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
6. Stefanadis C., Antoniou C.K., Tsiachris D., Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:3. doi: 10.1161/JAHA.117.005543. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
7. Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—A review. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:35–52. doi: 10.1093/cvr/cvx226. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
8. Theofilis P., Sagris M., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Tsioufis K., Tousoulis D. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Tomography.* 2022;8:1742–1758. doi: 10.3390/tomography8040147. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



9. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* 2014;276:618–632. doi: 10.1111/joim.12296. (PubMed)
10. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355–1374. doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1355. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
11. Michel J.B., Virmani R., Arbustini E., Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur. Heart J.* 2011;32:1977–1985. doi: 10.1093/eurheartj/ehr054. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
12. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur. Heart J.* 2013;34:719–728. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
13. Newby A.C. Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2012;56:232–244. doi: 10.1016/j.vph.2012.01.007. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
14. Linton M.F., Babaev V.R., Huang J., Linton E.F., Tao H., Yancey P.G. Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ. J.* 2016;80:2259–2268. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0924. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
15. Wang L., Li H., Tang Y., Yao P. Potential Mechanisms and Effects of Efferocytosis in Atherosclerosis. *Front. Endocrinol.* 2020;11:585285. doi: 10.3389/fendo.2020.585285. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
16. Sluimer J.C., Kolodgie F.D., Bijnens A.P., Maxfield K., Pacheco E., et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1517–1527. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.056. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
17. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657–671. doi: 10.1161/01.CIR.92.3.657. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

18. Chan K.H., Chawantanpipat C., Gattorna T., Chantadansuwan T., Kirby A., Madden A., Keech A., Ng M.K. The relationship between coronary stenosis severity and compression type coronary artery movement in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2010;159:584–592.
doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.036. (PubMed)
19. Libby P., Pasterkamp G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’ *Eur. Heart J.* 2015;36:2984–2987.
doi: 10.1093/eurheartj/ehv349. (PubMed)
20. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:226–235.
doi: 10.1056/NEJMoa1002358. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
21. Iwarson S. Do we have antibiotic drug abuse? *Lakartidningen.* 1978;75:1382. (PubMed) (Google Scholar)
22. Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N.H.J., Fearon W.F., Barbato E., et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:250–259. doi: 10.1056/NEJMoa1803538. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
23. Xu Y., Mintz G.S., Tam A., McPherson J.A., Iniguez A., et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: A 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) *Circulation.* 2012;126:537–545. (PubMed) (Google Scholar)
24. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthelémy O., Bauersachs J., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42:1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
25. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2018;39:119–177. (PubMed) (Google Scholar)



26. Liu L., Abdu F.A., Yin G., Xu B., Mohammed A.Q., et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with D-SPECT camera in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28:3025–3037. doi: 10.1007/s12350-020-02252-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
27. Doukky R., Hayes K., Frogge N., Balakrishnan G., Dontaraju V.S., et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation.* 2013;128:1634–1643. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002744. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
28. Senior R., Monaghan M., Becher H., Mayet J., Nihoyannopoulos P. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: A critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart.* 2005;91:427–436. doi: 10.1136/hrt.2004.044396. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
29. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J., Keeble T., Mielewczik M., Kaprielian R., Malik I.S., et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
30. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. (PMC free article) (PubMed).
31. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H., de Muinck E.D., Hoorntje J.C., et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–2934. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2928. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
32. Zimmermann F.M., Ferrara A., Johnson N.P., van Nunen L.X., Escaned J., et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur. Heart J.* 2015;36:3182–3188. doi: 10.1093/eurheartj/ehv452. (PubMed).

33. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:213–224. doi: 10.1056/NEJMoa0807611. (PubMed).
34. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361. (PubMed).
35. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Garcia-Moll X., Kaski J.C. Inflammatory biomarkers of coronary atheromatous plaque vulnerability. *Panminerva Med.* 2005;47:81–91. (PubMed) (Google Scholar)
36. Zakynthinos E., Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009;53:317–333. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.12.007. (PubMed).
37. Li H., Sun K., Zhao R., Hu J., Hao Z., Wang F., Lu Y., Liu F., Zhang Y. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front. Biosci.* 2017;22:504–515.
38. Oikonomou E., Tsaplaris P., Anastasiou A., Xenou M., Lampsas S., Siasos G., Pantelidis P., Theofilis P., Tsatsaragkou A., Katsarou O., et al. Interleukin-1 in Coronary Artery Disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2022 doi: 10.2174/1568026623666221017144734. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
39. Chan D., Ng L.L. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34. doi: 10.1186/1741-7015-8-34. (PMC free article) (PubMed).
40. Aldous S.J. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2013;164:282–294. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.081. (PubMed).
41. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J. Exp. Med.* 2015;5:21–32. doi: 10.5493/wjem.v5.i1.21. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
42. Kinlay S., Egado J. Inflammatory biomarkers in stable atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2006;98:2P–8P. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.09.014. (PubMed).



