

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“INTEGRACIÓN DE LA RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO
OBTENIDA MEDIANTE GUÍA INTRACORONARIA DE PRESIÓN
COMO HERRAMIENTA DECISORIA DE LA
REVASCULARIZACIÓN DE ESTENOSIS CORONARIAS EN LA
PRÁCTICA HABITUAL DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO”**

Autora

Pilar Agudo Quílez

Director

Dr. Ramón López Palop

Co-Directores

Dra. María Pilar Carrillo Sáez

Dr. Vicente Bertomeu Martínez

Mayo 2013

A mi padre, mecenas incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Por vivir en sociedad entiendo que, incluso para una persona reservada que cree que deberían ser las acciones diarias lo que exprese aquello que uno piensa y siente, las demostraciones públicas de sentimientos son, en ocasiones, necesarias para la supervivencia.

A mis compañeros, tutores, adjuntos, residentes, enfermeras, auxiliares y celadores, por haber contribuido en mayor o menor medida a ser lo que soy, gracias.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	8
3. OBJETIVOS.....	10
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
4.1 Evolución histórica de las medidas funcionales en el laboratorio de hemodinámica....	13
4.2 Concepto de reserva de flujo miocárdico. Concepto hemodinámico.....	15
4.3 Concepto clínico de RFF.....	22
4.4 Validación de RFF, modelos animales y correlación en humanos.....	25
4.5 Validación clínica pronóstica de RFF.....	28
4.6 Obtención de RFF en el laboratorio de hemodinámica.....	31
4.7 Necesidad de hiperemia máxima.....	32
4.8 Empleo clínico de la RFF.....	36
4.8.1 Estenosis angiográficamente moderadas o dudosas.....	36
4.8.2 Lesiones severas.....	37
4.8.3 Optimización de angioplastia.....	38
4.8.4 Viabilidad.....	38
4.8.5 Otros empleos (estenosis aórtica, cardiopatías congénitas, vasculopatía post trasplante).....	39
4.9 RFF frente a IVUS (“intravascular ultrasound”).....	41
4.10 Subgrupos especiales.....	43
4.10.1 Síndrome coronario agudo.....	43
4.10.2 Tronco común izquierdo.....	45
4.10.3 Lesiones largas o difusas.....	47
4.10.4 Lesiones secuenciales o en tándem.....	51

4.10.5 Enfermedad multivaso.....	52
4.10.6 Bifurcaciones y lesiones ostiales.....	54
4.10.7 Cirugía de derivación coronaria (bypass coronario).....	55
4.11 Limitaciones de la RFF.....	56
4.11.1 Obtención de hiperemia máxima.....	56
4.11.2 Técnicas.....	57
4.11.3 Enfermedad microvascular.....	60
4.11.4 Anatomías tortuosas.....	61
4.12 Complicaciones en el empleo de la RFF.....	61
4.13 Recomendaciones actuales RFF. Uso cotidiano.....	62

5. MATERIALES Y MÉTODOS.....64

5.1 Diseño.....	65
5.2 Pacientes.....	65
5.2.1 Población del estudio.....	65
5.2.2 Grupos de pacientes.....	68
5.2.3 Manejo de los pacientes.....	68
5.2.4 Fase de seguimiento.	69
5.3 Técnica.....	70
5.3.1 Coronariografía diagnóstica.....	70
5.3.2 Estudio con guía de presión intracoronaria.....	70
5.4 Definición de variables.....	72
5.4.1 Fase hospitalaria.....	72
A. Variables clínicas.	
B. Variables hemodinámicas.	
5.4.2 Fase de seguimiento.....	76
5.5 Estadística.....	77

6. RESULTADOS.....79

I. FASE HOSPITALARIA.....80

1. Descripción general de la población.....80

2. Descripción del estudio hemodinámico.....82

2.1 Extensión de la enfermedad.....82

2.2 Datos del estudio con guía intracoronaria de presión.....84

3. Análisis de correlación angiográfica-funcional.....88

4. Descripción de pacientes por grupos de tratamiento.....93

5. Subgrupos especiales.....96

5.1 Análisis por sexo.....96

5.2 SCA: estudio de lesiones no culpables.....100

5.3 SCA: estudio de lesiones potencialmente culpables.....104

II. FASE DE SEGUIMIENTO.....107

1. Pronóstico de pacientes con tratamiento basado en el resultado de la RFF.....107

1.1 Curvas de supervivencia.

1.2 Regresión de Cox.

2. Subgrupos especiales.....116

2.1 Análisis por sexo.....116

2.2 SCA: Lesiones no culpables.....119

2.3 SCA: Lesiones culpables.....121

7. DISCUSIÓN.....123

1. Uso integrado del cálculo de la RFF en la práctica habitual del laboratorio de hemodinámica.....125

1.1 Características de los pacientes.....125

1.2 Complicaciones de los procedimientos.....	126
2. Condicionantes clínicos y angiográficos de la aparición de repercusión funcional en la lesión estudiada.....	128
3. Correlación angiográfica-funcional.....	132
4. Seguridad de no tratar lesiones angiográficamente moderadas en función del valor de RFF obtenido.....	135
4.1 Grupos de tratamiento en base al resultado de la RFF.....	135
4.2 Análisis por sexos.....	138
4.3 Pacientes con cardiopatía isquémica inestable.....	141
8. CONCLUSIONES.....	146
9. BIBLIOGRAFÍA.....	149

I. LISTA DE ABREVIATURAS

SCA: Síndrome coronario agudo.

RFF: Reserva fraccional de flujo.

RFC: Reserva de flujo coronario

iFR: Reserva de flujo instantánea

HSR: Índice de resistencia hiperémica de las estenosis. “Hyperaemic Stenosis Resistance”

RFR: Reserva de flujo relativa

IMR: Índice de resistencia miocárdica

Pd: Presión distal

Pa: Presión aórtica

Pv: presión venosa

Q: Flujo

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IVUS: “Intravascular ultrasound”. Ecografía intravascular.

OCT: Tomografía de coherencia óptica

F: French

QCA: Análisis cuantitativo de angiografía coronaria

RMN: Resonancia magnética nuclear

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotones individuales.

PET: Tomografía positrón-electron

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

AI: Angina inestable.

ECAM: Eventos cardiacos mayores

TCI: Tronco común izquierdo.

DA: Descendente anterior.

CD: Coronaria derecha.

Cx: Circunfleja.

BAV: Bloqueo aurículo-ventricular.

SF: Stents liberadores de fármacos.

SC: Stent convencional

i.v.: Intravenoso.

i.c.: Intracoronario.

TIMI: “Thrombolysis in myocardial infarction”

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla RB-1. Estudios de comparación RFF y test de estrés no invasivos.....	27
Tabla R-1. Características clínicas basales.....	81
Tabla R-2. Indicación para la realización del estudio.....	82
Tabla R-3. Extensión de la enfermedad coronaria.....	83
Tabla R-4. Estudio de lesiones con guía de presión intracoronaria.....	85
Tabla R-5. Decisión de tratamiento de las lesiones estudiadas.....	86
Tabla R-6. Decisión de tratamiento de los pacientes.....	87
Tabla R-7. Características angiográficas por subgrupo de tratamiento según resultado de RFF.....	89
Tabla R-8. Tratamiento de las lesiones según resultado de RFF.....	90
Tabla R-9. Características clínicas por subgrupo de tratamiento según resultado de RFF.....	94
Tabla R-10. Modelo de regresión logística con las variables asociadas a revascularización de todas las lesiones estudiadas frente al tratamiento conservador de al menos una de ellas.....	95
Tabla R-11. Características clínicas total y por subgrupo de tratamiento según resultado de RFF y sexo.....	97
Tabla R-12. Características angiográficas por subgrupo de tratamiento según resultado de RFF y sexo.....	98
Tabla R-13. Características basales de los pacientes según el grupo de tratamiento de lesiones no culpables de SCA.....	101

Tabla R-14. Características basales angiográficas de los pacientes según el subgrupo de tratamiento en lesiones no culpables de SCA.....	103
Tabla R-15. Análisis cuantitativo y RFF en las lesiones estudiadas no culpables de SCA.....	104
Tabla R-16. Características basales de los pacientes en el subgrupo de SCA y lesión potencialmente culpable de SCA.....	106
Tabla R-17. Análisis cuantitativo y RFF en las lesiones estudiadas potencialmente culpables de SCA.....	107
Tabla R-18. Eventos registrados al año de seguimiento.....	108
Tabla R-19. Análisis de Cox. Modelo predictivo de MACE a largo plazo.....	113
Tabla R-20. Análisis de Cox. Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo.....	114
Tabla R-21. Análisis de Cox. Modelo predictivo de nueva revascularización a largo plazo.....	115
Tabla R-22. Análisis de Cox. Modelo predictivo de nueva revascularización sobre lesión estudiada a largo plazo.....	115
Tabla R-23. Eventos registrados durante el seguimiento a un año en el subgrupo de sexo.....	117
Tabla R-24. Eventos durante el seguimiento al año de los pacientes con SCA. Estudio de las lesiones no culpables.....	120

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I-1. Evolución del número y tipo de estudio diagnóstico efectuado entre los años 2005 y 2011.	3
Figura I-2. Evolución de las diferentes técnicas de diagnóstico intracoronario entre 2010 y 2011. Adaptado de Díaz JF, et al.....	4
Figura RB-1. Efectos de las estenosis en la RFC. Los cambios en el flujo basal y en hiperemia afectan a la RFC, representada como la razón entre flujo coronario en máxima hiperemia (Q_{max}) y el flujo basal ($Q_{control}$). La RFC en presencia de estenosis se ve marcadamente disminuida.....	17
Figura RB-2. Explicación teórica simplificada ilustrando como la razón de dos flujos puede ser derivada de la razón de dos presiones obtenidas en máxima hiperemia.....	20
Figura RB-3. Representación esquemática de la relación entre RFF y masa miocárdica antes y después de un infarto.....	24
Figura RB-4. Relación entre RFF (razón entre flujo máximo en arteria tras la estenosis y flujo máximo en arteria hipotéticamente normal) reserva de flujo relativa RFR (razón entre el flujo máximo en la arteria tras la estenosis y otra arteria normal). Modelo de enfermedad aislada de DA proximal, permite validar el concepto de RFF miocárdico con RFR derivada de estudio con PET.....	26
Figura RB-5. Representación de una estenosis y los efectos de fricción (ley de Poiseuille) de entrada y zonas de turbulencia a la salida causando una pérdida de energía (ley de Bernouilli). El cálculo de la pérdida de presión a través de una estenosis se relaciona con la longitud de la lesión (L), Área de estenosis (A_s), Área de referencia (A_n), flujo (Q), y	

coeficientes de viscosidad y separación laminar (f_1 y f_2). Todos ellos contribuyen a la resistencia y por tanto a la pérdida de presión.....	50
Figura RB-6. Eventos mayores cardiacos (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, y revascularización repetida en los estudios COURAGE, SYNTAX y FAME.....	54
Figura RB-7. Registro de presiones que muestra en el primer recuadro (A) la amortiguación del registro de presión con el catéter guía enclavado en el ostia coronario. En la imagen de la derecha (B) se muestra la recuperación de la presión aortica con la retirada del catéter.....	59
Figura R-1. Características de la severidad de la enfermedad coronaria angiográfica por paciente.....	83
Figura R-2. Localización de la lesión estudiada.....	84
Figura R-3. Análisis mediante regresión lineal de la relación entre la RFF medida por guía de presión intracoronaria y las diferentes características angiográficas de todas las lesiones.....	91
Figura R-4. Análisis mediante regresión lineal de la relación entre la RFF medida por guía de presión intracoronaria y las diferentes características angiográficas de las lesiones largas (longitud >20mm).....	92
Figura R-5. Diagramas de caja. Representación de la distribución de los valores de RFF en hombres y mujeres en la población global y por grupo de tratamiento. Grupo A: Todas las lesiones estudiadas tratadas. Grupo B: Al menos una lesión estudiada no revascularizada.....	99

Figura R-6. Representación gráfica de la revascularización en los pacientes según el grupo de tratamiento.....	102
Figura R-7. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos MACE a un año de los pacientes según grupo de tratamiento.....	110
Figura R-8. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de exitus (por cualquier causa) a un año de los pacientes según tratamiento recibido en base al resultado del estudio con guía de presión intracoronaria.....	111
Figura R-9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de nueva revascularización a un año de seguimiento de los pacientes, según tratamiento recibido en base al resultado de RFF.....	112
Figura R-10. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos MACE a un año según sexo.....	118
Figura R-11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos MACE a un año según sexo y grupo de tratamiento en base a la Reserva Fraccional de Flujo.....	119
Figura R-12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos a un año de los pacientes según tratamiento recibido de las lesiones no culpables en el grupo de SCA.....	121
Figura R-13. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos a un año de los pacientes en que no se trató la lesión responsable del SCA en base a la RFF.....	122

INTRODUCCIÓN

1-INTRODUCCIÓN

La cardiología intervencionista ha evolucionado exponencialmente en los últimos treinta años desde que Andreas Grüntzig realizara la primera angioplastia con balón sobre una lesión coronaria en 1977. La integración de nuevas técnicas y dispositivos cada vez más complejos en la práctica del intervencionismo, como la aterectomía, láser, imagen 2D y 3D, medidas de flujo y presión intracoronaria, etc... requiere la adquisición de habilidades específicas y el manejo por manos bien entrenadas. El intervencionismo se ha convertido por tanto en una verdadera subespecialización entre los profesionales dedicados a las enfermedades cardiovasculares, con espíritu de progreso y cambio.

Por su accesibilidad y seguridad, junto a la demostración de su eficacia, el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias constituye hoy una parte habitual en el manejo de la enfermedad coronaria. El intervencionismo coronario ha demostrado sus beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares en la mayoría de los subgrupos de enfermedad coronaria, presentando distintos niveles de recomendación según el tipo específico de paciente en las más recientes guías de práctica clínica¹⁻³.

En el año 2011 se realizaron en España 138.480 procedimientos diagnósticos en los laboratorios de hemodinámica, un 89% de éstos (123.746 procedimientos) fueron coronariografías diagnósticas⁴ (Figura I-1).

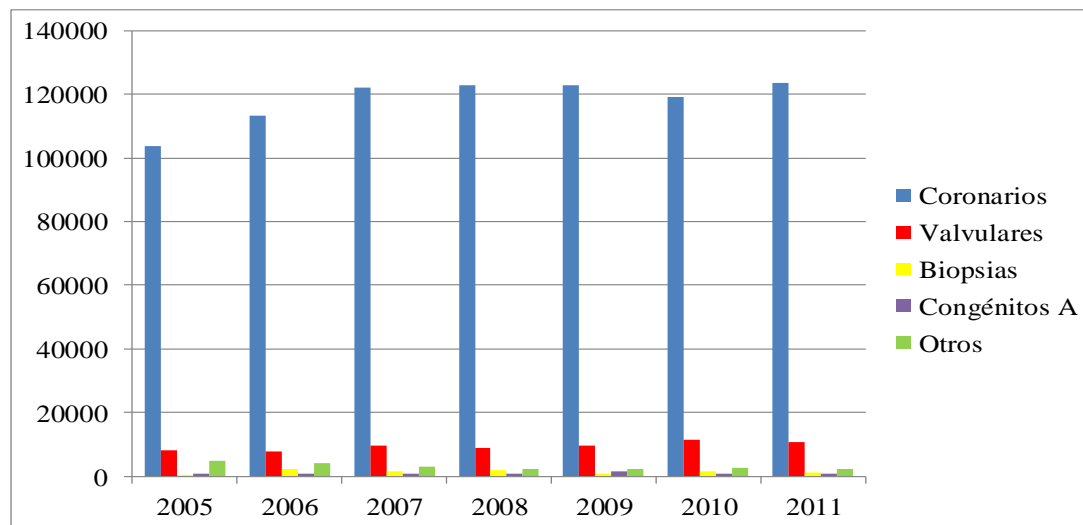


Figura I-1 Evolución del número y tipo de estudio diagnóstico efectuado entre los años 2005 y 2011⁴

Congénitos A: Congénitos del adulto

Esto supone un total de 3.008 coronariografías por millón de habitantes, cifra que a pesar de aumentar progresivamente, aún queda distante de las últimas cifras europeas publicadas que hacen referencia a datos de 2005, y que sitúan la media europea en 4.030 coronariografías por millón de habitantes⁵.

Dentro de los avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años, el estudio invasivo de las arterias coronarias como paso previo a la indicación de su tratamiento, se ha constituido en una herramienta cotidiana en la práctica de la cardiología recomendándose su realización en las diversas guías de práctica clínica^{1,3}. La accesibilidad de la técnica y la disminución de sus complicaciones son las principales razones que han contribuido a este hecho.

En España ha aumentado también el uso de dispositivos de diagnóstico intracoronario, siendo la ecografía intracoronaria (IVUS) la técnica más frecuentemente utilizada, seguida de la guía de presión, cuyo uso continúa creciendo. En los últimos tres años ha sumado un incremento de 65%, realizándose casi 3.000 casos en 2011⁴ (Figura I-2).

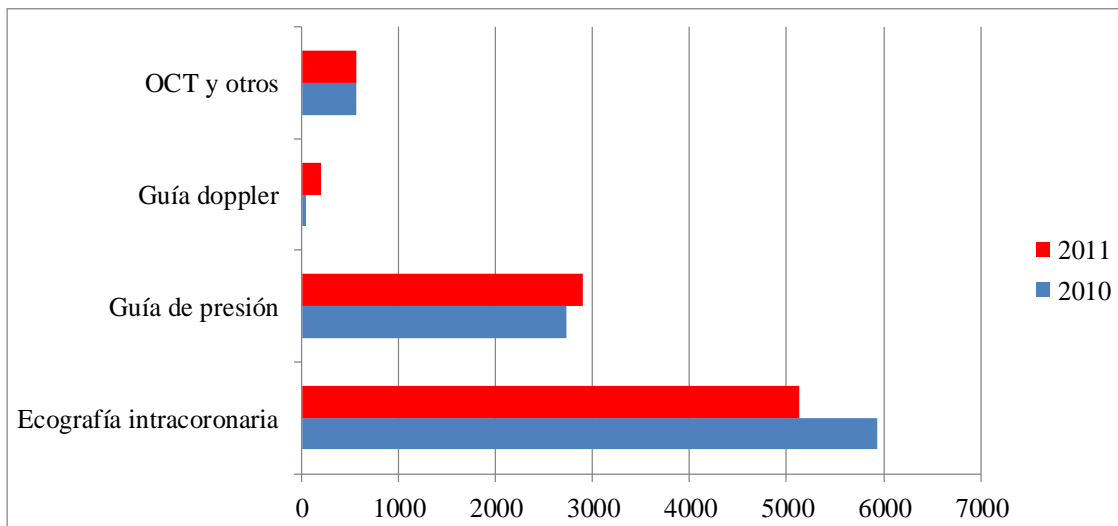


Figura I-2 Evolución de las diferentes técnicas de diagnóstico intracoronario entre 2010 y 2011.⁴

OCT: Tomografía de coherencia óptica

La integración de fisiología (repercusión funcional o isquemia) y anatomía, es fundamental en la valoración de la cardiopatía isquémica. La revascularización coronaria ha demostrado una reducción de la mortalidad total⁶ a través de la reducción de la carga

isquémica⁷. Es por esto que el verdadero objetivo de la revascularización no debe ser la corrección de la lesión epicárdica en sí (anatomía), sino el alivio de la isquemia miocárdica^{1,8}. Esto exige que a la hora del tratamiento de una estenosis exista una confirmación de que ésta produce realmente isquemia. En la práctica clínica común, los pacientes con riesgo intermedio o alto de enfermedad arterial coronaria son, con frecuencia, remitidos a coronariografía sin un test de isquemia previo^{1,9}. Este hecho puede suponer dificultades para toma de decisiones en algunos casos especiales con lesiones de severidad angiográficamente dudosa¹⁰. La angiografía coronaria permite la valoración anatómica en dos dimensiones de la luz de las arterias epicárdicas con una elevada resolución temporal y espacial, sin embargo, la capacidad de la coronariografía para caracterizar la severidad funcional de las estenosis ateroscleróticas es limitada^{11,12}. Incluso cardiólogos intervencionistas experimentados no son capaces de predecir con certeza la significación funcional de lesiones coronarias intermedias mediante valoración visual o medidas cuantitativas angiográficas^{13,14}. La implementación de una estrategia diagnóstica basada en datos hemodinámicos translesionales ha demostrado ser de ayuda en la toma de decisiones clínicas en las situaciones más complejas de la práctica diaria, como en la enfermedad multivaso, en la que en ocasiones se trata no sólo la lesión culpable sino otras lesiones angiográficas dudosas sin mayor asesoramiento de isquemia previo⁸.

La utilización de la valoración funcional de las arterias coronarias es tan antigua como el propio intervencionismo coronario. En sus comienzos, el resultado del intervencionismo percutáneo era evaluado mediante la cuantificación del gradiente residual post-intervención^{15,16}.

Las guías intracoronarias de presión permiten la valoración del potencial isquémico de una determinada estenosis coronaria mediante la estimación de la reducción del flujo sanguíneo coronario ocasionada por la lesión, a través de mediciones de presión.¹⁷ La tecnología ha posibilitado diseñar sensores de presión en dispositivos intracoronarios de muy reducido calibre que permiten la realización de mediciones intracoronarias sin modificar el gradiente que se desea medir^{18,19}. De este modo la integración de la anatomía, la fisiología y la posibilidad de tratamiento se concentran en un único acto²⁰.

La reserva fraccional de flujo (RFF), un índice que relaciona el flujo real a través de una estenosis con el que existiría en ausencia teórica de ella, puede obtenerse en el laboratorio de hemodinámica únicamente mediante mediciones de presión con la guía de presión intracoronaria. Es un índice que proporciona información funcional sobre la influencia de una estenosis coronaria epicárdica en el flujo sanguíneo que llega a un determinado territorio miocárdico²¹⁻²⁴.

Como se ha comentado, conceptualmente la RFF consiste en la razón de dos flujos: el flujo miocárdico máximo en una arteria estenótica y el flujo miocárdico máximo que existiría en esa misma arteria en ausencia teórica de estenosis. La máxima hiperemia o flujo miocárdico máximo se consigue mediante la dilatación de la microvasculatura distal con la infusión intracoronaria o intravenosa de vasodilatadores como la adenosina (más frecuentemente utilizada por su perfil seguro y económico). El valor normal de la reserva fraccional de flujo es 1.0. Éste índice no se ve influenciado por el estado hemodinámico del paciente, relaciona la influencia de la estenosis epicárdica y el flujo coronario con el área de miocardio perfundido y tiene en cuenta el flujo sanguíneo por colaterales. La

reserva fraccional de flujo ha sido validada demostrando una buena correlación en estudios de comparación con tests de detección de isquemia no invasivos²⁵⁻²⁷. El punto de corte establecido en dichos estudios (≤ 0.75) indica el potencial isquémico de la lesión con una alta especificidad (100%) y es de ayuda en la toma de decisiones clínicas más racionales. En pacientes con RFF >0.8 es seguro el aplazamiento de la revascularización con alta sensibilidad (97%) y los eventos clínicos son excelentes^{1,28}.

Las actuales guías de revascularización de la sociedad europea de cardiología establecen como clase I A el intervencionismo coronario percutáneo guiado por reserva fraccional de flujo cuando la evidencia objetiva previa de isquemia relacionada con la lesión no esté disponible¹. Esto apoya la integración del dispositivo en la práctica habitual del laboratorio de hemodinámica²⁹. A pesar de ello, su uso no está generalizado en los laboratorios de hemodinámica, bien por falta de experiencia, por dificultad de la técnica o bien por desconfianza de los resultados. Los centros en los que se han realizado la mayoría de los ensayos aleatorizados que componen la evidencia, son centros de reconocida experiencia e interés en este campo. Por lo tanto, los resultados obtenidos en estudios e investigación pueden diferir de la práctica clínica diaria.

Un conocimiento más preciso de la situación real de esta técnica, de la factibilidad de su empleo y de su utilidad en el manejo habitual de los pacientes con enfermedad coronaria y en distintos subgrupos de pacientes no seleccionados, puede contribuir a continuar avanzando en el diagnóstico y el mejor y más beneficioso tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2- HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El análisis de las indicaciones y resultados del empleo rutinario de la reserva fraccional de flujo como herramienta decisoria de revascularización habitual en un laboratorio de hemodinámica, puede ofrecer información sobre la utilidad de esta estrategia en el manejo habitual de los pacientes con enfermedad coronaria.

OBJETIVOS

3-OBJETIVOS

- 1.- Conocer la factibilidad de integrar la valoración funcional de la enfermedad arterial coronaria mediante cálculo de la reserva fraccional de flujo con guía de presión intracoronaria en el laboratorio de hemodinámica.
- 2.- Determinar las indicaciones de empleo de la reserva fraccional de flujo obtenida con guía de presión en la práctica clínica habitual.
- 3.- Conocer la correlación angiográfica-funcional de los casos en los que se empleó la reserva fraccional de flujo obtenida con guía de presión en la práctica clínica habitual
- 4.- Conocer los resultados en términos de indicación de revascularización y sus posibles otros condicionantes del empleo de la reserva fraccional de flujo obtenida con guía de presión en la práctica clínica habitual.
- 5.- Conocer las complicaciones asociadas al empleo de la guía de presión en el laboratorio de hemodinámica.
- 6.- Conocer los resultados en términos de seguridad del empleo de la reserva fraccional de flujo obtenida con guía de presión en la práctica clínica habitual en pacientes con cardiopatía isquémica inestable.
- 7.- Conocer las limitaciones en el empleo de la reserva fraccional de flujo obtenida con guía de presión en la práctica clínica habitual en el laboratorio de hemodinámica.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS MEDIDAS FUNCIONALES EN EL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA.

La valoración funcional de la perfusión miocárdica por métodos invasivos ha evolucionado exponencialmente en los últimos 40 años. Esta evolución se basa fundamentalmente en nuestros conocimientos sobre dinámica de fluidos (relación entre flujo y presión) así como en la aplicación de las leyes de la hidrodinámica en la práctica clínica.

El conocimiento directo de la perfusión en el miocardio no es fácilmente obtenible. Los primeros métodos de valoración funcional invasiva empleaban técnicas de dilución de gases inertes, técnicas con radionucleótidos y técnicas de termodilución a nivel de los senos coronarios^{19,30}. Aplicando las leyes de la hidrodinámica podemos obtener información sobre la perfusión miocárdica desde dos enfoques, uno basado en la medición de la presión y otro basado en la medición del flujo.

La introducción en los laboratorios de hemodinámica de los primeros catéteres balón coaxiales para angioplastia transluminal percutánea (ACTP) a principios de los 80 permitió a los cardiólogos intervencionistas analizar las arterias coronarias de forma individual, midiendo el gradiente de presión transtenótico a través de la luz del catéter balón para la guía intracoronaria y de esa forma valorar el vaso distal a la lesión antes y después de cada sucesivo inflado del balón. Esto permitía conocer la magnitud en la

reducción del gradiente de presión transtestenótico y estimar así el resultado funcional del tratamiento de la estenosis, sirviendo como guía durante el procedimiento^{31,32}. La presión aórtica obtenida con el catéter guía se empleaba como medida de referencia frente a la presión registrada tras la lesión a dilatar. Se tomaba como resultado satisfactorio de la angioplastia un gradiente de presión final menor de 15 mmHg³¹.

En cuanto al análisis del flujo coronario, se desarrollaron posteriormente catéteres intracoronarios equipados con un sensor doppler en su extremo distal, que permitía la medición del flujo coronario máximo y medio, basal y tras estímulos vasodilatadores en situación pre y post lesión³⁰.

Estas técnicas tenían un gran número de limitaciones relacionadas con las características de los dispositivos y con los conocimientos teóricos sobre hidrodinámica de la época. Los primeros catéteres doppler intracoronarios tenían diámetros de 3.5F, y sus grandes áreas de sección transversal podían producir mediciones imprecisas o incluso ocluir totalmente una estenosis. Además, los primeros catéteres guía tenían un diámetro de 9F y una luz de 0.072 pulgadas, con lo que la presencia de los catéteres balón podía amortiguar la presión aórtica registrada. Las limitaciones teóricas consistían en que no existía una teoría probada que relacionara las medidas de presión con el flujo coronario³³. Además, posteriormente se demostró, en diferentes estudios, que las medidas resultantes eran inapropiadas para su aplicación clínica y tenían un escaso valor pronóstico^{15,16}.

Debido a estas limitaciones y al desarrollo de técnicas digitales para el análisis cuantitativo de angiografía coronaria (QCA) a finales de la década de los 80 y principios de los 90, el interés en las medidas fisiológicas de presión intraluminal se desvaneció.

Durante un tiempo, el diagnóstico de enfermedad coronaria mediante QCA se consideraba fiable y decisivo. Posteriormente, las limitaciones de la angiografía para proporcionar información fisiológica de las estenosis con severidad dudosa o moderada^{8,34,35} y el abordaje mediante intervencionismo percutáneo de lesiones más complejas y enfermedad multivaso hizo evidente la necesidad de una herramienta fiable que proporcionara información acerca de la repercusión funcional de las lesiones coronarias.

Se han desarrollado técnicas de diagnóstico basadas en catéteres y guías intracoronarias que superan las limitaciones previas para la obtención de flujo y presión coronarios^{18,19,30} así como se ha conseguido la demostración experimental de los modelos teóricos que relacionan flujo y presión en humanos³³ ayudando a los cardiólogos en la toma de decisiones clínicas.

Los principales índices de medida funcional que se emplean en la actualidad en el laboratorio de hemodinámica son la reserva de flujo coronario (RFC) y la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF).

4.2 CONCEPTO DE RESERVA DE FLUJO MIOCÁRDICO. CONCEPTO HEMIODINÁMICO DE RFF.

El aporte de oxígeno al miocardio tiene que ser suficiente para satisfacer las condiciones de reposo y máximo ejercicio, adaptándose a las variaciones de presión y frecuencia cardíaca que se producen durante la actividad del individuo. Este aporte se

encuentra, en ausencia de enfermedad, asegurado por los mecanismos de autorregulación miocárdica³⁶. La base de la regulación del flujo sanguíneo que recibe el miocardio son los cambios en las resistencias a nivel de las arteriolas y pequeñas arterias, que se adaptan a las necesidades de oxígeno miocárdico en situaciones de estrés dilatando sus lechos, lo que reduce las resistencias para proporcionar un mayor flujo³⁷. Se considera estado de hiperemia miocárdica cuando la microcirculación cardiaca se encuentra en situación de máxima dilatación. Diversos factores o situaciones pueden funcionar como estímulo para la modificación en las resistencias vasculares, como el ejercicio, la isquemia, la presión arterial, estímulos con fármacos vasomotores, o las inyecciones de contraste³⁷⁻³⁹.

En presencia de lesiones estenóticas, el aporte de flujo y oxígeno al miocardio se encuentra disminuido y la microvasculatura debe dilatarse, de forma similar a la situación de ejercicio, para mantener el aporte necesario basal al miocardio⁴⁰. Este hecho se ha demostrado en modelos animales^{38,41} y posteriormente en humanos⁴⁰.

Si el vaso presenta una estenosis significativa, la microvasculatura se encuentra en un continuo estado de vasodilatación compensadora de tal forma que el flujo miocárdico basal puede mantenerse constante independientemente de la severidad de la estenosis arterial coronaria, hasta grados de estenosis de 85%. Sin embargo, esto implica que la reserva vasodilatadora en respuesta a estímulos hiperémicos está disminuida⁴⁰. La capacidad de aumentar el flujo coronario por encima de los niveles basales en respuesta a un estímulo vasodilatador es una medida de la reserva de flujo coronario denominada reserva absoluta de flujo o simplemente reserva de flujo coronario (RFC)³⁹ (Figura RB-1).

