

TÍTULO: TECNOLOGÍA NO INVASIVA PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO CORONARIO

AUTORES: Alberto P. Muñuzuri^{a*}, José Ramón González Juanatey^b, Diego López Otero^b, Ana García Campos^b, Vicente Pérez Muñuzuri^a, Alberto Otero Cacho^a, Juan Manuel Cano Vila^a

^a Group of Nonlinear Physics. Fac. Físicas. Universidad de Santiago de Compostela

^b Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

* Autor correspondiente: alberto.perez.munuzuri@usc.es

0. RESUMEN

El objetivo de este proyecto es calcular el rendimiento diagnóstico y utilidad clínica de modelos numéricos de flujo de canales arteriales para estimar la reserva fraccional de flujo no invasiva mediante tomografía computarizada (FFR-CT) comparado con la determinación mediante coronariografía invasiva (FFR) que representa la técnica de elección (gold standard) clínica actual en la que se basan las indicaciones de revascularización coronaria. Una estrategia no invasiva basada en el cálculo de FFR-CT añade información funcional a los tradicionales datos anatómicos, sin necesidad de radiación, tiempo de exploración, medicación o contraste adicionales para permitir un manejo a medida de pacientes con cardiopatía isquémica. Esta estrategia no invasiva proporciona información detallada de la reserva fraccional de flujo (FFR) para todo el árbol coronario además de proporcionar información adicional como el stress de cizallamiento de la pared arterial (wall shear stress, WSS)

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA SOCIEDAD ACTUAL.

Según la Organización Mundial de la Salud (1):

- Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo. Se estima que 17.9 millones de personas fallecieron por esta causa en 2018, representando más del 30% de las muertes a nivel global. De esas muertes, 85% fueron causadas por infarto de corazón e ictus.
- 37% del total de muertes prematuras (edad inferior a 70 años) son causadas por enfermedades cardiovasculares.
- Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o aquellos con alto riesgo cardiovascular (debido a la presencia al menos un factor de riesgo como hipertensión, diabetes o hiperlipidemia) necesitan detección temprana y tratamiento.

En Europa (1):

- Las enfermedades cardiovasculares causan más de la mitad de todas las muertes en Europa.
- Las ECVs causa 46 veces el número de muertes y 11 veces la carga de enfermedad causada por el SIDA, la tuberculosis y la malaria combinados en Europa.
- El 80% de las enfermedades cardíacas prematuras y los accidentes cerebrovasculares se pueden prevenir

En España:

Las enfermedades cardiovasculares son la quinta causa de baja laboral, representando el 17% de las bajas por enfermedad en España. Están situadas por detrás de la lumbalgia, la depresión y los trastornos músculo-esqueléticos.

Además, el conjunto de enfermedades del sistema circulatorio representa el 8% sobre el total del gasto sanitario en España. La cardiopatía isquémica y el ictus isquémico suponen un coste sanitario superior a 2.500 millones de euros en España; la hospitalización y procedimientos relacionados suponen aproximadamente un 40%. También hay que tener en cuenta que la morbilidad y la mortalidad asociada a la cardiopatía isquémica e ictus isquémico suponen un coste estimado por pérdida de productividad de más de 1.300 millones de euros.

La cardiopatía isquémica es una ECV que afecta en Europa al 2,27% de la población (2), lo que supone más de un millón de personas afectadas en España y más de 61.000 en Galicia.

La cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria se produce cuando las arterias que suministran sangre al músculo del corazón se obstruyen, por acumulación de depósitos grasos (placas de ateroma) de manera parcial o completa, por lo que no le llega el flujo sanguíneo.

Según las guías de práctica clínica, la estenosis (lesiones obstructivas u oclusivas causadas por placa de ateroma) de las arterias coronarias ha de revascularizarse para reestablecer el flujo sanguíneo en los pacientes con cardiopatía isquémica en el contexto de determinados cuadros clínicos (síndrome coronario agudo y síndromes coronarios crónicos) y características de la anatomía coronaria y función cardíaca (3). La estenosis de la arteria coronaria se puede evaluar anatómica o funcionalmente. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (CTCA) y la angiografía coronaria invasiva (ICA) proporcionan información anatómica pero no proporcionan una evaluación funcional sobre el efecto de la estenosis en el suministro de oxígeno al miocardio. Esta información puede evaluarse mediante pruebas de esfuerzo funcionales no invasivas (imágenes de perfusión miocárdica por SPECT / PET, resonancia magnética cardíaca de perfusión o ecocardiografía de estrés) o durante ICA mediante la evaluación de la reserva de flujo fraccional coronario (FFR, considerado hoy en día como "gold standard"). En el contexto del síndrome coronario agudo de alto riesgo, se debe realizar una evaluación invasiva para proceder al tratamiento intervencionista lo antes posible con revascularización completa de las lesiones significativas, como se ha demostrado en investigaciones recientes (registro CARDIOCHUS-HUSJ (4)). Por otro lado, en el contexto de los síndromes coronarios crónicos (cardiopatía isquémica crónica), se aconseja una evaluación adicional antes de solicitar un procedimiento invasivo (5). La información funcional ha ido ganando importancia a medida que obtenemos evidencia sobre mejores resultados de revascularización cuando nos guiamos por pruebas funcionales y, en particular, FFR (6).

FFR-CT permite obtener una determinación y caracterización de las lesiones coronarias del paciente con cardiopatía isquémica crónica por métodos totalmente no invasivos. El método supone la reducción en el empleo de técnicas intervencionistas muy elevado (con su consiguiente ahorro en costes) y mejora de la calidad de vida del paciente, al mismo tiempo que proporciona un diagnóstico preciso y útil para el seguimiento del paciente con enfermedad coronaria. Además de poder identificar de forma no invasiva las estenosis coronarias con repercusión funcional susceptibles de ser revascularizadas, en los pacientes con síndrome coronario agudo permitiría conocer el significado funcional de las estenosis coronarias no culpables del cuadro agudo para guiar una revascularización mas completa.

El tamaño de la población con cardiopatía isquémica crónica, susceptible de beneficiarse de FFR-CT es del 1% de la población total en el área sanitaria, esto es, cerca de medio millón de personas por año en toda España.

