



Universidad de Sevilla

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado de Biología Molecular,
Biomedicina e Investigación Clínica

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO
FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR)
CON INFUSIÓN INTRACORONARIA DE
ADENOSINA VS RESERVA FRACCIONAL
INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE
ONDAS (iFR)**

MANUELA ROMERO VAZQUIÁNEZ

SEVILLA, 2017



Universidad de Sevilla

2017

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado de Biología Molecular,
Biomedicina e Investigación Clínica

**ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO
FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR)
CON INFUSIÓN INTRACORONARIA DE
ADENOSINA VS RESERVA FRACCIONAL
INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE
ONDAS (iFR)**

Realizada en el:

**Área del Corazón. Servicio de Cardiología. Unidad de
Hemodinámica**

Hospital Universitario Virgen Rocío de Sevilla

**ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO
FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR) CON
INFUSIÓN INTRACORONARIA DE ADENOSINA VS
RESERVA FRACCIONAL INSTANTÁNEA EN EL
INTERVALO LIBRE DE ONDAS (iFR)**

Tesis Doctoral presentada por:

Doña Manuela Romero Vazquiánez

Licenciada en Medicina,

para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Dirigida por:

Dra. Dña. Mónica Fernández Quero

Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla. Facultativa Especialista de Área en Cardiología, acreditada como Cardióloga Intervencionista en el Área de Hemodinámica.

Dr. D. José María Cubero Gómez

Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Facultativo Especialista de Área en Cardiología, acreditado como Cardiólogo Intervencionista en el Área de Hemodinámica.

Tutorizada por:

Prof. Dr. D. Antonio Ordóñez Fernández

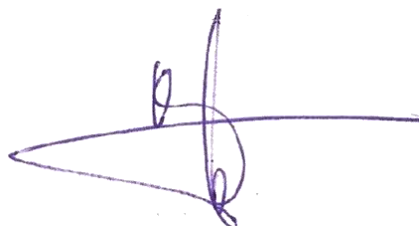
Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla. Facultativo Especialista de Área en Cirugía Cardíaca.

Doctora Doña Mónica Fernández Quero, Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla. Facultativa Especialista de Área en Cardiología, acreditada como Cardióloga Intervencionista en el Área de Hemodinámica.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Manuela Romero Vazquiánez, titulado "ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR) CON INFUSIÓN INTRACORONARIA DE ADENOSINA VS RESERVA FRACCIONAL INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE ONDAS (iFR)", ha sido realizado bajo su dirección y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 20 de Mayo de 2017

A handwritten signature in purple ink, consisting of a large, stylized 'M' followed by a horizontal line and a vertical stroke.

Fdo. Dra. Dña. Mónica Fernández Quero

Doctor Don José María Cubero Gómez, Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Facultativo Especialista de Área en Cardiología, acreditado como Cardiólogo Intervencionista en el Área de Hemodinámica.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Manuela Romero Vazquiáñez, titulado "ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR) CON INFUSIÓN INTRACORONARIA DE ADENOSINA VS RESERVA FRACCIONAL INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE ONDAS (iFR)", ha sido realizado bajo su dirección y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 20 de Mayo de 2017



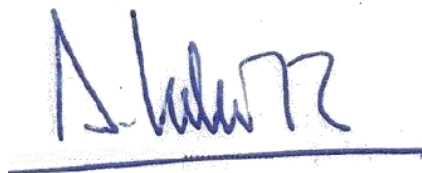
Fdo. Dr. D. José María Cubero Gómez

Prof. Dr. D. Antonio Ordóñez Fernández, Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Profesor titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina en la Universidad de Sevilla. Facultativo Especialista de Área en Cirugía Cardíaca.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Manuela Romero Vazquiáñez, titulado "ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE FLUJO FRACCIONAL DE RESERVA CORONARIA (FFR) CON INFUSIÓN INTRACORONARIA DE ADENOSINA VS RESERVA FRACCIONAL INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE ONDAS (iFR)", ha sido realizado bajo su tutorización y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 20 de Mayo de 2017



Fdo. Prof. Dr. D. Antonio Ordóñez Fernández

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería agradecer la paciencia, el apoyo y la ayuda inestimable de mis directores de tesis, José María y Mónica, siempre disponibles para resolverme cualquier duda y sin cuya guía este trabajo no podría ser posible.

A todo el personal de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, por seguir pensando en mí a pesar de la distancia, y hacer el esfuerzo para reclutar a todos los pacientes que han sido necesarios para la realización de este trabajo.

