

Valor pronóstico del volumen global de placa valorado mediante reconstrucción 3D del árbol coronario en pacientes sin enfermedad coronaria significativa. Un estudio multicéntrico



Carlos Cortés^{a,b,*}, Julio Ruiz-Ruiz^a, Fernando Rivero^c, Ramón López-Palop^d, Octavio Jiménez^e, Alfonso Freites^f, Luis R. Gonçalves-Ramírez^g, María Rosario Ortas Nadal^h, Sara Blasco^a, Mario García-Gómez^a, Clara Fernández^a, Luca Scorpiglione^a, J. Alberto San Román Calvar^{a,b} e Ignacio J. Amat-Santos^{a,b}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^e Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^g Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

RESUMEN

Introducción y objetivos: La fisiología coronaria es fundamental para guiar la revascularización en los pacientes con enfermedad coronaria estable. Sin embargo, algunos pacientes sin enfermedad coronaria significativa en la angiografía presentarán eventos cardiovasculares posteriormente. Este estudio pretende determinar el valor pronóstico del volumen global de placa (VGP) en pacientes con enfermedad coronaria estable sin lesiones funcionalmente significativas durante 5 años de seguimiento.

Métodos: Se realizó un estudio observacional multicéntrico de cohortes retrospectivo con seguimiento a 5 años, que incluyó 277 pacientes sin enfermedad coronaria significativa intervenidos mediante coronariografía en 2015 por sospecha de enfermedad coronaria estable. Se evaluaron los 3 territorios coronarios mediante el cociente de flujo cuantitativo, calculando el VGP como la diferencia entre el volumen luminal y el volumen teórico de referencia del vaso.

Resultados: El VGP medio fue de 170,5 mm³. Durante el seguimiento, 116 pacientes (42,7%) presentaron eventos cardiovasculares mayores (MACE), que incluyeron muerte de causa cardiaca (11%), infarto de miocardio (2,6%) y hospitalizaciones no programadas (38,1%). Los pacientes con MACE tenían un VGP significativamente mayor (231,6 frente a 111,8 mm³, p < 0,001). El punto de corte óptimo del VGP para predecir eventos fue de 44 mm³. En el análisis multivariado, que consideró volumen de placa, diabetes, hipertensión, edad, dislipemia y tabaquismo, la edad y un VGP > 44 mm³ fueron predictores independientes de MACE.

Conclusiones: El VGP calculado mediante reconstrucción tridimensional del árbol coronario es un predictor independiente de eventos en pacientes con enfermedad coronaria estable sin lesiones significativas. Un VGP > 44 mm³ es el punto de corte óptimo para predecir eventos.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Ateroesclerosis coronaria. Angiografía coronaria. Volumen global de placa. Fisiología coronaria. Cociente de flujo cuantitativo.

Prognostic value of global plaque volume calculated from the 3D reconstruction of the coronary tree in patients without significant coronary artery disease. A multicenter study

ABSTRACT

Introduction and objectives: The use of coronary physiology is essential to guide revascularization in patients with stable coronary artery disease. However, some patients without significant angiographic coronary artery disease will experience cardiovascular events at the follow-up. This study aims to determine the prognostic value of the global plaque volume (GPV) in patients with stable coronary artery disease without functionally significant lesions at a 5-year follow-up.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.cortes.villar@gmail.com (C. Cortés).

X @Carlos_Cortes_V @ignamatsant @Julioruizru

Recibido el 11 de octubre de 2024. Aceptado el 20 de diciembre de 2024. Online el 29 de enero de 2025.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Methods: We conducted a multicenter, observational, and retrospective cohort study with a 5-year follow-up. A total of 277 patients without significant coronary artery disease treated with coronary angiography in 2015 due to suspected stable coronary artery disease were included in the study. The 3 coronary territories were assessed using quantitative flow ratio, calculating the GPV by determining the difference between the luminal volume and the vessel theoretical reference volume.

Results: The mean GPV was 170.5 mm³. A total of 116 patients (42.7%) experienced major adverse cardiovascular events (MACE) at the follow-up, including cardiac death (11%), myocardial infarction (2.6%), and unexpected hospital admissions (38.1%). Patients with MACE had a significantly higher GPV [231.6 mm³ vs 111.8 mm³; $P < .001$]. The optimal GPV cut-off point for predicting events was 44 mm³. Furthermore, in the multivariate analysis conducted, plaque volume, diabetes, hypertension, age, dyslipidemia, smoking, age, and GPV > 44 mm³ turned out to be independent predictors of MACE.