El impacto de la tecnología de FFR-CT está documentada en la Guía de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Reino Unido (NICE) (7) bajo estudio clínico y económico, destacando:

- Reducción en más del 60% de procedimientos invasivos en patología coronaria
- Reducción del 26% en el coste por paciente diagnosticado
- Mejora en la calidad de vida del paciente

En el contexto actual, cuando la actividad sanitaria asistencial ha de reorganizarse debido a la pandemia de COVID-19, esta tecnología permitirá además menor presencia de estos pacientes en los centros sanitarios y hospitales. La dimensión de este ahorro no es meramente económica, pues la simplificación del procedimiento permite liberar otros recursos del hospital (camas, quirófanos) y reducir la estancia de los pacientes en los centros sanitarios y hospitales. Esto permite una mayor flexibilidad para hacer frente a situaciones excepcionales como la actual pandemia del COVID-19, en la que la actividad sanitaria asistencial ha de reorganizarse para reducir el riesgo de contagio. Con esta tecnología el impacto en los pacientes de estos cambios será menor, al ser más sencillo adaptarse a la nueva situación pues se requerirá menos presencia del paciente durante las pruebas diagnósticas.

1.2 DESARROLLO DEL FFR-CT

El modelado matemático del sistema circulatorio y sus procesos es un campo con una trayectoria de más de cien años. Algunos ejemplos tempranos son el principio de Fick para estimar el gasto cardíaco, formulado en 1885; o la formulación de la ley de Murray en 1926, que estima el radio de los vasos sanguíneos de las ramas vasculares. No fue sino hasta la década de 1930 que fue posible hacer una validación experimental de tales leyes teóricas derivadas de argumentos físicos y fisiológicos. Pero ha sido el desarrollo de la informática y la posibilidad de su implementación en la práctica diaria de la medicina lo que realmente ha llevado la representación matemática de los sistemas fisiológicos al siguiente nivel. La gran variedad de procesos fisiológicos que pueden modelarse y la mejora constante del rendimiento computacional hacen que este campo sea muy activo y con muchas posibilidades.

El FFR es uno de esos parámetros que puede ser derivado de un modelo matemático. La simplicidad de su formulación teórica, es una relación de presiones, hace que este parámetro sea ideal para ser calculado por métodos computacionales.

La investigación en torno a la medición computacional de FFR es un campo muy activo y competitivo en la actualidad. Aunque su desarrollo comenzó antes, no fue plenamente validado hasta el 2011 con la publicación del gran estudio multicéntrico DISCOVER-FLOW (8). Desde entonces, se han realizado más estudios multicéntricos como DeFACTO en 2013 (9), NXT en 2014 (10) o el registro AVANZADO reciente en 2018 (11), además de varios estudios de centros únicos más pequeños como VIRTU-1 en 2013 (12), Coenen et al. en 2015 (13), Yang et al. en 2017 (14) o Tang et al. (15) que se publicó hace menos de dos meses. Todos estos estudios, junto con varios otros, respaldan la capacidad de diagnóstico de FFR computacional en comparación con las medidas tradicionales de FFR.

Debido a la complejidad del problema (predecir los efectos de la hemodinámica en las arterias coronarias), han aparecido diferentes enfoques que podríamos dividir en tres paradigmas: modelos de orden reducido, simulación de mecánica de fluidos computacional (CFD) en 3D (modelos de orden completo) o modelos de aprendizaje automático (machine learning) (16). Aunque los modelos completos lideran la investigación actual (8-11), los otros dos tipos de métodos muestran resultados similares cuando nos centramos en la capacidad de

diagnóstico (17, 18) y algunas grandes empresas como Toshiba y Siemens están desarrollando soluciones basadas en estos métodos (11, 19).

Una vez que se ha confirmado la viabilidad de los tres paradigmas, la razón por la que ninguno de ellos se ha impuesto sobre los otros dos se debe a las diferentes fortalezas de cada método. Por un lado, los modelos de orden completo permiten una caracterización completa del flujo sanguíneo, lo que supone una representación más realista de los vasos coronarios y tienen el potencial de lograr un análisis más profundo al incluir el cálculo de otros parámetros de riesgo como la tensión de cizalla en la pared. Por otro lado, los modelos de orden reducido destacan debido a su simplicidad, lo que hace posible que los técnicos del hospital realicen los exámenes en cuestión de minutos con computadoras normales. Finalmente, los métodos de aprendizaje automático ofrecen evaluaciones más rápidas que los modelos basados en CFD, además de la posibilidad de utilizar bases de datos médicas para mejorar su rendimiento, aunque fallan en casos no estándar.

Además de las diferencias existentes entre los distintos paradigmas, hay otras partes del proceso que presentan diferentes alternativas con sus propias ventajas. Al generar modelos 3D del árbol coronario de pacientes, el método dominante en la actualidad es el uso de imágenes CTCA, pero aparecen nuevas alternativas basadas en la reconstrucción con ICA, a veces además de IVUS (20). Estas alternativas son invasivas porque se necesita un angiograma convencional. Sin embargo, no necesitan hiperemia inducida por fármacos y podrían implementarse modelos más complejos basados en imágenes de flujo sanguíneo real (21).

En los modelos matemáticos la complejidad de opciones es inmensa. Desde modelos basados en flujo de entrada promedio, diferentes consideraciones para la presión o latido cardíaco, paredes elásticas, modelos estacionarios o dinámicos (21).

Aunque este tipo de modelos ya han sido validados, la discrepancia numérica existente entre los valores físicos y computacionales de FFR muestra que esta técnica requiere mejoras adicionales. El desarrollo de tecnologías como la inteligencia artificial o las mejoras en las técnicas de imagen médica permitirán el refinamiento de los modelos existentes, con la posibilidad de incluir nuevos efectos como la influencia del flujo colateral.

Con toda esta información disponible, la opción más prometedora y en la que se centra nuestro proyecto es un modelo 3D de orden completo con simulaciones estacionarias y reconstrucción del modelo mediante imágenes CTCA. Un modelo matemático de orden completo con estas características es lo suficientemente complejo como para caracterizar el flujo sanguíneo en las arterias coronarias, lo que nos permite realizar estudios más profundos en los que el riesgo de isquemia podría evaluarse no sólo mediante el cálculo de FFR, sino también complementado con el estudio del WSS. Al mismo tiempo, las simulaciones estacionarias reducirían la cantidad de tiempo de cálculo necesario, haciendo que estas simulaciones de orden completo sean competitivas frente a las de orden reducido en cuanto a rendimiento de tiempo y recursos. Finalmente, el uso de imágenes CTCA para hacer los modelos 3D tiene la ventaja de no ser invasivo contra las opciones de AX, y es posible reconstruir todo el lecho coronario (con sus arterias principales). Este tipo de método ha demostrado su rendimiento en estudios pequeños (22), pero no hay ningún estudio más amplio que lo valide por completo. Esto abre la puerta para explorar más esta opción y continuar en la vanguardia del campo.