A Sara, más que una amiga, una hermana. Siempre ahí.

A mis padres, Manuel y María Eugenia, que me han inculcado desde pequeña que, a pesar de los obstáculos, con esfuerzo es posible conseguir todo en la vida, con su apoyo incondicional y una fe inquebrantable hacia mí

A mi hermana, la persona más fuerte, inteligente y mi ejemplo a seguir en la vida.

A mi abuelo, que me ha enseñado que a pesar de que la vida no te ponga las cosas fáciles, hay que afrontarlas con una sonrisa.

A Txabi, por entenderme, apoyarme y aportarme ese equilibrio tan necesario en la vida, por estar a mi lado.

A mis padres

ABREVIATURAS

ACD: Arteria coronaria derecha

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACX: Arteria circunfleja

ADA: Arteria descendente anterior

ADO: Antidiabéticos orales

AHA: American Heart Association

AVC: Accidente vascular cerebral

BAV: Bloqueo Aurículo Ventricular

CF: Clase funcional

CPK: Creatinfosfoquinasa

CFVR: Velocidad de la reserva de flujo coronario

ERC: Enfermedad renal crónica

E: Especificidad

FN: Falso negativo

FP: Falso positivo

FFR: Flujo Fraccional De Reserva Coronaria

FE: Fracción de eyección

FC: Frecuencia cardíaca

HSR: Hyperemic Stenosis Resistance- índice de Resistencia estenótica

IAM: Infarto agudo de miocardio

iFR: Reserva Fraccional Instantánea en el Intervalo Libre de Ondas

I.C.: Intracoronaria

IC: Intervalo de confianza

ILA: Intervalo libre de adenosina

IG: Intervalo gris

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo

I.V.: Intravenosa

IVUS: Intravasculat ultrasound- Ecografía intravasculat

Pa: presión en aorta

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

Pd: Presión distal a la estenosis

Pv: Presión venosa central

Q: Flujo coronario

QCA: Análisis cuantitativo de la angiografía coronaria

R: Resistencia

S: Sensibilidad

SCA: Síndrome Coronario agudo

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo con Elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único

TLR: Target lesion revascularization- Revascularización de la lesión tratada

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VN: Verdadero negativo

VP: Verdadero positivo

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	14
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. Importancia de la valoración funcional de las lesiones coronarias.....	19
1.2. Principios de fisiología coronaria.....	24
1.3. Reserva fraccional de flujo coronario: concepto y técnica.....	31
1.4. Reserva fraccional de flujo coronario: evidencia científica.....	36
1.5. Hiperemia. Uso de adenosina.....	44
1.6. Reserva fraccional instantánea en el intervalo libre de ondas: concepto y evidencia científica.....	49
1.7. Reserva fraccional instantánea en el intervalo libre de ondas: estrategia híbrida.....	55
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	59
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	61
4. METODOLOGÍA.....	63
4.1. Diseño.....	63
4.2. Selección de pacientes y población de estudio.....	63
4.3. Tamaño muestral.....	63
4.4. Criterios de inclusión.....	64
4.5. Criterios de exclusión.....	65
4.6. Técnica.....	67
4.7. Variables del estudio y recogida de datos.....	71
4.8. Definiciones.....	72
4.9. Análisis estadístico.....	75
5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	77

6. RESULTADOS.....	79
6.1. Características basales de los pacientes.....	79
6.2. Datos analíticos, hemodinámicos e indicación de coronariografía.....	81
6.3. Características angiográficas y del procedimiento.....	84
6.4. Resultados de la FFR.....	88
6.5. Resultados de la iFR.....	93
6.6. Concordancia de ambas técnicas.....	97
6.6.1. Concordancia con la estrategia binaria.....	97
6.6.2. Concordancia en el intervalo libre de adenosina.....	102
6.6.3. Concordancia con la estrategia híbrida.....	106
6.7. Complicaciones asociadas a la técnica.....	110
6.7. Tratamiento de los pacientes.....	112
6.8. Seguimiento.....	115
7. DISCUSIÓN.....	118
7.1. Características de la población.....	118
7.2. Estudio mediante guía de presión FFR.....	120
7.3. Estudio mediante iFR.....	122
7.4. Validación de la iFR: controversia.....	124
7.5. Correlación entre FFR e iFR: estrategia binaria.....	127
7.6. Correlación entre FFR e iFR: estrategia híbrida.....	130
7.7. Posibles causas de la discordancia.....	134
7.8. Futuro de la iFR.....	143
7.8.1. Estrategia binaria.....	143
7.8.2. Estrategia híbrida.....	148

7.9 Limitaciones del estudio.....	149
8. CONCLUSIONES.....	150
9. BIBLIOGRAFÍA.....	151
10. ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	168

RESUMEN

La severidad angiográfica de la estenosis de la arteria coronaria ha sido históricamente la principal guía para decidir si era necesario realizar revascularización de la enfermedad coronaria o, por el contrario, realizar un manejo con tratamiento médico.