43. Fichtlscherer S., Heeschen C., Zeiher A.M. Inflammatory markers and coronary artery disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004;4:124–131. doi: 10.1016/j.coph.2004.01.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
44. Lampsas S., Tsaplaris P., Pantelidis P., Oikonomou E., Marinos G., et al. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Med. Chem.* 2022;29:3790–3805. doi: 10.2174/0929867328666211026124033. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
45. Ikonomidis I., Michalakeas C.A., Parissis J., Paraskevaïdis I., Ntai K., Papadakis I., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Inflammatory markers in coronary artery disease. *Biofactors.* 2012;38:320–328. doi: 10.1002/biof.1024. (PubMed) (CrossRef).
46. Theofilis P., Oikonomou E., Vogiatzi G., Sagris M., Antonopoulos A.S., et al. The role of microRNA-126 in atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr. Med. Chem.* 2022 doi: 10.2174/0929867329666220830100530. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
47. Theofilis P., Vogiatzi G., Oikonomou E., Gazouli M., Siasos G., et al. The Effect of MicroRNA-126 Mimic Administration on Vascular Perfusion Recovery in an Animal Model of Hind Limb Ischemia. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:724465. doi: 10.3389/fmolb.2021.724465. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
48. Theofilis P., Oikonomou E., Vogiatzi G., Antonopoulos A.S., Siasos G., et al. The impact of proangiogenic microRNA modulation on blood flow recovery following hind limb ischemia. A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Vascul. Pharmacol.* 2021;141:106906. doi: 10.1016/j.vph.2021.106906. (PubMed).
49. Economou E.K., Oikonomou E., Siasos G., Papageorgiou N., Tsalamandris S., Mourouzis K., Papaioanou S., Tousoulis D. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2015;241:624–633. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037. (PubMed).
50. Zakyntinos G., Siasos G., Oikonomou E., Gazouli M., Mourouzis K., et al. Exploration analysis of microRNAs -146a, -19b, and -21 in patients with acute coronary syndrome. *Hellenic J. Cardiol.* 2021;62:260–263. doi: 10.1016/j.hjc.2020.08.002.



51. Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020;503:145–150. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013. (PMC free article) (PubMed).
52. Leta R., Carreras F., Alomar X., Monell J., Garcia-Picart J., Auge J.M., Salvador A., Pons-Llado G. Non-invasive coronary angiography with 16 multidetector-row spiral computed tomography: A comparative study with invasive coronary angiography. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004;57:217–224. doi: 10.1016/S0300-8932(04)77093-1.
53. Hausleiter J., Meyer T., Hadamitzky M., Zankl M., Gerein P., et al. Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: The Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (PACTUS) trial. *Eur. Heart J.* 2007;28:3034–3041. doi: 10.1093/eurheartj/ehm150. (PubMed)
54. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G., Gitter M., Sutherland J., 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;52:1724–1732. (PubMed)
55. Dewey M., Rief M., Martus P., Kendziora B., Feger S., et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2016;355:i5441. doi: 10.1136/bmj.i5441. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
56. Song Y.B., Arbab-Zadeh A., Matheson M.B., Ostovaneh M.R., Vavere A.L., et al. Contemporary Discrepancies of Stenosis Assessment by Computed Tomography and Invasive Coronary Angiography. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2019;12:e007720. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007720. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
57. Group D.T., Maurovich-Horvat P., Bossert M., Kofoed K.F., Rieckmann N., et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:1591–1602. doi: 10.1056/NEJMoa2200963. (PubMed)