Se ha considerado una prueba no invasiva única que permite la evaluación de la anatomía y la función coronarias, con un alto valor predictivo, lo que permite una evaluación precisa de la estenosis anatómica intermedia, como prueba ideal para unidades de dolor torácico y evaluación de CAD crónica. Una estrategia que incluye CTCA, con un valor predictivo negativo tan alto como 99% (23), y un método de cálculo de FFR mejorado que utiliza el mismo conjunto de datos obtenido durante la adquisición de CTCA sin contraste adicional, radiación, medicación o tiempo de exploración y eso mejora la especificidad general estará cerca de

esta prueba ideal. Además, dicha estrategia CT-FFR reducirá la cantidad de pruebas no invasivas e invasivas solicitadas después de un primer enfoque en el contexto de la cardiopatía isquémica, lo que lleva a un manejo médico altamente personalizado.

2. MÉTODOS CLÍNICOS

El proceso de captación de los datos clínicos fue siempre consentido y su procesamiento posterior y comparación con los resultados de los modelos matemáticos se hizo de forma completamente anónima. Este proceso consta de dos tipos de información:

a) Tomografía computarizada (TAC), imagen médica de alta resolución, no invasiva.

La adquisición de la angiografía no invasiva de arterias coronarias se realizó utilizando un TAC volumétrico GE Revolution CT, con cobertura de 16 cm. Este equipo permite la adquisición de todo el corazón durante un único latido cardiaco, lo que implica un menor riesgo de artefactos de movimiento y permite la utilización de menor volumen de contraste. La adquisición se realizó previa optimización de la frecuencia cardiaca mediante el uso de betabloqueantes intravenosos cuando fue preciso, para obtener una frecuencia objetivo inferior a 65 latidos por minuto. El modo de adquisición fue axial con sincronización cardiaca prospectiva en todos los casos. Se optó por adquisición en fase diastólica en los pacientes con frecuencia cardiaca inferior a 65 latidos por minuto. En los pacientes que no alcanzaron la frecuencia objetivo se optó por adquisición en fase sistólica o sisto-diastólica. Se administró sistemáticamente a todos los pacientes sin contraindicación para la misma nitroglicerina sublingual, por su acción vasodilatadora coronaria. Las constantes del paciente en el momento de la adquisición de las imágenes (frecuencia cardiaca y presión arterial periférica) fueron registradas.

Las imágenes se obtuvieron tras la administración de contraste yodado intravenoso, en el momento en el que el bolo de contraste se encuentra en cavidades izquierdas. Las imágenes fueron reconstruidas por el equipo de TAC, seleccionando la fase en el que las arterias coronarias presentan menos artefactos por movimiento, y se generaron imágenes axiales de 0,4-0,6mm de grosor de corte y resolución espacial 0,26mm almacenables en formato DICOM. Estas imágenes pueden ser postprocesadas con softwares de análisis anatómico de las arterias coronarias mediante reconstrucciones multiplanares, reformateos curvos y volumétricos. Es posible la segmentación de la raíz aórtica y las arterias coronarias, en la que se tiene en cuenta las lesiones de la pared arterial que modifican la luz del vaso, obteniendo así un modelo 3D de las mismas que puede ser exportado y sobre el que pueden realizarse diversos procesos de postprocesado más avanzado.

b) Angiografía invasiva coronaria realizada mediante técnicas de cateterismo que permite la evaluación del parámetro FFR (Fractional Flow Reserve) empleado en la toma de decisiones médicas sobre la necesidad de revascularización del paciente.

Este procedimiento precisa la realización de una punción arterial (más frecuentemente de la arteria radial o femoral) mediante la técnica de Seldinger y bajo anestesia local. Posteriormente se sondan las arterias coronarias mediante la introducción de un catéter en su ostium guiada por escopia de rayos X y se inyecta contraste yodado directamente en las arterias coronarias. De este modo se obtiene un luminograma que permite la evaluación anatómica de las arterias coronarias obteniendo imágenes bidimensionales desde distintos ángulos. Una vez obtenida la información anatómica es posible evaluar funcionalmente las estenosis coronarias progresando una guía de presión a través de las mismas y registrando la gráfica de presión en ambos extremos de la lesión en condiciones de vasodilatación (se administra adenosina intravenosa a través de una vía venosa periférica). Estas medidas de presión permiten calcular la reserva

fraccional de flujo (FFR – por sus siglas en inglés), cuyo resultado predice la repercusión funcional de las lesiones y puede utilizarse como guía para indicar la revascularización coronaria.

3. MÉTODOS COMPUTACIONALES

3.1. CONSTRUCCIÓN DE LA GEOMETRÍA A PARTIR DE IMAGEN MÉDICA

El proceso de la construcción de la geometría objeto de estudio comprende una serie de pasos (*Figura 1*) que tienen como objetivo final conseguir una geometría que represente fielmente el segmento de árbol coronario que queremos analizar. Para ello, partiremos de dos archivos iniciales: geometría 3D e imagen médica. A partir de ellos y haciendo una serie de operaciones (suavizado, corte, etc.) se obtendrá un objeto final que será el que se utilice como base para la simulación numérica.

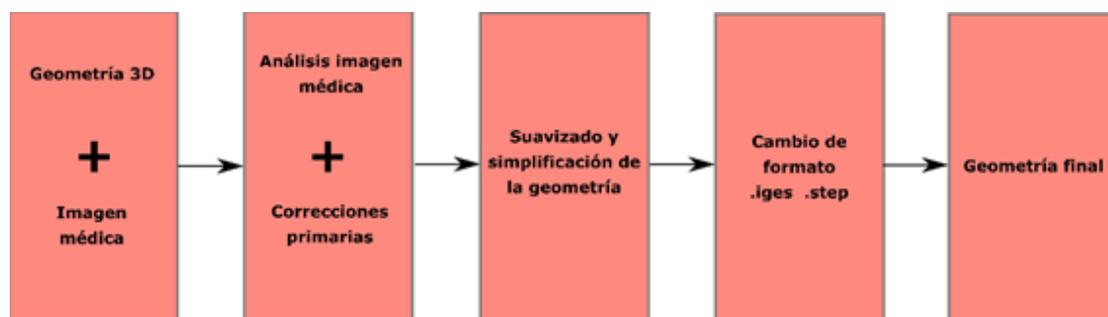


Figura 1. Esquema de las diferentes etapas en el proceso de extracción de la geometría.