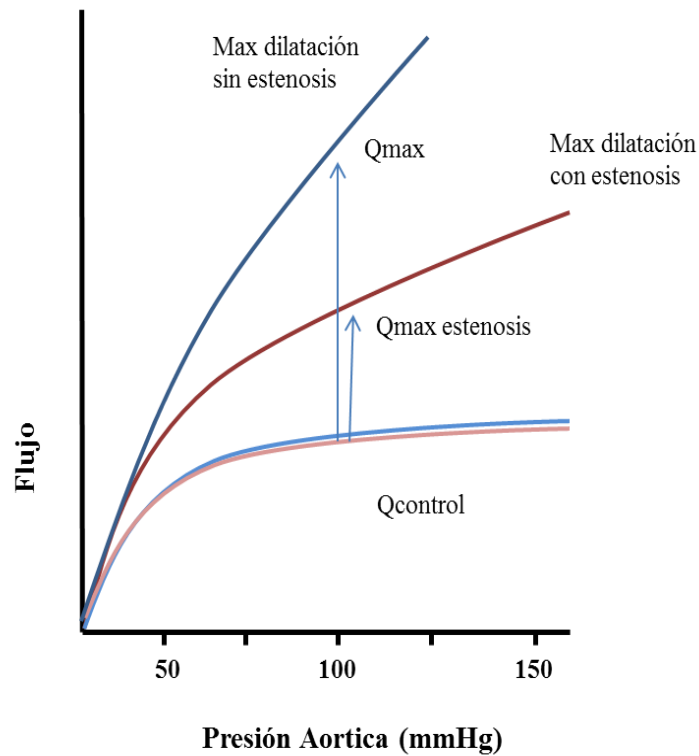


Figura RB-1: Efectos de las estenosis en la RFC. Los cambios en el flujo basal y en hiperemia afectan a la RFC, representada como la razón entre flujo coronario en máxima hiperemia (Q_{max}) y el flujo basal ($Q_{control}$). La RFC en presencia de estenosis se ve marcadamente disminuida.

Q_{max} estenosis: Flujo máximo en arteria estenótica. (Rojo: arteria estenótica en hiperemia máxima, rosa: arteria estenótica basal; Azul oscuro: arteria normal hiperemia máxima; azul claro: arteria normal basal)

El flujo real de sangre, es decir, el volumen de la misma en un territorio concreto en un tiempo determinado no pueden ser medidos directamente en humanos en el laboratorio de hemodinámica para el cálculo del flujo sanguíneo coronario²⁴.

La aproximación más directa, in vivo, a la medición del flujo miocárdico se realiza a través de sondas doppler, basándose en el principio de que la velocidad sanguínea es

directamente proporcional al flujo si el área de la superficie que atraviesa se mantiene constante.

Basándose en mediciones doppler de la velocidad de la sangre en el interior de una arteria coronaria, la RFC se define como la razón entre la media de la velocidad máxima de la sangre bajo estímulo hiperémico y en reposo para una determinada arteria coronaria. De acuerdo con los principios anteriormente señalados de la autorregulación, el valor RFC descenderá a medida que aumenta la severidad de la lesión^{24,38,41}. Mediante el registro con guía doppler intracoronaria, se ha identificado y validado un valor de RFC ≤ 2.0 como hemodinámicamente significativo⁴²⁻⁴⁵.

La RFC es un concepto referido a una zona miocárdica concreta, de forma que se ve afectada no sólo por la existencia de estenosis coronarias, sino por las alteraciones microvasculares presentes en diferentes comorbilidades como la diabetes, la hipertrofia ventricular izquierda o la edad, independientemente de la severidad de la estenosis⁴⁶⁻⁴⁸. Al tratarse de una relación entre flujos, la RFC se puede ver afectada por los cambios en la frecuencia cardiaca o presión arterial que ocurren entre la situación basal e hiperemia, ofreciendo valores que no responden a la verdadera reserva miocárdica de flujo que se pretende medir.

Para solucionar estas limitaciones se introdujo el concepto de RFC relativa, que se obtiene con la división de la RFC del vaso en estudiado y la RFC obtenida en un vaso adyacente considerado como normal⁴⁹. Este concepto requiere la medición del flujo en un vaso adicional, del que dependa un territorio miocárdico similar al estudiado y que se considere sano. La limitación de este parámetro es que en la mayoría de las ocasiones no se

cuenta con un vaso de referencia que cumpla estas condiciones y que también se ve afectado, si lo que se pretende es determinar la repercusión de una estenosis epicárdica, por problemas en la microcirculación. La RFC relativa resulta alterada también por cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial entre ambas mediciones.

Tanto la RFC como la RFC relativa presentan una limitación adicional a las señaladas: la determinación *in vivo* del flujo coronario mediante guía intracoronaria doppler, a veces resulta compleja dada la inestabilidad de la señal registrada en situaciones en las que el sensor contacta con la pared del vaso a causa del propio movimiento cardíaco durante el ciclo sístole-diástole.

Todo lo anterior ha hecho que para la valoración funcional de lesiones coronarias se haya abandonado prácticamente la determinación de la RFC mediante dispositivos doppler sustituyéndola por un parámetro que utiliza la medición de presiones antes y después de la lesión a estudiar: la Reserva Fraccional de Flujo (RFF)²⁴.

La Reserva Fraccional de Flujo o RFF se define como la división entre el flujo miocárdico máximo en un territorio miocárdico concreto, en presencia de una estenosis y el flujo miocárdico máximo teórico que existiría en el mismo territorio miocárdico, en ausencia de esa estenosis. La RFF es la razón de dos flujos, sin embargo, dicha razón puede ser derivada de dos presiones en el laboratorio de hemodinámica mediante una guía intracoronaria capaz de registrar la presión distal a la estenosis. La RFF es la razón entre la presión distal a la estenosis (P_d) registrada con el sensor de la guía de presión y la presión en aorta o proximal a la estenosis (P_a), siempre y cuando sean registradas en máxima hiperemia, como demuestra el modelo teórico publicado por Pijsl et al.³³ (Figura RB-2).

1.- La reserva fraccional de flujo (RFF) es la razón entre el flujo miocárdico en hiperemia máxima en el territorio estenótico ($Q_{S^{max}}$) y el flujo miocárdico normal en hiperemia máxima ($Q_{N^{max}}$):

$$RFF = \frac{Q_{S^{max}}}{Q_{N^{max}}}$$

2.- El flujo (Q) es la razón entre la diferencia de presiones en la coronaria y su resistencia. Q Se sustituye así:

$$RFF = \frac{P_d - P_v / R_{S^{max}}}{P_a - P_v / R_{N^{max}}}$$

3.- En hiperemia máxima las resistencias son mínimas y por tanto iguales, por ello se eliminan:

$$RFF = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

4.- La presión venosa es despreciable en comparación con la P_a o P_d , por tanto:

$$RFF = \frac{P_d}{P_a}$$

Figura RB-2: Explicación teórica simplificada ilustrando como la razón de dos flujos puede ser derivada de la razón de dos presiones obtenidas en máxima hiperemia

La RFF representa el grado en que el flujo miocárdico máximo se encuentra limitado por la presencia de una estenosis miocárdica, de tal forma que si el resultado de la RFF es 0.60, significa que el flujo miocárdico máximo sólo alcanza el 60% de su valor normal y del mismo modo, indica el grado de beneficio en términos de porcentaje de flujo

miocárdico en caso de eliminación de la estenosis¹². Dicho de otra forma, revascularizar la zona supondría una ganancia teórica de 40% para alcanzar una RFF de 1. Actualmente la RFF es el patrón oro para la valoración funcional de las estenosis epicárdicas en el laboratorio de hemodinámica.

Recientemente se han descrito dos nuevos índices. El índice de resistencia hiperémica de la estenosis (Hyperaemic Stenosis Resistance o HSR) y el iFR (instantaneous wave-free ratio). EL HSR permite el análisis de las resistencias de la estenosis y la microvasculatura al ser un índice que resulta de la combinación de medidas de presión y flujo. Su cálculo se obtiene mediante la razón entre el gradiente de presión en la lesión en hiperemia (diferencia de presiones en aorta y distal a la lesión) y la media de la velocidad pico del flujo coronario en hiperemia⁵⁰. El valor normal de HSR es 0 y se considera el umbral para lesiones no isquémicas un valor < 0.8 mmHg/cm/s. Es exclusivo de cada lesión, altamente reproducible y puede ser una herramienta útil y segura en casos de discordancia entre CFR y FFR⁵¹. EL iFR nace con el propósito de asesorar la severidad funcional de las estenosis sin la necesidad de un estímulo farmacológico, basándose en el periodo libre de curvas de presión registrado durante la diástole coronaria, momento en el cual las resistencias intracoronarias se encuentran minimizadas de forma constante y natural⁵². En dicho periodo libre de curvas de presión se puede calcular el iFR como la presión media registrada distal a la estenosis dividida entre la presión media aortica, produciendo un índice comparable a la RFF con un valor de iFR < 0.89 comparable al valor de RFF < 0.80 con una precisión de acuerdo entre ambos índices del 94%⁵³. La validación clínica pronostica de este índice está siendo estudiada actualmente.

4.3 CONCEPTO CLÍNICO DE RFF

La RFF se ha convertido en la técnica recomendada para la valoración funcional de las estenosis coronarias intermedias y para decidir la revascularización de lesiones coronarias cuando se tienen dudas acerca de su repercusión funcional.

En ausencia de estenosis la RFF tiene un valor teórico de 1⁵⁴. Este valor teórico es invariable para cada lecho miocárdico, cada arteria y cada paciente, facilitando su interpretación en la práctica clínica¹². Esto se debe a que en una arteria epicárdica normal, el flujo no disminuye, ni basalmente ni en hiperemia, de tal forma que la razón Pd/Pa será igual o similar a 1. El valor más bajo de RFF encontrado en 62 arterias coronarias normales fue de 0.92^{54,55}

Los valores de punto de corte para la RFF están bien definidos y validados. Se acepta que un valor de RFF < 0.75 a través de una estenosis causa isquemia miocárdica con una sensibilidad de (88%), una especificidad de (100%) y valor predictivo positivo de (100%)^{54,56}. Los valores de RFF > de 0.80 en el estudio de una estenosis no suelen asociarse con isquemia inducible con el esfuerzo e indican que es seguro no tratar como se observó en el estudio FAME^{14,57}. Esto implica que hay una zona gris entre 0.75 y 0.80 en la que se debe individualizar cada caso⁵⁸.

El resultado de la RFF no se ve influenciado por el estado hemodinámico del paciente, que puede variar durante el procedimiento⁵⁴, en comparación con otros índices registrados en el laboratorio. Es altamente reproducible dada la simultaneidad del registro

de presiones aórtica y coronaria distal y la capacidad de vasodilatación de la microvasculatura hasta niveles similares, con varios estímulos hiperémicos repetidos^{59,60}

La RFF tiene en cuenta la contribución de las arterias colaterales a los lechos miocárdicos. La presión coronaria distal a la estenosis refleja tanto el flujo anterógrado como el retrógrado. Esto es de importancia clínica tanto en el caso de estenosis que reciben flujo de colaterales como en el caso de arterias estenóticas que aportan flujo mediante colaterales a otros territorios miocárdicos⁵⁴.

La severidad funcional de la estenosis se relaciona con la masa de tejido a perfundir, de tal forma que cuanto mayor sea la masa de miocardio a perfundir por un vaso que se encuentra estenótico, mayor será el flujo hiperémico y por tanto, mayor el gradiente de presión y menor la RFF para una determinada estenosis¹². Esto explicaría porque una determinada estenosis con una determinada área de sección, tiene diferente significado hemodinámico si está situada proximal o distal en el vaso (ej: Área de sección de 4 mm² y localización en descendente anterior proximal o localización en un ramo marginal)⁶¹. Del mismo modo, el significado hemodinámico de una determinada estenosis variará en función de los cambios en la perfusión del territorio, como sucede en una zona necrosada por un infarto antiguo de miocardio⁵⁸. (Figura RB-3)

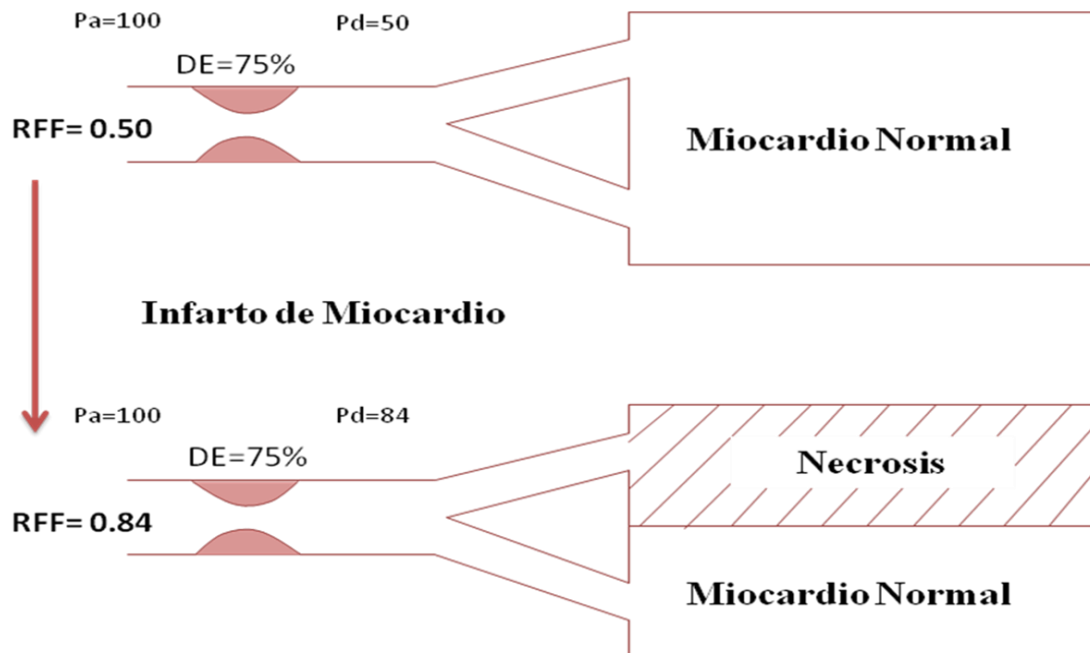


Figura RB-3: Representación esquemática de la relación entre RFF y masa miocárdica antes y después de un infarto.

(DE= diámetro de estenosis; Pa= presión Aorta; Pd= Presión distal; RFF= reserva de flujo fraccional)

Otros estudios de isquemia aportan información del paciente (prueba de esfuerzo), o del territorio (imágenes de perfusión miocárdica, ecocardiograma con estrés, resonancia magnética cardiaca (RMN)). La RFF puede proporcionar una precisión por segmento arterial con una resolución espacial de unos milímetros, monitorizando la posición de la guía en el árbol coronario con fluoroscopia⁵⁸.

4.4 VALIDACIÓN DE RFF, MODELOS ANIMALES Y CORRELACIÓN EN HUMANOS

El término RFF fue introducido por el grupo de investigación de Pijls, NH. et al³³ en el trabajo que validó, mediante un modelo experimental con animales, la posibilidad de determinar el flujo en sus distintos componentes de la circulación coronaria (flujo coronario, miocárdico y colateral) mediante la toma de medidas de presión durante vasodilatación máxima. La RFF miocárdica es el índice que se emplea en los laboratorios de hemodinámica habitualmente. Este estudio demostró que se pueden emplear medidas de presión para predecir flujos y por tanto la severidad funcional de las estenosis coronarias. El modelo matemático teórico (Figura RB-2) se validó también posteriormente en humanos mediante la comparación de la RFF obtenida con guía de presión intracoronaria y la reserva de flujo relativa (RFR) que es la relación entre el flujo máximo post estenosis y el flujo máximo en otra arteria normal o de referencia, obtenidos con PET en 22 pacientes con angina y enfermedad de un vaso⁶². En este estudio además se demostró la factibilidad de la obtención de la RFF y su mejor correlación con test de isquemia no invasivos en comparación con QCA (Figura RB-4)⁶².

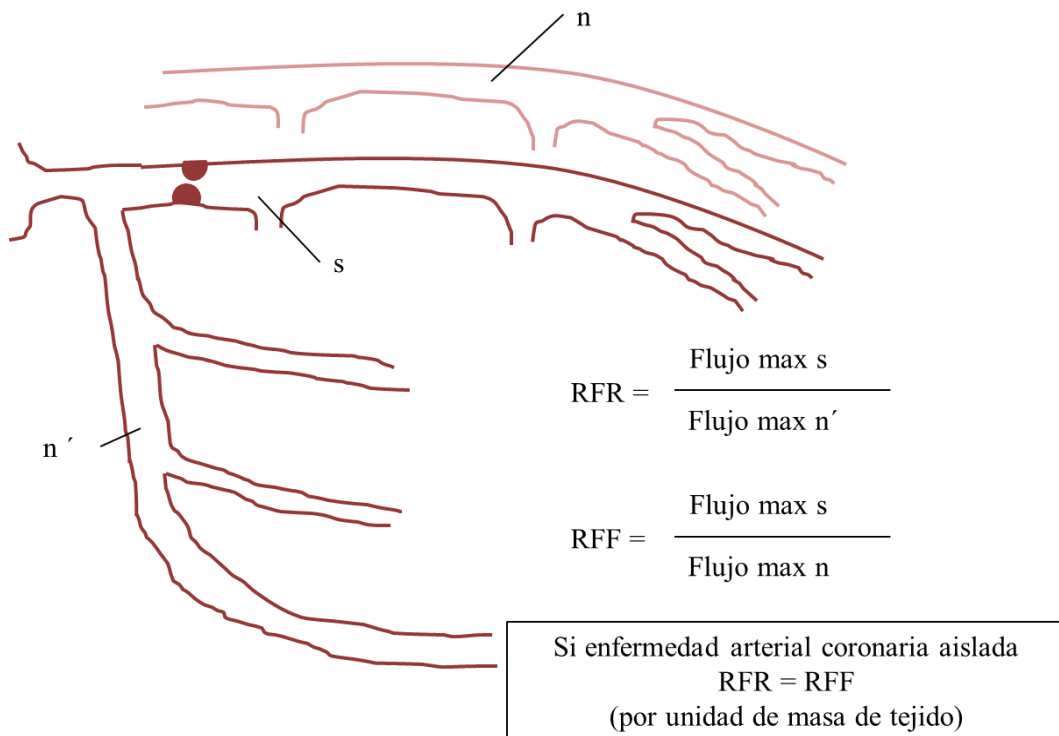


Figura RB-4: Relación entre RFF (razón entre flujo máximo en arteria tras la estenosis y flujo máximo en arteria hipotéticamente normal) reserva de flujo relativa RFR (razón entre el flujo máximo en la arteria tras la estenosis y otra arteria normal). Modelo de enfermedad aislada de DA proximal, permite validar el concepto de RFF miocárdico con RFR derivada de estudio con PET. DA: Descendente anterior. n: descendente anterior hipotéticamente normal; n': circunfleja normal; s: estenosis

Posteriormente y previo a la utilización de la RFF para la toma de decisiones clínicas, se han realizado diversos estudios para la validación e identificación de puntos de corte bien definidos mediante la comparación de técnicas invasivas (QCA)^{13,14,63} y estudios empleando pequeñas muestras de pacientes que comparaban la capacidad diagnóstica de la RFF con otras técnicas de isquemia no invasivas como ergometría, ecocardiograma de estrés, SPECT y PET (Tabla RB-1)^{17,26,27,54,56,64-68}. Se ha identificado que valores de

RFF<0.75 se asocian con test de isquemia positivos con una exactitud cercana al 100% y valores de RFF >0.80 se asocian con test de isquemia negativos con una exactitud cercana a 95%^{17,54}. Estos puntos de corte derivados de estudios de comparación de un único test de estrés así como la variabilidad entre los tests y pacientes de los estudios ha generado la denominada zona gris (0.75 a 0.80)¹¹.

Autor	Lesiones	n	Test isquemia	Punto corte	exactitud
Pijls et al.	Moderadas	60	ECG-Esfuerzo	0,74	97
De Bruyne et al.	Moderadas	60	ECG-Esfuerzo	0,72	85
Pijls et al.	Moderadas	45	ECG-Esfuerzo/STEECT/EDB	0,75	93
Bartunek et al.	Moderadas	37	EDB	0,68	90
Jimenez-Navarro et al	Moderadas	21	EDB	0,75	90
Caymaz et al.	Moderadas	40	SPECT	0,76	95
Chamuleau et al.	Multivaso	127	SPECT	0,74	77
Usui et al.	heterogéneo	167	SPECT	0,75	79
Yanagisawa et al	heterogéneo	167	SPECT	0,75	76
De Bruyne et al.	Post-IAM	57	SPECT-MIBI	0,78	85
Samady et al.	Post-IAM	48	SPECT-MIBI	0,78	85

Tabla RB-1: Estudios de comparación RFF y tests de estrés no invasivos.

EDB: Ecocardiograma de estrés con dobutamina. SPECT: Single-Photon emission computed tomography. Post-IAM: post infarto agudo de miocardio.

Un metaanálisis de 31 estudios publicado recientemente⁶⁹ incluye varios estudios que comparan la RFF con QCA y/o test de imagen no invasivos. En éste metaanálisis se encontró que la concordancia de QCA frente a RFF (18 estudios, 1552 lesiones) tenía una

sensibilidad (S) de 78% (intervalo de confianza (IC) 95%: 67 a 86) y una especificidad (E) de 51% (IC 95%: 40 a 61) para el punto de corte de RFF < 0.75 y similares resultados para el punto de corte RFF > 0.80 (S= 76% IC 95%: 64-85; E= 54% IC 95%: 40-68). Comparando con técnicas de diagnóstico por imagen no invasivas (21 estudios, 1249 lesiones) se encontró una concordancia buena a pesar de la heterogeneidad entre los estudios incluidos en el análisis, con una S y E de 76% (IC 95% 69-82) y 76% (IC 71-81%) respectivamente. Aunque la concordancia es buena, las técnicas que emplean gammagrafía, a pesar de ser consideradas el patrón oro, no indican isquemia en lesiones individuales sino en territorios en contraposición con la RFF que identifica segmentos^{70,71}. Paradójicamente, tras unos estudios iniciales donde se estudió la capacidad de determinar la presencia de isquemia de la RFF comparándola con test no invasivos de detección de isquemia, en los trabajos actuales la RFF es la referencia para valorar la capacidad predictiva de test no invasivos a la hora de determinar la repercusión funcional de lesiones coronarias.

4.5 VALIDACIÓN CLÍNICA PRONÓSTICA DE RFF

Diversos estudios han demostrado que la RFF con un punto de corte en < 0.75 puede identificar con gran exactitud lesiones capaces de inducir isquemia^{27,54,56}, siendo preciso demostrar la seguridad y eventos a largo plazo de una estrategia de revascularización basada en diferir la angioplastia de las lesiones dudosas sin significación funcional o con RFF ≥ 0.75 . Estudios no aleatorizados, unicéntricos, retrospectivos,

realizados inicialmente demostraron con un número relativamente pequeño de pacientes, la seguridad y la baja tasa de eventos a largo plazo de dicha estrategia, así como la práctica ausencia de complicaciones con la técnica y dispusieron las bases que permitieron planificar y ejecutar estudios aleatorizados multicéntricos^{8,17,72}.

El primer estudio que demostró la seguridad y excelentes resultados a largo plazo fue el estudio DEFER con seguimientos a dos⁵⁹ y cinco años²⁸. Este estudio se realizó en pacientes con angina estable, sin clara detección de isquemia no invasiva, referidos a ACTP de lesiones con estenosis al menos >50% de diámetro, aleatorizando la intervención previamente al conocimiento de la RFF. En un 50% de los pacientes referidos sin test de isquemia, la RFF identificó estenosis funcionalmente significativas que precisaron subsiguiente ACTP. En el seguimiento, no se encontraron diferencias respecto a supervivencia libre de eventos entre el grupo diferido y el tratado con RFF ≥ 0.75 . Sin embargo, si hubo diferencias entre los pacientes con RFF <0.75 y RFF ≥ 0.75 . El pronóstico de los pacientes con estenosis funcionalmente no significativa fue excelente y de éstos, aquellos que fueron tratados médicamente presentaron una tasa de muerte o IAM relativa a la estenosis menor de 1%. Esta tasa no descendió por haber revascularizado la lesión^{28,59}. Este estudio se realizó en la era previa a los stents liberadores de drogas (SF) y la mayoría de los pacientes incluidos tenían enfermedad monovasos que excluía pacientes con enfermedad de TCI y SCA.

El estudio multicéntrico FAME nace con el propósito comparar de forma prospectiva y aleatorizada la estrategia de revascularización basada en angiografía con la estrategia basada en la valoración funcional mediante RFF en pacientes con enfermedad

coronaria multivaso con indicación de angioplastia previa a la aleatorización⁷³. En este estudio se incluyeron pacientes con SCA, lesiones severas (>70% de estenosis) y oclusiones totales crónicas. Se escogió como punto de corte para la estrategia guiada por RFF el valor de ≤ 0.80 , ya que excluye isquemia con alta exactitud y de esta forma se limita el número de lesiones isquémicas sin tratar, reflejando además la en la práctica diaria de muchos intervencionistas que deciden tratar las lesiones que se encuentran en la denominada zona gris entre 0.75 y 0.80⁷³. La estrategia guiada por RFF en comparación con la guiada por angiografía resultó en una reducción del objetivo primario (combinado de muerte, infarto y cualquier revascularización) a un año y reducción de la tasa de mortalidad e infarto a dos años con una significativa mejoría en la clase funcional que se mantuvo en el tiempo de seguimiento, concluyendo incluso que la realización de angioplastias en lesiones que no producen isquemia no es beneficiosa^{14,57}.

El estudio FAME 2 tenía como objetivo comparar una estrategia de ICP y tratamiento médico frente a tratamiento médico óptimo en pacientes con enfermedad coronaria crónica y estable en pacientes con al menos una lesión con RFF ≤ 0.80 . Este estudio fue interrumpido prematuramente debido a la diferencia entre el grupo tratado con ICP y tratamiento médico óptimo frente al grupo de tratamiento médico en eventos primarios, fundamentalmente debido a un incremento de revascularizaciones urgentes. El tiempo de seguimiento fue inferior a un año, lo que impide que eventos como la reestenosis penalicen el grupo de ICP. En el grupo de pacientes con RFF > 0.80 los eventos fueron favorables con el tratamiento médico óptimo⁷⁴.

4.6 OBTENCIÓN DE RFF EN EL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA

La técnica para la obtención de RFF mediante guía de presión intracoronaria ha sido revisada en la literatura científica^{11,23}.

Los componentes del sistema son la guía de presión intracoronaria, el monitor y las conexiones.

Las guías de presión intracoronaria son similares a las guías convencionales de angioplastia, salvo porque están dotadas de un sensor de presión situado a 3 centímetros de la punta de la guía, en la zona de transición entre los segmentos radiopaco y radiolúcido. Cada casa comercial presenta a partir de este punto algunas características diferenciales en los distintos componentes. Los sistemas disponibles actualmente son RADI Analyzer/PressureWire System ® y Volcano ComboMap/SmartWire System ®. Las guías de presión RADI® pueden presentar también tres elementos microsensores que permiten el registro de presiones, medición de flujo por termodilución y un sensor de temperatura. La guía de presión Volcano® presenta un microsensor de presión, pero existe también un modelo que permite la medición de flujo.

El procedimiento se lleva a cabo a continuación de la coronariografía diagnóstica en el laboratorio de hemodinámica. Las guías de presión deben estar conectadas a su sistema y deben ser calibradas. El paciente debe estar correctamente heparinizado según protocolo (con fines diagnósticos o terapéuticos). A través del catéter guía de 6 ó 7 French, con el segmento radiopaco de la guía fuera del extremo distal del catéter, a nivel del ostia coronario y antes de cruzar la lesión, se igualan las presiones obtenidas en el catéter guía y

en la guía de presión (las ondas de presión deben ser idénticas). Empleando la misma técnica que para la introducción de las guías de angioplastia, se introduce la guía de presión en la arteria coronaria y se avanza hasta que el sensor se posiciona distal a la lesión que se pretende estudiar. Se obtienen mediciones inicialmente y mediciones tras alcanzar hiperemia máxima con un estímulo farmacológico administrado de forma intravenosa a través de una vía central o intracoronaria a través del catéter guía (se desarrolla este concepto en el siguiente apartado). Se graban las presiones durante todo el procedimiento. Si el fármaco se administra de forma intracoronaria, se debe asegurar la correcta posición del catéter guía en el ostia coronario y la infusión inmediata de suero fisiológico heparinizado, así como la retirada del catéter guía para evitar amortiguación de la presión y por tanto infraestimación del gradiente de presión y sobreestimación de la RFF.

Se calcula la RFF mediante la razón de la presión media de la arteria coronaria (presión distal a la lesión) y la presión media en aorta, en situación de máxima hiperemia, calculada latido a latido y en la localización donde la diferencia entre éstas sea máxima. Tras las mediciones se comprueba el correcto funcionamiento del dispositivo sin pérdida de calibraciones al retirar la guía de presión a nivel proximal del ostia coronario.

4.7 NECESIDAD DE HIPEREMIA MÁXIMA

Un descenso en las resistencias miocárdicas y de las arteriolas coronarias causa un aumento en el flujo sanguíneo y por tanto aumenta el gradiente de presión transtenótico a través de las estenosis de arterias epicárdicas. El máximo gradiente de presión conseguido

tras la administración de un estímulo farmacológico se corresponde presumiblemente con la máxima vasodilatación⁷⁵. El principio del cálculo de la RFF se basa en la presencia de hiperemia máxima verdadera para minimizar las resistencias vasculares. Si no se consigue hiperemia máxima, se sobreestima la RFF y se infravalora la severidad de la estenosis^{17,33,76}. La consecución de hiperemia máxima, siendo un paso fundamental para el cálculo de la RFF, supone por tanto un paso limitante para la amplia aplicación de una estrategia de revascularización basada en el significado funcional de las lesiones coronarias⁷⁷.

Las características ideales del estímulo hiperémico consisten en la facilidad de su administración, inicio de acción rápido y consecución de máxima hiperemia con una duración suficientemente larga como para permitir la realización de un registro en retirada (unos pocos minutos), pocos efectos secundarios y eliminación rápida⁷⁷. Los agentes farmacológicos disponibles para la consecución de la hiperemia máxima pueden ser administrados vía intracoronaria (ic) o vía intravenosa (iv). El fármaco empleado y su vía de administración dependerán del contexto en que se emplee y de las preferencias del operador.

El agente farmacológico más comúnmente utilizado es la adenosina administrada de ambas formas ic e iv, y la papaverina, que era considerada inicialmente el patrón oro para la inducción de hiperemia máxima. Otros agentes también pueden ser empleados como serían la dobutamina, el nitroprusiato sódico y el contraste radiológico, pero no son opciones efectivas ni rutinarias para la inducción de hiperemia máxima para estudios con guía de presión⁷⁸.

La adenosina induce una vasodilatación coronaria a través de la activación de receptores de adenosina (A₂) en las células musculares lisas vasculares^{79,80}. Su perfil farmacológico difiere en función de su vía de administración. Administrada por vía intracoronaria ha demostrado ser un agente seguro y eficaz para la consecución de hiperemia máxima^{81,82}. El pico de efecto sucede a los 10 segundos de su administración por esta vía, y la duración es de menos de 20 segundos. La dosis apropiada ha sido objeto de múltiples estudios y debate, concluyendo que existe un efecto dosis respuesta para la hiperemia máxima⁸¹ pasando de las dosis indicadas inicialmente (15-20µg para la coronaria derecha (CD) y 18-24µg para el sistema izquierdo) que sobreestiman la RFF, especialmente en aquellos pacientes en la denominada zona gris entre 0.75 y 0.80, a dosis incrementales desde 40µg de hasta 720µg que han demostrado ser seguras, con mínimos efectos secundarios y eficaces aumentando la sensibilidad de la RFF para la detección de estenosis coronarias hemodinámicamente significativas^{81,83-87}. No existe en el momento actual un consenso sobre cuál debe ser la dosis intracoronaria apropiada, al contrario que con la administración iv. Los principales efectos secundarios de la administración son bloqueo aurículo-ventricular (BAV) transitorio de corta duración más frecuentemente asociado a la administración del fármaco en la CD. Las principales limitaciones de esta vía de administración son la dificultad en asegurar la correcta alineación axial del catéter guía (que no debe tener agujeros laterales) con el ostia coronario, sin producir enclavamiento. Además, por su corta duración, se debe calcular la RFF latido a latido, no empleando la media, y no permite la realización de registros en retirada de la guía de presión⁷⁸. La administración intravenosa a través de una vía venosa central a un ritmo de perfusión

continuo de 140µg/kg/min es la recomendada actualmente tras su validación en estudios de comparación con papaverina⁷⁵ y es la más ampliamente utilizada. Alcanza un efecto pico en 1 minuto y el efecto termina aproximadamente un minuto tras la suspensión de la infusión⁷⁸. Se ha demostrado que es seguro aumentar el ritmo de infusión iv a 180µg/kg/min en caso de obtener medidas de RFF entre 0.75-0.80²³. La administración intravenosa permite un estado de hiperemia estable siendo posible realizar registro de presiones en retirada de la guía a lo largo de la arteria coronaria⁸⁸. Las complicaciones como BAV son menos comunes con la infusión continua intravenosa, siendo el broncoespasmo en pacientes con asma severo, la sensación de disconfort torácico y disnea efectos secundarios indeseados debido a su acción endógena como transmisor intrínseco de la angina de pecho⁸⁰. Otros efectos hemodinámicos son un descenso en la presión arterial de entre un 10-20% y un aumento similar en la frecuencia cardíaca⁷⁸. Con el creciente uso del abordaje radial en los laboratorios de hemodinámica, el empleo de acceso venoso femoral parece inconveniente y no exento de riesgos. La administración de adenosina en infusión continua iv se puede realizar con seguridad y equivalencia de efectos a través de una vena cubital con ritmo de infusión superior 170µg/kg/min⁸⁹.