Conclusions: GPV, calculated from the three-dimensional reconstruction of the coronary tree, is an independent predictor of events in patients with stable coronary artery disease without significant lesions. A GPV > 44 mm³ is an optimal cut-off point for predicting events.

Keywords: Coronary artery disease. Coronary atherosclerosis. Coronary angiography. Global plaque volume. Coronary physiology. Quantitative flow ratio.

Abreviaturas

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores. **QFR:** cociente de flujo cuantitativo. **ROC:** curva de características operativas del receptor. **VGP:** volumen global de placa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en todo el mundo¹. A pesar de la seguridad de diferir el tratamiento invasivo en pacientes con enfermedad coronaria estable sin lesiones funcionalmente significativas², un porcentaje de ellos presenta eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo³. Se ha visto que los eventos cardiovasculares no solo dependen del grado de obstrucción coronaria valorado por fisiología intracoronaria^{4,5}, sino también de la carga global de ateroesclerosis y la vulnerabilidad de esta valoradas con técnicas de imagen intracoronarias⁶⁻⁸.

La nueva era de la fisiología coronaria se basa en predecir el valor de la reserva fraccional de flujo reconstruyendo el árbol coronario mediante la angiografía y la aplicación de la dinámica computacional de fluidos^{9,10}. De los métodos disponibles para ello, el más validado es el cálculo del cociente de flujo cuantitativo (QFR).

El QFR, que predice el valor de la reserva fraccional de flujo^{10,11}, ha demostrado ser una mejor herramienta para guiar la necesidad de revascularización de una lesión que la angiografía aislada¹² y tener un valor pronóstico a largo plazo¹³. Además, aporta información cuantitativa del análisis tridimensional del árbol coronario, como son el diámetro y el área mínimos, los diámetros de referencia, el volumen luminal y el volumen de placa aterosclerótica en el vaso estudiado. No obstante, el valor pronóstico de este análisis cuantitativo no ha sido suficientemente estudiado.

El objetivo principal de este estudio fue determinar el valor pronóstico del volumen global de placa (VGP) en pacientes con enfermedad coronaria estable sin lesiones funcionalmente significativas durante un seguimiento de 5 años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes procedentes de 6 hospitales terciarios.

Población de estudio

Se incluyeron pacientes a los que se realizó una coronariografía entre enero y diciembre de 2015 por sospecha de enfermedad coronaria estable. En cada uno de los centros participantes se llevó a cabo una inclusión retrospectiva de todos los pacientes con angiografía coronaria por sospecha de enfermedad coronaria estable y que no presentaban criterios de exclusión. Se excluyeron aquellos con oclusiones crónicas totales, cirugía de bypass aortocoronario previa o calidad de la angiografía inadecuada para realizar el análisis angiográfico. Se excluyeron los pacientes que en el análisis angiográfico presentaron un estudio funcional con QFR positivo ($< 0,80$) en alguno de los territorios coronarios. Se hizo un seguimiento retrospectivo a cargo del investigador principal de cada centro durante los siguientes 5 años tras el procedimiento índice. Las características basales y del procedimiento las recogieron los investigadores locales, así como los eventos en el seguimiento. El estudio cumplió con los principios de buena práctica clínica y con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de referencia (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) y las juntas de revisión institucionales, incluyendo la obtención del consentimiento informado de los participantes o, en su defecto, el permiso para realizar el estudio mediante análisis retrospectivo de los datos bajo supervisión del comité ético.

Análisis angiográfico

Se realizó un análisis angiográfico ciego de las coronariografías diagnósticas de los pacientes por analistas entrenados en una unidad de imagen centralizada (Icicorelab, Valladolid), utilizando un software específico (QAngio XA 3D QFR, Medis Medical Imaging System, Países Bajos). Se llevó a cabo una reconstrucción tridimensional de los 3 principales vasos coronarios utilizando 2 proyecciones con más de 25° de separación. Para la arteria coronaria derecha y la arteria circunfleja izquierda, el marcador proximal se colocó manualmente en el origen del vaso, mientras que para la arteria descendente anterior izquierda se colocó en el origen del tronco