En primer lugar, se revisa el modelo 3D procedente del hospital y se verifica (haciendo uso de la imagen médica) que contiene todos los vasos sanguíneos representativos de la geometría y que éstos se encuentran bien modelizados. En caso de encontrar artefactos que alteren los modelos, se aplican correcciones con el fin de obtener una representación lo más fidedigna posible del segmento coronario objeto de estudio. Una vez definidas las regiones de la imagen correspondiente a las coronarias y sus inmediaciones, se aíslan para eliminar el exterior de los vasos y las calcificaciones. Por último, se realiza una operación booleana de sustracción de los segmentos de placa respecto al segmento de coronarias de nuestro modelo con lo que queda definido el sólido que constituirá el dominio computacional.

3.2. SIMULACIÓN NUMÉRICA

Una vez obtenida la geometría objeto de estudio, comenzamos el proceso de simulación que se detalla en la siguiente figura (*Figura 2*) y que nos permitirá analizar las variables de interés médico.

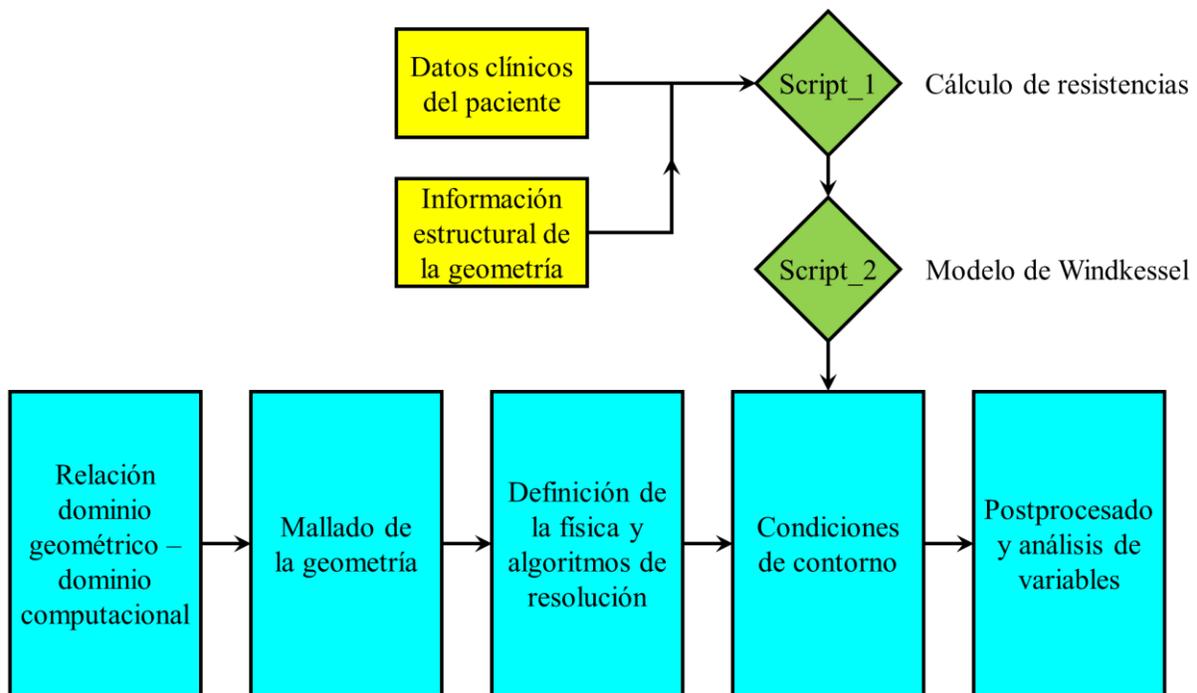


Figura 2. Esquema del proceso de simulación numérica.

3.3. DOMINIO COMPUTACIONAL Y MODELO NUMÉRICO

En primer lugar, deberemos relacionar la parte geométrica con la parte computacional o física del modelo. Una vez establecida esta relación, la simulación del flujo sanguíneo consiste en la resolución de las ecuaciones de fluidos para el caso de la sangre. Desde un punto de vista teórico, para un fluido Newtoniano incomprensible, de densidad constante, laminar y estacionario en ausencia de gravedad las ecuaciones que lo describen son (24):

Ecuación de continuidad: $\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = 0$

Ecuación de Navier-Stokes: $\rho (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} = -\vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v}$

Ecuación de conservación de energía: $\rho (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) u = \mu \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + k \Delta T$

donde \vec{v} es la velocidad del fluido, ρ su densidad, p la presión, μ la viscosidad dinámica, k la conductividad térmica y T la temperatura. A estas ecuaciones debemos añadirle además las ecuaciones de estado de p y T .

3.4 MALLADO DE LA GEOMETRÍA

Necesitamos realizar una discretización espacial del dominio para poder aplicar sobre ella la aproximación numérica de las ecuaciones que rigen el flujo que estamos analizando. Para poder realizar la discretización de las ecuaciones, se necesita haber realizado una discretización geométrica antes, lo que implica dividir el dominio fluido inicial en elementos de menor tamaño. El conjunto de estos elementos de menor tamaño se denomina malla. En este caso, se opta por la construcción de una malla no estructurada utilizando una combinación de cuadriláteros y poliedros 3D. Este tipo de mallas ofrecen gran flexibilidad en el tratamiento de

geometrías complejas y su tiempo de generación es menor que en el caso de las mallas estructuradas. Aunque este tipo de mallado se puede generar automáticamente haciendo uso del software CFD, es necesario fijar unos parámetros para poder obtener una malla de calidad. El objetivo es alcanzar un compromiso entre la precisión de los resultados obtenidos y el tiempo de computación empleado en la realización de los cálculos.

3.5. DEFINICIÓN DE LA FÍSICA Y ALGORITMOS DE RESOLUCIÓN

Se ha considerado la sangre como un fluido Newtoniano incomprensible con una densidad $\rho = 1.060 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ y una viscosidad $\mu = 4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (25). Asimismo, se considera régimen laminar y estacionario (no dependiente del tiempo).