La papaverina se administra de forma intracoronaria e induce vasodilatación coronaria con una duración de acción corta⁹⁰. El pico de acción tras su administración se alcanza a los 10-30 segundos y la duración de su meseta de acción es aproximadamente 45-60 segundos. Las dosis recomendadas de papaverina ic son 12-16mg para la CD y 16-20mg para el sistema coronario izquierdo⁷⁵. Por su mayor duración en la administración ic permitiría el registro de presiones en retirada, pero dada su vida media, el operador debe

esperar para poder realizar mediciones sucesivas aproximadamente 5 minutos. Históricamente ha sido el agente empleado, pero dada la preocupación por los posibles efectos secundarios descritos, como la prolongación del intervalo QT con el consiguiente riesgo de arritmias ventriculares^{91,92}, ha sido superada por el perfil de seguridad y eficacia de la adenosina^{75,88}.

Se están desarrollando agonistas selectivos sintéticos del receptor de adenosina A_{2A} como el regadenoson. Estos fármacos eliminan los efectos secundarios no deseados producto de la unión no selectiva de la adenosina a otros receptores. Con una administración en bolo, presenta un inicio y fin de acción rápida y selectiva en vasos coronarios, bien tolerada por pacientes con contraindicación para adenosina⁷⁸. Se ha visto en un estudio inicial realizado en un único centro, que comparado con la perfusión de 140µg/kg/min de adenosina iv, un bolo único de regadenoson (400µg) tiene una eficacia similar (r=0.985; p<0.001) sin efectos secundarios indeseados demostrando su posible utilidad clínica⁹³.

Recientemente se está analizando por diversos grupos de investigación la utilidad del iFR, un índice que no precisaría del empleo de un fármaco vasodilatador para su cálculo⁵².

4.8 EMPLEO CLÍNICO DE LA RFF

4.8.1 Estenosis angiográficamente moderadas o dudosas

Las lesiones intermedias, con un grado del 40-70% de estenosis angiográfica, son el hallazgo más frecuentemente encontrado en pacientes con enfermedad coronaria y se han

asociado con una gran variabilidad de interpretación angiográfica inter e intraobservador²⁰. No solamente es difícil determinar qué lesiones son angiográficamente moderadas, sino que además es difícil determinar su severidad funcional en este contexto. Los test de detección de isquemia no invasivos son con frecuencia contradictorios o no se han realizado previamente a la coronariografía, lo que convierte la toma de decisiones médicas apropiadas en una tarea complicada, especialmente cuando parece lo más conveniente para el paciente, realizar la indicación de revascularización en el mismo acto en el que se realiza la coronariografía diagnóstica. La RFF ha demostrado en diversos estudios aleatorizados ser una herramienta de decisión segura y eficaz para ayudar en la toma de decisiones en este contexto de la práctica clínica, siendo seguro diferir aquellos pacientes con RFF >0.80 con un buen pronóstico a largo plazo^{28,57}. Estos resultados apoyan el empleo de la RFF como guía en la decisión de la necesidad de revascularización en lesiones intermedias. Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de la RFF en este tipo de lesiones con un nivel de evidencia IB¹.

4.8.2 Lesiones severas

Un subanálisis del estudio FAME evidenció que la angiografía coronaria es imprecisa para la valoración de lesiones funcionalmente significativas no sólo en el rango de lesiones moderadas entre 50-70% sino también en el rango de lesiones clasificadas como severas (70-90% de estenosis). En dicho estudio, un 20% de las lesiones que habrían sido categorizadas como severas en el rango 70-90% tenían una RFF >0.80, no eran funcionalmente significativas y su revascularización en ese caso no habría sido guiada por

isquemia³⁴. El estudio FAME incluyó lesiones angiográficamente clasificadas como severas y obtuvo resultados favorables a un año en términos de eventos isquémicos y reducción de angina para la estrategia de diferir el intervencionismo coronario basado en los resultados de la RFF¹⁴.

4.8.3 Optimización de angioplastia

La RFF se ha empleado para valorar el resultado final de la angioplastia, aunque su uso en este contexto ha sido menos estudiado. Se ha encontrado una relación inversa entre la RFF después de ICP y la tasa de reestenosis a pesar de una imagen angiográfica óptima del stent implantado⁹⁴. Por otro lado, la disminución del gradiente de presión en hiperemia máxima no garantiza la correcta aposición del stent en todos los casos, ni una expansión suficiente del stent para minimizar el riesgo de trombosis del mismo, de modo que se considera más correcto el empleo de técnicas de diagnóstico por imagen intracoronaria como ecografía intravascular (IVUS) o tomografía de coherencia óptica (OCT)⁵⁸. La realización de una retirada de la guía en hiperemia es una herramienta informativa para el análisis de la extensión y significado residual de la enfermedad distal y proximal al stent⁵⁸.

4.8.4 Viabilidad

La cantidad de miocardio viable en el territorio de una arteria coronaria estenótica responsable de un infarto de miocardio se verá disminuida al ser sustituida por tejido cicatricial⁶⁵. El flujo en hiperemia y por tanto el gradiente de presión en hiperemia disminuirán (aumentando el valor de la RFF) aunque el grado de estenosis se mantenga

igual. Esto no significa que la RFF infravalore la severidad de la lesión, sino que refleja la relación entre flujo, gradiente de presión y masa de miocardio⁵⁸.

Las resistencias en el miocardio hiperémico viable en el área de un infarto permanecen normales o inalteradas⁹⁵. Esto apoya el empleo de los puntos de corte habituales de RFF en el contexto de territorios parcialmente infartados⁵⁸.

La RFF no es fiable en el contexto de infarto agudo de miocardio para la valoración de lesiones culpables que además son aclaradas por el electrocardiograma. Se considera que a partir de cinco días después del infarto, la RFF puede ser empleada como se hace de modo habitual para la valoración de isquemia residual en la arteria responsable o en zonas remotas a esta⁵⁸. Se discutirá más adelante el papel de la RFF en síndromes coronarios agudos.

4.8.5 Otros empleos (estenosis aórtica, cardiopatías congénitas, vasculopatía post trasplante)

La RFC se encuentra disminuida en pacientes con estenosis aórtica severa. Esto es debido a disminución de la presión de perfusión coronaria y a un aumento de las demandas metabólicas por un aumento en la carga de trabajo⁹⁶. Esta disminución es independiente de la hipertrofia ventricular izquierda del gradiente transvalvular aórtico y mejora tras el recambio valvular⁹⁷. La RFF ha sido escasamente estudiada en este contexto, empleándose en la mayoría de publicaciones fundamentalmente la RFC.

En algunos casos muy seleccionados la guía de presión se ha utilizado para medir el gradiente transaórtico en el laboratorio de hemodinámica dada la posibilidad de registrar la

presión aórtica e intraventricular simultáneamente y el poco grado de obstrucción que produce la guía intracoronaria a su paso por un orificio aórtico reducido^{98,99}.

La RFF se ha empleado en la valoración de cardiopatías congénitas como el origen anómalo de las arterias coronarias y los puentes miocárdicos. En estos casos, el mayor reto consiste en la identificación de aquellas variaciones que pueden ocasionalmente provocar eventos fatales y son por otro lado compatibles con vida normal. En dicha situación no sólo factores anatómicos sino también otros factores concomitantes pueden estar implicados y deben ser valorados. La mayoría de las anomalías coronarias no causan alteraciones de flujo miocárdico basal o en hiperemia, pero requieren evaluación y atención. Se estudió la RFF empleando la adenosina como estímulo hiperémico en 45 pacientes con origen ectópico de las arterias coronarias en el seno coronario opuesto presentando RFF >0.90 ¹⁰⁰ lo que es congruente con estudios realizados con test de isquemia no invasivos¹⁰¹. En la valoración de los puentes miocárdicos se ha empleado el estímulo hiperémico con dobutamina, considerándose un estímulo más fisiológico en este caso, al aumentar la contractilidad sobre el segmento permitiendo desenmascarar la isquemia inducida por el puente miocárdico¹⁰². De este modo se ha podido conocer mejor la fisiopatología de esta anomalía coronaria demostrando la afectación de la RFF diastólica¹⁰³. Aunque en la mayoría de los casos la presencia de puentes miocárdicos se ha asociado con un curso benigno, son necesarias más investigaciones para conocer las situaciones con potencial relevancia clínica.

La vasculopatía del aloinjerto cardiaco es la principal causa de morbi-mortalidad en el primer año tras un trasplante cardiaco¹⁰⁴. Existen diferentes opciones de tratamiento

entre las que se encuentra el intervencionismo coronario percutáneo, pero los resultados a largo plazo son pobres. Técnicas que permitan justificar la decisión de realizar o no procedimientos intervencionistas en pacientes con enfermedad estable podrían ser claramente beneficiosas. Se han publicado pequeños estudios con el empleo de RFF en pacientes trasplantados para el cribado de vasculopatía angiográficamente inaparente¹⁰⁵ y para la valoración de resultados post angioplastia¹⁰⁶. Los resultados parecen prometedores, pero se precisan más estudios.

La guía de presión ha sido también utilizada para determinar el grado de severidad de estenosis en arterias renales.

4.9 RFF FRENTE A IVUS (intravascular ultrasound)

Los catéteres de ultrasonidos intravasculares (IVUS) proporcionan una imagen tomográfica sagital de 360° del vaso, desde la luz pasando por la media hasta la adventicia. El estudio de las lesiones coronarias mediante IVUS ha permitido aumentar los conocimientos sobre la aterosclerosis en humanos así como los mecanismos de la angioplastia coronaria¹⁰⁷. Las ventajas del empleo de IVUS en el intervencionismo coronario percutáneo son la posibilidad de guiar la selección de tamaño del balón y stent, asegurar la expansión y aposición del stent, disecciones no cubiertas del borde del stent y estenosis residuales, en definitiva, optimización de angioplastia¹⁰⁸.

Estudios de comparación de la estrategia de revascularización de lesiones intermedias basada en RFF con la estrategia basada en IVUS han demostrado que ambas se asocian con eventos favorables a largo plazo¹⁰⁹.

Antes del desarrollo y expansión del empleo de la RFF obtenida mediante guía intracoronaria de presión, el IVUS fue ampliamente utilizado para determinar la indicación de revascularizar lesiones coronarias de significación dudosa. El IVUS nos proporciona una información anatómica y no puede estimar directamente el significado funcional de las estenosis coronarias. Se han llevado a cabo intentos de determinar los parámetros de IVUS que se corresponden con estenosis coronarias funcionalmente significativas para así integrar la anatomía y fisiología. Se han encontrado correlaciones entre el área luminal mínima (ALM) medida por IVUS e isquemia inducible determinada mediante SPECT de perfusión miocárdica¹¹⁰, RFC, y RFF. El punto de corte de ALM $<4\text{mm}^2$ se ha empleado para predecir el significado funcional de las lesiones^{108,111-115}. Estos valores son solamente aplicables en lesiones proximales con un diámetro de referencia del segmento de $> 3\text{mm}$ ¹⁰⁸. En los últimos años se han sugerido puntos de corte con áreas menores debido a que el valor de ALM de $<4\text{mm}^2$ puede sobrevalorar la verdadera significación funcional de las lesiones y por tanto aumentar la tasa de revascularizaciones coronarias innecesarias^{22,116}. Estudios de comparación de RFF con IVUS concluyen que deben emplearse distintos puntos de corte de acuerdo con la localización de la lesión en el vaso¹¹⁷. Recientemente se han propuesto valores de ALM de 2.1 a 2.75mm^2 como puntos más realistas para la predicción de RFF anormal^{108,114}. A pesar de los esfuerzos para identificar puntos de corte específicos para subgrupos de pacientes, su capacidad de

predicción ha sido decepcionante (<80%)¹¹⁸. Debido a que la severidad hemodinámica de las lesiones no sólo depende del valor de ALM, sino que es la integración de aspectos clínicos, anatómicos y hemodinámicos como son el diámetro de la estenosis, longitud, carga de placa, tamaño del vaso, características de la placa, viscosidad de la sangre, circulación colateral y lecho miocárdico, es lógico pensar que el ALM no predecirá el significado funcional por si solo¹⁰⁷. Debido a que no hay ningún predictor anatómico que pueda sustituir la RFF, la medición directa de la RFF o test de detección de isquemia no invasivos son necesarios para guiar la estrategia de revascularización¹¹⁸.

A pesar de que el ICP basado en RFF e IVUS se han comparado buscando una superioridad de uno frente a otro, se trata de técnicas que pueden ser complementarias y no competitivas, empleando la RFF para la toma de decisiones a cerca de revascularización y balance de riesgo-beneficio del intervencionismo y el IVUS para el asesoramiento pre y post intervención (optimización del stent)¹⁰⁷.

4.10 SUBGRUPOS ESPECIALES

4.10.1 Síndrome coronario agudo (SCA)

Debido al carácter dinámico y complejo de la fisiopatología de los pacientes con SCA y en especial de los pacientes con infarto de miocardio, la capacidad predictiva de la RFF tiene limitaciones teóricas¹¹. En el SCA, en la fase aguda del infarto de miocardio, el lecho microvascular sufre un deterioro severo de su capacidad vasodilatadora^{21,119}. El deterioro, de ser definitivo, no significaría una limitación para la toma de decisiones a

partir de la RFF, pero se conoce que este deterioro puede ser transitorio. En este último supuesto valores de RFF no significativos, explicados por una contribución del lecho microvascular a la limitación del flujo que presenta el territorio miocárdico estudiado, podrían ser significativos tiempo después al recuperarse la capacidad funcional del lecho microvascular, sin cambiar el grado de estenosis de la lesión estudiada. En este caso dejarían de tratarse lesiones coronarias con capacidad de producir isquemia una vez superado el cuadro agudo.

Por otro lado, la estenosis en el vaso culpable del cuadro puede presentar cierto grado de trombosis y vasoconstricción o estar sufriendo modificaciones dentro de la placa en el momento del estudio funcional. Las mediciones con RFF no son fiables cuando no se ha alcanzado el flujo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) grado 3 en la arteria¹¹, ya que un TIMI 2 post intervención implica mayor disfunción microvascular¹²⁰. El estudio mediante RFF de una lesión coronaria con sospecha de ser la responsable del SCA ha sido propuesto y validado en el caso de que no existan signos angiográficos visibles de inestabilidad¹²¹, lo que reserva su uso para casos muy seleccionados.

Sin embargo, la estrategia de revascularización basada en la detección de isquemia mediante RFF puede tener un papel mayor en la valoración de lesiones no relacionadas con el vaso culpable en la fase aguda del SCA, como se ha demostrado en diferentes estudios, tanto en la fase de recuperación del infarto (pasados 5 días)¹²² como en pacientes con angina inestable^{121,123,124}. Se ha identificado con SPECT que el punto de corte 0.75 es válido tras un infarto agudo de miocardio⁶⁵. El empleo de la RFF en la enfermedad

multivaso en el SCA ha sido recomendado en las más recientes guías clínicas de actuación en este tipo de patología³.

Aun así, existen datos contradictorios para este contexto clínico, pues algunos estudios han publicado resultados en que se describen alteraciones globales en el flujo coronario tanto en la arteria culpable del SCA como en las no culpables¹²⁵, por lo que la valoración de lesiones en dicho contexto mediante guía de presión no sería del todo fiable. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente por Ntalianis et al.¹²⁶ el valor de RFF de las lesiones no culpables no cambió entre la fase aguda (primeras 72 horas) y el seguimiento realizado a 3 meses de media, comprobado este resultado también con el índice de resistencia microcirculatoria (IMR). Es más, la experiencia recogida del reciente estudio FAME^{14,57}, estudio cuya población incluía un amplio espectro clínico de pacientes, entre ellos angina inestable (AI) e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), ha permitido la realización de un subanálisis que demuestra que la reducción de riesgo de eventos en pacientes con AI o IAMSEST fue similar en comparación con pacientes con angina estable, reduciéndose el número de stents implantados, la duración de la hospitalización, tiempo de procedimiento y cantidad de contraste radiológico empleado¹²⁷.

4.10.2 Tronco común izquierdo (TCI)

La presencia de una lesión significativa en el TCI tiene un valor pronóstico crítico¹²⁸. Pero también, la revascularización de lesiones no significativas en el TCI puede tener como resultado la oclusión de los injertos, especialmente de mamaria interna¹²⁹.

El TCI es uno de los segmentos cuya valoración supone una mayor dificultad. La correcta valoración de las lesiones de TCI es de vital importancia y no debe ser realizada basándose solamente en la valoración angiográfica visual o cuantitativa, debido a la dificultad, limitaciones de la misma, y la gran variabilidad entre observadores en este contexto^{130,131}.

Diversos estudios han demostrado la seguridad de la estrategia de revascularización de lesiones dudosas en TCI basada en la detección de isquemia con RFF. Inicialmente Bech et al.¹³² valoraron 54 pacientes con lesiones dudosas en TCI empleando el punto de corte RFF < 0.75 para la revascularización quirúrgica de las lesiones, difiriendo la cirugía con valores de RFF ≥ 0.75 manteniendo en estos casos tratamiento médico. La supervivencia libre de eventos en el grupo médico fue 76% (supervivencia total 100%) y en el grupo quirúrgico 83 % (total 97%). Otros estudios posteriores han tenido en cuenta la zona gris entre RFF < 0.75 y ≥ 0.80 , individualizando en los casos limítrofes, con similares resultados de supervivencia^{133,134}. La serie con mayor número de pacientes (213 pacientes) presentó similares resultados de supervivencia libre de eventos a 5 años (74,2% frente a 82,8%, en no quirúrgicos frente a quirúrgicos respectivamente)¹³⁵. Además en este estudio se valoró la capacidad de la angiografía en relación con la RFF para la identificación de lesiones significativas, demostrándose de nuevo una mala correlación entre las mismas con una gran dispersión¹³⁵.

De modo que la RFF parece una herramienta útil y segura para la identificación de pacientes con enfermedad de TCI intermedia, aptos para cirugía de revascularización o para tratamiento médico. Con tasas de supervivencia excelentes y baja tasa de eventos. Sin

embargo, la enfermedad aislada de TCI es poco frecuente (<10% de los casos)¹³⁶ existe controversia al respecto de su empleo en presencia de lesiones en la arteria descendente anterior (DA), desconociéndose cuál puede ser su efecto actualmente. Recientemente se ha analizado el impacto de la presencia de lesiones coronarias concomitantes con lesiones en el TCI valoradas con RFF. Este estudio sugiere, demostrando mediante un modelo in vitro, que en presencia de lesiones ligeras-moderadas en DA media o CX, la valoración del TCI mediante RFF se puede realizar de forma fiable con la guía de presión posicionada en la arteria epicárdica no involucrada¹³⁷. La presencia de enfermedad severa sí afecta la RFF medida en TCI, elevando su valor produciendo un posible error en la clasificación de la lesión, como se desarrollará más adelante en el apartado de lesiones en tándem.

Con la evidencia de que disponemos, se han publicado recomendaciones para la optimización de eventos en el intervencionismo del TCI con IVUS y RFF. Se recomienda el uso de RFF para la valoración de lesiones aisladas de ostia o cuerpo medio de TCI en pacientes candidatos a cirugía de revascularización coronaria, mientras que el IVUS es recomendable en pacientes con lesiones distales, en bifurcación o con enfermedad difusa distal¹³⁸ y especialmente si, en caso de decidirse la revascularización ésta va a ser percutánea. El estudio mediante IVUS de la afectación del TCI puede dirigir la técnica del intervencionismo percutáneo y contribuir a la obtención de un mejor resultado.

4.10.3 Lesiones largas o difusas

La arteriosclerosis es una enfermedad de naturaleza difusa. Esto se ha podido comprobar estudiando mediante técnicas de diagnóstico intravascular como IVUS y OCT.

Esta enfermedad progresiva y difusa no es frecuentemente bien valorada con angiografía^{55,139}. La presencia de enfermedad difusa se asocia con una caída progresiva de la presión y el flujo coronarios, sin la presencia necesariamente de una estenosis focal⁵⁵. Aproximadamente en un 10 % de los casos esta anormalidad de las resistencias epicárdicas puede ser responsable de isquemia miocárdica reversible⁵⁸. En estos pacientes el dolor torácico se suele clasificar como no coronario al no encontrar una estenosis epicárdica focal, considerando el test de perfusión miocárdica como un falso positivo^{140,141}.

La presencia de enfermedad difusa y sus consecuencias hemodinámicas deben tenerse siempre presentes. En la población diabética (cuya disfunción microvascular puede afectar el cálculo de la RFF) un estudio realizado en 136 pacientes (144 lesiones) por Domínguez-Franco et al.¹⁴² no encontró diferencias en el valor medio de RFF ($0,87 \pm 0,06$) entre el grupo de pacientes diabéticos y no diabéticos. La estrategia de diferir la intervención coronaria en diabéticos en base al valor de RFF $\geq 0,75$ demostró ser una estrategia segura, con baja tasa de eventos, principalmente revascularización (8,8% frente a 14%; $p=0,32$), en el seguimiento a un año.

En presencia de una lesión moderada en el segmento proximal o medial de una arteria epicárdica, el carácter difuso de la arterioesclerosis puede influir en el resultado del cálculo de la RFF, dependiendo de la distancia hasta la que se avance el sensor de la guía. Rodés-Cabau et al.¹⁴³ publicaron que en una muestra de 100 pacientes recogida de forma prospectiva, el posicionamiento de la guía de presión intracoronaria más distal en el vaso frente a la posición más proximal al borde distal de la lesión, obtuvo una media de RFF más baja ($0,78 \pm 0,09$ frente a $0,84 \pm 0,08$, $p < 0,0001$) y se correlacionó mejor con los test de

isquemia no invasivos. Estas diferencias influenciaron en la decisión de tratamiento, lo que podría reflejar la importancia clínica del posicionamiento de la guía en presencia de enfermedad difusa y microvascular. La mejor manera de demostrar el impacto hemodinámico de la enfermedad difusa es la realización de una maniobra de retirada en estado de hiperemia máxima estable para la locación del segmento epicárdico con la mayor caída de presión⁵⁸.

La longitud es una variable geométrica importante que debe ser tenida en cuenta a la hora de valorar la significación de una lesión, ya que puede influir en las resistencias al flujo. Clásicamente, y en la mayoría de las situaciones clínicas, la decisión de revascularizar una lesión coronaria se toma en función del grado focal de estenosis, sin considerar la longitud de la lesión.

Según las ecuaciones de las leyes de la hemodinámica para estenosis, ocurre una caída de presión en dos puntos clave: la zona de estrechez de la luz arterial y la zona de reexpansión donde se separa el flujo a la salida de la estenosis (Figura RB-5). La caída de presión es directamente proporcional a la longitud de la lesión e inversamente proporcional al radio elevado a la cuarta potencia, de ahí la importancia del porcentaje de estenosis y la moderada correlación entre RFF y % estenosis. Se ha demostrado que la longitud puede afectar a dicha correlación entre la RFF (valoración funcional) y el porcentaje de estenosis del diámetro del vaso (valoración anatómica) mejorándola cuando es tomada en consideración¹⁴⁴.

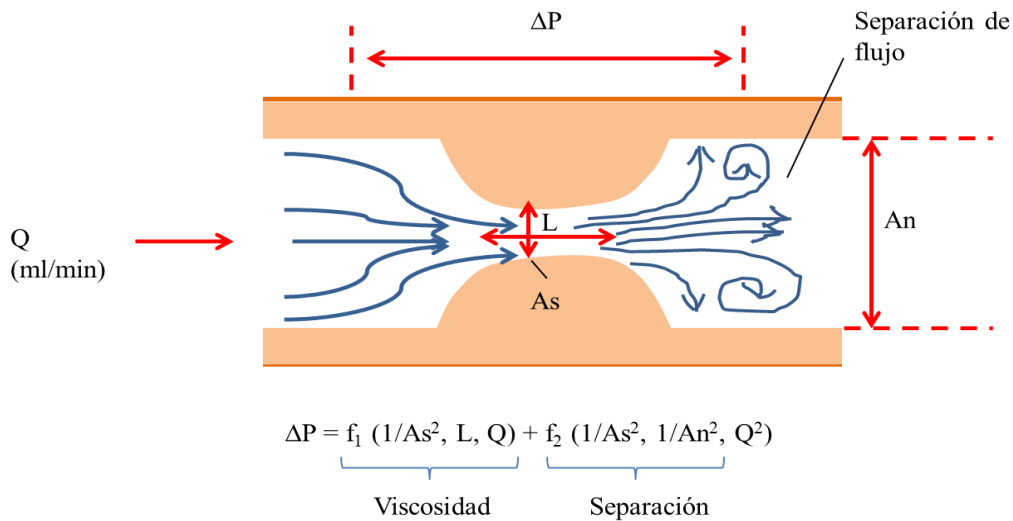


Figura RB-5: Representación de una estenosis y los efectos de fricción (ley de Poiseuille) de entrada y zonas de turbulencia a la salida causando una pérdida de energía (ley de Bernouilli). El cálculo de la pérdida de presión a través de una estenosis se relaciona con la longitud de la lesión (L), Área de estenosis (As), Área de referencia (An), flujo (Q), y coeficientes de viscosidad y separación laminar (f_1 y f_2). Todos ellos contribuyen a la resistencia y por tanto a la pérdida de presión.

Recientemente se ha publicado un estudio que compara el impacto de la longitud de las lesiones en el significado hemodinámico de estenosis severas angiográficamente frente a lesiones intermedias. En el grupo de lesiones angiográficamente severas ($\geq 70\%$) se encontró una correlación significativa entre el porcentaje de estenosis y la RFF ($r = -0,83$, $p < 0,0001$), mientras que en el grupo de lesiones intermedias, el porcentaje de estenosis no tenía una correlación significativa ($r = -0,06$, $p = 0,55$) con la RFF y si tenía una correlación significativa la longitud de la lesión ($r = 0,79$, $p < 0,0001$)¹⁴⁵. En otro estudio recientemente publicado sólo la consideración de la longitud de la lesión se asoció con correlaciones aceptables con la repercusión funcional de las lesiones, remarcando la

importancia de realizar medidas de RFF en estas lesiones si se pretende tomar decisiones correctas¹⁴⁶.

Por todo lo anterior, la longitud de la lesión tiene un impacto fisiológicamente significativo en lesiones de grado intermedio y debe ser tomada en cuenta en la toma de decisiones en el ICP.

4.10.4 Lesiones secuenciales o en tándem

Cuando dos o más estenosis están presentes en el mismo vaso, hay que tener en cuenta que cada estenosis influenciará en el flujo hiperémico máximo y por tanto en el gradiente de presión y RFF de la otra. La influencia de la estenosis distal sobre la proximal es más importante que al contrario^{20,58}. Sabiendo esto, el concepto y el valor clínico de la RFF siguen siendo válidos. En teoría, se puede calcular el valor de RFF para cada una de las estenosis por separado, mediante unos modelos matemáticos que han sido validados en animales¹⁴⁷ y en humanos¹⁴⁸. Sin embargo no resulta práctico ni fácil su cálculo en la práctica clínica diaria (requiere la presión de enclavamiento con catéter balón), así que han quedado relegadas a un papel más académico. En la práctica, al igual que con la enfermedad difusa, la mejor manera de valorar el significado de las lesiones en serie o tándem es realizar una retirada de la guía en estado de hiperemia máxima estable, para localizar el lugar exacto de la mayor caída de presión⁵⁸. La estrategia de revascularización basada en los resultados de la RFF mediante retirada en hiperemia estable en lesiones en tándem, ha demostrado en un estudio publicado recientemente ser segura y efectiva,

reduciendo el número de intervenciones innecesarias y maximizando el beneficio de la ICP con stents liberadores de fármacos¹⁴⁹.

4.10.5 Enfermedad multivaso

Los pacientes con enfermedad multivaso forman un grupo muy heterogéneo. Las características anatómicas pueden variar mucho entre pacientes (localización, número de lesiones y grado de complejidad). Debido a esto, la selección de la estrategia de revascularización en cada caso puede ser dificultosa. Algunos estudios han observado discrepancias entre la clasificación anatómica de estos pacientes (1, 2 ó 3 vasos) y la clasificación de los mismos cuando es tomada en cuenta la valoración funcional (un paciente puede tener tres vasos angiográficamente significativos y en cambio sólo un vaso funcionalmente significativo)¹⁵⁰. El empleo de la RFF en pacientes con enfermedad multivaso ha demostrado en diferentes estudios una reducción en eventos cardiacos mayores^{151,152}. Estos estudios sentaron las bases para la realización del estudio multicéntrico FAME^{34,57} realizado en pacientes con enfermedad multivaso, demostrando como ya se ha comentado anteriormente una menor tasa de eventos a uno y dos años y disminución de angina en los pacientes con lesiones diferidas con RFF $\geq 0,80$, empleando menos stents, menos contraste, menor estancia hospitalaria y menor coste del procedimiento. Hasta la llegada del estudio FAME, sólo otros dos ensayos multicéntricos aleatorizados han tratado la cuestión de la enfermedad multivaso, son el COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)¹⁵³ y el SYNTAX (Taxus Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the

Treatment of Narrowed Arteries)¹⁵⁴. En el primero¹⁵³ se comparaba el tratamiento médico con el ICP (en la mayoría de los casos con stent no recubiertos) añadido al tratamiento médico en pacientes con enfermedad multivaso moderadamente severa. En el segundo¹⁵⁴, se incluyeron pacientes sólo con enfermedad de tres vasos y se comparó la revascularización con ICP frente a cirugía. A pesar de que las poblaciones de los estudios COURAGE, SYNTAX y FAME contienen espectros ligeramente diferentes para poder ser comparados, los resultados del ICP guiado por angiografía son similares, mientras que el ICP guiado por RFF mejoró los eventos significativamente⁵⁸ (Figura RB-6). Esto puede deberse a la tasa intrínseca de eventos al año que tienen las lesiones moderadas funcionalmente significativas tratadas sólo con tratamiento médico óptimo (entre 5 y 10%)^{155,156} frente a lesiones no significativas funcionalmente tratadas medicamente <1%^{28,57,153,157} y lesiones tratadas con stent (3% al año) sean funcionalmente significativas o no^{57,155,156}. Tratar con stent lesiones funcionalmente significativas mejora los eventos, pero tratar lesiones no significativas funcionalmente los empeora (1% frente a 3%). Se ha desarrollado la idea de añadir datos funcionales a la escala SYNTAX¹⁵⁷, pero son precisos ensayos aleatorizados.