coronario izquierdo. El marcador distal se situó al final de la arteria coronaria. El volumen de placa fue estimado calculando la diferencia entre el volumen teórico de referencia del vaso en ausencia de enfermedad aterosclerótica y el volumen del vaso estimado en la angiografía con el software QFR mediante un análisis cuantitativo. Se obtuvieron los diámetros de referencia cada vaso, y el diámetro y el área mínimos. Teniendo en cuenta el flujo de contraste a través del árbol coronario, se computó el cálculo del QFR de acuerdo con los estándares FAVOR II para la significación fisiológica de lesiones coronarias. Se excluyeron los pacientes con enfermedad funcionalmente significativa ($QFR < 0,80$).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como total y porcentaje, mientras que las continuas se presentan como media y desviación estándar. Se estimó el VGP mediante la suma del volumen de placa de los 3 territorios冠状动脉.

El evento principal definido (eventos adversos cardiovasculares mayores [MACE]) fue un combinado de muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio o ingreso no programado por cualquier causa.

Se definió un punto de corte óptimo de VGP como predictor de MACE mediante la curva de características operativas del receptor (ROC) como el valor con el índice de Youden máximo. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariados para calcular la *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95% como predictores independientes para MACE. Las variables con $p < 0,20$ en el análisis univariado se introdujeron en el modelo multivariado como covariables.

La supervivencia libre de eventos se comparó mediante análisis de Kaplan-Meier y Mantel-Haenszel. Todos los valores de probabilidad fueron de 2 lados y se consideró $p < 0,05$ como indicativo de significación estadística. El análisis estadístico se realizó con Stata (16.1, StataCorp, College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

Análisis descriptivo de la población

Se valoraron 803 pacientes para su inclusión en el registro, de los cuales fueron excluidos 122 (15,2%) por mostrar oclusiones crónicas en alguno de los territorios coronarios, 17 (2,12%) por tener antecedentes de revascularización miocárdica quirúrgica y 159 (19,2%) por presentar algún territorio coronario en el que no se pudo realizar un adecuado análisis angiográfico. De los pacientes restantes, 228 (45,1%) tenían enfermedad coronaria significativa ($QFR < 0,80$) en algún territorio coronario, por lo que finalmente fueron incluidos 277 pacientes. El *flow chart* de los pacientes está reflejado en la figura 1.

La edad media de la población fue de 65,8 años, siendo la mayoría varones (66,1%) y pacientes con hipertensión (74,4%). En la tabla 1 se recogen las características basales de la población. La mediana de seguimiento fue de 69 meses y durante ese tiempo se perdieron 5 pacientes.

Análisis angiográfico

La media del volumen de placa en la población fue de $170,5 \text{ mm}^3$ ($\pm 16,5$) y el QFR medio fue de 0,95. En la tabla 2 se recogen las medias globales del análisis angiográfico según el territorio

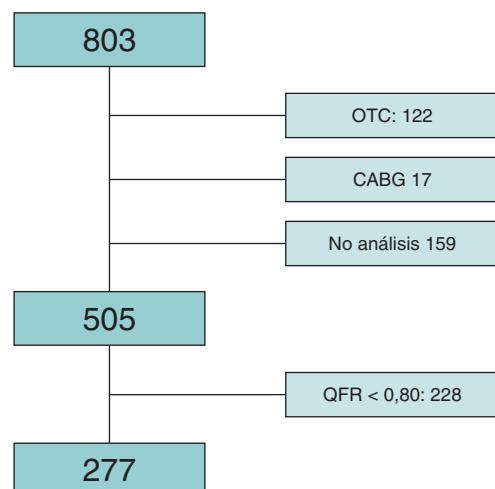


Figura 1. Flow chart del proceso de selección de los pacientes incluidos en el estudio. CABG: cirugía de revascularización coronaria; QFR: cociente de flujo cuantitativo; OTC: oclusión coronaria crónica.