Sobre las condiciones de contorno, dado que nuestro modelo sólo representa una parte de las coronarias que puede variar entre distintos pacientes, debemos imponer unas condiciones que tengan en cuenta el comportamiento esperable del flujo en el resto del sistema circulatorio. Para ello utilizamos información específica de la geometría de los pacientes para predecir mediante un modelo las condiciones del flujo en los puntos donde termina nuestra geometría. En concreto, para las condiciones de contorno tenemos:

- Entrada de la aorta: Se impone una condición de flujo másico de entrada calculado a partir de datos de presión del paciente. El valor de presión se mide con el paciente en estado de reposo por lo que para tener en cuenta la hiperemia (aumento de riego sanguíneo en una determinada zona) se establecen una serie de correcciones (estas correcciones solo son necesarias para el cálculo del FFR).
- Salida aorta: Se impone una condición de salida basada en un porcentaje determinado del flujo de entrada.
- Salidas de las ramificaciones coronarias: Se utiliza la condición de salida basada en el método de Windkessel de un parámetro (26). Para ello se utilizan dos scripts:
 - Script 1: empleado para calcular las resistencias necesarias para implementar el modelo de Windkessel. El método en el que nos basamos para realizar este cálculo aparece descrito en (27, 28)
 - Script 2: Modelo de Windkessel. Este modelo establece una analogía entre un sistema arterial y un circuito eléctrico (26)
- Pared: Se impone una condición de no-deslizamiento.

Para la resolución de ecuaciones, el software emplea el método de volúmenes finitos y parte de las distintas ecuaciones de conservación del momento lineal, energía y masa (ecuación de continuidad) en su forma integral.

$$\text{Ecuación de continuidad: } \frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho dV + \oint_A \rho \vec{v} d\vec{s} = \int_V S_u dV$$

$$\text{Conservación del momento: } \frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \vec{v} dV + \oint_A \rho \vec{v} \otimes \vec{v} d\vec{s} = - \oint_A p \mathbf{I} d\vec{s} + \oint_A \mathbf{T} d\vec{s} + \int_V \vec{f}_b dV + \int_V \vec{s}_u dV$$

donde \mathbf{I} es el tensor identidad, \mathbf{T} es el tensor de esfuerzo viscoso, \vec{f}_b las fuerzas por unidad de volumen y \vec{s}_u posibles fuentes de masa y momento, respectivamente. Hemos omitido aquí la expresión análoga a la conservación de energía, la cual es también implementada por el programa pero no reviste especial interés en nuestro desarrollo.

El algoritmo utilizado en las simulaciones es el *Segregated flow solver*, en el cual se resuelven las ecuaciones integrales de conservación de masa y momento de manera secuencial y relacionando ambas mediante un algoritmo de acople presión-velocidad. En este método se realiza una primera resolución de las ecuaciones

discretizadas de conservación de momento y masa de las que obtenemos unos valores \vec{v}^* y \dot{m}^* . La conservación del momento se resuelve utilizando un valor aproximado de presión p^* , por lo que estas soluciones iniciales no cumplen en principio la ecuación de continuidad. Para arreglar esto se utiliza una ecuación de corrección de presión derivada de la ecuación de continuidad, con la cual podemos corregir los valores de presión, flujo de masa y velocidades $p^* \rightarrow p$, $\dot{m}^* \rightarrow \dot{m}$ y $\vec{v}^* \rightarrow \vec{v}$ de forma que ya satisfagan las ecuaciones de conservación de fluidos. Respecto a la discretización, como se ha mencionado, consiste a grandes rasgos en transformar las ecuaciones integrales en ecuaciones algebraicas. Por ejemplo, para la ecuación de conservación del momento tendremos para cada celda de volumen V :

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \vec{v} V)_0 + \sum_f [\rho \vec{v} \otimes \vec{v} \vec{a}]_f = - \sum_f [p \mathbf{I} \cdot \vec{a}]_f + \sum_f \mathbf{T} \vec{a}$$

donde los sumatorios se extienden sobre el número de caras f de la celda y hemos eliminado los dos últimos términos de la ecuación de conservación del momento. La implementación de esta discretización no es única y es no trivial, pues ha de conseguirse que la solución numérica converja a la solución real y que los algoritmos sean numéricamente estables. En nuestro caso, esta convergencia se asegura estableciendo un valor máximo de 10^{-5} para los residuos obtenidos en la resolución de la ecuación de continuidad y en la de conservación de momentos. Estos residuos son en resumen un parámetro que cuantifica la diferencia en la solución obtenida en dos iteraciones consecutivas de la simulación.

3.6. ANÁLISIS DE VARIABLES

- **FFR (Fractional Flow Reserve o Reserva del Flujo Fraccionario)**

El FFR es un parámetro adimensional que permite el estudio funcional de la severidad de las lesiones estenóticas en las coronarias. La validez de la expresión se basa en que la resistencia microcirculatoria es constante. En el caso del FFR, esto se consigue mediante la inducción a la hiperemia mediante la administración de adenosina. Se calcula como un cociente entre la presión distal (posterior a la lesión) y proximal (anterior a la lesión, aunque en ocasiones se toma la presión en la aorta como referencia). Estudios clínicos han establecido un valor umbral a partir del cual se considera necesaria la intervención (implementación de un stent). Dicho valor umbral es de 0.80.

La expresión para su cálculo es $FFR = \frac{P_{distal}}{P_{proximal}}$

Los valores de la presión en ambas localizaciones son determinados mediante el modelo matemático expuesto en las secciones anteriores

- **Wall Shear Stress (WSS)**

La importancia del WSS radica en que diversos estudios han demostrado que bajos valores este parámetro están asociados a la formación de placas y el desarrollo de aterosclerosis [5, 6]. Para nuestro estudio evaluaremos simplemente la magnitud del WSS $\sigma \equiv |\vec{\sigma}|$, de forma que en adelante cuando hablemos de WSS nos estaremos refiriendo a su módulo.

Se designa como WSS o con la letra $\vec{\sigma}$ y se define como $\vec{\sigma} = - \frac{\mathbf{T} \cdot \vec{a}}{|\vec{a}|}$ donde \vec{a} representa el vector asociado a la superficie a y \mathbf{T} es de nuevo el tensor de esfuerzo viscoso. Si nuestra superficie son las paredes arteriales, el

significado del WSS es claro: representa la fuerza por unidad de área que ejerce la pared sobre el flujo en las direcciones tangentes a la pared. Tiene por lo tanto unidades de presión.