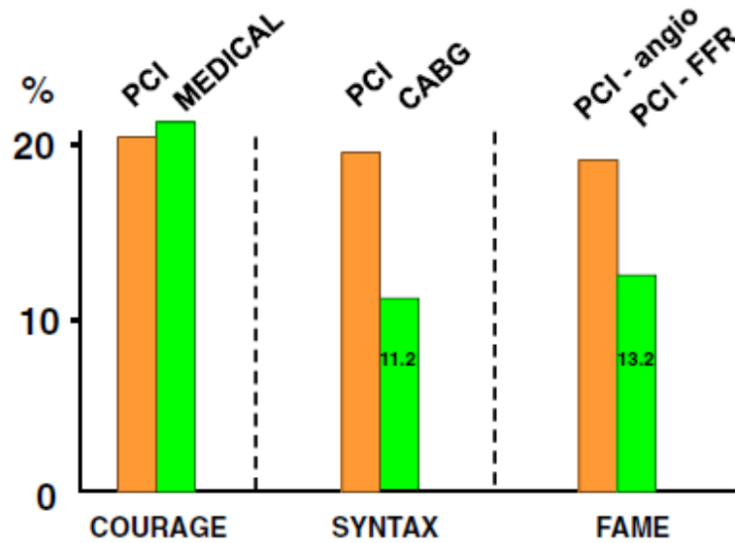


Figura RB-6: Eventos mayores cardiacos (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, y revascularización repetida en los estudios COURAGE, SYNTAX y FAME. Angio= angioplastia; CABG= cirugía de derivación coronaria; FFR= RFF; PCI= ICP. Adaptado de Pijls et al. J Am Coll Cardiol 2012;59:1045-57

4.10.6 Bifurcaciones y lesiones ostiales

La valoración angiográfica de las bifurcaciones es dificultosa debido a la superposición de imágenes y artefactos radiográficos frecuentes en estas situaciones. Además el intervencionismo percutáneo sobre estas lesiones es más desafiante. La RFF se ha empleado en este contexto clínico pero los registros con eventos clínicos son limitados. La valoración visual y cuantitativa por angiografía tiende a sobreestimar la severidad de las ramas enjauladas tras la implantación de stents en bifurcaciones¹⁵⁸. Dos estudios realizados por Koo et al.^{159,160} emplearon la RFF en lesiones bifurcadas. Estos estudios concluyen que el ostium de la rama lateral frecuentemente parece afectado (75% de estenosis aproximadamente) tras la implantación de un stent en la arteria principal siendo pocas de

estas estenosis funcionalmente significativas en estos casos, medidas por RFF (RFF < 0,75). Tras realizar la técnica de “kissing balloon” solamente en las lesiones en la rama lateral con RFF < 0,75, la RFF tras 6 meses fue > 0,75 en un 95% de los casos. En los casos en que la RFF fue inicialmente > 0,75 en la rama lateral, los eventos fueron excelentes sin realizarse más intervenciones posteriores. Otros estudios recientes corroboran el mismo concepto de que la mayoría de las ramas laterales no tienen significación funcional tras la angioplastia con stent del vaso principal y que el análisis cuantitativo de la angiografía no es fiable para la valoración funcional de estas lesiones¹⁶¹. Del mismo modo en la valoración de lesiones ostiales en las ramas laterales los parámetros anatómicos angiográficos y con IVUS tienen limitaciones en la valoración funcional demostrando una pobre correlación¹⁶².

La medición de la RFF para lesiones ostiales y ramas laterales identifica a la minoría de pacientes con lesiones que son funcionalmente significativas^{159,163}.

5.10.7 Cirugía de derivación coronaria (Bypass coronario)

Dado el hecho de que la arteria nativa se encuentra ocluida proximal a la anastomosis del injerto, se deduce que el resultado de la RFF a través del injerto puede reflejar el flujo coronario que recibe el lecho miocárdico en máxima hiperemia distal a la anastomosis a través del injerto. Hay un muy limitado número de informes publicados valorando la significación funcional de las estenosis de bypass y no hay ensayos clínicos que evalúen el papel de la RFF en la valoración de la necesidad de ICP en pacientes con enfermedad del injerto²⁴.

Sí que es importante la correcta clasificación de lesiones moderadas en pacientes con enfermedad multivaso que van a ser referidos a cirugía, dada la supuesta implicación del flujo coronario competitivo a través de la arteria epicárdica nativa no obstruida con el flujo más lento a través del injerto, favoreciendo su oclusión prematura¹⁶⁴. La RFF podría tener un papel pronóstico en la futura permeabilidad de los injertos coronarios y tener serias implicaciones en mejores eventos a largo plazo de la cirugía de derivación coronaria¹¹.

4.11 LIMITACIONES DE LA RFF

4.11.1 Obtención de hiperemia máxima

La consecución de hiperemia máxima es esencial para la interpretación de las medidas de presión coronaria y el cálculo de la RFF, ya que si no se consigue, se infravalorará la severidad real de la lesión estudiada y se podría infratratarse a los pacientes. Si existen dudas sobre si se ha conseguido la hiperemia máxima se debe comprobar la composición y dosis del fármaco administrado, comprobar la correcta posición de las llaves de paso, de las tubuladuras de administración y si persisten las dudas, emplear mayores dosis, cambiar de fármaco o de vía de administración (ic o iv)²³.

Existen además distintos fallos a tener en cuenta según la vía de administración. Si se emplea la vía ic, el registro de presión aórtica se interrumpirá mientras administremos el fármaco y por esto la inyección debe ser rápida y seguida de salino heparinizado o contraste. Hay que tener en cuenta el pico de acción de la adenosina (5-10 segundos tras

administración y corta duración de hiperemia de 5 segundos) y la papaverina (meseta 30-60 segundos). Se recomienda hacer la media de la presión fásica latido a latido y no de las señales retrasadas que ofrecen algunos dispositivos. En caso de emplear esta vía, no será posible realizar registro en retirada. El catéter guía empleado no debe ser demasiado grande o tener agujeros laterales, puesto que en ese caso no podremos asegurar la dosis de fármaco administrada además de que pueden confundir el registro de presión y los cálculos realizados con ésta. Si se va a emplear ATP, se debe evitar el uso de teofilina o grandes cantidades de cafeína en las 24 horas previas.

Si se emplea la vía intravenosa colocando un catéter central a través de un acceso periférico, hay que evitar doblar el brazo o codo y las maniobras de valsalva. Se debe retirar el catéter guía ligeramente del ostia coronario si se observan signos de obstrucción o si se emplean catéteres guía con agujeros laterales.

4.11.2 Técnicas

Las guías intracoronarias empleadas para la medida de presión han mejorado sus características en los últimos 10 años. En todas las guías actuales de 14'', el sensor de presión está 3 cm proximal al extremo radiopaco de la guía, pueden ser empleadas con casi cualquier catéter balón, IVUS o dispositivo intracoronario, permitiendo el intercambio y manipulaciones necesarias durante el procedimiento. El ideal es conseguir que sean lo más parecidas a las guías intracoronarias flexibles (floppy) con alta torsión (hi-torque) y navegabilidad, así como eliminar cualquier desviación o inestabilidad del registro de

presión. Las guías de presión intracoronaria no son muy caras, con un coste aproximado de 500 dólares la guía y 7000 dólares el interfaz.

Otras posibles dificultades en el procedimiento son las relacionadas con la interfaz. Para conseguir un registro hemodinámico fiable, la altura del transductor de presión debe ser correcta y fijada a la mesa del laboratorio, a 5cm por debajo del esternón del paciente, donde se calcula que se encuentra la raíz aórtica. Si no está correctamente colocado la diferencia en el registro de presión aórtico puede sobrepasar los 2mmHg²³. Un paso limitante fundamental en la práctica de mediciones de presión intracoronarias para el cálculo de RFF es la ecualización de las presiones entre la presión aortica registrada por el catéter guía y la presión registrada por la guía de presión, previa a el paso de la lesión a estudio. Es importante asegurar la ecualización de las presiones con el extremo de la guía dentro del catéter guía.

El uso de un introductor para la guía en la llave en Y puede provocar una fuga de presión y descender la presión aortica registrada entre 0-5mmHg. Estas pequeñas diferencias son importantes cuando el valor de la RFF se encuentra próximo a los puntos de corte, pudiendo ser un factor de confusión. Es preciso retirarlo previo a la ecualización de presiones y a la realización de las mediciones de presión²³.

La introducción de un catéter guía en el ostia coronario produce un grado de pseudoestenosis, que será más acusada dependiendo del tamaño del catéter, y que puede modificar el registro de presiones. Un catéter guía demasiado grande 8-9Fr puede producir una amortiguación de la presión registrada debido a un enclavamiento del catéter en la coronaria. Esto conlleva un falso aumento de la presión registrada, disminuyendo el

gradiente de presión y debido a ello, la sobrevaloración de la RFF y por tanto infravaloración de la lesión. Para prevenir la amortiguación de la presión es preciso retirar el catéter del ostium sin retirar la guía de presión de su localización distal a la lesión. (Figura RB-7)

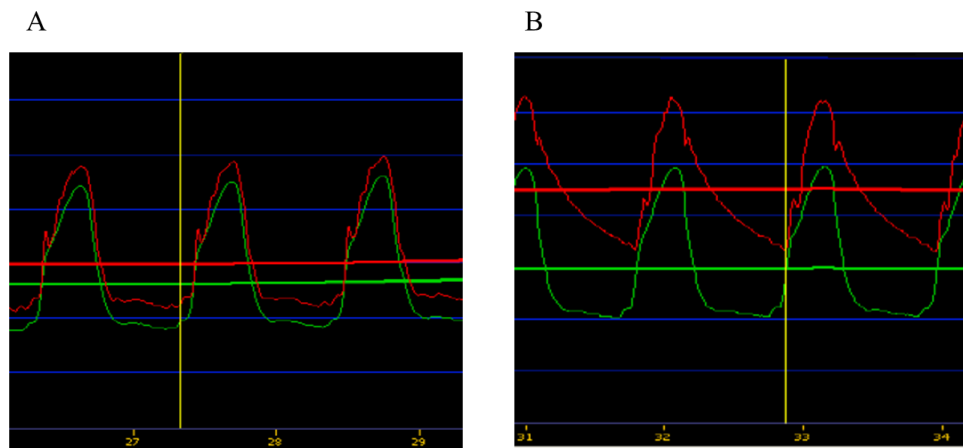


Figura RB-7: Registro de presiones que muestra en el primer recuadro (A) la amortiguación del registro de presión con el catéter guía enclavado en el ostia coronario. En la imagen de la derecha (B) se muestra la recuperación de la presión aortica con la retirada del catéter.

El uso de catéteres guía con orificios laterales también puede producir alteraciones en el registro de presiones y el resultado del estudio ya que la presión registrada por el catéter guía será el resultado de la influencia de la presión en el segmento proximal de la coronaria y la presión aortica a través de los orificios laterales, no será la presión aortica real, que debe ser mayor. El resultado de esta situación es que en hiperemia no se registrará el verdadero gradiente de presión a través de la lesión, sobrevalorando la RFF e infravalorando la estenosis a estudio²³.

La pérdida de calibración de la señal requiere su recalibrado. Es importante observar la morfología de las curvas para reconocer este fallo. Un gradiente diastólico en el sistema coronario izquierdo es normal, sin embargo si ambas curvas son similares, se puede considerar como una evidencia de pérdida de correcta calibración. Esto puede suceder al final de un procedimiento. La RFF se puede calcular en este caso retirando la guía al catéter y volviendo a calibrar o realizando una retirada continua en estado de hiperemia máxima²³.

4.11.3 Enfermedad microvascular

Se conocen diferentes patologías que pueden producir enfermedad microvascular (hipertrofia ventricular izquierda, vasorreactividad anormal, infarto de miocardio, diabetes mellitus entre otras)²⁰. Estas son condiciones fisiopatológicas que limitan el uso de la RFF, ya que como se ha explicado, la vasodilatación en hiperemia máxima de la microcirculación es fundamental para el cálculo de la RFF, y deben ser tomadas con cautela. Son situaciones en que bien el lecho vascular no ha aumentado de forma proporcional a la masa de miocardio siendo insuficiente la reserva funcional (se precisarían puntos de corte de RFF más elevados) o bien el mecanismo de isquemia es una vasoconstricción paradójica en cuyo caso no se desenmascara con un estímulo hiperémico farmacológico²³.

En el caso del infarto de miocardio antiguo, la discrepancia entre RFF y severidad angiográfica de la lesión refleja la presencia de enfermedad de pequeños vasos y desde un

punto de vista práctico que ya se ha explicado, la ganancia del paciente en términos de flujo miocárdico si la revascularización se lleva a cabo²³.

4.11.4 Anatomías tortuosas

La técnica de manipulación de los catéteres así como de la guía debe ser cuidadosa para evitar la producción de traumas vasculares, vasoespasmos o trombosis.

4.12 COMPLICACIONES EN EL EMPLEO DE LA RFF.

La relación riesgo beneficio de la realización del estudio de presiones coronarias en caso de resultado ambiguo de la coronariografía se inclina a favor de su realización dado el bajo número de complicaciones durante el procedimiento, que se reducen principalmente mediante el empleo de guías cada vez más flexibles, con mejor navegabilidad y con operadores experimentados bien entrenados¹⁶⁵.

La tasa de complicaciones en los grandes estudios aleatorizados con guía de presión es muy baja con una tasa de éxito del estudio superior al 95%¹⁴. La dosis de radiación adicional, duración del procedimiento y cantidad de contraste radiológico utilizado son bajas en comparación con otras modalidades de imagen cardiovascular¹⁶⁶.

La introducción de una guía en el árbol coronario es obligatoria en cualquier procedimiento de angioplastia. La guía de presión intracoronaria no sólo permite el registro de presiones una vez situada distal a la lesión, sino que también se puede continuar el

procedimiento sin necesidad de intercambiarla y valorar el resultado final, con lo que en cierto modo, se aumenta la seguridad del procedimiento²³.

4.13 RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA RFF. USO COTIDIANO DE RFF.

Las más recientes guías europeas de práctica clínica en materia de revascularización miocárdica recomiendan el ICP guiado por RFF para la detección de lesiones relacionadas con isquemia, cuando no sea disponible una evidencia objetiva de isquemia en el territorio del vaso a tratar. Esta indicación es de clase I con un nivel de evidencia A¹. En el mismo texto se hace referencia a que la RFF es de especial utilidad en el contexto de enfermedad multivaso. Reconociendo que la valoración visual de las lesiones puede infravalorar o sobrevalorar la severidad de las estenosis, la valoración funcional de las lesiones con RFF es un avance significativo¹.

El concepto de que evitar la implantación de stents innecesarios disminuye los eventos fue demostrado por el estudio DEFER²⁸ y el estudio FAME⁵⁷. La RFF es una herramienta valiosa para determinar en la práctica clínica diaria si una lesión moderadamente estenótica o dudosa puede causar isquemia en su territorio en pacientes estables e inestables con enfermedad multivaso⁵⁷, reestenosis intrastent^{167,168}, tronco común izquierdo^{133,135,169} y post infarto de miocardio¹²⁷. La extensión de la RFF a estas situaciones complejas la ha hecho aplicable a la mayor parte de situaciones clínicas de la práctica diaria¹⁷⁰. La fiabilidad de la RFF para la realización de estudios hemodinámicos con catéteres de diagnóstico de calibres 4-5 Fr ha sido demostrada en estudios¹⁷¹,

convirtiéndola en una técnica más simple y válida para pacientes en los que se realizan procedimientos de forma ambulatoria, con un número reducido de complicaciones vasculares¹⁷⁰.

A pesar de las ventajas de la RFF, ésta continúa siendo infrautilizada. Los motivos son en parte económicos y por otro lado, la falta de registros de su uso rutinario en la práctica clínica¹⁷⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional unicéntrico retrospectivo de una cohorte de pacientes consecutivos.

5.2 PACIENTES

5.2.1 Población del estudio

Se consideraron candidatos a la inclusión en el estudio todos los pacientes de forma consecutiva en los que se realizó una coronariografía diagnóstica y se decidió el tratamiento de revascularización en base a los resultados del estudio funcional mediante guía de presión en una o varias lesiones coronarias moderadas entre el 1-1-2006 y el 31-05-2011 en el laboratorio de hemodinámica del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Al tratarse de un reclutamiento de forma consecutiva de todos los casos en los que se estudió alguna lesión mediante guía intracoronaria de presión, no se definen otros criterios de inclusión ni de exclusión de pacientes salvo el haberse utilizado una guía intracoronaria de presión para valorar la necesidad de revascularización. La realización de estudio funcional con guía intracoronaria de presión quedó a criterio del hemodinamista responsable del caso, en función de las características clínicas del paciente y las características angiográficas de la lesión.

Para la descripción general de resultados de la población se incluyeron de forma exhaustiva todos los pacientes en los que se realizó estudio funcional con guía de presión en el periodo definido en el estudio. Para el procesamiento analítico, pronóstico y comparativo entre subgrupos se excluyeron los pacientes en los que el estudio funcional se realizó en el contexto de una coronariografía previa a una intervención quirúrgica programada por valvulopatía, para evitar la influencia de la indicación quirúrgica sobre la válvula, en la decisión de tratamiento de la lesión estudiada.

Los estudios funcionales realizados en pacientes en los que ya se había realizado un estudio con guía de presión en el periodo de inclusión del estudio se consideraron como parte del seguimiento del episodio índice.

La muestra de pacientes se obtuvo a partir de la información almacenada en el registro prospectivo de hemodinámica existente en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario San Juan de Alicante. En el mismo registro figuran las indicaciones de coronariografía, datos clínicos y angiográficos de cada paciente y procedimiento. Se complementó la información mediante la revisión de la historia clínica informatizada en el programa de alta hospitalaria del mismo hospital.

Para la valoración de la seguridad de la guía de presión en el contexto del síndrome coronario agudo se realizó también un análisis de los resultados en 2 subgrupos de pacientes de la población. Se constituyó un grupo de análisis con los pacientes en los que la guía de presión había servido para valorar la lesión potencialmente culpable del SCA y otro donde se había utilizado para valorar lesiones distintas a las culpables del SCA. Los datos para el estudio en pacientes con SCA y estudio de las lesiones no culpables se

recogieron entre el 01-01-2006 y el 31-12-2009. Para aumentar el tamaño de la muestra, dado el escaso número de casos presentes en las fechas de recogida de datos, se contó con la colaboración del Hospital Central de Asturias. Los criterios de inclusión que se definieron para ambos centros son:

- Coronariografía solicitada por un SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) o sin elevación del segmento ST (SCASEST)
- Tratamiento exitoso con implante de stent en la arteria responsable de SCA.
- Estudio con guía de presión de, al menos una lesión angiográficamente moderada (estenosis visual entre el 50 y 70%) distinta a la lesión responsable.
- La lesión responsable fue determinada en función de sus características angipográficas y las alteraciones electrocardiográficas presentadas por el paciente al ingreso.

En la población sujeta a este estudio de lesiones de no culpables de SCA, las lesiones culpables fueron tratadas independientemente del análisis con RFF.

El estudio del subgrupo de pacientes con SCA y valoración de la lesión potencialmente culpable se realizó con los datos recogidos entre 01-01-2006 y 30-06-2008.

5.2.2 Grupos de pacientes para el análisis general.

Se definieron dos cohortes de pacientes en función del tratamiento decidido para las lesiones en base al resultado del estudio con guía intracoronaria de presión:

- GRUPO A: Grupo de pacientes en los que todas las lesiones estudiadas se revascularizaron (quirúrgicamente o percutáneamente).
- GRUPO B: Grupo de pacientes en los que se difirió el tratamiento de, al menos, una lesión estudiada.

En el estudio de las lesiones no culpables en pacientes con presentación clínica inestable, se definieron de nuevo dos poblaciones:

- Pacientes en los que las lesiones estudiadas (no culpables) se trataron en base a RFF (Grupo A)
- Pacientes en los que las lesiones estudiadas (no culpables) no fueron tratadas en base a RFF (Grupo B).

5.2.3 Manejo de los pacientes

La indicación de coronariografía dependió del cardiólogo responsable de cada paciente, así como el tratamiento médico intrahospitalario. La indicación de revascularización dependió del hemodinamista responsable y se realizó en función de las

características clínicas de cada paciente, de las angiográficas de la lesión y del resultado del valor de RFF obtenido.

Salvo casos excepcionales, el punto de corte para decidir la revascularización en el centro de realización del estudio, durante el periodo de inclusión fue de 0,75 en base a los estudios de validación publicados^{25-27,54,56,64-68}.

En lo referente al manejo de la población con SCA, en el estudio sobre lesiones culpables, no se revascularizó la lesión (en ausencia de signos de inestabilidad) en base al resultado de RFF cuando éste fue de $\geq 0,75$ ^{65,67,126}.

En el estudio de lesiones no culpables, todas las lesiones responsables de SCA fueron tratadas. El resto de lesiones presentes en cada paciente se estudiaron durante el ingreso y la decisión de revascularización se tomó cuando el resultado del estudio con guía de presión intracoronaria fue $< 0,75$.

El tratamiento al alta contempla la práctica clínica habitual del cardiólogo responsable, siguiendo las recomendaciones actuales de las sociedades científicas.

5.2.4 Fase de seguimiento

Se realizó un seguimiento clínico al año de los todos pacientes incluidos durante la fase de registro, mediante consulta de la historia clínica del paciente y llamada telefónica a aquellos que sobrevivieron al ingreso.

5.3. TÉCNICA

5.3.1 Coronariografía diagnóstica.

Durante el procedimiento diagnóstico angiográfico por vía femoral no se empleó heparina.

En el procedimiento de diagnóstico angiográfico por acceso radial se emplean de forma rutinaria en cada caso:

- Heparina no fraccionada 5000 UI + Verapamil 1mg (para tratamiento del espasmo de la arteria radial diluidos en suero fisiológico hasta completar 10 ml).
- Nitroglicerina: dilución 1 ampolla de 50mg en 500ml de suero fisiológico, de la cual se emplea 10 ml.

5.3.2 Estudio con guía de presión intracoronaria

Para la realización del procedimiento diagnóstico mediante guía de presión intracoronaria se completó la dosis de heparina hasta 1000UI/kg de peso del paciente.

Los pacientes permanecieron bajo monitorización hemodinámica durante el procedimiento. El registro electrocardiográfico quedó almacenado en el polígrafo para el análisis posterior de arritmias.

La técnica para la obtención de medidas que se describen a continuación, se realizaron según los estándares publicados en la literatura actual⁵⁸.

A continuación de la coronariografía diagnóstica en el laboratorio de hemodinámica, las guías de presión son conectadas a su sistema y son calibradas. Los pacientes son correctamente heparinizado según protocolo. A través del catéter guía de 6 French, con el segmento radiopaco de la guía fuera del extremo distal del catéter, a nivel del ostia coronario y antes de cruzar la lesión, se igualan las presiones obtenidas en el catéter guía y en la guía de presión (las ondas de presión deben ser idénticas). Se introduce la guía de presión en la arteria coronaria y se avanza hasta que el sensor se posiciona distal a la lesión que se pretende estudiar. Se obtienen mediciones inicialmente y mediciones tras alcanzar hiperemia máxima con el estímulo farmacológico administrado de forma intracoronaria a través del catéter guía, asegurando la correcta posición del catéter guía en el ostia coronario y la infusión inmediata de suero fisiológico heparinizado así como la retirada del catéter guía para evitar amortiguación de la presión y por tanto la infraestimación del gradiente de presión y sobreestimación de la RFF. En caso de administración intravenosa se obtuvo una vía central situada en la aurícula derecha través de la vena cefálica con un catéter de 4 French.

El estímulo farmacológico empleado para la consecución de hiperemia máxima fue de 600 mcg intracoronario, repitiéndose con una dosis de hasta 1200 mcg en caso de resultado dudoso o con dosis de 140-200 mcg/min en perfusión a través de un acceso venoso central. En el caso de observarse pausas >5 segundos con el empleo de adenosina intracoronaria se repitió la inyección con una dosis menor.

Se calcula la RFF mediante la razón de la presión media de la arteria coronaria (presión distal a la lesión) y la presión media en aorta, en situación de máxima hiperemia, calculada latido a latido. Tras las mediciones se comprueba el correcto funcionamiento del dispositivo sin pérdida de calibraciones al retirar la guía de presión a nivel proximal del ostia coronario.

El uso de otras medicaciones durante el procedimiento, analgésicos o sedantes dependió de las condiciones clínicas de cada caso y del operador.

5.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

5.4.1 Fase hospitalaria

A. Variables clínicas

Datos demográficos:

- Nombre completo del paciente
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Número de historia hospitalaria
- Teléfono/s
- Dirección.

Factores de riesgo cardiovascular: Se incluyeron aquellos antecedentes clínicos, conocidos previamente al ingreso que fueron referidos por el paciente, su familia o recogidos de la historia clínica previa.

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Dislipemia
- Hábitos tóxicos (tabaquismo: fumador, exfumador, no fumador)
- Enfermedad arterial periférica.

Antecedentes personales:

- Cardiopatía isquémica previa (enfermedad coronaria y revascularización previa percutánea o quirúrgica)
- Valvulopatías
- Insuficiencia cardiaca
- Accidente cerebrovascular previo
- Otros antecedentes: Arritmias, enfermedad pulmonar, digestiva (antecedente hemorrágico), patología neoplásica, enfermedad renal, patología endocrino-metabólica (tiroides)

Indicación de cateterismo por el facultativo responsable:

- Estudio de cardiopatía isquémica:

1. Angina estable (clínica presente más de un mes antes de la hospitalización)
2. Síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST: Dolor torácico típico +/- cambios sugestivos de isquemia en ECG con o sin elevación de enzimas de daño miocárdico (CK, CKMB y Troponina I)
3. Síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST
 - Estudio de miocardiopatía
 - Estudio de valvulopatía
 - Estudio de patología pulmonar

B. Variables en el laboratorio de hemodinámica

Variables angiográficas:

La cuantificación angiográfica de las lesiones se obtuvo del análisis cuantitativo (QCA) realizado por un tercer observador independiente, a posteriori, y ciego al valor de RFF obtenido y tratamiento de cada lesión con el software del programa QAngio® XA 7.1 de las imágenes almacenadas el registro de imágenes de procedimientos existente en la misma Unidad de Hemodinámica del Hospital San Juan de Alicante.

Se consideraron lesiones moderadas o intermedias angiográficamente aquellas en que el operador estimó una estenosis angiográfica de la luz epicárdica de entre 40-70%.

Las variables angiográficas cuantitativas registradas fueron:

- Número de vasos enfermos.
- Número de lesiones.
- Diámetro de referencia del vaso proximal a la lesión en milímetros
- Diámetro de referencia del vaso distal a la lesión en milímetros
- Diámetro mínimo de la lesión/obstrucción en milímetros
- Diámetro de referencia calculado como la media entre los diámetros de referencia proximal y distal.
- % de estenosis máxima: $100 * (1 - \text{Diámetro Luminal mínimo} / \text{Diámetro de referencia})$.
- Longitud de la lesión en milímetros

Se consideraron lesiones angiográficamente severas aquellas con una estenosis angiográfica de la luz epicárdica $> 70\%$. Conforme al resultado del porcentaje de severidad se clasificaron los pacientes en:

- Ningún vaso severo (sólo las lesiones moderadas).
- Enfermedad monovaso (1 vaso severo).
- Enfermedad multivaso (2 ó más vasos severos).

Reserva fraccional de flujo (RFF):

De acuerdo con los estudios previos de validación, se consideró una lesión como potencialmente causante de isquemia si la RFF obtenida era ≤ 0.75 . Se consideró lesión no culpable si $RFF > 0.80$. Los valores comprendidos entre 0.75 y 0.80 se encuentran en la

denominada “zona gris”. La actuación en aquellos pacientes con valores de RFF situados en la “zona gris” se llevó a cabo individualizando en cada caso según criterio del hemodinamista responsable del mismo.

Se recogió la decisión de tratamiento de cada lesión consistente en:

- 1 ICP: ACTP con balón, con stent farmacoactivo, con stent no farmacoactivo
- 2 Revascularización quirúrgica
- 3 Tratamiento médico

Revascularización completa: Todas las lesiones consideradas como significativas (angiográfica o funcional) revascularizadas al final del procedimiento.

Complicaciones periprocedimiento:

Derivadas de la patología: Complicaciones isquémicas, arrítmicas, shock cardiogénico, exitus.

Derivadas del propio procedimiento: Disección coronaria, hemorragias, trombosis aguda. Complicaciones vasculares asociadas al cateterismo, considerando entre hemorragia, oclusión, disección, pseudoaneurisma.

Derivadas del empleo de adenosina como agente para la consecución de hiperemia máxima: Bloqueo aurículo-ventricular (AV), disconfort torácico, broncoespasmo.

5.4.2 Fase de seguimiento

El seguimiento se realizó mediante llamada telefónica al año, recogiendo del paciente preferentemente o de su familia la situación clínica del paciente en ese momento y

la presencia o no de eventos cardiovasculares hasta la fecha (infarto, angina sin ingreso hospitalario, ingreso hospitalario por angina o insuficiencia cardíaca) y la realización de nueva revascularización durante el seguimiento, distinguiendo entre revascularización realizada sobre la lesión estudiada o sobre una lesión distinta a la estudiada. En caso de exitus en el seguimiento se distinguió entre exitus de causa cardiovascular o causa no cardiovascular.

Se consideró como evento mayor combinado (ECAM) a la presencia de alguna de las siguientes: nueva revascularización de lesión estudiada, infarto agudo de miocardio o exitus en un año de seguimiento.

Se recogió también la fecha del evento. Se consultó adicionalmente de la historia clínica informatizada del paciente siempre que se consideró preciso en el caso de observarse algún evento.

5.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron descritas mediante la media y la desviación estándar o mediante la mediana y los percentiles 25 y 75, en el caso de distribuciones asimétricas. La normalidad de la distribución de las variables continuas fue analizada mediante el análisis de Shapiro-Wilks. Para la comparación de variables continuas se empleó la prueba *t de Student* para medidas independientes o la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney*, en el caso de no poder aceptarse el criterio de normalidad en la distribución de las

variables. La relación entre variables cuantitativas se expresa mediante la ecuación de la recta hallada con el análisis de regresión lineal y la fuerza de la asociación mediante la r obtenida del mismo.

Las variables categóricas se expresan como número de casos (n) y porcentaje sobre el total de casos válidos. La comparación entre este tipo de variable fue realizada mediante pruebas χ^2 . Las probabilidades de todos los análisis univariados se realizaron utilizando dos colas, considerándose como estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

Se realizó un análisis multivariante mediante modelo de regresión logística, de los posibles predictores de revascularización de la lesión estudiada con guía de presión. Se incluyeron las variables clínicamente relevantes y fueron excluidas aquellas variables no asociadas significativamente a una mayor revascularización de la lesión y cuya exclusión del modelo no producía una modificación significativa en el efecto del resto de variables incluidas. Para la inclusión en el análisis multivariante de las características angiográficas por paciente, se escogió la lesión más larga de las estudiadas, con el objetivo de evitar duplicidades en los casos en que se estudió más de una lesión en un mismo paciente.

El análisis de la supervivencia a un año se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier, empleando para la comparación de las mismas en función del tratamiento recibido el test de Log Rank. Mediante el análisis de Cox se elaboró un modelo predictivo de mortalidad a largo plazo incluyendo aquellas variables clínicamente significativas.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

I. FASE HOSPITALARIA:

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2011 se realizaron en el laboratorio de hemodinámica del Hospital Universitario de San Juan de Alicante 8004 coronariografías. De éstas se realizó un estudio con guía intracoronaria de presión en 691 procedimientos lo que supone un 8,6% del total de estudios realizados. Tras excluir los procedimientos de guía de presión realizados al mismo paciente en el intervalo temporal del estudio, la muestra final quedó compuesta por 682 pacientes (786 lesiones).

Las características clínicas de la población en la que se realizó estudio con guía de presión intracoronaria quedan descritas a continuación (Tabla R-1). La mediana de edad fue de 70 años (media 68,1; DE 10,6). El 72,1% fueron varones. La distribución proporcional de factores de riesgo cardiovascular en la población fue de 74,6 % de hipertensos, 54,5% de dislipémicos y 40,2% de diabéticos. El 21,7% de los pacientes tenía antecedentes de infarto agudo de miocardio. 177 pacientes (25,9%) habían sido revascularizados previamente al estudio realizado, en un 95,4% con ACTP.

TABLA R-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

N= 682	
	N (%)
Edad*	70 (61-76)
Sexo masculino	492 (72,1%)
Factores de riesgo	
Hipertensión arterial	509 (74,6%)
Dislipemia	372 (54,5%)
Diabetes mellitus	274 (40,2%)
Tabaquismo	323 (47,4%)
Antecedentes cardiovasculares	
ACV previo	52 (7,6%)
IAM previo	148 (21,6%)
IC previa	52 (8,1%)
Arteriopatía periférica	40 (7,1%)
Revascularización previa	173 (25,4%)
ACTP	165 (95,4%)
Quirúrgica	2 (3,4%)
Mixta	6 (1,2%)

*Edad expresada como mediana (percentiles 25-75)

ACV: Accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; IC: Insuficiencia cardiaca; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea;

La indicación más frecuente para la realización de la coronariografía (Tabla R-2) fue el estudio de cardiopatía isquémica que supuso un 92,2% de las solicitudes seguido de los estudios de valvulopatía que fue un 5,3% de los casos.