Tabla 1. Características basales de la población incluida

Variable	n/media	Proporción/DE
Sexo, mujer	94	33,9
Hipertensión arterial	206	74,3
Diabetes mellitus	106	38,2
Dislipemia	188	67,9
Tabaquismo	121	43,7
Enfermedad renal crónica	21	7,6
Arteriopatía periférica	14	5,1
Cardiopatía isquémica previa	105	37,9
Edad	65,8	12,2
Peso (kg)	78,0	15,0
Talla (cm)	156,2	36,8
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	57,4	9,3

DE: desviación estándar.

coronario analizado. El volumen de placa se analizó de forma independiente para cada territorio coronario, siendo significativamente mayor en la coronaria derecha (243 mm^3) que en la descendente anterior ($161,4 \text{ mm}^3$) y la circunfleja ($172,9 \text{ mm}^3$). Los datos referentes a este análisis por territorios coronarios se encuentran en la tabla 1 del material adicional y la figura 1 del material adicional.

Valor pronóstico del volumen global de placa

El evento principal (MACE) se presentó en 116 pacientes, lo que corresponde al 42,7% de la cohorte en seguimiento. De este 42,7% de los pacientes, el 11% fallecieron, el 2,6% sufrieron infarto agudo de miocardio y el 38,1% requirieron hospitalización no programada. Se demostró un mayor VGP en los pacientes que desarrollaron MACE ($231,6$ frente a $111,8 \text{ mm}^3$, $p < 0,001$), así como en los que presentaron mayor mortalidad ($255,2$ frente a $154,3 \text{ mm}^3$, $p = 0,04$).

Tabla 2. Características del análisis angiográfico realizado en los 3 territorios coronarios mediante cociente de flujo cuantitativo

Variable	Media	DE	IC95%
QFR	0,95	0,37	0,95-0,96
Longitud	76,99	13,21	75,22-78,77
Diámetro proximal	3,18	0,47	3,11-3,24
Diámetro distal	1,99	0,34	1,95-2,04
Diámetro de referencia	2,69	0,42	2,58-2,70
Diámetro luminal mínimo	1,76	0,34	1,72-1,81
Diámetro estenosis (%)	33,81	6,44	32,95-34,68
Área estenosis (%)	38,72	9,59	37,43-40,01
Área luminal mínima	3,53	1,30	3,35-3,70
Volumen de lumen	295,5	242,25	262,83-328,12
Volumen de placa	170,54	240,24	138,17-202,91

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%; QFR: cociente de flujo cuantitativo.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de los determinantes del evento principal

Determinantes del evento principal	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Sexo, mujer	1,09	0,66-1,81		
Edad*	1,03	1,01-1,10	1,03	1,00-1,07
Hipertensión arterial*	2,26	1,26-4,07	1,70	0,82-3,53
Diabetes mellitus	1,18	0,72-1,93		
Dislipemia	1,04	0,62-1,73		
Tabaquismo	1,01	0,72-1,42		
Enfermedad renal crónica	1,00	0,41-2,46		
Arteriopatía periférica	1,37	0,47-4,01		
Cardiopatía isquémica previa*	1,52	0,93-2,50	1,46	0,80-2,68
FEVI	0,98	0,96-1,01		
VGP (> 44 mm ³)*	1,93	1,17-3,18	2,80	1,51-5,21
Diámetro de referencia del vaso*	2,20	1,12-4,35	1,62	0,75-3,50

* Los valores con p < 0,10 se incluyeron en el análisis multivariado.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; VGP: volumen global de placa.

o ingresaron de manera no programada (235,0 frente a 125,4 mm³, p < 0,001), sin haber diferencias significativas en los pacientes que presentaron infarto agudo de miocardio (235,1 frente a 169,3 mm³, p = 0,51).

El mejor punto de corte del VGP para predecir eventos se estableció en 44 mm³ según el análisis mediante la curva ROC (sensibilidad del 64% y especificidad del 65,8%, LR+ 1,9, LR- 0,6).

En la **tabla 3** se recoge el estudio de los principales determinantes del evento principal. Se incluyeron en el análisis multivariado aquellas