El tensor de esfuerzo \mathbf{T} para un fluido Newtoniano incomprensible viene dado por $\mathbf{T} = 2\mu\mathbf{D}$ con $\mathbf{D} = \frac{1}{2}(\vec{\nabla}\vec{v} + (\vec{\nabla}\vec{v})^T)$ donde \mathbf{D} es el tensor de ritmo de deformación. Vemos pues como el WSS es una propiedad inherente a los fluidos viscosos.

4. RESULTADOS

Las imágenes del TAC fueron recogidas directamente de la máquina tras el proceso de anonimización. En un primer paso, se procedió a manipular estas imágenes para conseguir suavizar las paredes y eliminar defectos introducidos por el software de adquisición. De esta forma conseguimos reconstruir la geometría de nuestro árbol coronario. En este proceso también se retirarán aquellas partes de los conductos arteriales ocupados por calcificaciones puesto que ese volumen no participa en la conducción de flujo sanguíneo y actúa como pared. De hecho, estas deposiciones pueden actuar como fuente de recirculaciones en el sistema aumentando el riesgo de depósito de materiales transportados.

Una vez reconstruida la geometría, se procedió a realizar el mallado de la misma (como se comentó en la sección de métodos) de modo que ya estaría lista para ser incluida dentro del modelo matemático. En este momento ya se puede incluir en el modelo matemático descrito anteriormente. Este modelo se puede resolver mediante Dinámica de Fluidos Computacional (CFD por sus siglas en inglés) que, junto con las condiciones de frontera adecuadas y descritas anteriormente, nos producen valores realistas de los parámetros deseados. Entre las variables que se monitorizan se encuentran el campo de velocidades en todo el árbol coronario, tensión de cizalla en las paredes, distribución de presión, etc.

Este proceso está esquematizado en parte en la Figura 3. Aquí, en la fila superior se muestra el proceso desde la captación de la imagen médica en el TAC (esquina superior izquierda) hasta que se obtienen los resultados de las simulaciones numéricas mediante Dinámica de Fluidos Computacional. A partir de los valores obtenidos de simular los modelos matemáticos, somos capaces de obtener valores para el indicador FFR en los lugares deseados (esquina superior derecha). Para el caso analizado en esta figura el valor de FFR obtenido fue de 0.98

Para poder comprobar la validez del método seguido, se compararon estos valores con los medidos experimentalmente mediante técnicas invasivas de cateterismo. Es de destacar que estas técnicas son mucho más caras para el sistema de salud público además de suponer un estrés importante para el paciente. Esta parte del proceso está reflejado en la fila inferior de la Figura 3. Como resultado de este proceso se llega a un valor del FFR medido experimentalmente de 0.96 que coincide con un alto grado de fiabilidad con los valores obtenidos mediante técnicas no invasivas descritas en la fila superior de la Figura 3. En este caso, como el valor de FFR es superior al 0.80 no se requirió intervención para el paciente.

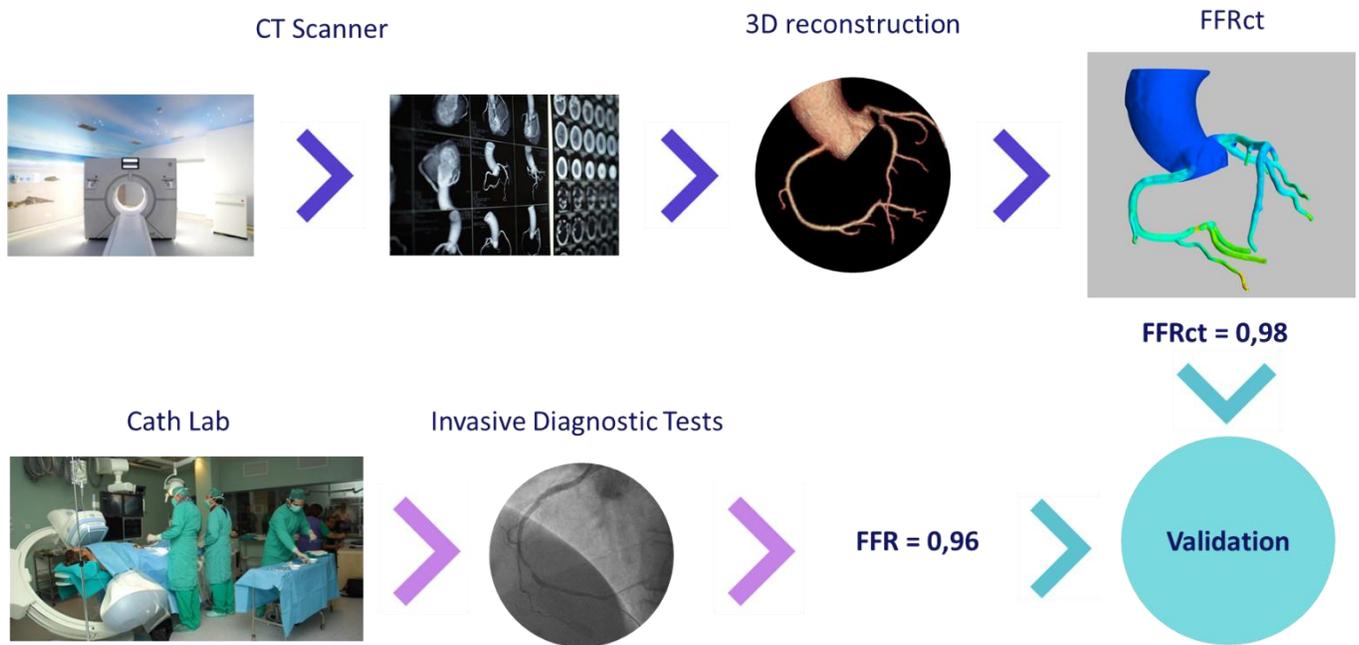


Figura 3: Esquema del proceso seguido para la validación los valores de FFR a partir del modelo matemático.