TABLA R-2 INDICACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

N= 682	
	N (%)
Estudio de cardiopatía isquémica	629 (92,2%)
Estudio de valvulopatía	36 (5,3%)
Estudio de miocardiopatía	16 (2,3%)
Estudio de patología pulmonar	1 (0,1%)

2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO HEMODINÁMICO

2.1 Extensión de la enfermedad coronaria

La extensión de la enfermedad coronaria en la población estudiada queda representada en la Figura R-1. En esta distribución no se considera como severa la estenosis estudiada con guía de presión, con independencia del resultado obtenido con la valoración funcional. En aproximadamente un 50% de los pacientes (50,3%) no se encontraron lesiones angiográficamente significativas. En la otra mitad de pacientes hubo una mayor proporción de pacientes con enfermedad de un vaso (60,18%; 29,91% del total de la población), quedando 39,82 % de éstos (20% del total de la población) con enfermedad multivaso (2 ó más vasos).

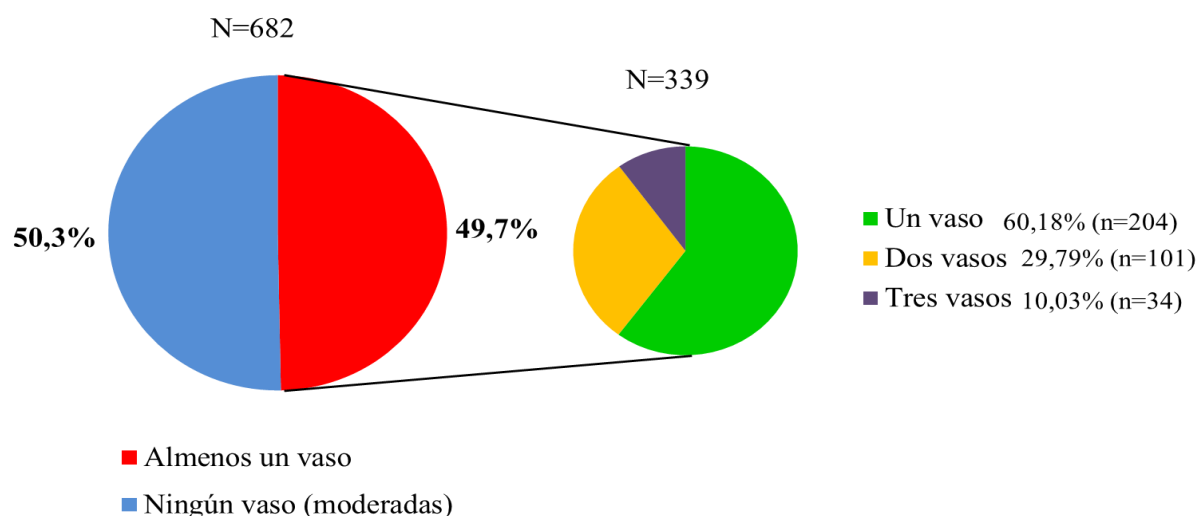


Figura R-1 características de la severidad de la enfermedad coronaria angiográfica por paciente

*Se consideran como lesiones severas aquellas con estenosis angiográfica mayor del 70% en el análisis visual

La localización más frecuente de las lesiones severas fue la arteria coronaria derecha con un 37,8%, seguida de la descendente anterior 20,8% y la circunfleja 20,4%. Se encontró una lesión angiográficamente severa en el tronco común izquierdo en 7 pacientes (1% de los casos) (Tabla R-3).

TABLA R-3 EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

	N= 682	N (%)
Localización de lesión severa*		
DA		142 (27,1%)
Cx		167 (31,9%)
CD		198 (37,8%)
TCI		7 (1,3%)
Injerto de Safena		9 (1,7%)
Injerto de mamaria		1(0,2%)

*Se consideran como severos aquellos con estenosis angiográfica mayor del 70% en el análisis visual

DA: descendente anterior; Cx: circunfleja; CD: coronaria derecha ; TCI: tronco común izquierdo

2.2 Datos del estudio con guía de presión intracoronaria

La distribución de la localización de las lesiones moderadas estudiadas con guía de presión se representa gráficamente en la Figura R-2. La descendente anterior fue el vaso proporcionalmente más estudiado (57,3%) de los casos. Con una similar proporción de lesiones estudiadas en territorios de la coronaria derecha y circunfleja.

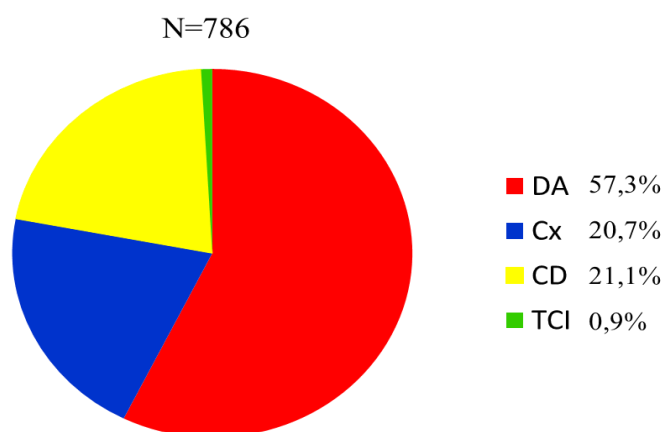


Figura R-2 Localización de la lesión estudiada.

DA=Descendente anterior; Cx=circunfleja; CD= Coronaria derecha; TCI=Tronco común izquierdo

Los resultados del estudio del total de las lesiones, se muestran en la Tabla R-4. La mediana de la RFF fue de 0,83 (media 0,82; DE 0,09).

Los resultados del estudio realizado mediante análisis cuantitativo digital off-line, con desconocimiento del resultado de la RFF, se muestran también en la tabla R-4. La media del porcentaje de estenosis calculado fue de 40.76 ($\pm 8,6$). La longitud de las lesiones estudiadas fue de mediana 13,13 mm (10,1-18,2).

Con el punto de corte para la decisión de revascularización fijado en 0,75, un 21,9% de las lesiones resultaron positivas para isquemia. Con el punto de corte de 0,80, un 36,3% de las lesiones resultaron ser positivas para isquemia.

TABLA R-4 ESTUDIO DE LESIONES CON GUÍA DE PRESIÓN INTRACORONARIA

N= 786	
	N (%)
*RFF	0,83 (0,76-0,89)
Datos cuantitativos angiográficos	
*Diámetro medio de segmento (mm)	2,71 (2,38-3,14)
*Diámetro luminal mínimo (mm)	1,35 (1,11-1,59)
% de estenosis	40,76 ± 8,6
*Longitud (mm)	13,13 (10,1-18,2)
Grupos de RFF	
RFF<0,75	172 (21,9%)
RFF≤0,80	285 (36,3%)

*Valores expresados por su mediana (percentiles 25-75)
FFR: Reserva fraccional de flujo

A continuación se muestran los resultados sobre la decisión de tratamiento en base al resultado de la RFF, analizados por lesiones (Tabla R-5) y por pacientes (Tabla R-6).

De total de las 786 lesiones estudiadas mediante guía de presión intracoronaria, no se dilataron en el laboratorio de hemodinámica 565 (71,9%) (Tabla R-5). En un 88% de las lesiones en las que, en base al resultado de RFF obtenido, se optó por tratamiento de revascularización, se emplearon stents liberadores de fármacos.

TABLA R-5 DECISIÓN DE TRATAMIENTO DE LAS LESIONES ESTUDIADAS

	N (%)
	N=786
Tipo de tratamiento	
Médico	565 (71,9%)
ACTP	189 (24%)
Cirugía	32 (4,1%)
Tipo de ACTP	
SF	168 (88,8%)
SC	18 (9,6%)
Balón	2 (1,1%)
Balón-droga	1 (0,5%)

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea; SF: Stent farmacoactivo; SC: stent convencional

En 480 pacientes (70,38%) no se trató alguna lesión en base al resultado de la RFF siendo considerados estos pacientes como el grupo conservador (grupo B) (Tabla R-6). 50 pacientes fueron remitidos a cirugía; de éstos, en 27 (54%) casos se trataba de pacientes con estudio de valvulopatía siendo el restante 46% coronarios (23 pacientes).

TABLA R-6 DECISIÓN DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

N=682	
	N (%)
Tipo de tratamiento	
Conservador (grupo B)	480 (70,38%)
Revascularización (grupo A)	202 (29,62%)
Tipo de revascularización (n=202)	
ACTP	152 (75,25%)
Quirúrgica	50 (24,75%)
Valvulares	27 (54%)
No valvulares	23 (46%)

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

Como se describe en el apartado “métodos”, para evitar la posible influencia en la revascularización quirúrgica de la lesión estudiada en los pacientes con indicación de intervención sobre patología valvular, se excluyó de la muestra, en los análisis subsiguientes, a los pacientes cuya indicación de coronariografía fue un estudio de valvulopatía (36 pacientes, 40 lesiones). Por lo tanto, la muestra final para los análisis de seguimiento y correlación estuvo compuesta por 646 pacientes y 746 lesiones. Los subgrupos conformados según la decisión de tratamiento en base a la RFF fueron: 172 pacientes (26,6%) y 203 lesiones (27,21%) en el grupo A (revascularización, percutánea o quirúrgica, de todas las lesiones estudiadas) y 474 pacientes (73,4%) 543 lesiones (72,79%) en el grupo B (alguna lesión estudiada sin revascularizar).

Las únicas complicaciones registradas durante los procedimientos fueron frecuentes episodios de bloqueo aurículo-ventricular transitorio, que cedieron espontáneamente sin necesidad de ninguna medida farmacológica y 12 episodios de fibrilación auricular paroxística de menos de 12 horas de duración.

3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ANGIOGRÁFICA-FUNCIONAL

Las características angiográficas de las lesiones en ambos subgrupos se muestran en la tabla R-7. Se observó mayor proporción de DA como lesión estudiada en el grupo A 70,2% frente a 50,6% en el grupo B. Las lesiones revascularizadas fueron significativamente más largas, con diámetro luminal mínimo y medio del vaso menores y con % de estenosis mayor.

El tratamiento realizado en las lesiones estudiadas, según el valor de RFF se muestra en la tabla R-8. Un 2,2% de lesiones con $RFF < 0,75$ no fueron tratadas, según criterio del operador, a causa, en la mayoría de las ocasiones, de la presencia de enfermedad difusa. Un 26% de lesiones con RFF mayor o igual a 0,75 recibieron revascularización (54 lesiones), de éstas, cuarenta lesiones (19,7%) se encontraban situadas en la denominada “zona gris”. Las restantes 67 lesiones de la zona gris fueron manejadas conservadoramente (12,3%). Un 6,9% de lesiones con $RFF > 0,80$ fueron revascularizadas a criterio del hemodinamista, a pesar del resultado negativo de la RFF.

TABLA R-7 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS POR SUBGRUPO DE TRATAMIENTO SEGÚN RESULTADO DE RFF

	Total (n=746)	Revascularización (n=203)	Diferido (n=543)	Valor p
*RFF	0,83 (76-89)	0,73 (0,69-0,75)	0,86 (0,82-0,90)	
Lesión estudiada				
DA	423 (56,7%)	148 (72,9%)	275 (50,6%)	
Cx	156(20,9%)	18 (8,9%)	138 (25,4%)	0,001
CD	160 (21,4%)	33 (16,3%)	127 (23,4%)	
TCI	7 (0,9%)	4 (2%)	3 (0,6%)	
*D referencia	2,71 (2,38-3,14)	2,57(2,26-3,00)	2,74(2,43-3,17)	
*DL mínimo	1,36 (1,11-1,59)	1,22(0,99-1,49)	1,39(1,15-1,62)	0,001
% de estenosis	40,76(±8,65)	39,93±8,74	42,3±8,64	0,001
*Longitud	13,13(10,06-18,30)	15,49 (12,21-22,98)	12,27(9,46-16,73)	0,001
Número de stents	0,93 (±1,33)	1,97 (±1,55)	0,55 (±1)	0,001
Número de SF	0,83 (±1,30)	1,76 (±1,56)	0,48 (±0,97)	0,001

*Valores expresados por su mediana (percentiles 25-75).

DA: descendente anterior; Cx: circunfleja; CD: coronaria derecha ; TCI: tronco común izquierdo; RFF: Reserva fraccional de flujo; D: diámetro (en milímetros). DL: Diámetro lumina; SF: Stents farmacoactivos

TABLA R-8 TRATAMIENTO DE LAS LESIONES SEGÚN RESULTADO DE RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO.

	Total (n=746)	Revascularización (n=203)	Diferido (n=543)
Grupos de RFF			
RFF \geq 0,75	585 (78,4%)	54 (26,6%)	531 (97,8%)
RFF<0,75	161 (21,7%)	149 (73,4%)	12 (2,2%)
RFF>0,80	478 (64,1%)	14 (6,9%)	464 (85,5%)
RFF \leq 0,80	268 (35,9%)	189 (93,1%)	79(14,5%)
Zona gris			
RFF \geq 0,75 \leq 0,80	107 (14,3%)	40 (19,7%)	67 (12,3%)

RFF: Reserva fraccional de flujo

Se encontró una pobre correlación, aunque significativa entre los valores de RFF y la longitud, diámetro luminal mínimo, diámetro de referencia del segmento y % de estenosis de las lesiones. La longitud fue el parámetro que presentó una mejor, aunque pobre, correlación con una $r= 0,37$ (Figura R-3).

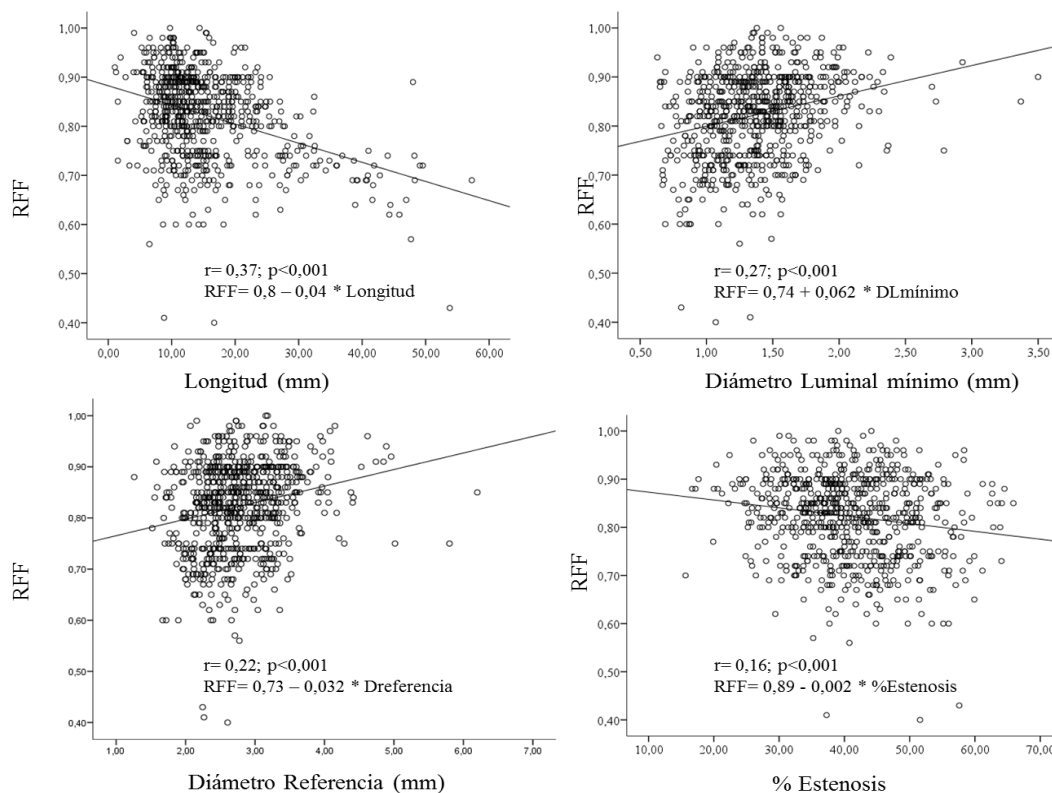


Figura R-3 Análisis mediante regresión lineal de la relación entre la RFF medida por guía de presión intracoronaria y las diferentes características angiográficas de todas las lesiones. DLmínimo= diámetro luminal mínimo; Diferencia=diámetro de referencia; %Estenosis= porcentaje de estenosis; mm=milímetros

De acuerdo con lo expuesto en el apartado de métodos, se realizó el análisis de correlación angiográfico-funcional con las lesiones largas (>20 mm) (Figura R-4). La fuerza de la asociación fue mayor cuando se analizó la relación entre los valores de RFF y QCA para el subgrupo de lesiones largas (más de 20 mm de longitud), siendo la longitud el parámetro que mejor correlaciona con el valor de RFF obtenido con una $r=0,66$.

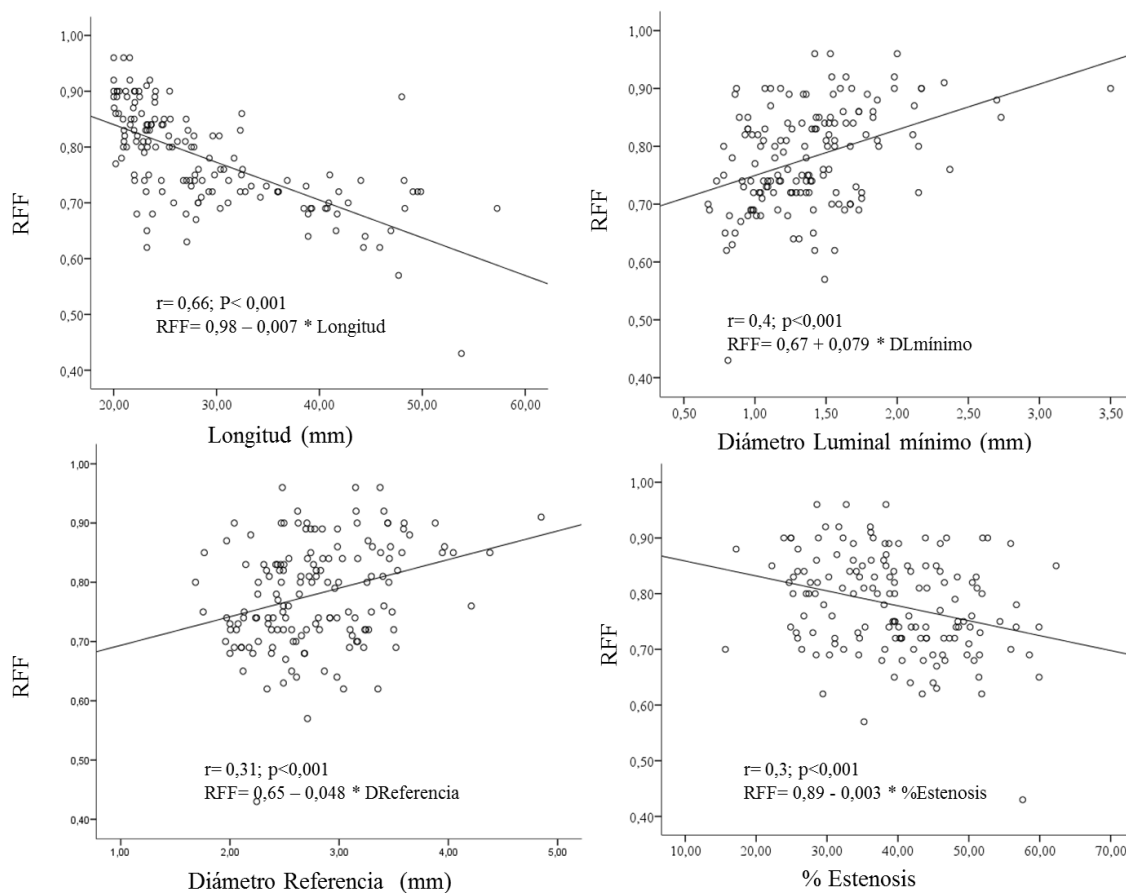


Figura R-4 Análisis mediante regresión lineal de la relación entre la RFF medida por guía de presión intracoronaria y las diferentes características angiográficas de las lesiones largas (Longitud mayor de 20 mm).

DLmínimo= diámetro luminal mínimo; Dreferencia=diámetro de referencia; %Estenosis= porcentaje de estenosis; mm=milímetros

4. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES POR GRUPO DE TRATAMIENTO

De acuerdo con lo referido en el apartado "métodos", se consideró como grupo B a los pacientes en los que no se realizó la revascularización de alguna de las lesiones estudiadas en base al valor de RFF obtenido (474 pacientes; 73,4%). El grupo A quedó por tanto conformado por los pacientes en los que se revascularizaron todas las lesiones estudiadas con guía de presión (172 pacientes; 26,6%).

La distribución de las variables clínicas en ambos grupos se muestra en la Tabla R-9. La única variable clínica que mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fue el sexo, con un porcentaje de varones mayor en el grupo con tratamiento de revascularización (81,4% frente a 69,6% de conservador; $p=0,003$). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a antecedentes cardiovasculares o de revascularización previa. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento respecto a la presentación de la clínica isquémica en forma de SCA o estable. Se encontró una mayor carga de enfermedad coronaria (dos o más vasos severos) en el grupo A de pacientes frente a los pacientes del grupo de tratamiento B (31,4 frente a 16,2% respectivamente; $p=0,001$).

TABLA R-9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR SUBGRUPO DE TRATAMIENTO SEGÚN RESULTADO DE RFF

	Total (n=646)	Grupo A (n=172)	Grupo B (n=474)	Valor p
Edad*	69 (61-75)	68 (60-75)	70 (62-76)	0,06
Sexo masculino	470 (72,8%)	140 (81,4%)	330 (69,6%)	0,003
Factores de riesgo				
Hipertensión arterial	481 (77,1%)	120 (72,7%)	361 (78,6%)	0,13
Dislipemia	358 (57,4%)	98 (59%)	260 (56,6%)	0,65
Diabetes Mellitus	253 (40,7%)	68 (40,7%)	185 (40,7%)	1,00
Tabaquismo	312 (50%)	91 (54,2%)	221 (48,5%)	0,24
Antecedentes cardiovasculares				
ACV previo	52 (10,2%)	11 (8,5%)	41 (10,8%)	0,51
IAM previo	141 (23,3%)	41 (25,3%)	100 (22,4%)	0,45
IC previa	47 (7,7%)	16 (9,7%)	31 (7%)	0,305
Art. Periférica	37 (7,2%)	14 (10,5%)	23 (6%)	0,12
Revascularización previa	178(33,9%)	43 (31,6%)	135 (34,7%)	0,53
Presentación clínica				
Angina estable	213 (33%)	64 (37,2%)	149 (31,4%)	0,19
SCA	433 (67%)	108(62,8%)	325 (68,6%)	
Extensión de la enfermedad **				
Ninguno severo	317 (49,1%)	51 (29,7%)	266 (56,1%)	0,00
Multivazo (2 ó más)	131 (20,3%)	54 (31,4%)	77 (16,2%)	0,00
Revascularización completa	490 (75,9%)	113 (65,7%)	377 (79,5%)	0,00

*Valores expresados por su mediana (percentiles 25-75)

**Se consideran como severos aquellos vasos con estenosis angiográfica mayor del 70% en el análisis visual. Ninguno severo: representa vasos con lesiones moderadas.

ACV: Accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; IC: Insuficiencia cardiaca; Art. Periférica: arteriopatía periférica; SCA: Síndrome coronario agudo.

Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: alguna lesión estudiada sin revascularizar.

Tras ajustar por el resto de variables, las mujeres quedaron, significativamente con más probabilidad con alguna de las lesiones estudiadas sin revascularizar (Tabla R-10). El número de vasos severos ($p<0,001$) y la mayor longitud de las lesiones estudiadas ($p<0,001$) se relacionaron significativamente y de forma independiente con más probabilidad de revascularización de las lesiones estudiadas. La presentación de la enfermedad en forma inestable quedó en el límite de la significación ($p=0,051$) para ser un factor protector, es decir, asociado a más tratamiento diferido de alguna lesión estudiada.

TABLA R-10 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA REVASCULARIZACIÓN DE TODAS LAS LESIONES ESTUDIADAS FRENTE AL TRATAMIENTO CONSERVADOR DE AL MENOS UNA DE ELLAS

Variable	OR	IC 95%	p
EDAD	0,993	0,975-1,011	0,421
SEXO Femenino	0,598	0,372-0,962	0,034
DM	1,024	0,688-1,524	0,906
HTA	0,887	0,571-1,377	0,593
IAM previo	1,095	0,693-1,731	0,697
Nº vasos severos	1,549	1,269-1,889	<0,001
Presentación clínica SCA	0,671	0,450-1,001	0,051
Longitud	1,069	1,047-1,092	<0,001
Estenosis (%)	1,020	1,000-1,041	0,054

DM=Diabetes Mellitus; HTA=Hipertensión arterial; IAM previo=Infarto agudo de miocardio previo; SCA= Síndrome coronario agudo.

5. SUBGRUPOS ESPECIALES.

5.1 Análisis por Sexo

Dadas las diferencias encontradas en relación con el sexo y el tratamiento recibido tras el estudio con guía intracoronaria de presión, se llevó a cabo un análisis de los datos en función del sexo de los pacientes, para los grupos de pacientes A (todas las lesiones estudiadas con RFF revascularizadas) y B (al menos una lesión estudiada sin dilatar).

En la tabla R-11 se muestran las características clínicas de los pacientes en función del tratamiento decidido (en base al resultado del estudio con guía intracoronaria de presión) y del sexo. En el total de la población, se objetiva que los varones son significativamente más jóvenes (mediana 68 años frente a 73 años; $p < 0,001$) que las mujeres y presentan mayor carga de enfermedad coronaria (más enfermedad multivaso) (23% frente a 13%; $p = 0,006$). Las mujeres son significativamente más hipertensas que los hombres (86,2% frente a 73,6%; $p < 0,001$). Cuando se subdividen los grupos de tratamiento en función del sexo del paciente, la diferencia significativa de edad, hipertensión arterial y carga de enfermedad entre varones y mujeres se mantiene en el grupo B y desaparece en el grupo A.

La comparación entre sexos, dentro de ambos subgrupos de tratamiento recibido fue bastante homogénea. Sólo se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en las características angiográficas en el diámetro medio del vaso estudiado, que resultó ligeramente mayor en varones frente a mujeres ($p = 0,04$) (Tabla R-12).

TABLA R-II CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS TOTAL Y POR SUBGRUPO DE TRATAMIENTO SEGÚN RESULTADO DE RFF Y SEXO

	Total (N=646)		Grupo A (N=172)		Grupo B (N=474)		Valor p	Valor p
	Hombres N=470 (%)	Mujeres N=176 (%)	Hombres N=140 (%)	Mujeres N=32 (%)	Hombres N=330 (%)	Mujeres N=144 (%)		
	68 (60,74)	73 (65,25-78)	67 (59,74)	72 (62,77)	68 (60-75)	73 (66-79)		
Edad*							0,061	0,001
Factores de riesgo								
HTA	331 (73,6)	150 (86,2)	96 (71,6)	24 (77,4)	235 (74,4)	126 (88,1)	0,66	0,01
DLP	110 (55)	248 (63,2)	76 (56,3)	22 (71)	172 (54,4)	88 (61,5)	0,16	0,186
DM	181 (40,4)	72 (41,6)	57 (41,9)	11 (35,5)	124 (39,7)	61 (43)	0,55	0,538
Antecedentes cardiovasculares								
ACV previo	37 (9,9)	15 (11,1)	8 (7,5)	3 (12,5)	29 (10,9)	12 (10,8)	0,43	1
IAM previo	110 (24,9)	31 (18,6)	37 (27,6)	4 (14,3)	73 (23,7)	27 (19,4)	0,16	0,33
IC previa	40 (9,1)	7 (4,2)	15 (11,2)	1 (3,2)	25 (8,1)	6 (4,4)	0,311	0,165
Revascularización previa	134 (34,7)	44 (31,7)	39 (34,8)	4 (16,7)	95 (34,7)	40 (34,8)	0,95	1
Presentación clínica SCA	277 (70,1)	111 (69,4)	73 (65,8)	18 (60)	204 (71,8)	93 (71,5)	0,67	1
Extensión de la enfermedad (severidad)**								
Ninguno (moderadas)	211 (44,9)	106 (60,2)	53 (33,3)	20 (46,5)	173 (54,4)	93 (64,6)	0,152	0,016
Multivaso (dos o más)	108 (23)	23 (13)	47 (29,6)	10 (23,3)	62 (18,8)	15 (10,4)	0,452	0,03

*Valores expresados por su mediana (percentiles 25-75)

**Se consideran como severos aquellos con estenosis angiográfica mayor del 70% en el análisis visual.

HTA: Hipertensión arterial; DLP: Dislipemia; DM: Diabetes mellitus; ACV: Accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; IC: Insuficiencia cardíaca; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea; SCA: Síndrome coronario agudo
Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: Al menos una lesión estudiada no dilatada

TABLA R-12 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS POR SUBGRUPO DE TRATAMIENTO SEGÚN RESULTADO DE RFF Y SEXO

	Total (n=646)				Revascularización (n=172)				Conservador (n=474)			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	N=470 (±SE)	N=176 (±SE)	Valor p	Valor p	N=140 (±SE)	N=32 (±SE)	Valor p	Valor p	N=330 (±SE)	N=144 (±SE)	Valor p	Valor p
Longitud	16,27 (±0,41)	15,54 (±0,64)	0,35	0,35	19,17 (±0,84)	19,44 (±1,79)	0,24	0,24	14,8 (±0,41)	14,03 (±0,55)	0,42	0,42
Diametro referencia	2,82 (±0,48)	2,25 (±0,03)	0,06	0,06	2,26 (±0,04)	2 (±0,06)	0,01	0,01	3,1 (±0,69)	2,29 (±0,04)	0,167	0,167
% estenosis	40,52 (±0,51)	40,51 (±0,66)	0,002	0,002	41,77 (±0,81)	41,51 (±1,25)	0,66	0,66	39,85 (±0,61)	40,29 (±0,73)	0,87	0,87
Nº Stents	1,03 (±0,06)	0,68 (±0,09)	0,634	0,634	1,74 (±0,12)	1,5 (±0,25)	0,63	0,63	0,63 (±0,06)	0,38 (±0,06)	0,025	0,025
RFF*	0,83 (0,74-0,88)	0,84 (0,81-0,89)	0,001	0,001	0,73 (0,69-0,75)	0,73 (0,7-,78)	0,45	0,45	0,85 (0,81-0,89)	0,87 (0,83-0,90)	0,07	0,07

*Valores expresados por la mediana y percentiles (0,25-0,75)

RFF: Reserva Fraccional de Flujo

Se encontró una diferencia significativa en el valor de RFF obtenido, siendo este mayor en mujeres que en hombres (mediana 0,83 (0,74-0,88) frente a 0,85 (0,81-0,89); $p=0,001$). Sin embargo, esta diferencia no mantiene su significación estadística entre subgrupos de tratamiento A y B (Figura R-5). Tan sólo se encontraron diferencias en el número de stents implantados en el grupo de hombres frente a mujeres en el grupo de tratamiento B ($p=0,03$).