Está demostrado que la presencia de isquemia miocárdica es el factor pronóstico más importante de eventos en el seguimiento clínico, por lo que es importante determinar si una lesión coronaria es capaz de producir isquemia a la hora de plantear la revascularización de la misma.

La reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR) es un índice específico que refleja el efecto de la estenosis coronaria sobre la perfusión miocárdica. Después de un extenso proceso de validación experimental, las guías clínicas recomiendan el uso del FFR para guiar la revascularización coronaria.

Para realizar el FFR es necesario el empleo de fármacos vasodilatadores que permitan conseguir la hiperemia máxima, el más común la adenosina. Para su administración puede usarse la vía intravenosa o la vía intracoronaria. Dicho fármaco no está exento de efectos secundarios y está contraindicado en un determinado grupo de pacientes.

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica que valora la reserva fraccional de flujo que, a diferencia del FFR, no precisa la administración de agente farmacológico para su cálculo. Se trata de la Reserva Fraccional Instantánea en el intervalo libre de ondas (iFR).

El iFR se calcula en un momento muy concreto del ciclo cardíaco, durante la diástole en el intervalo libre de ondas, cuando la resistencia microvascular es intrínsecamente estable y mínima, y existe una hiperemia máxima fisiológica.

El presente estudio, es un estudio prospectivo unicéntrico en pacientes con lesiones angiográficamente intermedias a los que se realiza una valoración funcional de las mismas mediante Coronariografía sobre la concordancia de la Reserva Fraccional de Flujo Intracoronaria (FFR) valorada con bolos intracoronarios de adenosina vs Reserva Fraccional Instantánea en el intervalo libre de ondas (iFR) analizada mediante software.

HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La reserva fraccional de flujo en el intervalo libre de ondas (iFR) tiene una alta concordancia con la reserva fraccional de flujo (FFR) utilizando la vía de administración intracoronaria para la adenosina.

OBJETIVO PRINCIPAL

Realizar un estudio de concordancia entre dos métodos de hiperemia para la valoración hemodinámica de las lesiones coronarias intermedias: la FFR con infusión intracoronaria (I.C.) de adenosina a altas dosis (50,150 y 300 µg.), con el punto de corte del FFR de 0,8 validado en el estudio FAME (método actualmente gold standard) y la iFR, método en estudio que identifica en el ciclo cardíaco el momento de máxima hiperemia sin necesidad de administrar fármacos, con los puntos de corte de 0,86-0,93 validado por los autores del estudio ADVISE.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo, controlado, unicéntrico, sobre la concordancia intraclase, índice Kappa, de pacientes con lesiones coronarias intermedias o significativas según la angiografía que se evalúan mediante el iFR y FFR intracoronario.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con cardiopatía isquémica, que acuden al laboratorio de hemodinámica y presentan en el estudio coronariográfico lesiones coronarias intermedias o significativas por angiografía, y se decide la utilización de la guía de presión con el FFR para esclarecer la severidad funcional de la lesión.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 100 lesiones de 81 pacientes. En la mayoría de los pacientes la indicación de coronariografía fue por SCASEST (48,1%) con un porcentaje de estenosis angiográfica media de $53,85 \pm 11,5\%$. El vaso más frecuentemente estudiado fue la Arteria Descendente Anterior (61%), mayoritariamente en su segmento medio.

El valor medio de la FFR fue de $0,83 \pm 0,08$. Se observó una disminución significativa del valor la FFR con las dosis crecientes de adenosina intracoronaria, obteniendo el valor mínimo con la dosis de 300 μg (150 μg vs 300 μg $p < 0,05$).

La adenosina intracoronaria fue bien tolerada, con una baja tasa de efectos secundarios (sólo el 1% presentó BAV sintomático, en el 20% de las lesiones se produjo BAV asintomático). El total de lesiones con $\text{FFR} \leq 0,8$ fue de

31 (31%); por tanto, 69% de las estenosis fueron funcionalmente no significativas. Con una reducción del porcentaje de pacientes con enfermedad multivaso tras la realización de la FFR versus el estudio angiográfico (61,7% por angiografía vs 25,9% por FFR).