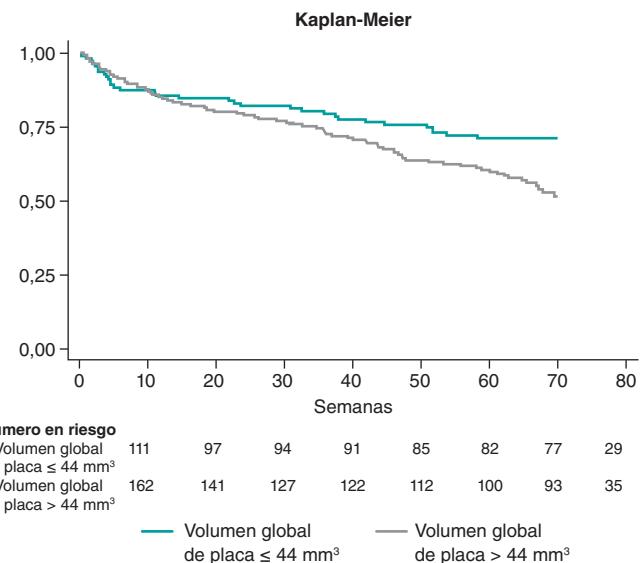


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de eventos de los pacientes según el volumen global de placa.

variables que obtuvieron un nivel de significación p < 0,10. En el modelo, la edad y el VGP fueron los predictores independientes. Presentar un valor de VGP > 44 mm³ supuso un incremento de 2,8 veces del riesgo de presentar eventos en el seguimiento (**figura 2**).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este trabajo es que la cuantificación del VGP se mostró como un factor pronóstico independiente en los pacientes que no presentan enfermedad coronaria funcionalmente significativa, mostrando que aquellos con un mayor VGP tenían más eventos en el seguimiento. El VGP para predecir eventos se estableció en 44 mm³. Este trabajo hace hincapié en la importancia de caracterizar anatómicamente las arterias coronarias que no presentan lesiones significativas.

A pesar de no tener obstrucciones coronarias significativas, hay pacientes que siguen presentando eventos en el seguimiento¹⁴. En los pacientes con estudio funcional con QFR negativo se encuentra una tasa de eventos (muerte de causa cardiaca, infarto agudo de miocardio relacionado con el vaso objetivo) del 11,6 % a los 5 años³; cifras similares a las encontradas en nuestro trabajo, en el que la tasa de mortalidad es del 11% y la de infarto agudo de miocardio del 2,6%. Determinar la diferencia entre el diámetro real del vaso y el diámetro estimado mediante reconstrucción tridimensional a partir de la angiografía por QFR ya se ha aplicado en otros estudios¹⁵, derivada de la estimación realizada por tomografía computarizada coronaria^{16,17}, la cual ha demostrado la diferencia pronóstica del volumen de placa entre arterias coronarias normales frente a no obstructivas. Estas diferencias también se han demostrado mediante técnicas invasivas, como la ecocardiografía intravascular¹⁸. Aunque el porcentaje de estenosis luminal valorado por angiografía presenta pobre concordancia con la presencia de isquemia miocárdica¹⁹, un mayor grado de estenosis coronaria (estenosis por diámetro > 50%) se relaciona con una mayor tasa de eventos a 2 años de seguimiento en los pacientes sin lesiones coronarias funcionalmente significativas²⁰. En este trabajo se da un paso más en la caracterización mínimamente invasiva de la carga aterosclerótica con el uso de tecnología de reconstrucción tridimensional del árbol coronario, de fácil implementación, como un factor pronóstico independiente en los pacientes sin lesiones coronarias funcionalmente

significativas. Este estudio se alinea con otros recientes en los que la carga subclínica de ateromatosis (medida mediante ecografía vascular para cuantificar la carga de placa carotídea y mediante tomografía computarizada para el calcio en las arterias coronarias) en individuos asintomáticos se asoció de manera independiente con la mortalidad por todas las causas²¹.

De acuerdo con estos hallazgos, la medición del VGP permite detectar aquellos pacientes que, a pesar de no presentar lesiones coronarias significativas, se encuentran en riesgo de desarrollar eventos en los siguientes 5 años, lo que permite intensificar el tratamiento y el control de los factores de riesgo cardiovascular. No obstante, este estudio presenta ciertas limitaciones, como su diseño retrospectivo para la inclusión y el reclutamiento de los pacientes, el uso de métodos indirectos para estimar el volumen de placa, como el QFR, y la incapacidad de este método para describir las características y la posible vulnerabilidad de las placas lipídicas. Cabe destacar, además, que el volumen de placa estimado en cada arteria coronaria no se ha correlacionado específicamente con eventos en dicho territorio, sino con eventos adversos cardiovasculares en general. Por tanto, son necesarios más estudios en la misma línea para confirmar o refutar esta hipótesis.