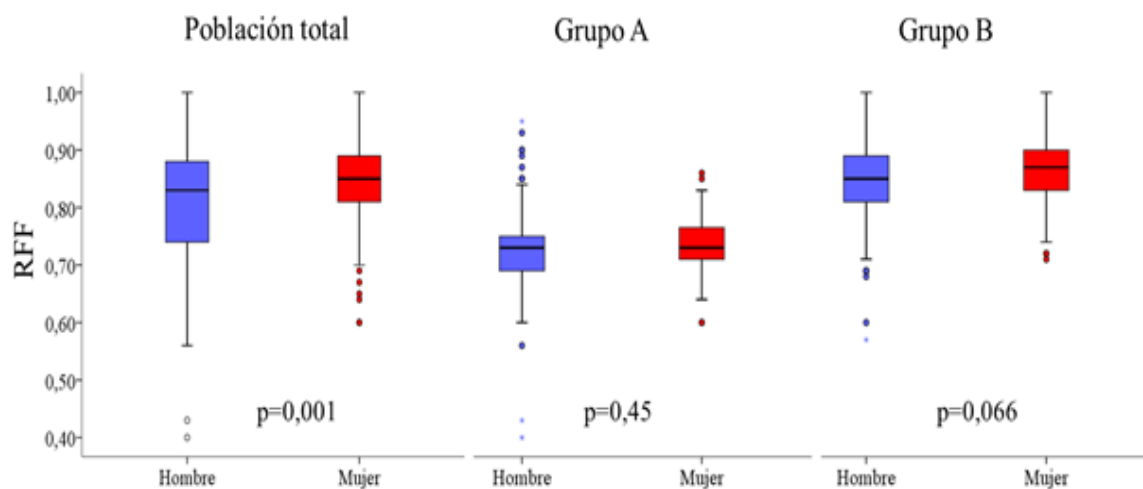


Figura R-5: Diagramas de caja. Representación de la distribución de los valores de RFF en hombres y mujeres en la población global y por grupos de tratamiento.

Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas. Grupo B: Al menos una lesión estudiada no revascularizada

5.2 Tratamiento conservador frente a revascularización de lesiones no culpables en pacientes con síndrome coronario agudo.

En el periodo entre 1-1-2006 y el 31-12-2009, en conjunción con el Hospital Central de Asturias, se estudió el pronóstico de tratar las lesiones angiográficamente moderadas, no responsables del síndrome coronario agudo, en base al valor de FFR obtenido. Se estudiaron 128 lesiones en 107 pacientes. 68 procedentes del Hospital San Juan de Alicante y 39 del Hospital Central de Asturias. En 81 pacientes (75,7%) alguna de las lesiones estudiadas no fue tratada en base a la RFF obtenida; en 26 (24,3%) se realizó revascularización tanto de las lesiones estudiadas como de la lesión responsable del SCA.

En la Tabla R-13 se muestran las características clínicas basales y del procedimiento en estos pacientes. No se observaron diferencias significativas en los antecedentes clínicos entre los dos grupos de pacientes en base al tratamiento recibido, salvo una significativa mayor presencia de mujeres en el grupo de pacientes en que se difirió el tratamiento de la lesión en base al resultado de RFF (grupo B).

La indicación de la coronariografía fue SCA con elevación del segmento ST en 11 pacientes (10%). En dos casos los pacientes habían sido tratados con angioplastia primaria 2 y 3 días antes del estudio en el que se valoró la lesión no responsable del IAM.

TABLA R-13 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN EL GRUPO DE TRATAMIENTO. N (%)

	Grupo B N=81	Grupo A N=26	p
Antecedentes personales			
Edad*	63,3±10,0	65,2±13,1	0,51
Mujer	23 (28,4)	2 (7,7)	0,03
Diabetes	27 (33,3)	9 (34,6)	0,90
HTA	59 (72,8)	17 (70,8)	0,85
Dislipemia	42 (51,9)	15 (57,7)	0,60
Tabaquismo	38 (46,9)	16 (61,5)	0,19
Infarto de miocardio previo	24 (29,6)	6 (23,1)	0,52
Revascularización coronaria previa	15 (18,5)	5 (19,2)	0,93
ACV previo	6 (7,4)	1 (3,8)	0,52
Tipo SCA			0,33
SCASEST	74 (91,4)	22 (84,6)	
SCACEST	7 (8,6)	4 (15,4)	
Función ventricular*	63,3±7,5	60,0±7,1	0,41

*: media ± desviación estándar.

HTA: hipertensión arterial. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. ACV: accidente cerebrovascular. SCASEST. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCA: síndrome coronario agudo.

Grupo B: Alguna lesión estudiada no dilatada. Grupo A: todas las lesiones estudiadas dilatadas

Diecisiete pacientes (65,4%) del grupo de tratamiento A, fueron tratados en un vaso distinto al responsable en base al valor de RFF (Figura R-6). Seis pacientes (23%) del mismo grupo fueron tratados en base a la RFF en un segmento distinto del mismo vaso donde se encontraba la lesión responsable, y 3 pacientes (11,5%) recibieron intervencionismo en una lesión severa angiográficamente distinta a la responsable y a la estudiada. En los pacientes del grupo de tratamiento B, 11 pacientes (13,5%) recibieron revascularización de una lesión distinta a la estudiada, en un vaso distinto al responsable y el resto sólo de la arteria responsable.

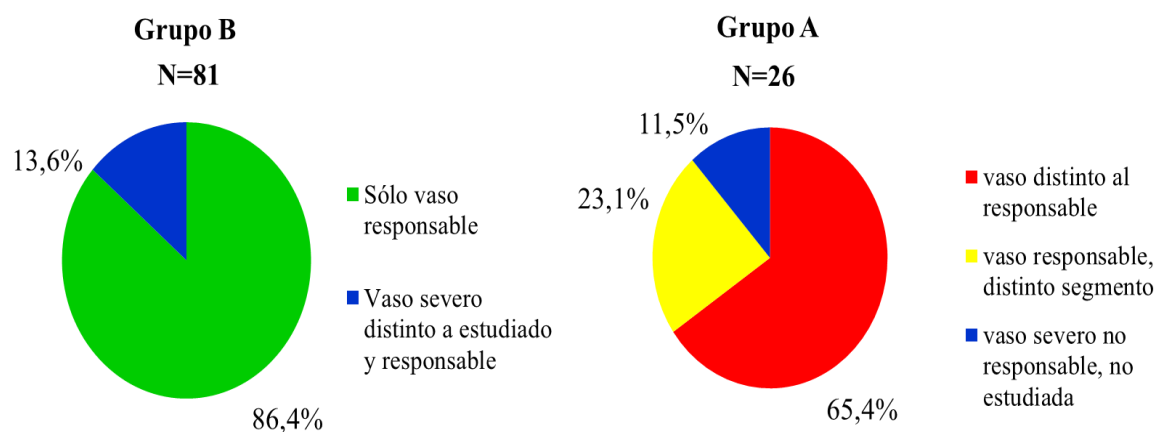


Figura R-6 Representación gráfica de la revascularización en los pacientes según el grupo de tratamiento.

Grupo A: Lesión estudiada dilatada en base al resultado de RFF.

Grupo B: Pacientes con alguna lesión estudiada que no se trata en base al resultado de RFF.

RFF: Reserva fraccional de flujo

En los pacientes del grupo de tratamiento con revascularización, se trató significativamente un mayor número de vasos, se implantó un significativo mayor número de stents y un mayor número de stents farmacoactivos (Tabla R-14).

TABLA R-14 CARACTERÍSTICAS BASALES ANGIOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EL GRUPO DE TRATAMIENTO. N (%)

	Grupo B N=81	Grupo A N=26	p
Características angiográficas:			
Arteria estudiada:			
Descendente anterior	54 (66,7)	20 (76,9)	0,33
Arteria circunfleja	25 (30,9)	4 (15,4)	0,12
Coronaria derecha	15 (18,5)	3 (11,5)	0,41
Arteria responsable del SCA:			
Descendente anterior	18 (22,2)	5 (19,2)	0,75
Arteria circunfleja	28 (34,6)	10 (38,5)	0,72
Coronaria derecha	34 (42,0)	11 (42,3)	0,98
Injerto de safena	1 (1,2)	0 (0,0)	0,57
Número de vasos enfermos	1,3±0,7	1,4±0,6	0,40
Número de vasos estudiados*	1,2±0,4	1,1±0,3	0,19
Número de lesiones estudiadas*	1,2±0,5	1,1±0,4	0,26
Número de vasos tratados*†	1,1±0,3	1,9±0,6	<0,005
Número de stents implantados/procedimiento	1,4±0,74	2,5±1,3	<0,005
Número de stents farmacoactivos/procedimiento	0,8±0,8	1,9±1,5	0,003
Revascularización completa	64 (79,0)	21 (80,8)	0,85

*: media ± desviación estándar.

†: Incluye los vasos responsables del SCA y los vasos estudiados con RFF en el caso del grupo revascularizado.

SCA: síndrome coronario agudo; RFF: reserva fraccional de flujo.

Grupo A: Lesión estudiada tratada; Grupo B: lesión estudiada no dilatada

No se observaron diferencias significativas en las características angiográficas basales de las lesiones estudiadas en ambos grupos (Tabla R-15).

TABLA R-15 ANÁLISIS CUANTITATIVO Y RFF EN LAS LESIONES ESTUDIADAS

	RFF \geq 0,75 (No Tratadas)	RFF < 0,75 (Tratadas)	P
	N= 92	N=35	
Diámetro de referencia	2,74 \pm 0,63	2,78 \pm 0,85	0,85
Diámetro luminal mínimo	1,48 \pm 0,40	1,45 \pm 0,50	0,81
Porcentaje de estenosis	46,06 \pm 8,33	47,91 \pm 10,28	0,44
Longitud	20,75 \pm 10,33	21,73 \pm 11,13	0,72
Reserva fraccional de flujo	0,86 \pm 0,06	0,70 \pm 0,13	<0,005

RFF: reserva fraccional de flujo
(media \pm desviación estándar).

5.3 Subgrupos de pacientes donde se estudió la lesión presuntamente culpable del SCA.

En el periodo entre 1-1-2006 y el 30-06-2008 se estudiaron un total de 144 pacientes con guía de presión en lesiones moderadas, potencialmente responsables del cuadro clínico de SCA. La muestra representó un 7,8% de los 1.843 pacientes cateterizados en el centro con el diagnóstico de SCA en este periodo.

Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la tabla R-16. La indicación de coronariografía fue mayoritariamente por SCASEST (86,8%) y la indicación por SCACEST fue 13,2%. Un 21% de los pacientes habían presentado elevación de marcadores de necrosis miocárdica y un 28% cambios dinámicos en el segmento ST durante los episodios de dolor (13% elevación del segmento ST, 15% descenso del segmento ST) cuando éstos habían sido presenciados.

Un 12% de los pacientes con SCASEST fueron dados de alta con el diagnóstico de IAMSEST, 80,4% con el diagnóstico de angor inestable y el resto (7,6%) como dolor torácico sin lesiones significativas.

Se estudiaron 127 lesiones en los 106 pacientes incluidos. En la mayoría de los casos, 89 (86%), se estudió una sola lesión. En 14 pacientes se estudiaron 2 lesiones (13%), en 2 pacientes 3 lesiones (1,9%) y en 1 paciente 4 lesiones (0,9%). Dentro de las 127 lesiones estudiadas, 8 fueron reestenosis intrastent (6%) y el resto lesiones de novo.

Los resultados del análisis de cuantificación angiográfica se muestran en la tabla R-17. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro de referencia y el diámetro luminal mínimo de las lesiones entre los grupos A y B. No hubo diferencias en el porcentaje de estenosis entre ambos grupos, ni en la longitud de las lesiones.

TABLA R-16 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES. N (%)

	N=106
Antecedentes personales	
Edad*	69,9±10,3
Mujer	35 (33,0)
Diabetes	38 (35,8)
HTA	73 (68,9)
Dislipemia	48 (45,3)
Tabaquismo	46 (43,4)
Infarto de miocardio previo	29 (27,4)
Revascularización coronaria previa	18 (17,0)
ICP previo	15 (14,2)
Cirugía coronaria previa	1(0,9)
Indicación coronariografía	
SCASEST	92 (86,8)
SCACEST	14 (13,2)
Tiempo ingreso-coronariografía (días)*	2,7±1,4
Alteraciones electrocardiográficas dinámicas	30 (28,3)
Elevación de marcadores de necrosis miocárdica	22 (20,8)
Función ventricular*	55,2±14,9
Características angiográficas:	
Arteria estudiada:	
Descendente anterior	58 (54,7)
Arteria circunfleja	24 (21,6)
Coronaria derecha	34 (32,1)
Enfermedad coronaria angiográficamente significativa**	22 (20,7)
Número de vasos estudiados*	1,1±0,3
Número de lesiones estudiadas*	1,2±0,5

*: media ± desviación estándar. **: Entendida como estenosis angiográfica >50% en un vaso distinto al estudiado. HTA: hipertensión arterial. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. SCASEST. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

TABLA R-17 ANÁLISIS CUANTITATIVO Y RFF EN LAS LESIONES ESTUDIADAS

	Grupo B	Grupo A	p
	N= 127	N=37	
Diámetro de referencia	2,87±0,69	2,49±0,39	<0,0005
Diámetro luminal mínimo	1,69±0,40	1,41±0,26	<0,0005
Porcentaje de estenosis	40,50±7,81	42,70±8,26	0,21
Longitud	19,75±9,85	21,94±14,14	0,36
Reserva fraccional de flujo*	0,89 (0,84-0,92)	0,72 (0,70-0,73)	<0,0005

RFF: reserva fraccional de flujo. *=Mediana (percentiles 25-75)

(media ± desviación estándar).

Grupo A: lesión estudiada dilatada; Grupo B: lesión estudiada no dilatada.

II. FASE DE SEGUIMIENTO:

1. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO BASADO EN EL RESULTADO DE LA RFF

1.1 Curvas de supervivencia de los pacientes en función del grupo de tratamiento

Se obtuvo el seguimiento a un año del 95,36% de los pacientes estudiados (616 pacientes). En 30 pacientes no pudo lograrse el seguimiento al tratarse de transeúntes en el momento de la realización del procedimiento invasivo.

En la tabla R-18 se muestran los eventos registrados en el seguimiento a un año en los distintos subgrupos, según la estrategia de tratamiento. La proporción global de eventos fue baja, con un 6,7% de ECAM (combinado al año de necesidad de nueva revascularización sobre la lesión estudiada, IAM y exitus de cualquier causa). Se produjeron 27 fallecimientos (4,2%), 7 por causa cardíaca (2 casos por IAM, tres por insuficiencia cardíaca refractaria y shock cardiogénico, un fallecimiento en el post operatorio de válvula mitral y una muerte súbita), 16 por causa no cardíaca (incluyendo causas distintas como sepsis y progresión tumoral) y en 4 casos no se logró establecer la causa del fallecimiento. La proporción de fallecimientos por causa cardíaca fue mayor aunque no significativa en el grupo A que en el grupo B (2,3% frente a 0,6%; $p=0,08$).

Tabla R-18 EVENTOS REGISTRADOS AL AÑO DE SEGUIMIENTO

	Total	Grupo A	Grupo B	P
	N=646	N=172	N=474	
Revascularización	27 (4,2%)	8 (4,7%)	19 (4%)	0,65
Sobre lesión estudiada	15 (2,5%)	1 (1,2%)	14 (3%)	0,13
IAM	2 (0,3%)	1 (50%)	1 (50%)	0,46
Exitus	27 (4,2%)	11 (6,3%)	16 (3,3%)	0,12
Cardíaco	7 (1,1%)	4 (2,3%)	3 (0,6%)	0,08
No cardíaco	16 (2,5%)	4 (2,3%)	12 (2,5%)	1
No filiado	4 (0,6%)	3 (1,7%)	1 (0,2%)	0,06
* ECAM	43 (6,7%)	13 (7,6%)	30 (6,3%)	0,59

* ECAM= Eventos cardíacos mayores (Combinado de revascularización sobre lesión estudiada+IAM+Exitus de cualquier causa).IAM=Infarto Agudo de Miocardio; Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada.

Durante el año de seguimiento se revascularizaron de nuevo, en el total de la población, 27 pacientes (4,2%). En 15 pacientes (2,5%) se revascularizó la lesión estudiada inicialmente. El grupo B (al menos una lesión no dilatada en base a las cifras de RFF) presentó una mayor proporción de revascularizaciones sobre la lesión estudiada al año frente al grupo A (3% frente a 1,2%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,13$). En el grupo A (todas las estudiadas revascularizadas), la revascularización sobre lesión estudiada se realizó debido a la reestenosis intrastent a los 4 meses. Del grupo de pacientes B (al menos una lesión no dilatada), 9 fueron revascularizaciones de una lesión única en base a la progresión de la enfermedad de la lesión que había sido estudiada y no dilatada, 2 casos se estudiaron con IVUS sin que se observasen hallazgos relevantes. Tras discusión en sesión se decidió la revascularización de la lesión en base a la clínica reincidente, 3 casos fueron por reestenosis intrastent.

Los dos casos de IAM no fatal en el seguimiento fueron registrados en otros centros distintos del nuestro. Un caso fue en un varón de 55 años, con IAM de localización anterior, territorio diferente al de la arteria estudiada y revascularizada en base al estudio con guía de presión (CD). El otro caso fue un paciente varón de 85 años, con infarto no fatal en mismo territorio de la arteria estudiada (DA).

Las curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier mostraron la seguridad global de la estrategia de tratamiento basada en los resultados de la RFF, con una tendencia no significativa a mayor supervivencia acumulada libre de eventos cardiacos mayores (ECAM) en el grupo de pacientes en el que al menos una lesión no se trató en base al resultado de la RFF (Figura R-7).

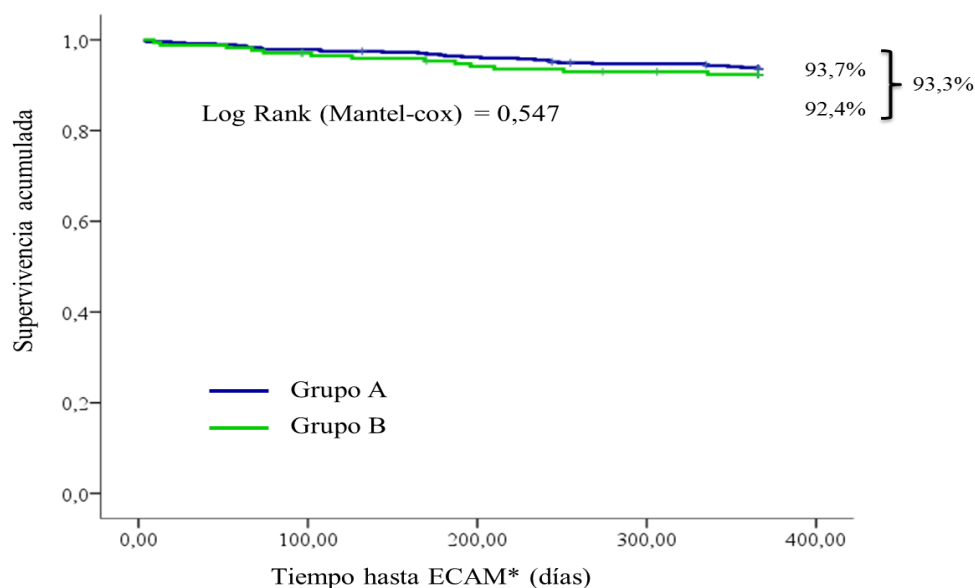


Figura R-7 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de eventos ECAM a un año de los pacientes según grupo de tratamiento.

* Combinado de revascularización sobre lesión estudiada, Infarto agudo de miocardio y exitus de cualquier causa.

ECAM: eventos cardiacos mayores; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea; IAM: Infarto agudo de miocardio

Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada

Las curvas de supervivencia acumulada libre de eventos para mortalidad al año, tampoco mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, aunque de nuevo, mostraron una tendencia no significativa a una mayor supervivencia libre de eventos en el grupo conservador ($p=0,547$), como se refleja en la figura R-8. La supervivencia acumulada libre de eventos para el global de la población estudiada fue superior al 93%.

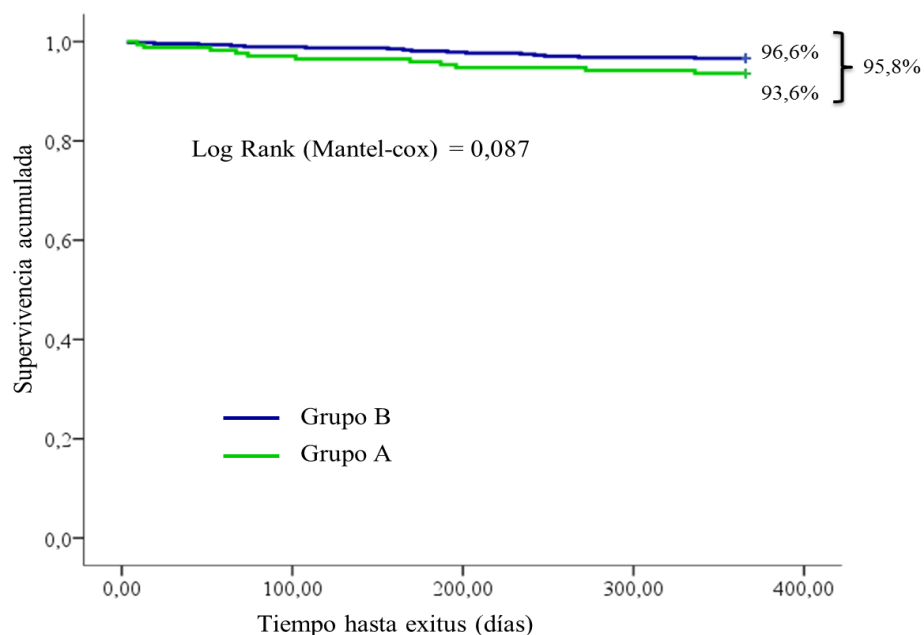


Figura R-8 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de exitus (por cualquier causa) a un año de los pacientes según tratamiento recibido en base al resultado del estudio con guía de presión intracoronaria.

Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no revascularizada.

Para el evento de nueva revascularización, se obtuvieron las curvas de supervivencia libre de eventos al año para los casos de nueva revascularización sobre cualquier lesión (incluyendo lesiones estudiadas y no estudiadas) y nueva revascularización sobre la lesión estudiada durante el ingreso inicial. Como se muestra en la figura R-9, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, con una alta proporción de pacientes libres de eventos, más de 95% en ambos grupos, al final del seguimiento.

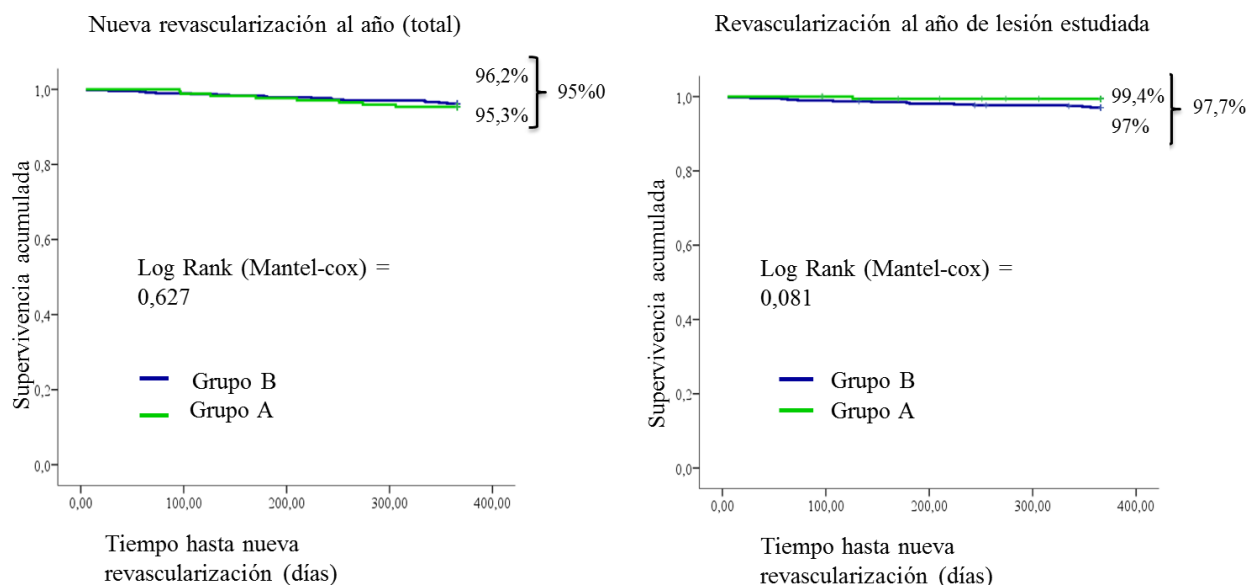


Figura R-9 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de nueva revascularización a un año de seguimiento de los pacientes, según tratamiento recibido en base al resultado de RFF.

Grupo A: todas las lesiones estudiadas dilatadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada.

1.2 Regresión de COX

Se elaboraron los correspondientes modelos multivariantes de predicción de eventos a largo plazo para eventos cardiacos mayores (ECAM), mortalidad, revascularización.

En el modelo de Cox de riesgos proporcionales se incluyeron las variables conocidas en el momento de la coronariografía con una posible influencia en la supervivencia a largo plazo (edad, diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, sexo, tratamiento de reperfusión, forma de presentación inestable, número de vasos con lesiones angiográficamente severas y revascularización completa).

El modelo de regresión de Cox para ECAM identificó la edad (OR 1,051; IC 95% (1,015-1,088); $p=0,005$) y el número de vasos severos (OR 1,425; IC 95% (1,029-1,974); $p=0,033$) como predictores independientes de ECAM a largo plazo (Tabla R-19).

TABLA R-19 ANÁLISIS DE COX. MODELO PREDICTIVO DE ECAM* A LARGO PLAZO

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,051	1,015-1,088	0,005
Sexo femenino	0,350	0,324-1,490	0,213
Diabetes Mellitus	0,525	0,264-1,046	0,067
IAM previo	1,596	0,456-2,007	0,906
Presentación clínica inestable	0,994	0,497-1,986	0,986
Todas estudiadas revascularizadas (grupo A)	1,127	0,511-2,065	0,940
Nº vasos severos	1,425	1,029-1,974	0,033
Revascularización completa	0,782	0,363-1,682	0,529

IAM previo=Infarto agudo de miocardio previo;

*ECAM=Eventos cardiacos mayores (ACTP sobre lesión estudiada+IAM+Exitus cualquier causa)

Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada

Para el evento mortalidad por cualquier causa (Tabla R-20) tan sólo la edad resultó identificada como predictora (OR 1,002 IC 95% (1,046-1,161; $p<0,001$) de mortalidad a largo plazo.

TABLA R-20 ANÁLISIS DE COX. MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD A LARGO PLAZO

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,002	1,046-1,161	<0,001
Sexo femenino	0,430	0,144-1,284	0,130
Diabetes mellitus	0,416	0,169-1,023	0,056
IAM previo	1,043	0,420-2,590	0,927
Presentación clínica inestable	0,932	0,374-2,323	0,879
Todas estudiadas revascularizadas (grupo A)	1,395	0,588-3,307	0,450
Nº vasos severos	1,340	0,871-2,063	0,183
Revascularización completa	0,454	0,172-1,200	0,111

IAM previo=Infarto agudo de miocardio previo;

RFF=Reserva fraccional de flujo

Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: Al menos una lesión estudiada no revascularizada.

Las variables con capacidad de predicción para revascularización (sobre cualquier lesión) al año en el modelo de regresión de COX, fueron la longitud de las lesiones estudiadas (OR 1,045; IC 95% (1,008-1,083) $p=0,017$) y el número de vasos severos (OR 1,932; IC 95% (1,334-2,800); $p<0,001$) (Tabla R-21). En lo referente a la revascularización, al año de seguimiento, de la lesión estudiada, la longitud de las lesiones (OR 1,056; IC 95% (1,007-1,106); $p=0,023$) fue la única variable que resultó identificada de forma significativa como predictora de riesgo de presentar dicho evento (Tabla R-22).

TABLA R-21 ANÁLISIS DE COX. MODELO PREDICTIVO DE NUEVA REVASCULARIZACIÓN A LARGO PLAZO

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	0,973	0,940-1,008	0,128
Sexo femenino	1,563	0,662-3,689	0,308
Diabetes Mellitus	0,809	0,359-1,826	0,611
IAM previo	0,965	0,375-2,482	0,940
Presentación clínica inestable	0,634	0,290-1,385	0,253
Longitud	1,045	1,008-1,083	0,017
Estenosis (%)	0,990	0,985-1,022	0,525
Nº vasos severos	1,932	1,334-2,800	<0,001
Revascularización completa	1,491	0,557-3,997	0,427
Todas estudiadas revascularizadas (grupo A)	0,722	0,295-1,765	0,475

IAM previo=Infarto agudo de miocardio previo; Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: Al menos una lesión estudiada no dilatada.

TABLA R-22 ANÁLISIS DE COX. MODELO PREDICTIVO DE NUEVA REVASCULARIZACIÓN SOBRE LESION ESTUDIADA A LARGO PLAZO

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	0,995	0,950-1,042	0,830
Sexo femenino	1,833	0,642-5,232	0,258
Diabetes Mellitus	0,702	0,241-2,041	0,516
IAM previo	1,099	0,335-3,606	0,876
Presentación clínica inestable	0,743	0,267-2,070	0,570
Longitud	1,056	1,007-1,106	0,023
Estenosis (%)	0,991	0,946-1,038	0,708
Nº vasos severos	1, 525	0,895-2,601	0,121
Revascularización completa	1,213	0,328-4,481	0,772
Todas estudiadas revascularizadas (Grupo A)	0,236	0,50-1,123	0,070

IAM previo=Infarto agudo de miocardio previo; Grupo A: Todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: Al menos una lesión estudiada no dilatada.

2. SUBGRUPOS ESPECIALES

2.1 Análisis por sexos

Los eventos registrados al año de seguimiento según el sexo y el tratamiento recibido en base al resultado de RFF se recogen en la tabla R-23. No hubo diferencias entre sexos, ni en el global de la población estudiada, ni entre ambos grupos de tratamiento respecto a eventos al año como ECAM, exitus por cualquier causa o de causa cardíaca, infarto o nueva revascularización (cualquier revascularización y sobre la lesión estudiada). Ninguna mujer falleció por causa cardíaca. En el grupo de mujeres con todas las lesiones estudiadas revascularizadas en base a los resultados del estudio con guía de presión, no se produjeron eventos durante el seguimiento.

TABLA R-23 EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO A UN AÑO EN EL SUBGRUPO DE SEXO

	Total (n=646)		Revascularización (n=172)				Conservador (n=474)			
	Hombres N=470 (%)	Mujeres N=176 (%)	Valor p	Hombres N=140 (%)	Mujeres N=32 (%)	Valor p	Hombres N=330 (%)	Mujeres N=144 (%)	Valor p	
EXITUS	23 (4,9)	6 (3,4)	0,525	11 (7,9)	0 (0)	0,22	12 (3,6)	6 (4,2)	0,79	
EXITUS cardiaco	7 (1,5)	0 (0)	0,19	4 (2,9)	0 (0)	1	3 (0,9)	0 (0)	0,56	
Nueva ACTP	19 (4)	8 (4,5)	0,83	8 (5,7)	0 (0)	0,35	11 (3,3)	8 (5,6)	0,31	
ACTP sobre lesión estudiada	10 (2,1)	6 (3,4)	0,39	2 (1,4)	0 (0)	1	8 (2,4)	6 (4,1)	0,38	
IAM	2 (0,4)	0 (0)	1	1 (0,7)	0 (0)	1	1 (0,9)	0 (0)	1	
ECAM	35 (7,4)	12 (6,8)	1	14 (10)	0 (0)	0,08	21 (6,3)	12 (7,6)		

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea; IAM: Infarto Agudo de miocardio; ECAM: Eventos cardíacos mayores

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para eventos ECAM al año, tampoco mostraron una diferencia en la supervivencia acumulada libre de eventos entre hombres y mujeres ($p=0.83$), tanto en el global de la población (Figura R-10) como en el análisis por subgrupo de tratamientos recibidos (Figura R-11). Sin embargo, se encuentra una tendencia no significativa a más eventos ECAM en varones en el grupo A (todas las lesiones estudiadas revascularizadas) ($p=0,065$).