58. Griffin W.F., Choi A.D., Riess J.S., Marques H., Chang H.J., et al. AI Evaluation of Stenosis on Coronary CT Angiography, Comparison With Quantitative Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve: A CREDENCE Trial Substudy. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022 doi: 10.1016/j.jcmg.2021.10.020. (PubMed)
59. Daghem M., Newby D.E. Detecting unstable plaques in humans using cardiac CT: Can it guide treatments? *Br. J. Pharmacol.* 2021;178:2204–2217. doi: 10.1111/bph.14896. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
60. Budoff M.J., Young R., Burke G., JeRFFey Carr J., Detrano R.C., Folsom A.R., Kronmal R., Lima J.A.C., Liu K.J., McClelland R.L., et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Eur. Heart J.* 2018;39:2401–2408. doi: 10.1093/eurheartj/ehy217. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
61. Sandesara P.B., Mehta A., O’Neal W.T., Kelli H.M., Sathiyakumar V., Martin S.S., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Sperling L.S. Clinical significance of zero coronary artery calcium in individuals with LDL cholesterol ≥ 190 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;292:224–229. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.014. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
62. Lehmann N., Erbel R., Mahabadi A.A., Rauwolf M., Mohlenkamp S., Moebus S., Kalsch H., Budde T., Schmermund A., Stang A., et al. Value of Progression of Coronary Artery Calcification for Risk Prediction of Coronary and Cardiovascular Events: Result of the HNR Study (Heinz Nixdorf Recall) *Circulation*. 2018;137:665–679. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef)
63. Blaha M.J., Whelton S.P., Al RiAGP M., Dardari Z., Shaw L.J., Al-Mallah M.H., Matsushita K., Rozanski A., Rumberger J.A., Berman D.S., et al. Comparing Risk Scores in the Prediction of Coronary and Cardiovascular Deaths: Coronary Artery Calcium Consortium. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2021;14:411–421. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.12.010. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

64. Patel K.K., Peri-Okonny P.A., Qarajeh R., Patel F.S., Sperry B.W., et al. Prognostic Relationship Between Coronary Artery Calcium Score, Perfusion Defects, and Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2022;15:e012599. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.012599. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
65. Pundziute G., Schuijf J.D., Jukema J.W., Decramer I., Sarno G., et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: Non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur. Heart J*. 2008;29:2373–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehn356. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
66. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H., Tsujioka H., Kataiwa H., Komukai K., Tanimoto T., Takemoto K., Takarada S., Kubo T., et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2009;2:1412–1419. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.09.012. (PubMed)
67. Ito T., Terashima M., Kaneda H., Nasu K., Matsuo H., et al. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. *Am. J. Cardiol*. 2011;107:1270–1277. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.036. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
68. Ito T., Nasu K., Terashima M., Ehara M., Kinoshita Y., et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: Insight from optical coherence tomography analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012;13:408–415. doi: 10.1093/ehjci/jes022. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
69. Yuan M., Wu H., Li R., Yu L., Zhang J. Epicardial adipose tissue characteristics and CT high-risk plaque features: Correlation with coronary thin-cap fibroatheroma determined by intravascular ultrasound. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;36:2281–2289. doi: 10.1007/s10554-020-01917-2. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



70. Motoyama S., Kondo T., Sarai M., Sugiura A., Harigaya H., et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:319–326. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.044. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
71. Antonopoulos A.S., Sanna F., Sabharwal N., Thomas S., Oikonomou E.K., et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:eaa12658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
72. Oikonomou E.K., Marwan M., Desai M.Y., Mancio J., Alashi A., et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): A post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392:929–939. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
73. Oikonomou E.K., Desai M.Y., Marwan M., Kotanidis C.P., Antonopoulos A.S., Schottlander D., Channon K.M., Neubauer S., Achenbach S., Antoniadis C. Perivascular Fat Attenuation Index Stratifies Cardiac Risk Associated With High-Risk Plaques in the CRISP-CT Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:755–757. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.078. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
74. Dai X., Yu L., Lu Z., Shen C., Tao X., Zhang J. Serial change of perivascular fat attenuation index after statin treatment: Insights from a coronary CT angiography follow-up study. *Int. J. Cardiol.* 2020;319:144–149. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.008. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
75. Kitagawa K., Nakamura S., Ota H., Ogawa R., Shizuka T., Kubo T., Yi Y., Ito T., Nagasawa N., Omori T., et al. Diagnostic Performance of Dynamic Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78:1937–1949. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.067. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
76. de Kneegt M.C., Rossi A., TEPersen S.E., Wragg A., Khurram R., et al. Stress myocardial perfusion with qualitative magnetic resonance and quantitative dynamic computed tomography: Comparison of diagnostic performance and incremental value over coronary computed tomography angiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging.* 2020;22:1452–1462. doi: 10.1093/ehjci/jeaa270. (PubMed) (CrossRef)