Como se comentó en la introducción, el modelo matemático empleado proporciona gran cantidad de información adicional que puede ser empleada por los equipos médicos en el ejercicio de su labor diagnóstica y de preparación a la cirugía. En este sentido, se muestran a modo de ejemplo algunos resultados del modelo en la Figura 4. La Figura 4a muestra el mapa completo del árbol coronario con todos los valores del indicador FFR calculados en todas las localizaciones. La Fig. 4b muestra el valor de FFR en dos puntos característicos que fueron medidos experimentalmente. La Fig. 4c nos muestra los valores de la tensión de cizalladura en la pared del árbol coronario con un alto grado de resolución. En la Fig. 4d se muestra el detalle del campo de velocidades en una bifurcación del árbol coronario. Aquí se puede observar el detalle de los resultados del modelo matemático que llegan a un nivel de resolución imposible de obtener experimentalmente con las tecnologías existentes en el momento (y por mucho tiempo). Una conclusión que se deriva de estas imágenes es la alta capacidad de describir con gran detalle numerosas propiedades características del flujo coronario a partir de una sola prueba de imagen médica no invasiva. Este tipo de información no es accesible ni siquiera mediante pruebas invasivas en los pacientes.

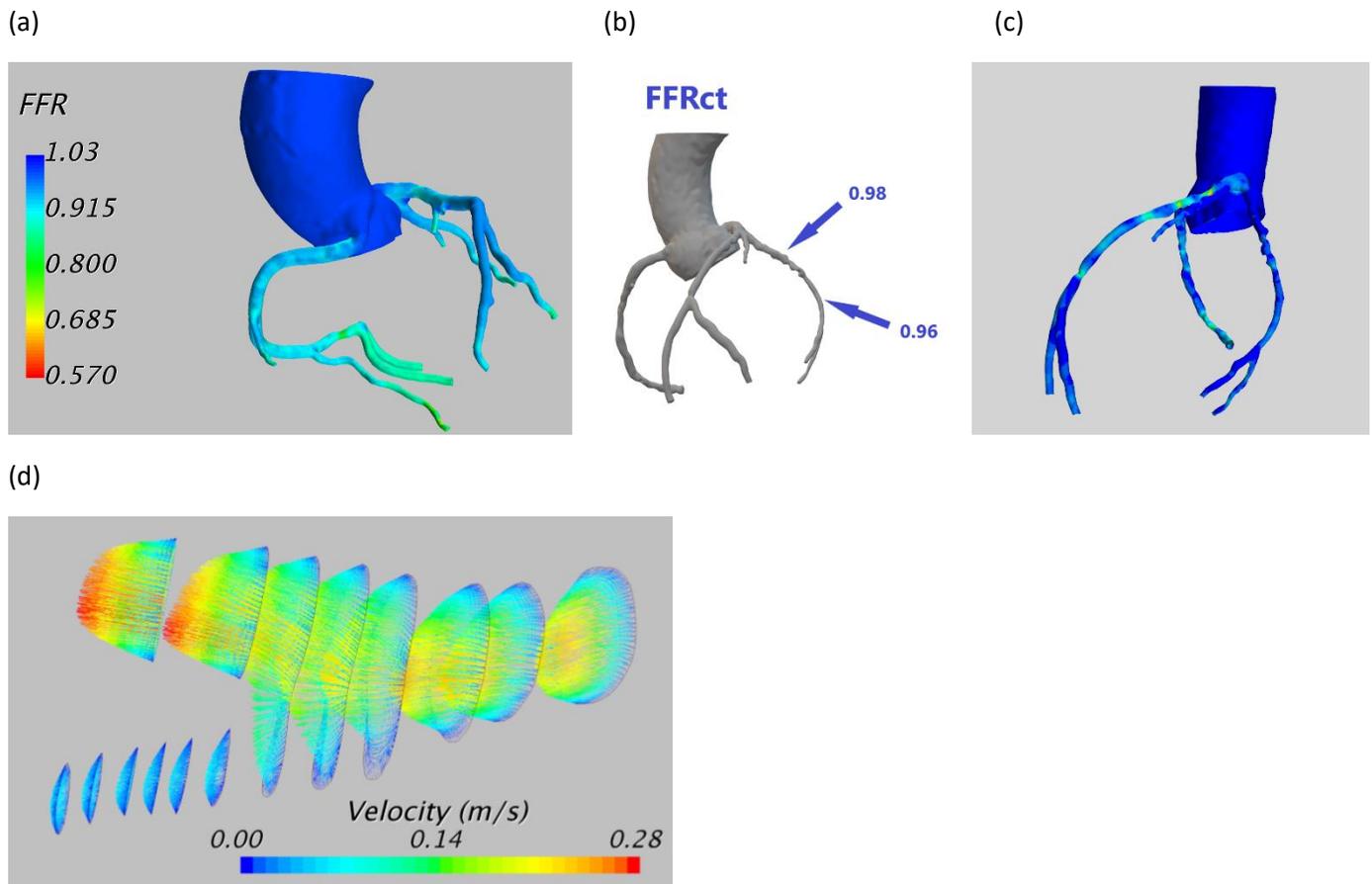


Figura 4: Información adicional que puede ser obtenida a partir de modelos CFD de coronarias. (a) Mapa de valores de FFR en el árbol coronario. (b) Valores de FFR medidos en dos lugares específicos. (c) Valores de Wall Shear Stress en las paredes del árbol coronario. (d) Detalle de valores de velocidad del flujo en una bifurcación del árbol.

Por último, la Figura 5 nos muestra una comparativa de varios resultados obtenidos para diferentes pacientes. Por un lado (eje horizontal), tenemos los valores de FFR medidos mediante técnicas invasivas por cateterismo y por el otro (representados en el eje vertical) tenemos los valores calculados a partir de imagen TAC no invasiva. Esta gráfica muestra un excelente acuerdo entre ambos resultados por lo que se puede decir que los valores calculados de FFR a partir de imagen médica no invasiva tienen la misma fiabilidad que aquellos obtenidos mediante los métodos tradicionales.