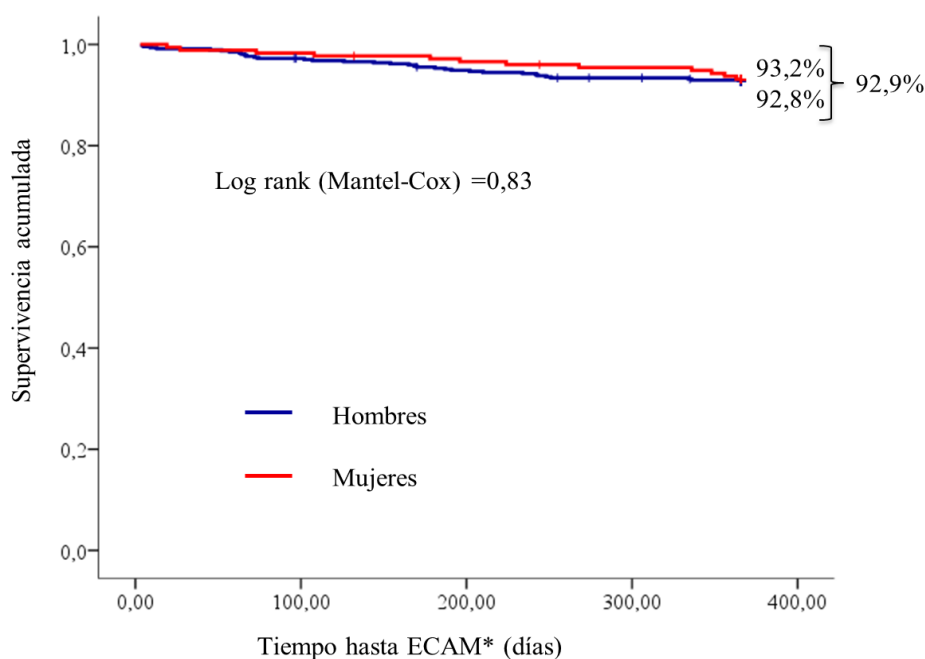


Figura R-10 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de eventos ECAM a un año según sexo.

* ECAM (eventos cardiacos mayores): Combinado de revascularización sobre lesión estudiada, Infarto agudo de miocardio y exitus de cualquier causa.

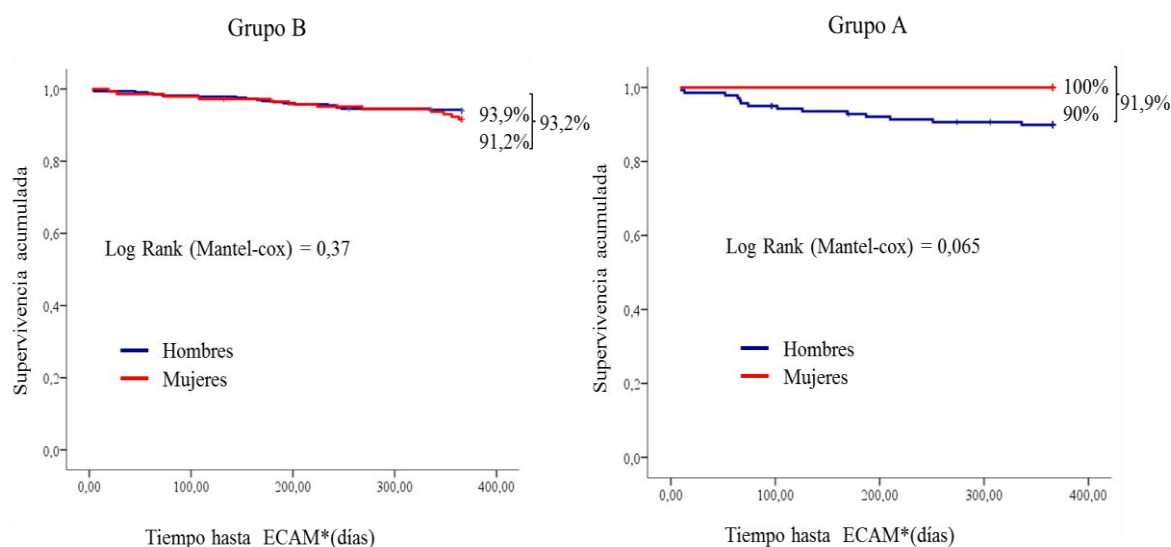


Figura R-11 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de eventos ECAM a un año según sexo y grupo de tratamiento en base a la Reserva Fraccional de Flujo.

*ECAM (eventos cardiacos mayores): Combinado de revascularización sobre lesión estudiada, Infarto agudo de miocardio y exitus de cualquier causa.

Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada.

2.2 Tratamiento conservador frente a revascularización de lesiones no culpables en pacientes con síndrome coronario agudo.

En la tabla R-24 se muestran los eventos registrados en el año de seguimiento en la población de pacientes con SCA y lesiones no culpables tratadas en base al resultado de la RFF. Durante el seguimiento a un año se produjeron 5 fallecimientos en el total de este subgrupo de pacientes, tres por accidente cerebrovascular, y uno por sepsis abdominal tras una intervención quirúrgica. En el grupo conservador, se registró un fallecimiento por muerte súbita en un paciente con enfermedad de tres vasos, disfunción ventricular severa y una lesión no significativa funcionalmente en la coronaria de coronaria derecha. No se objetivaron infartos no fatales durante el seguimiento.

TABLA R-24 EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO AL AÑO DE LOS PACIENTES CON SCA. ESTUDIO DE LAS LESIONES NO CULPABLES

	Total N=107	Grupo A N=26	Grupo B N=81	P
Muerte de cualquier causa	5 (4,7)	1 (3,8)	4 (4,9)	0,82
Muerte de origen cardiaco	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,57
Infarto no fatal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Nueva revascularización coronaria	8 (7,5)	2 (7,7)	6 (7,4)	0,96
Revascularización lesión estudiada (no tratada)	4 (3,7)	-	4 (4,9)	-
Revascularización arteria tratada	3 (2,8)	2 (7,7)	1 (1,2)	0,08
Revascularización quirúrgica	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,57
Nueva coronariografía no programada	10 (9,3)	2 (7,7)	8 (9,9)	0,74
Reingreso por cualquier causa	13 (12,1)	2 (7,7)	11 (13,6)	0,42
Reingreso causa cardiaca	10 (9,3)	2 (7,7)	8 (9,9)	0,74
Trombosis de stent (confirmada o probable)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ECAM	8 (7,5)	2 (7,7)	6 (7,4)	0,52

ECAM: Eventos cariacos mayores. Combinado de muerte por cualquier causa, revascularización de lesión estudiada o infarto agudo de miocardio.

Grupo A: todas las lesiones estudiadas revascularizadas; Grupo B: al menos una lesión estudiada no dilatada.

Durante el seguimiento al año de este subgrupo de pacientes, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de revascularización frente a tratamiento conservador (Tabla R-24 y figura R-12) en la aparición de muerte de causa cardiaca ($p=0,571$), revascularización de la lesión estudiada ($p=0,8$) infarto no fatal, ni en el evento combinado prefijado ECAM ($p=0,97$).

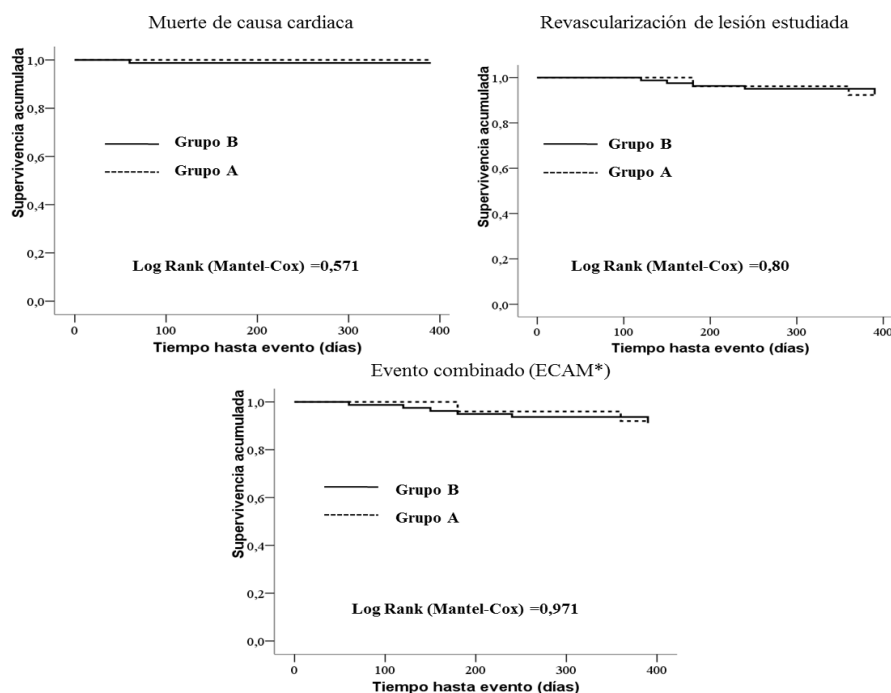


Figura R-12 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de eventos a un año de los pacientes según tratamiento recibido de las lesiones no culpables en el grupo de SCA.
 * Combinado de revascularización sobre lesión estudiada, IAM y exitus de cualquier causa.
 ECAM: eventos cardíacos mayores; ACTP: Angiopastia coronaria transluminal percutánea;
 IAM: Infarto agudo de miocardio
 Grupo A: lesiones revascularizadas; Grupo B: lesiones no dilatadas

2.3 Subgrupo de lesiones potencialmente culpables no tratadas en pacientes con SCA en base a resultado de RFF

Se logró el seguimiento completo al año de 103 pacientes (97,2%). Un 97,2% de los pacientes permanecieron libres de ECAM en el seguimiento a un año. Doce pacientes reingresaron, pero sólo cinco por causa cardíaca (4,7%).

Se registraron dos exitus en pacientes con $RFF > 0,80$, ambos con disfunción ventricular severa enfermedad de tres vasos, disfunción ventricular severa. Un paciente reingresó dos meses y medio después de la coronariografía por SCA, revascularizándose la

lesión por clara progresión de la misma. No se registró ningún episodio de infarto agudo de miocardio.

Un 97% de los pacientes permanecieron libres del evento combinado ECAM al final del seguimiento a un año. Las curvas de supervivencia se muestran en la figura R-12.

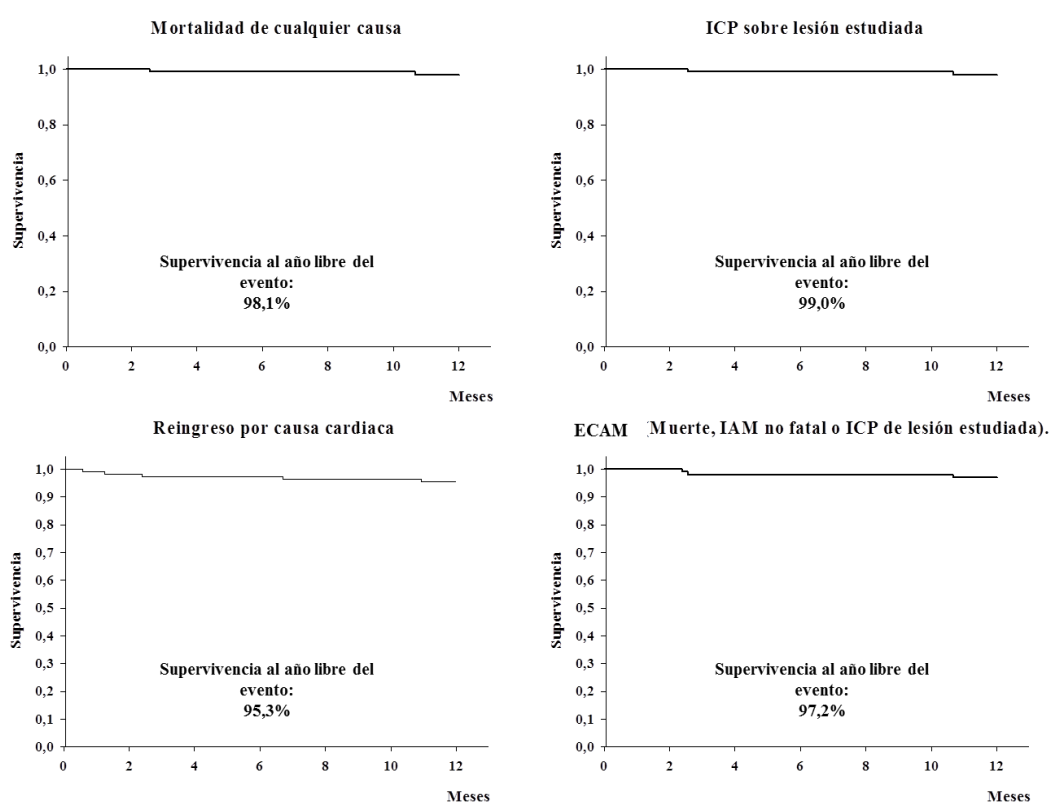


Figura R-13 Curvas de Kaplan – Meier de supervivencia libre de eventos a un año de los pacientes en que no se trató la lesión responsable del SCA en base a la RFF.

* Combinado de revascularización sobre lesión estudiada, IAM y exitus de cualquier causa. ECAM: eventos cardíacos mayores; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; IAM: Infarto agudo de miocardio

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha estudiado la evolución a un año de los pacientes, recogidos de forma consecutiva, en los que el tratamiento de las lesiones angiográficamente moderadas o dudosas se decidió en base al valor de RFF obtenido del estudio funcional mediante guía de presión intracoronaria. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento, en términos de mortalidad, revascularización o eventos cardiacos mayores de forma combinada (IAM, mortalidad por cualquier causa o nueva ACTP de lesión estudiada), entre los pacientes en que alguna lesión quedó sin dilatar (tratamiento médico) y los pacientes en que todas las lesiones estudiadas se revascularizaron, presentando ambos grupos una alta tasa de supervivencia libre de eventos. Las características, que presentes al alta, demostraron capacidad de predicción de eventos cardiacos mayores a un año, son la edad de los pacientes y el número de vasos severos angiográficamente, siendo la edad la única variable predictiva de mortalidad al año. Para los eventos de nueva revascularización sobre la lesión estudiada la longitud resultó ser la variable con mayor capacidad predictiva.

1. USO INTEGRADO DEL CÁLCULO DE LA RFF EN LA PRÁCTICA HABITUAL DEL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA.

1.1 Características de los pacientes

Nuestro estudio recoge una serie de pacientes con el único criterio de selección de haber sido estudiados con una guía de presión en alguna de sus lesiones coronarias. La cohorte de pacientes incluida, con 682 pacientes, es mayor que la cohorte de pacientes más grande publicada hasta ahora, con 407 pacientes¹⁷⁰. Las características clínicas y angiográficas descritas en la población de nuestro estudio, son comparables tanto a las de otros estudios observacionales^{72,170,172} como a estudios aleatorizados⁵⁷. El presente estudio incluye pacientes con presentación estable e inestable de la enfermedad coronaria isquémica, que suponen un 33% y un 67% del total respectivamente, así como enfermedad multivaso (20%). Otros estudios aleatorizados como el FAME⁵⁷ contenían una menor representación de pacientes con SCA, (35%). Este hecho es importante ya que la población de nuestro estudio es un reflejo de la realidad de la práctica clínica diaria en la que, de acuerdo con las guías de actuación en cardiopatía isquémica¹⁻³, los pacientes que se presentan como inestables son remitidos cada vez con mayor prontitud a estudio invasivo, sin la realización en algunos casos de test de detección de isquemia no invasivos que ayudan en la toma de decisiones, en caso de un resultado dudoso de la coronariografía.

La población recogida es más añosa, con una mediana de edad de 70 (61-76) años, que la recogida en los estudios previamente mencionados, lo que puede reflejar la

tendencia actual a un envejecimiento de la población estudiada y tratada en cardiología en España. Según los últimos registros publicados por la sección de hemodinámica y cardiología intervencionista, un 20,7% de los procedimientos se realizan en mayores de 75 años⁴.

La indicación más habitual para la realización del estudio con guía de presión son, los pacientes en los que el estudio de coronariografía se solicita para diagnóstico de cardiopatía isquémica y se encuentra en la misma una estenosis angiográfica de 40-50%. Esta indicación supuso el 92,2 % de los procedimientos en nuestro laboratorio de hemodinámica. Aunque en estudios observacionales, similares al nuestro, la recogida de pacientes fue consecutiva^{170,172}, independientemente del motivo por el que fueron remitidos a coronariografía, el porcentaje de las distintas indicaciones para la realización del estudio no es conocido. En nuestro estudio el siguiente subgrupo de indicación más importante fue el estudio de lesiones moderadas en el contexto de patología valvular. La aplicación de la RFF para el estudio de lesiones en el contexto de valvulopatías, (5,3% de los casos en nuestro estudio), ha sido escasamente estudiada, y se emplea para la mayoría de estudios la RFC^{96,97}.

1.2 Complicaciones del procedimiento

En nuestro estudio no hubo complicaciones asociadas a la técnica en el estudio con guía de presión. No se objetivaron disecciones arteriales registradas durante los procedimientos, probablemente debido a que se trata de lesiones moderadas,

probablemente de acceso no muy complejo, al empleo de guías de presión de última generación (que son menos rígidas y más manejables que las primeras) y a que la técnica de introducción de la guía de presión en la arteria coronaria no difiere de la técnica de cualquier angioplastia coronaria rutinaria.

Las reacciones adversas registradas se relacionaron con el agente farmacológico empleado. La tasa de BAV transitorio es baja y no se registraron casos de broncoespasmo severo, a pesar de las altas dosis empleadas en nuestro estudio y de que la población estudiada incluyó pacientes con EPOC y asma bronquial. Tal vez, debido a la administración intracoronaria de la adenosina, que se asocia en comparación con la administración intravenosa a menor broncoespasmo en pacientes con asma severo, sensación de disconfort torácico y disnea como efectos secundarios indeseados. Se registraron 12 casos de fibrilación auricular paroxística inducida por la adenosina intracoronaria durante el estudio con guía de presión. Se había descrito la aparición de fibrilación auricular autolimitada secundaria a la administración vía venosa cuando se emplea para terminar taquicardias por reentrada auriculo-ventricular, debido a su efecto de acortamiento sobre el periodo refractario y el potencial de acción del tejido auricular, haciéndolo vulnerable a arritmias auriculares transitorias^{173,174}. Recientemente se ha publicado un caso relacionado con la adenosina intracoronaria para la obtención de la RFF, empleando dosis más bajas de adenosina intracoronaria (70µg)¹⁷⁵ que las que se emplean en nuestro estudio (>600µg). No hay estudios actualmente que informen de la incidencia de este efecto secundario, ni de su relación con la vía de administración o la dosis en el contexto de la valoración funcional de lesiones epicárdicas.

2. CONDICIONANTES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS DE LA APARICIÓN DE REPERCUSIÓN FUNCIONAL EN LA LESIÓN ESTUDIADA.

En nuestro estudio se dividió la muestra total en dos grupos según el tratamiento recibido en base al resultado del estudio con guía intracoronaria de presión: grupo A (todas las lesiones estudiadas tratadas) y el grupo B (al menos una lesión estudiada no dilatada). Las características clínicas de ambos grupos quedaron repartidas de forma homogénea, salvo el sexo, con una significativa mayor presencia de varones en el grupo A y la carga de enfermedad aterosclerótica, que fue mayor también en el grupo A. Las diferencias de sexo entre ambos grupos se mantuvieron tras ajustar por el resto de variables. Otros factores que se asociaron de forma independiente a mayor revascularización de todas las lesiones estudiadas (grupo A), fueron el mayor número de vasos severos y la mayor longitud de las lesiones estudiadas. Esto puede tener dos explicaciones, por un lado, que los pacientes con enfermedad multivaso, dadas sus características, presenten una expresión de mayor extensión de la enfermedad con lesiones más complejas (más largas) que se asocian con resultados de RFF más bajos (positivos para isquemia)¹⁴⁶. La otra posibilidad es que, dado que el estudio funcional con guía intracoronaria de presión tiene en cuenta la cantidad de miocardio y colaterales que suple la arteria epicárdica estudiada⁵⁸, si este estudio se realiza previamente de la revascularización de las lesiones severas encontradas en estos pacientes, el territorio dependiente de la coronaria con lesión moderada sería mayor, ya que podría suplir mediante colaterales el resto de territorios dependientes de las lesiones severas,

resultando en un mayor gradiente de presión y una RFF positiva para isquemia (RFF más bajos). No es posible comprobar esta hipótesis en nuestro estudio, ya que la realización de la angioplastia en otros vasos, previa o posterior al estudio funcional de lesiones moderadas en pacientes con enfermedad multivaso, dependió del criterio del hemodinamista. Al no ser un objetivo de este trabajo no se recogió el orden de realización del estudio con guía intracoronaria de presión y de la revascularización de lesiones severas en estos casos.

La presentación clínica en forma de SCA quedó en el límite de la significación (OR 0,671; IC 95% (0,450-1,001); $p=0,051$) como factor protector para la revascularización de las lesiones estudiadas. Se ha demostrado la seguridad del empleo de la valoración funcional de las lesiones mediante RFF en el contexto del SCA^{121,176}, descartando la duda de que la afectación de la microcirculación pueda alterar los resultados del estudio¹²⁶. En los pacientes con presentación inestable, a diferencia de los pacientes con clínica estable, varios estudios han demostrado el mejor pronóstico de los pacientes con revascularización completa en términos de reintervención, infarto agudo de miocardio y muerte con relación a los pacientes con revascularización incompleta^{177,178}. De acuerdo con esta afirmación, no revascularizar lesiones significativas en el contexto del paciente con SCA y enfermedad multivaso podría asociarse a un mayor número de eventos a largo plazo. En determinadas situaciones, es difícil definir qué es una revascularización completa, dado que existen lesiones difíciles de clasificar como significativas o no. En un análisis realizado sobre la población del estudio ACUTY¹⁷⁹ se objetivó una variabilidad de entre un 17 y un 75% de pacientes clasificados como revascularización incompleta en el contexto de SCA,

dependiendo del umbral empleado para definir el diámetro de estenosis angiográfica. También se ha descrito que la estimación visual de las lesiones califica de manera significativa más pacientes como sufridores de enfermedad multivaso¹⁸⁰. Cada vez existe más evidencia de que se debe modificar el concepto de revascularización completa anatómica, sustituyéndolo por el de revascularización completa funcional, de acuerdo con el valor de RFF obtenido mediante guía de presión o al resultado de otro test de isquemia¹⁸¹.

En nuestro estudio la RFF se ha utilizado de forma frecuente en pacientes con diagnóstico de SCA. Es posible que en pacientes con este diagnóstico y presencia en la angiografía, únicamente, de lesiones con un bajo grado de estenosis, la guía de presión se haya empleado para apoyar el manejo conservador a pesar del diagnóstico de SCA. En caso de pacientes con SCA y enfermedad multivaso, una vez tratada la lesión responsable, la guía de presión puede haber sido utilizada para valorar lesiones también con un menor grado de estenosis con el objetivo de avalar aún más su manejo conservador. Por último, dado que el SCA no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante (sólo una tendencia) no es posible descartar una asociación casual y no causal con la no significación funcional de las lesiones estudiadas en estos casos.

La distribución de la extensión de enfermedad en la población fue de un 50,3% de los pacientes únicamente con enfermedad coronaria moderada y 49,7% con al menos un vaso severo (20% con enfermedad multivaso). Esto implica que el estudio con guía intracoronaria de presión se realizó, probablemente, con mayor frecuencia en pacientes con

una menor carga de enfermedad severa angiográfica que en el global de pacientes remitidos al laboratorio de hemodinámica. Es posible que la remisión al laboratorio de hemodinámica de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica (a veces con test de isquemia positivos) obligue al intervencionista a apoyar con alguna medida objetiva su decisión subjetiva de no tratar (en función de la estenosis angiográfica) con una mayor frecuencia que cuando coexisten lesiones que merecen ser revascularizadas, únicamente por parámetros angiográficos. La utilidad de la RFF en la enfermedad monovaso fue demostrada en el estudio aleatorizado con seguimiento a más largo plazo donde fueron excluidos los pacientes con lesiones distintas a la estudiada (estudio DEFER con seguimiento a 5 años)²⁸

Aún con la predominancia del empleo de la RFF en pacientes sin otros vasos enfermos, la proporción de pacientes con enfermedad multivaso en nuestro estudio (19,78%) fue mayor que en otros estudios observacionales de cohortes de pacientes consecutivos, como el llevado a cabo por Legalery et al¹⁷⁰, con un 86% de pacientes con enfermedad monovaso. En cuanto a estudios aleatorizados, tan sólo el estudio FAME 2⁷⁴ incluyó pacientes con una similar proporción de enfermedad multivaso (18,1%), pero en una población de pacientes con cardiopatía isquémica estable. La población del estudio aleatorizado FAME⁵⁷ incluyó sólo pacientes con enfermedad multivaso (moderada y severa), la media de lesiones indicadas por paciente fue de $2,7 \pm 1,2$ lesiones.

Las características angiográficas de la población de este estudio son comparables a la de otros estudios observacionales^{170,172} y aleatorizados^{28,77}. En el presente estudio la

cuantificación de la severidad de las lesiones se realizó desconociendo el resultado de la guía de presión. En estudios previos se ha comprobado la discordancia entre la clasificación de enfermedad multivaso mediante angiografía y la enfermedad multivaso funcional, definida mediante guía intracoronaria de presión. En el subanálisis de correlación angiográfica-funcional del estudio FAME se reclasificaron las lesiones por grado de severidad en función del resultado de la guía de presión³⁴, bajando a un 46% la proporción de pacientes con enfermedad multivaso funcional, lo que puede significar un cambio en las decisiones clínicas tomadas con los pacientes.

En nuestra serie, las lesiones localizadas en la arteria descendente anterior fueron las estudiadas con más frecuencia, lo que coincide con otros estudios publicados^{151,170}. Al tratarse de la arteria con mayor territorio de perfusión dependiente de la misma, las consecuencias de la revascularización o no pueden ser mayores, pudiendo inducir al intervencionista a precisar la clasificación de lesiones angiográficamente moderadas en este vaso más que en los restantes.

3. CORRELACIÓN ANGIOGRÁFICA-FUNCIONAL

El punto de corte empleado fue de RFF < 0,75 para la decisión de revascularización de la lesión estudiada, basándose como se ha explicado en el apartado de “métodos” en la evidencia de que es el punto que mejor identifica las lesiones que producen isquemia, junto

a que era el punto de corte más utilizado en el momento en que se realizaron los procedimientos.

Para el análisis de correlación angiográfica-funcional, se emplearon los datos de cuantificación off-line obtenidos sin conocimiento del valor de RFF recogido durante el estudio. En la serie completa, 161 lesiones (21,7 %) presentaron un valor de RFF $< 0,75$. De éstas, 12 recibieron tratamiento conservador, a pesar de su significación funcional (2,2 % de las lesiones no dilatadas) debido al carácter difuso de la enfermedad coronaria en la mayoría de los casos o al pequeño calibre del segmento estudiado. En el caso de haber empleado un punto de corte de RFF $\leq 0,80$ para detección de isquemia el porcentaje de lesiones positivas hubiera ascendido al 35,9% por el lógico aumento de sensibilidad producido al seleccionar un punto de corte mayor⁵⁷.

En lo referente a las lesiones sin repercusión funcional, 54 lesiones con RFF $\geq 0,75$ fueron revascularizadas (26,6% de las lesiones revascularizadas) 40 (19,7%) de ellas se encontraban en la denominada “zona gris” y 14 (6,9%) presentaban un valor de RFF $>0,80$, a pesar de lo cual fueron revascularizadas a criterio del hemodinamista, debido en 4 casos a que los valores hallados fueron limítrofes y las lesiones sugerían angiográficamente inestabilidad de la lesión estudiada. En 5 casos, se realizó también estudio de las lesiones con IVUS, resultando positivas por presentar una estenosis focal significativa por área luminal mínima, decidiéndose su revascularización a pesar del resultado de la guía de presión intracoronaria. Aunque los resultados del ICP guiado por IVUS y el guiado por RFF han sido comparados como iguales¹⁰⁹, son en realidad dos técnicas complementarias para la optimización de las angioplastias¹⁰⁷. El valor empleado para la decisión de

revascularización con IVUS es, principalmente, el área luminal mínima, que es una información anatómica de un punto determinado de la arteria, no una información funcional, y aunque el área de la estenosis forma parte de las ecuaciones de la hidrodinámica, otros parámetros como la longitud, presentes en la ecuación, han demostrado ser de importancia en el estudio de las lesiones dudosas con potencial isquémico¹⁴⁶.

En nuestro estudio se analizaron las variables angiográficas obtenidas mediante la medición con cuantitativa “off-line” (QCA) de las lesiones. Se encontró una pobre correlación aunque significativa con los valores obtenidos de RFF. La longitud fue el parámetro que mejor se correlacionó con el valor de RFF, a mayor longitud, menores valores de RFF ($r = 0,37$; $p < 0,001$). El peso de la longitud en la correlación hallada fue aún mayor cuando se analizaron las lesiones largas (> 20 mm) ($r = 0,66$; $p < 0,001$), siendo débil la correlación hallada entre el porcentaje de estenosis de la lesión y el valor de RFF ($r = 0,3$; $p < 0,001$). Los estudios publicados hasta hace poco tiempo, que estudiaban esta correlación con datos angiográficos^{63,110,114}, encontraron una peor correlación de la RFF con éstos parámetros. Sin embargo, tenían poca representación de lesiones largas en la muestra, con más lesiones cortas, por lo que la longitud podría no contribuir de manera importante a las alteraciones de flujo coronario en esos casos, lo que enfatiza las limitaciones de la coronariografía para la valoración de este tipo de lesiones. La decisión de revascularización o no de lesiones largas angiográficamente moderadas, puede tener consecuencias diferentes que en las lesiones más cortas (mayor complejidad del procedimiento percutáneo). Recientemente se ha publicado un estudio centrado en la

influencia de la longitud en el significado funcional de las lesiones largas (>20 mm) moderadas empleando mediciones con QCA y encontrando una buena correlación de la longitud con la RFF y una correlación débil con la estenosis focal, recomendando el uso de la guía intracoronaria de presión para la evaluación de este tipo de lesiones¹⁴⁶.

4. SEGURIDAD DE NO TRATAR LESIONES ANGIOGRÁFICAMENTE MODERADAS EN FUNCIÓN DEL VALOR DE RFF OBTENIDO.

4.1 Grupos de tratamiento

La estrategia de valoración de lesiones moderadas mediante guía de presión ha demostrado ser segura en estudios que incluían diferentes tipos de poblaciones, como se ha comentado con anterioridad^{28,57,170}. Nuestra cohorte de pacientes fue seguida durante un año. El tiempo de seguimiento a un año puede ser una limitación del presente estudio, por ser considerado escaso, no dando tiempo a que la reestenosis de los stents surja como complicación del intervencionismo. Sin embargo, se puede considerar que es el tiempo apropiado, puesto que se trata de lesiones moderadas que pueden progresar y la guía de presión nos da la información de un momento determinado en el tiempo (en el momento del estudio la lesión tiene o no tiene repercusión funcional), no tiene, necesariamente que predecir progresión de enfermedad y no da información anatómica, de modo que un seguimiento a más largo plazo, puede suponer el registro de eventos que sean el reflejo de

dicha progresión de enfermedad, tanto en la lesión estudiada como en el resto del árbol coronario.

En el caso de la valoración mediante guía de presión, el valor principal que se recoge en los distintos estudios publicados es que, no tratando a los pacientes en el momento en que la RFF es negativa para isquemia, la tasa de eventos es más baja o similar a la de los pacientes revascularizados con stents.

En nuestro estudio no se compara la estrategia de revascularización guiada por angiografía frente a la guiada por RFF, sino que se refleja la factibilidad y seguridad de la estrategia de revascularización basada en el empleo de la guía de presión intracoronaria como una herramienta más en el laboratorio de hemodinámica. Nuestro estudio ha demostrado que el empleo cotidiano de la guía de presión para decidir la revascularización es seguro. Tanto los pacientes en los que se identificó repercusión funcional y fueron tratados, como aquellos en los que se difirió el tratamiento de alguna de las lesiones, presentaron una baja tasa de eventos al año, con una supervivencia global libre de eventos superior al 95%, (Figuras R-7 a 9). No hubo diferencias en los distintos eventos entre subgrupos de tratamiento A y B en el seguimiento. En el total de la población se registró un 6,7% de ECAM al año, principalmente a costa de una mortalidad por causa no cardíaca (16 pacientes (2,5%)) y revascularización al año de las que se registró un 4,2% (27 pacientes) de revascularizaciones sobre cualquier lesión.

La proporción de revascularizaciones de las lesiones estudiadas, tratadas o no, fue de 2,5% (15 pacientes) sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (A: todas las estudiadas revascularizadas y B: al menos una lesión diferida). Los pacientes del

grupo B presentaron una mayor proporción de revascularizaciones sobre la lesión estudiada (3% (14) frente a 1,2% (1)), pero sin alcanzarse significación ($p=0,13$).