77. Nous F.M.A., Geisler T., Kruk M.B.P., Alkadhi H., Kitagawa K., et al. Dynamic Myocardial Perfusion CT for the Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15:75–87. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.07.021. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
78. Yu L., Lu Z., Dai X., Shen C., Zhang L., Zhang J. Prognostic value of CT-derived myocardial blood flow, CT fractional flow reserve and high-risk plaque features for predicting major adverse cardiac events. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021;11:956–966. doi: 10.21037/cdt-21-219. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
79. Yu M., Shen C., Dai X., Lu Z., Wang Y., Lu B., Zhang J. Clinical Outcomes of Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Combined With Coronary Computed Tomography Angiography Versus Coronary Computed Tomography Angiography-Guided Strategy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2020;13:e009775. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009775. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
80. Yongguang G., Yibing S., Ping X., Jinyao Z., Yufei F., Yayong H., Yuanshun X., Gutao L. Diagnostic efficacy of ATC and CT-RFF based on risk factors for myocardial ischemia. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022;17:39. doi: 10.1186/s13019-022-01787-w. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
81. Chua A., Ihdahid A.R., Linde J.J., Sorgaard M., Cameron J.D., et al. Diagnostic Performance of CT-Derived Fractional Flow Reserve in Australian Patients Referred for Invasive Coronary Angiography. *Heart Lung Circ.* 2022;31:1102–1109. doi: 10.1016/j.hlc.2022.03.008. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
82. Lanfear A.T., Meidan T.G., Aldrich A.I., Brant N., Squiers J.J., Shih E., Bhattal G., Banwait J.K., McCracken J., Kindsvater S., et al. Real-world validation of fractional flow reserve computed tomography in patients with stable angina: Results from the prospective AFFECTS trial. *Clin. Imaging.* 2022;91:32–36. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.08.009. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
83. Mickley H., Veien K.T., Gerke O., Lambrechtsen J., Rohold A., Steffensen F.H., Husic M., Akkan D., Busk M., Jessen L.B., et al. Diagnostic and Clinical Value of RFFCT in Stable Chest Pain



- Patients With Extensive Coronary Calcification: The FACC Study. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15:1046–1058. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.12.010. (PubMed)
84. Zhao N., Gao Y., Xu B., Yang W., Song L., et al. Effect of Coronary Calcification Severity on Measurements and Diagnostic Performance of CT-RFF With Computational Fluid Dynamics: Results from CT-RFF CHINA Trial. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:810625. doi: 10.3389/fcvm.2021.810625. (PMC free article) (PubMed)
85. Norgaard B.L., Gaur S., IAGPrbairn T.A., Douglas P.S., Jensen J.M., et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiographic derived fractional flow reserve: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2022;108:194–202. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319773. (PMC free article) (PubMed)
86. Tang C.X., Qiao H.Y., Zhang X.L., Di Jiang M., Schoepf U.J., et al. Functional EAC-RADS using RFFCT on therapeutic management and prognosis in patients with coronary artery disease. *Eur. Radiol.* 2022;32:5210–5221. doi: 10.1007/s00330-022-08618-5. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
87. Qiao H.Y., Tang C.X., Schoepf U.J., Bayer R.R., 2nd, Tesche C., et al. One-year outcomes of ATC alone versus machine learning-based RFFCT for coronary artery disease: A single-center, prospective study. *Eur. Radiol.* 2022;32:5179–5188. doi: 10.1007/s00330-022-08604-x. (PubMed)
88. Gohmann R.F., Pawelka K., Seitz P., Majunke N., Heiser L., et al. Combined ATC and TAVR Planning for Ruling Out Significant EAC: Added Value of ML-Based CT-RFF. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15:476–486. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.09.013. (PubMed)
89. Peper J., Becker L.M., van den Berg H., Bor W.L., Brouwer J., et al. Diagnostic Performance of ATC and CT-RFF for the Detection of EAC in TAVR Work-Up. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2022;15:1140–1149. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.025. (PubMed)
90. Brandt V., Schoepf U.J., Aquino G.J., Bekeredjian R., Varga-Szemes A., et al. Impact of machine-learning-based coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve on decision-making in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur. Radiol.* 2022;32:6008–6016. doi: 10.1007/s00330-022-08758-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



91. Sonck J., Nagumo S., Norgaard B.L., Otake H., Ko B., et al. Clinical Validation of a Virtual Planner for Coronary Interventions Based on Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15:1242–1255. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.003. (PubMed)
92. Ridgway J.P. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part I. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010;12:71. doi: 10.1186/1532-429X-12-71. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
93. Rahman S., Wesarg S. Combining Short-Axis and Long-Axis Cardiac MR Images by Applying a Super-Resolution Reconstruction Algorithm. Volume 7623 SPIE; Bellingham, WA, USA: 2010. Spie Medical Imaging. (Google Scholar)
94. Vijayan S., Barmby D.S., Pearson I.R., Davies A.G., Wheatcroft S.B., Sivananthan M. Assessing Coronary Blood Flow Physiology in the Cardiac Catheterisation Laboratory. *Curr. Cardiol. Rev.* 2017;13:232–243. doi: 10.2174/1573403X13666170525102618. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