CONCLUSIONES

El volumen de placa calculado mediante la reconstrucción tridimensional del árbol coronario se presenta como un predictor independiente de eventos en pacientes con sospecha de enfermedad cardíaca isquémica estable sin enfermedad coronaria significativa. El punto de corte óptimo del VGP para la predicción de eventos se establece en 44 mm³.

FINANCIACIÓN

C. Cortés recibió financiación a través de contrato Río Hortega CM22/00168 y Miguel Servet CP24/00128 del Instituto de Salud Carlos III.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó conforme a las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki para investigaciones clínicas y contó con la aprobación del comité de ética de referencia (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), así como con el respaldo de los comités de ética de los demás centros participantes. Además, se consideraron posibles sesgos relacionados con el sexo y el género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado inteligencia artificial para la redacción de este texto.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

C. Cortés y J. Ruiz-Ruiz fueron responsables del diseño del estudio, el análisis de los datos, la redacción del manuscrito y la revisión crítica del artículo. C. Fernández y M. García participaron en la recolección de los datos y el análisis de los resultados. F. Rivero y R. López-Palop asistieron en la recolección de los datos. S. Blasco y A. Freites contribuyeron con el análisis estadístico. L. Scorpiglione y M. Rosario Ortas Nadal colaboraron en la interpretación de los datos. O. Jiménez participó en la preparación del manuscrito y la revisión inicial. J.A. San Román Calvar e I.J. Amat-Santos realizaron la revisión final y aprobaron la versión para publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan conflictos de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El volumen de placa coronaria global ya ha sido determinado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nuevos eventos coronarios en el seguimiento de pacientes que no mostraban lesiones coronarias significativas, pero en los que sí se había detectado un mayor volumen de placa mediante tomografía computarizada coronaria y técnicas como la ecocardiografía intravascular.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este artículo es el primer estudio que utiliza únicamente la propia angiografía del paciente y técnicas de fisiología coronaria mínimamente invasivas, como el cociente de flujo cuantitativo, para determinar el volumen de placa y su relación con eventos cardiovasculares mayores a 5 años en pacientes sin enfermedad coronaria significativa. Ello facilita la realización de esta técnica y aumentar las estrategias de prevención en los pacientes con mayor riesgo de eventos.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional de este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M24000498>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laslett LJ, Alagona PJ, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:S1-49.
2. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, 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.
3. Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, et al. Five-Year Outcomes After Fractional Flow Reserve-Based Deferral of Revascularization in Chronic Coronary Syndrome: Final Results From the J-CONFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15:E011387.
4. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
5. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: Fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy. *Circulation.* 2018; 137:1475-1485.
6. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, et al. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2803-2813.
7. Shan P, Mintz GS, McPherson JA, et al. Usefulness of Coronary Atheroma Burden to Predict Cardiovascular Events in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes (from the PROSPECT Study). *Am J Cardiol.* 2015;116: 1672-1677.
8. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J.* 2020;41:383-391.
9. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary

- Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2024-2035.
10. Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009603.
 11. Cortés C, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, et al. Quantitative flow ratio – Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97: 807-814.
 12. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021;398:2149-2159.
 13. Cortés C, Fernández-Corredoira PM, Liu L, et al. Long-term prognostic value of quantitative-flow-ratio-concordant revascularization in stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2023;389:131176.
 14. Wang TKM, Oh THT, Samaranayake CB, et al. The utility of a "non-significant" coronary angiogram. *Int J Clin Pract.* 2015;69:1465-1472.
 15. Kolozsvári R, Tar B, Lugosi P, et al. Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2012;160:140-144.
 16. Huang FY, Huang BT, Lv WY, et al. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3117.
 17. Khajouei AS, Adibi A, Maghsodi Z, Nejati M, Behjati M. Prognostic value of normal and non-obstructive coronary artery disease based on CT angiography findings. A 12 month follow up study. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019;11:318-321.
 18. Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2413-2424.
 19. Tebaldi M, Biscaglia S, Fineschi M, et al. Evolving Routine Standards in Invasive Hemodynamic Assessment of Coronary Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1482-1491.
 20. Ciccarelli G, Barbat E, Toth GG, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: Fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy. *Circulation.* 2018;137:1475-1485.
 21. Fuster V, García-Álvarez A, Devesa A, et al. Influence of Subclinical Atherosclerosis Burden and Progression on Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84:1391-1403.