Junto a una progresión de la enfermedad en la lesión estudiada, no es descartable que algunas de las revascularizaciones de estas lesiones en el seguimiento puedan haber sido innecesarias. La consulta repetida de pacientes por dolor torácico con una nueva indicación de coronariografía, puede haber motivado la revascularización de la lesión moderada sin demostración de progresión o isquemia, bien por insistencia de la clínica, bien por cambio de operador. El presente estudio, al ser retrospectivo, no protocolizó el modo de actuación en estos casos que puede haber aumentado el número de este tipo de eventos sin confirmar si realmente las lesiones eran productoras de isquemia y por tanto culpables del cuadro clínico. Otros estudios prospectivos (FAME) han condicionado la revascularización en el seguimiento de las lesiones estudiadas a la demostración de isquemia. Sería importante conocer si el tratamiento de estas lesiones en el seguimiento ha producido algún cambio en la clínica del paciente. Aunque, aun produciéndose, no podría descartarse un cierto efecto placebo en el tratamiento de la lesión superior al que se consigue si se afirma la ausencia de repercusión funcional de la misma.

4.2 Análisis por sexos

En el siguiente subanálisis se estudia el impacto del sexo en la estrategia de revascularización guiada por RFF. El total de mujeres (176 pacientes) es inferior al de hombres (470 pacientes) en este estudio, lo que concuerda con su menor prevalencia de enfermedad y con los datos que conocemos a cerca de la histórica menor referencia de mujeres a estudios invasivos¹⁸² en el contexto de la cardiopatía isquémica y su menor representación en ensayos aleatorizados¹⁸³, a pesar de que la mortalidad de las mujeres sometidas a procedimientos percutáneos ha disminuido con el avance tecnológico y las diferencias entre sexos en el contexto del intervencionismo coronario percutáneo se han ido acercando¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. El papel del sexo en la valoración de lesiones moderadas mediante RFF ha sido recientemente analizado por los autores del estudio FAME¹⁸⁷. La cohorte de pacientes de dicho subanálisis es de similares características clínicas y angiográficas que la de nuestro estudio, con menor porcentaje de mujeres que son significativamente más ancianas e hipertensas que los hombres. Una excepción a esa similitud entre cohortes es, en nuestro caso, que la población analizada no incluyó solamente enfermedad multivaso, cubriendo por tanto más ampliamente el espectro de representación de la enfermedad coronaria en cuanto a extensión de la misma incluyendo pacientes monovaso y multivaso (significativamente más varones con enfermedad multivaso (23% vs 13%; $p=0,006$)) y presentación clínica estable e inestable (al tratarse de un estudio con reclutamiento consecutivo, más fiel al reflejo de la práctica clínica diaria).

Como se ha comentado con anterioridad en el trabajo, las mujeres pertenecieron de forma independiente en mayor cuantía al grupo B (al menos una lesión estudiada diferida). En el análisis por sexos, se objetiva que, globalmente, las mujeres presentan valores de RFF significativamente más altos (mediana 0,83 frente a 0,85; percentiles (0,74-0,88) vs (0,81-0,89)). Este hallazgo es similar al encontrado en el subanálisis del estudio FAME para el grupo de pacientes con lesiones angiográficamente clasificadas como moderadas (50-70%). En nuestro estudio, las diferencias en valor de RFF entre hombres y mujeres desaparecen entre grupos A y B, lo que significa una homogeneidad en el criterio de tratamiento a pesar del sexo, como se representa en la figura R-5.

Se han propuesto explicaciones a estos hallazgos que son difíciles de comprobar con los datos de que disponemos. Consisten en explicar estos valores más elevados de RFF en mujeres a pesar del similar grado de estenosis de las lesiones, basándose en la teoría de que estas presentan alteraciones de la microcirculación debido a que son mayores, más hipertensas y, por tanto, una mayor probabilidad de tener hipertrofia del ventrículo izquierdo y una posible mayor disfunción diastólica¹⁸⁷. Esto se traduciría, como se ha visto, en estudios que comparan la carga de enfermedad aterosclerótica y función endotelial entre sexos, en alteraciones microvasculares independientes del endotelio, presentes en las mujeres¹⁸⁸, que impedirían alcanzar un flujo máximo de hiperemia (paso fundamental para la obtención de la RFF) y por tanto minimizar el gradiente de presión encontrado. Otros estudios postulan que la masa ventricular de las mujeres es menor¹⁸⁹ y por tanto sería necesaria una lesión con un porcentaje de estenosis mayor para alterar la hidrodinámica de la lesión y producir isquemia en el territorio que suplementa la arteria

epicárdica estudiada⁶¹. Además se ha visto que la variabilidad de la clasificación visual de la severidad de las estenosis es mayor en el rango de lesiones moderadas^{34,180}. Dado que las mujeres presentan menos prevalencia de lesiones obstructivas y prevalencia de placas que los hombres¹⁹⁰ con diferentes diámetros de referencia de los vasos, podría ser que la estimación de la severidad angiográfica de las lesiones sea más variable en las mujeres.

A pesar de estas diferencias, que implicarían un menor número de lesiones tratadas en mujeres (puesto que son lesiones que no producen isquemia en base al resultado de la RFF), la tasa de eventos en ambos sexos es baja y no hubo diferencias entre subgrupos de tratamiento A y B (mayor del 90%) en supervivencia libre de eventos, salvo por una tendencia que no fue significativa, a mayor presencia de eventos ECAM al año en varones pertenecientes al grupo de tratamiento A (todas las lesiones estudiadas revascularizadas), en el que las mujeres no presentaron ningún evento durante el año de seguimiento (10% frente a 0%; $p=0,08$).

La tasa de ECAM tanto en el total de pacientes como en el subgrupo de varones del grupo A, se vio penalizada principalmente por la mayor presencia de exitus (11 fallecidos, 4 de ellos por causa cardíaca consistente en: 2 infartos, un post operado de cirugía mitral y una insuficiencia cardíaca refractaria) y por las revascularizaciones al año, que, como se ha explicado con anterioridad, pueden ser debidas a que, en ocasiones, los pacientes acuden de nuevo por síntomas de dolor torácico y se decide revascularizar la lesión estudiada sin comprobar previamente la presencia de isquemia. No se registró ninguna muerte por causa cardíaca en las mujeres durante el año de seguimiento.

4.3 Pacientes con cardiopatía isquémica inestable

Los resultados de este estudio demuestran la seguridad del empleo de la guía de presión intracoronaria para la revascularización de lesiones angiográficamente dudosas en el contexto del SCA, tanto para lesiones distintas a la culpable del cuadro clínico como para lesiones potencialmente culpables sin signos de inestabilidad.

La mayoría de los estudios sobre la guía intracoronaria de presión han sido realizados en pacientes con cardiopatía isquémica estable, y ponen en duda la utilidad y el valor de la guía de presión en la valoración de lesiones en el síndrome coronario agudo^{22,24,191}. Sin embargo, la indicación más frecuente de coronariografía es el SCA, pudiendo llegar al 50% de los procedimientos según las series y el uso cotidiano de la guía de presión, para determinar la significación funcional de lesiones en este contexto de inestabilidad, ya ha sido descrito^{121,123,142,176}.

La revascularización de las lesiones significativas, no culpables del SCA, puede asociarse a un mejor pronóstico. El empleo de la guía de presión en los casos en que la enfermedad coronaria se presenta en forma de clínica isquémica inestable ha sido propuesto en las recientes guías de revascularización coronaria¹, en base a los resultados del estudio FAME^{14,57}. La valoración funcional de los pacientes incluidos con diagnóstico de infarto en el estudio FAME debía ser realizada, al menos 5 días después del mismo. El empleo de la RFF durante la coronariografía diagnóstica permite gracias a su carácter invasivo, el diagnóstico y, de ser necesario, el tratamiento del paciente en un mismo procedimiento. Así pues, el estudio con guía de presión en los pacientes que forman parte

de este subanálisis se realizó en el mismo procedimiento en que se llevó a cabo la revascularización de la lesión responsable del SCA, demostrando el valor de la RFF obtenida mediante guía de presión para diagnosticar la repercusión funcional de lesiones angiográficamente dudosas en dicho contexto. Esta estrategia permite evaluar de forma completa la enfermedad coronaria que presenta el paciente evitando nuevas cateterizaciones, pudiendo, como ha sido señalado en estudios previos, disminuir la estancia y los costes hospitalarios¹²⁴ a la vez que se disminuye la incertidumbre que supone el aplazamiento del diagnóstico y del tratamiento en segundos procedimientos, condicionados a pruebas diagnósticas futuras, de las lesiones coronarias dudosas halladas.

Dentro del espectro de pacientes con SCA se encuentran aquellos que debutan con un IAM. En este contexto, y aunque se ha propuesto también su utilización en la angioplastia primaria para la evaluación de lesiones no culpables¹²⁶, la valoración y constatación de la significación funcional de una lesión angiográficamente dudosa llevaría o bien a retirar la guía y realizar la revascularización en un segundo procedimiento o a una revascularización multivaso en el momento de la reperfusión en contra de las recomendaciones actuales sobre el tratamiento multivaso durante la angioplastia primaria^{192,193}, que se reserva para casos muy seleccionados.

Las posibles limitaciones de la RFF obtenida con guía intracoronaria de presión en el síndrome coronario agudo son principalmente dos: 1) la incertidumbre sobre la obtención de la hiperemia máxima necesaria para calcular la RFF. La explicación fisiopatológica de la falta de hiperemia máxima sería la disfunción microvascular existente, según algunos estudios clínicos y experimentales, tanto en los territorios suplidos por la

arteria responsable del síndrome como en zonas miocárdicas distales^{119,120,125}. Dicha disfunción no ha sido demostrada en estudios diseñados específicamente para ello^{65,122}. Además en un estudio¹²⁶ realizado en 101 pacientes con SCA y enfermedad multivazo, se estudiaron mediante guía intracoronaria de presión las lesiones no responsables del SCA en la fase aguda del mismo y un mes después, no observándose diferencias en los valores de RFF obtenidos en los distintos momentos. Los autores de dicho trabajo, en base a la reproducibilidad de los valores de RFF observada, afirman la validez de los valores de RFF obtenidos en el SCA. 2) el carácter dinámico de las lesiones coronarias en el SCA¹⁵⁵, que puede ser debido a la propia evolución de la enfermedad arteriosclerótica de los pacientes, con independencia del SCA, o una consecuencia de los cambios provocados en la placa de ateroma por el proceso inflamatorio desarrollado durante el SCA^{194,195}. Esto sucedió en 3 casos de aquellos pacientes de este subanálisis de pacientes con SCA y lesiones no culpables estudiadas. En estos 3 casos que precisaron una nueva coronariografía durante el seguimiento del subgrupo, se observó un aumento del grado de estenosis de la lesión estudiada. Como ya se ha mencionado con anterioridad, la FFR es una medida hemodinámica que, obtenida en un momento concreto, integra la restricción al flujo producida por la estenosis, el estado de la microcirculación y la cantidad de miocardio distal a la lesión estudiada¹². En la actualidad, no hay estudios que confirmen el valor de la RFF para predecir la evolución de placas arterioescleróticas y su empleo no parece indicado para decidir el tratamiento de lesiones en las que puedan ser evidentes los signos de inestabilidad. Por ello, cabría matizar que en el análisis de las lesiones potencialmente

culpables del SCA, puede ser útil el empleo de otras técnicas de diagnóstico intracoronario como el IVUS o la OCT.

En el espectro de lesiones culpables de SCA es posible que no se produzca una rotura de la placa y sin embargo pueden existir características morfológicas de las lesiones, debido al carácter dinámico de las mismas, que se asocien a inestabilidad. Estas técnicas de diagnóstico intracoronario aportan información morfológica sobre las características de las lesiones coronarias. Recientemente se ha identificado mediante histología virtual obtenida con IVUS, una asociación entre el fenotipo formado por capas finas de fibroateroma cubriendo un core necrótico y las lesiones culpables de SCA¹⁹⁶. Así pues, estas técnicas pueden ser un gran apoyo en el proceso diagnóstico de este subgrupo de pacientes con lesiones potencialmente culpables de SCA.

En nuestra serie de pacientes en los que se estudió la lesión potencialmente culpable del SCA (en ausencia de signos de inestabilidad), no se observaron eventos adversos directamente atribuibles a las lesiones estudiadas y no revascularizadas en base al resultado de la RFF, excepto un caso de necesidad de revascularización en el seguimiento. Una explicación a este respecto puede ser el hecho de que, el tratamiento médico administrado a los pacientes durante el ingreso y al alta (incluyendo la anticoagulación, doble antiagregación y estatinas) conforme a las recomendaciones vigentes en el SCA^{2,3}, favoreciera la estabilización las lesiones en estos pacientes. Son pacientes que además por los propios criterios de selección de la población, la estenosis no es importante, el flujo es normal y no existen datos angiográficos de inestabilidad. Este subgrupo de pacientes en este estudio, conforma también una población de síndrome coronario agudo de bajo riesgo

y/o dolor torácico de origen incierto. Más del 80% de los pacientes tenían una troponina normal. Así pues, no es descartable que la clínica de alguno de los pacientes incluidos tuviera un origen no coronario. Este hecho, lejos de disminuir el valor de la guía de presión en estos casos, lo aumenta, al evitar revascularizaciones que pueden considerarse innecesarias. Además esto confirma que este estudio valora la aplicación de la RFF como una herramienta de apoyo y respuesta en un ambiente real y situaciones clínicas de la práctica diaria como suponen los casos de los pacientes que ingresan en el hospital por dolor torácico en los que se objetiva una lesión que ofrece dudas al cardiólogo intervencionista.

CONCLUSIONES

7-CONCLUSIONES

1.- La integración de la valoración funcional de la enfermedad arterial coronaria mediante el cálculo de la reserva fraccional de flujo con guía de presión intracoronaria en el laboratorio de hemodinámica es factible.

2.- En la práctica clínica habitual, la indicación más frecuente de empleo de la reserva fraccional de flujo es el estudio de cardiopatía isquémica en pacientes con lesiones angiográficamente dudosas con presentación clínica estable e inestable.

3.- La correlación entre el grado de estenosis y la repercusión funcional de las lesiones es pobre. El parámetro angiográfico que muestra una mejor correlación con el valor obtenido de la reserva fraccional de flujo es la longitud de la lesión estudiada. Siendo además un factor predictor, independiente, de nueva revascularización al año (de cualquier lesión o de la lesión estudiada). Si no se va a realizar estudio funcional de la lesión, es conveniente tener en cuenta la longitud de la misma para la decisión de revascularización.

4.- Las complicaciones resultantes del empleo habitual de la guía de presión son escasas, reversibles en su mayoría y con poca o nula repercusión pronóstica.

5.- Se puede emplear con confianza una estrategia de revascularización de las lesiones moderadas basada en los resultados del estudio funcional con guía de presión intracoronaria, evitando probablemente, revascularizaciones innecesarias, sin un aumento en la aparición de eventos adversos.

6.- Las mujeres presentan valores más altos de RFF y por tanto menos lesiones revascularizadas. Esto no se traduce en una mayor tasa de eventos en comparación con los hombres que reciben más revascularización, siendo una estrategia de tratamiento segura para ambos sexos a largo plazo.

7.- En pacientes con cardiopatía isquémica inestable, el empleo de la reserva fraccional de flujo obtenida mediante guía intracoronaria de presión es una estrategia segura para decidir la revascularización de lesiones angiográficamente dudosas potencialmente culpables del síndrome coronario agudo y de lesiones distintas de la culpable. Estos subgrupos de pacientes, con lesiones tratadas en base al valor de la reserva fraccional de flujo obtenido, presentan un curso clínico al año con una tasa de eventos muy baja.

BIBLIOGRAFÍA

References

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-2555.
2. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
4. Diaz JF, de la Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 21st Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2011). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(12):1106-1116.
5. Praz L, Cook S, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. *EuroIntervention* 2008;3(4):442-446.
6. Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95(8):2037-2043.
7. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283-1291.
8. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(1):178-187.
9. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87(5):1489-1497.

10. Wilson RF. Assessing the severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1735-1737.
11. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):173-185.
12. De BB, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart* 2008;94(7):949-959.
13. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002;90(3):210-215.
14. Tonino PA, De BB, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-224.
15. Albertal M, Regar E, Van LG et al. Value of coronary stenotic flow velocity acceleration in prediction of angiographic restenosis following balloon angioplasty. *Eur Heart J* 2002;23(23):1849-1853.
16. Albertal M, Regar E, Van LG et al. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 2002;23(2):133-138.
17. Pijls NH, De BB, Peels K et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703-1708.
18. De BB, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(1):119-126.
19. Emanuelsson H, Dohnal M, Lamm C, Tenerz L. Initial experiences with a miniaturized pressure transducer during coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24(2):137-143.
20. Kern MJ, Lerman A, Bech JW et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114(12):1321-1341.
21. Hau WK. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions. *Eur Heart J* 2004;25(9):723-727.

22. Magni V, Chieffo A, Colombo A. Evaluation of intermediate coronary stenosis with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: Its use and abuse. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(4):441-448.
23. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De BB. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49(1):1-16.
24. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(8):839-848.
25. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(6):1429-1436.
26. Bartunek J, Van SE, De BB. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997;79(4):478-481.
27. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H et al. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000;12(7):345-350.
28. Pijls NH, van SP, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2105-2111.
29. Lopez-Palop R, Botas J, Elizaga J et al. [Feasibility and safety of intracoronary ultrasound. Experience of a single center]. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(6):415-421.
30. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH et al. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985;72(1):82-92.
31. Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP et al. Measurement of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1986;73(6):1223-1230.
32. Serruys PW, Wijns W, Reiber JH et al. Values and limitations of transstenotic pressure gradients measured during percutaneous coronary angioplasty. *Herz* 1985;10(6):337-342.
33. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De BB, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure

- measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87(4):1354-1367.
34. Tonino PA, Fearon WF, De BB et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2816-2821.
 35. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310(13):819-824.
 36. Duncker DJ, Merkus D. Regulation of coronary blood flow. Effect of coronary artery stenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97(12):1244-1250.
 37. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88(3):1009-1086.
 38. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34(1):48-55.
 39. Gould KL. Functional measures of coronary stenosis severity at cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):198-199.
 40. Uren NG, Melin JA, De BB, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330(25):1782-1788.
 41. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33(1):87-94.
 42. Labovitz AJ, Anthonis DM, Cravens TL, Kern MJ. Validation of volumetric flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide wire. *Am Heart J* 1993;126(6):1456-1461.
 43. Heller LI, Cates C, Popma J et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997;96(2):484-490.
 44. Doucette JW, Corl PD, Payne HM et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85(5):1899-1911.

45. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89(5):2150-2160.
46. Akasaka T, Yoshida K, Morioka S, Yoshikawa J. [Evaluation of coronary circulation by measuring coronary blood velocity using doppler guide wire]. *Masui* 1997;46 Suppl:S20-S25.
47. Czernin J, Muller P, Chan S et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88(1):62-69.
48. Lorenzoni R, Gistri R, Cecchi F et al. Coronary vasodilator reserve is impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;136(6):972-981.
49. Voudris V, Avramides D, Koutelou M et al. Relative coronary flow velocity reserve improves correlation with stress myocardial perfusion imaging in assessment of coronary artery stenoses. *Chest* 2003;124(4):1266-1274.
50. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;106(4):441-446.
51. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(3):291-297.
52. Sen S, Escaned J, Malik IS et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1392-1402.
53. Petraco R, Escaned J, Sen S et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention* 2012.
54. Pijls NH, Van GB, Van d, V et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92(11):3183-3193.
55. De BB, Hersbach F, Pijls NH et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104(20):2401-2406.

56. De BB, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92(1):39-46.
57. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(3):177-184.
58. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1045-1057.
59. Bech GJ, De BB, Pijls NH et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103(24):2928-2934.
60. De BB, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94(8):1842-1849.
61. Iqbal MB, Shah N, Khan M, Wallis W. Reduction in myocardial perfusion territory and its effect on the physiological severity of a coronary stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(1):89-90.
62. De BB, Baudhuin T, Melin JA et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89(3):1013-1022.
63. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NH, De BB. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):328-334.
64. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1316-1322.
65. De BB, Pijls NH, Bartunek J et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(2):157-162.
66. Jimenez-Navarro M,onso-Briales JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez B, I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa GE. Measurement of fractional flow reserve to assess

- moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol* 2001;14(5):499-504.
67. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H et al. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92(6):699-702.
 68. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N et al. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002;66(12):1105-1109.
 69. Christou MA, Siontis GC, Katriotis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2007;99(4):450-456.
 70. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol* 2007;99(7):896-902.
 71. Lima RS, Watson DD, Goode AR et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(1):64-70.
 72. Bech GJ, De BB, Bonnier HJ et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(4):841-847.
 73. Fearon WF, Tonino PA, De BB, Siebert U, Pijls NH. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007;154(4):632-636.
 74. De BB, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.
 75. van der Voort PH, van HE, Hendrix G, Van GB, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39(2):120-125.
 76. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004;90(9):1085-1093.

77. Pijls NH, Tonino PA. The crux of maximum hyperemia: the last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(10):1093-1095.
78. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(2):198-204.
79. Olsson RA, Davis CJ, Khouri EM, Patterson RE. Evidence for an adenosine receptor on the surface of dog coronary myocytes. *Circ Res* 1976;39(1):93-98.
80. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82(5):1595-1606.
81. Casella G, Leibig M, Schiele TM et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004;148(4):590-595.
82. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140(4):651-657.
83. De LG, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(10):1079-1084.
84. Leone AM, Porto I, De Caterina AR et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(4):402-408.
85. Lopez-Palop R, Saura D, Pinar E et al. Adequate intracoronary adenosine doses to achieve maximum hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: a dose response study. *Heart* 2004;90(1):95-96.
86. Murtagh B, Higano S, Lennon R, Mathew V, Holmes DR, Jr., Lerman A. Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am Heart J* 2003;146(1):99-105.
87. Rioufol G, Caignault JR, Finet G et al. 150 microgram intracoronary adenosine bolus for accurate fractional flow reserve assessment of angiographically intermediate coronary stenosis. *EuroIntervention* 2005;1(2):204-207.

88. De BB, Pijls NH, Barbato E et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003;107(14):1877-1883.
89. Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T et al. Adenosine-induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. *Clin Res Cardiol* 2009;98(11):717-723.
90. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73(3):444-451.
91. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, Gudipati C, Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19(4):229-236.
92. Wilson RF, White CW. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1988;62(17):1301-1302.
93. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(10):1085-1092.
94. Pijls NH, Klauss V, Siebert U et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002;105(25):2950-2954.
95. Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, Lammertsma AA, Westerhof N, Visser FC. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med* 2007;48(12):1987-1992.
96. Garcia D, Camici PG, Durand LG et al. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol* 2009;106(1):113-121.
97. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1889-1896.
98. Michaels AD, Mester D. Ex vivo hemodynamic assessment of mechanical aortic valve gradients using a high-fidelity pressure wire. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(5):726-732.
99. Hamid T, Hadi H, Clarke B, Mahadevan V. The pressure wire as a diagnostic tool in patients with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2011;21(3):317-320.

100. Angelini P. Coronary artery anomalies--current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J* 2002;29(4):271-278.
101. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1493-1501.
102. Hakeem A, Cilingiroglu M, Leeser MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(2):229-236.
103. Escaned J, Cortes J, Flores A et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):226-233.
104. Weis M, von SW. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997;96(6):2069-2077.
105. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation* 2003;108(13):1605-1610.
106. Casella G, Rieber J, Mudra H, Klauss V. Pressure-wire guided balloon angioplasty in allograft coronary vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(11):1143-1146.
107. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ. Paradigm shift to functional angioplasty: new insights for fractional flow reserve- and intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(8):951-957.
108. Lee CH, Tai BC, Soon CY et al. New set of intravascular ultrasound-derived anatomic criteria for defining functionally significant stenoses in small coronary arteries (results from Intravascular Ultrasound Diagnostic Evaluation of Atherosclerosis in Singapore [IDEAS] study). *Am J Cardiol* 2010;105(10):1378-1384.
109. Nam CW, Yoon HJ, Cho YK et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in intermediate coronary artery disease: fractional flow reserve-guided versus intravascular ultrasound-guided. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):812-817.
110. Nishioka T, Amanullah AM, Luo H et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1870-1878.

111. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82(4):423-428.
112. Briguori C, Anzuini A, Airoidi F et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001;87(2):136-141.
113. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110(18):2831-2836.
114. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM et al. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(1):65-71.
115. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999;100(3):250-255.
116. Kern MJ. Use and abuse of IVUS and FFR by Magni V et al. or why you shouldn't believe the saying, "if you want to treat, use IVUS. If you don't, use FFR". *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(5):811-813.
117. Koo BK, Yang HM, Doh JH et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(7):803-811.
118. Kang SJ, Ahn JM, Song H et al. Usefulness of minimal luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2012;109(7):947-953.
119. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de SR, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331(4):222-227.
120. Tamita K, Akasaka T, Takagi T et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57(4):452-459.
121. Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A et al. Usefulness of the fractional flow reserve derived by intracoronary pressure wire for evaluating angiographically intermediate lesions in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(6):686-694.

122. McClish JC, Ragosta M, Powers ER et al. Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004;93(9):1102-1106.
123. Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF et al. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularization in patients with stable or unstable angina pectoris, non-ST-elevation and ST-elevation acute myocardial infarction, or atypical chest pain. *Am J Cardiol* 2006;98(3):289-297.
124. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1115-1121.
125. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):974-982.
126. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(12):1274-1281.
127. Sels JW, Tonino PA, Siebert U et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(11):1183-1189.
128. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981;48(4):765-777.
129. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg* 2007;83(6):2093-2097.
130. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol* 2007;120(2):254-261.
131. Fisher LD, Judkins MP, Lesperance J et al. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary artery surgery study (CASS). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8(6):565-575.

132. Bech GJ, Droste H, Pijls NH et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001;86(5):547-552.
133. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A et al. Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2006;152(1):156-159.
134. Curtis J, Rodes-Cabau J, Larose E et al. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2009;103(7):943-949.
135. Hamilos M, Muller O, Cuisset T et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120(15):1505-1512.
136. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(2):105-112.
137. Daniels DV, Van't Veer M, Pijls NH et al. The impact of downstream coronary stenoses on fractional flow reserve assessment of intermediate left main disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(10):1021-1025.
138. Puri R, Kapadia SR, Nicholls SJ, Harvey JE, Kataoka Y, Tuzcu EM. Optimizing outcomes during left main percutaneous coronary intervention with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: the current state of evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(7):697-707.
139. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation* 2000;101(16):1931-1939.
140. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5(2):67-71.
141. Koolen JJ, Pijls NH. Coronary pressure never lies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(2):248-256.
142. Dominguez-Franco AJ, Jimenez-Navarro MF, Munoz-Garcia AJ, Alonso-Briales JH, Hernandez-Garcia JM, de Teresa GE. [Long-term prognosis in diabetic patients in

- whom revascularization is deferred following fractional flow reserve assessment]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(4):352-359.
143. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Curtis J et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol* 2011;108(4):483-490.
 144. Brosh D, Higano ST, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Lerman A. Effect of lesion length on fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *Am Heart J* 2005;150(2):338-343.
 145. Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S et al. Impact of Lesion Length on Functional Significance in Intermediate Coronary Lesions. *Clin Cardiol* 2012.
 146. Lopez-Palop R, Carrillo P, Cordero A et al. Effect of lesion length on functional significance of intermediate long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012.
 147. De BB, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000;101(15):1840-1847.
 148. Pijls NH, De BB, Bech GJ et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000;102(19):2371-2377.
 149. Kim HL, Koo BK, Nam CW et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(10):1013-1018.
 150. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol* 2007;99(4):504-508.
 151. Berger A, Botman KJ, Maccarthy PA et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):438-442.
 152. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96(7):877-884.
 153. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-1516.

154. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-972.
155. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226-235.
156. Shaw LJ, Heller GV, Casperson P et al. Gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography in the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial, Veterans Administration Cooperative study no. 424. *J Nucl Cardiol* 2006;13(5):685-698.
157. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(12):1211-1218.
158. Shin DH, Koo BK, Waseda K et al. Discrepancy in the assessment of jailed side branch lesions by visual estimation and quantitative coronary angiographic analysis: comparison with fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(5):720-726.
159. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):633-637.
160. Koo BK, Park KW, Kang HJ et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008;29(6):726-732.
161. Ahn JM, Lee JY, Kang SJ et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(2):155-161.
162. Koh JS, Koo BK, Kim JH et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessel versus side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(4):409-415.
163. Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2004;93(11):1404-7, A9.
164. Berger A, Maccarthy PA, Vanermen H, De BB. Occlusion of internal mammary grafts: a review of the potential causative factors. *Acta Chir Belg* 2004;104(6):630-634.

165. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):707-715.
166. Ntalianis A, Trana C, Muller O et al. Effective radiation dose, time, and contrast medium to measure fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):821-827.
167. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004;25(22):2040-2047.
168. Nam CW, Rha SW, Koo BK et al. Usefulness of coronary pressure measurement for functional evaluation of drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol* 2011;107(12):1783-1786.
169. Lindstaedt M, Spiecker M, Lawo T et al. [Angiographic assessment of functionally insignificant left main coronary artery stenoses: reliability compared to intracoronary pressure measurement]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(39):2134-2138.
170. Legalery P, Schiele F, Seronde MF et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J* 2005;26(24):2623-2629.
171. Legalery P, Seronde MF, Meneveau N, Schiele F, Bassand JP. Measuring pressure-derived fractional flow reserve through four French diagnostic catheters. *Am J Cardiol* 2003;91(9):1075-1078.
172. Oud N, Marques KM, Bronzwaer JG et al. Patients with coronary stenosis and a fractional flow reserve of ≥ 0.75 measured in daily practice at the VU University Medical Center. *Neth Heart J* 2010;18(9):402-407.
173. Kabell G, Buchanan LV, Gibson JK, Belardinelli L. Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1994;28(9):1385-1389.
174. van der Hooft CS, Heeringa J, van HG, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2117-2124.
175. Park E, Price A, Vidovich MI. Adenosine-induced atrial fibrillation during fractional flow reserve measurement. *Cardiol J* 2012;19(6):650-651.
176. Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F et al. Results of fractional flow reserve measurement to evaluate nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(2):164-170.

177. Hannan EL, Wu C, Walford G et al. Incomplete revascularization in the era of drug-eluting stents: impact on adverse outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(1):17-25.
178. van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):559-564.
179. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P et al. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation* 2012;125(21):2613-2620.
180. Fleming RM, Kirkeeide RL, Smalling RW, Gould KL. Patterns in visual interpretation of coronary arteriograms as detected by quantitative coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(4):945-951.
181. De BB. Multivessel disease: from reasonably incomplete to functionally complete revascularization. *Circulation* 2012;125(21):2557-2559.
182. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113(4):490-498.
183. Melloni C, Berger JS, Wang TY et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(2):135-142.
184. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F et al. Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2007;99(5):626-631.
185. Mikhail GW, Gerber RT, Cox DA et al. Influence of sex on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention with the paclitaxel-eluting coronary stent: results of the "TAXUS Woman" analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(12):1250-1259.
186. Solinas E, Nikolsky E, Lansky AJ et al. Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2111-2116.
187. Kim HS, Tonino PA, De BB et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(10):1037-1042.

188. Han SH, Bae JH, Holmes DR, Jr. et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29(11):1359-1369.
189. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ et al. Cardiac chamber volumes, function, and mass as determined by 64-multidetector row computed tomography: mean values among healthy adults free of hypertension and obesity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(6):782-786.
190. Qureshi W, Blaha MJ, Nasir K, Al-Mallah MH. Gender differences in coronary plaque composition and burden detected in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(2):463-469.
191. Ruiz-Salmeron RJ, Sanmartin M, Mantilla R, Bravo M, Castellanos R, Goicolea J. [Could fractional flow reserve guide therapeutic strategy in acute coronary syndrome?]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):315-317.
192. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104(4):507-513.
193. Widimsky P, Holmes DR, Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32(4):396-403.
194. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89(9):993-997.
195. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106(1):1-19.
196. Cascon-Perez JD, de la Torre-Hernandez JM, Ruiz-Abellon MC et al. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: Results from the CULPLAC study. *Am Heart J* 2013;165(3):400-407.