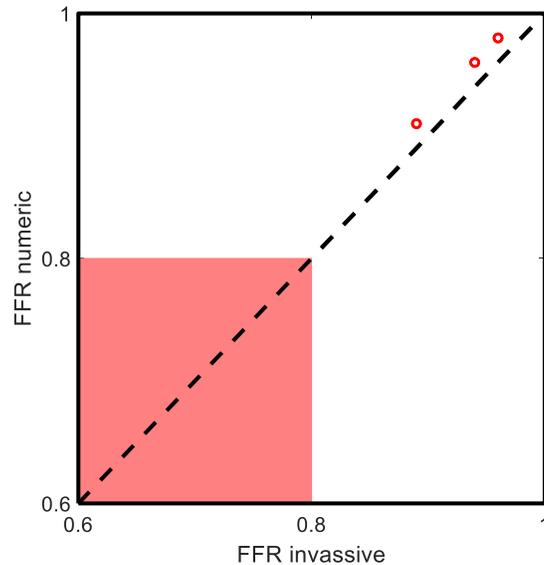


Figura 5: Comparativa de valores de FFR medidos experimentalmente mediante técnicas invasivas por cateterismo y los valores calculados a partir de imagen TAC no invasiva. La zona marcada en rojo corresponde con los valores de FFR que recomiendan intervención quirúrgica para revascularización.

5. CONCLUSIONES

El resultado del estudio presentado a lo largo de esta memoria demuestra que los valores de FFR calculados a partir de imagen médica no invasiva y modelos matemáticos adecuados son equivalentes a los valores que se obtienen mediante las técnicas tradicionales que involucran intervenciones mediante cateterismos. El método probado constituye no sólo un gran avance en el sentido de que evita sufrimientos innecesarios a pacientes, sino que proporciona información mucho más completa del sistema y con unos costes muy inferiores. Una conclusión que se deriva de las imágenes presentadas es la alta capacidad de describir con gran detalle numerosas propiedades características del flujo coronario a partir de una sola prueba de imagen médica no invasiva. Este tipo de información no es accesible ni siquiera mediante pruebas invasivas en los pacientes.

El estudio presentado constituye una parte del estudio que se está llevando a cabo en la actualidad en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que involucra un número mayor de pacientes.

El impacto social es claro: con sólo una imagen diagnóstica no invasiva, se puede evaluar el riesgo hemodinámico de un paciente y realizar su diagnóstico, ahorrando tiempo y posibles complicaciones debido a un diagnóstico tardío. Esto evita el sufrimiento personal y los costos significativos para el sistema de salud al mejorar la calidad de los resultados y los detalles de la observación. Por lo tanto, es más fácil y económico escanear la población general en busca de patologías. En resumen, nuestro modelo reducirá costos, riesgos e inconvenientes para el sistema sanitario, pacientes y familias, además de reducir la presencia de los pacientes en las instalaciones hospitalarias durante la fase de evaluación diagnóstica. El método no invasivo proporciona información intensiva adicional, como un mapa FFR detallado, así como valores de tensión de cizalladura en la pared.

6. TRASFERENCIA DE LA TECNOLOGÍA A LA INDUSTRIA

Estos resultados de investigación ya se encuentran en la fase de transferencia al mercado. En este sentido se ha gestado la creación de una empresa spin-off en el seno de la Universidad de Santiago de Compostela y del SERGAS (Servicio Galego de Saúde) que ya ha sido aprobada por el Consello de Goberno de la USC (3 de Marzo de 2020) y está pendiente del trámite de aprobación del Consello Social de la USC (previsto para el 3 de Junio de 2020) para su constitución formal.

La idea empresarial desarrollada dentro de este proyecto ya ha recibido la cualificación de Iniciativa de Empleo de Base Tecnológica (IEBT) con número de registro nº 66/329/2020/iebt concedido por la Secretaría Xeral de Emprego de la Consellería de Economía, Emprego e Industria (Xunta de Galicia). Esta cualificación, aparte de las ventajas económicas que supondrá para la futura empresa, constituye un reconocimiento al proyecto y a la potencialidad de sus resultados.

Es de destacar que desde las sociedades de cardiología, tanto a nivel nacional como internacional, vienen reclamando que este tipo de tecnologías se implanten de manera generalizada en los servicios de cardiología pues son conscientes del importante papel que pueden llegar a tener y el alto beneficio tanto para los pacientes como para el sistema sanitario en general. Por tanto, nuestro proyecto viene a cubrir esta necesidad.

7. REFERENCIAS

- 1.- Key Facts, WHO: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 2.- European Heart Journal (2020) 41, 1285 doi:10.1093/eurheartj/ehz859
3. Neumann FJ et al. Eur Heart J. 2019;40(2):87–165.
4. Baluja A et al. Diabetes Vasc Dis Res. 2019;1–8.
5. Alvarez-Alvarez, B et al. Rev Esp Cardiol. 2020;73(1):35–42.
6. Agra Bermejo R et al. Rev Esp Cardiol. 2018;71(10):820–8.
7. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>
8. Knuuti J et al. Eur Heart J. 2019;1–71.
9. Tonino PAL et al. N Engl J Med. 2009;360(3):213–24.
10. Koo BK et al. J Am Coll Cardiol. 2011;58(19):1989–97.
11. Nakazato R et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(6):881–9.
12. Nørgaard BL et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(12):1145–55.
13. Fairbairn TA et al. Eur Heart J. 2018;39(41):3701–11.
14. Morris PD et al. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(2):149–57.

15. Coenen A et al. *Radiology*. 2015;274(3):674–83.
16. Yang DH et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):432–40.
17. Tang CX et al. *Korean J Radiol*. 2020 Feb;21(2):192–202.
18. Tesche C et al. *Radiology*. 2017;285(1):17–33.
19. Carson JM et al. *Int j numer method biomed eng*. 2019;35(10):1–22.
20. Tesche C et al. *Radiology*. 2018;288(1):64–72.
21. Itu L et al. *J Appl Physiol*. 2016;121(1):42–52.
22. Jui-Mei Zhang et al. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0153070.
23. Siogkas et al. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*. 2013. p. 3885–3888.
24. I. M. C. Pijush K. Kundu, *Fluid Mechanics*. Elsevier Science, 2010.
25. A. Otero-Cacho, M. Aymerich, M. T. Flores-Arias, M. Abal, E. Álvarez, V. Pérez-Muñuzuri, and A. P. Muñuzuri, *Scientific reports*, vol. 8, no. 1, p. 2795, 2018.
26. Lo, E. W., Menezes, L. J., & Torii, R. (2019). *Fluids*, 4(2), 60.
27. Olufsen, M. S. (1999). *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 276(1), H257-H268.
28. Olufsen, M. S., Peskin, C. S., Kim, W. Y., Pedersen, E. M., Nadim, A., & Larsen, J. (2000). *Annals of biomedical engineering*, 28(11), 1281-1299.