En el estudio de la iFR, se observó una buena reproducibilidad de la técnica, sin que hubiera diferencias significativas en las tres mediciones realizadas en cada lesión. La media de iFR fue de $0,89 \pm 0,09$. No se observaron complicaciones asociadas al uso de la iFR.

Utilizando el valor de $FFR \leq 0,8$ se identificó como mejor punto de corte de la iFR el $iFR \leq 0,89$, con un área bajo la curva de 0,84 (IC95% 0,82-0,86), se observó una adecuada correlación con una concordancia moderada ($r=0,74$ $p=0,001$, índice Kappa 0,43 $p=0,01$). Para el valor de $iFR \leq 0,89$ se obtuvo una sensibilidad del 74,2% (IC95% 56,8-86,3%), una especificidad del 72,5% (IC95% 61-81,6%), un Valor Predictivo Positivo del 54,8% (IC95% 39,9-68,8%), un Valor Predictivo Negativo del 86,2% (IC95% 75,1-92,8%) y una Exactitud Diagnóstica del 73% (IC95% 63,6-80,7%).

En el estudio de correlación usando la estrategia híbrida, se obtuvo muy buena correlación con una buena concordancia ($r=0,84$ $p=0,001$, índice Kappa 0,8 $p<0,001$). Con la estrategia híbrida se obtuvo una sensibilidad de 96,8% (IC95% 83,8-99,4%), una especificidad de 88,4% (IC95% 78,8-94%), un Valor Predictivo Positivo de 78,9% (IC95% 66,7-88,9%), un Valor Predictivo Negativo de 98,4% (IC95% 91,4-99,7%) y una Exactitud Diagnóstica del 91% (IC95% 83,8-95,2%). Utilizando la estrategia híbrida se habrían tratado 38 lesiones. El 61% de las lesiones no hubieran requerido administración de adenosina.

En el seguimiento al año, la mortalidad total fue del 2,47% (2 pacientes), ninguna muerte de causa cardiovascular. Un 7,4% de los pacientes presentaron un SCA. Un 16% se realizaron nueva coronariografía. Un 7,4% requirió ICP del vaso estudiado por FFR (TLR). El porcentaje de pacientes con eventos (definidos por el combinado de muerte por cualquier causa, infarto no fatal relacionado con el vaso estudiado y revascularización no planeada) fue de un 7,4%.

CONCLUSIONES

El uso de la estrategia híbrida iFR-FFR utilizando para la iFR los puntos de corte 0,86-0,93 y para la FFR el punto de corte de 0,8, tiene una buena correlación y una buena concordancia con la FFR estándar utilizando la vía intracoronaria para la administración de adenosina, reduciendo la necesidad de uso de adenosina al 39% de las lesiones (el 61% de las lesiones no requerirían adenosina) con una menor tasa de efectos secundarios y un mayor ahorro del coste del procedimiento.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN FUNCIONAL DE LAS LESIONES CORONARIAS

La evaluación de la severidad de las lesiones coronarias y, por tanto, la necesidad de revascularización de las mismas, se ha establecido clásicamente en base a parámetros morfológicos definidos mediante angiografía coronaria. Al realizar una angiografía coronaria obtenemos una silueta del vaso en estudio (luminograma) a partir del cual realizamos una estimación, visual o automática, del grado de estenosis que una lesión ocasiona¹. Según el grado de estenosis determinamos si una lesión es subsidiaria de revascularización o, por el contrario, lo es de tratamiento médico.

La revascularización coronaria ha demostrado una reducción de la mortalidad total en pacientes a través de la reducción de la carga isquémica (está demostrado que la presencia de isquemia miocárdica es el factor pronóstico más importante de eventos en el seguimiento). Es por esto que el verdadero objetivo de la revascularización es tratar las lesiones causantes de isquemia²⁻⁷.

Los trabajos pioneros de Gould et al, permitieron describir en el modelo experimental la relación entre la severidad anatómica de la estenosis y la resistencia que ésta induce al flujo sanguíneo. En el modelo experimental se acepta que hace falta una reducción mayor del 75% de la sección de corte del vaso (equivalente al 50% de estenosis por diámetro) para que se produzca una disminución del flujo sanguíneo coronario capaz de producir isquemia con el esfuerzo⁸⁻¹¹.

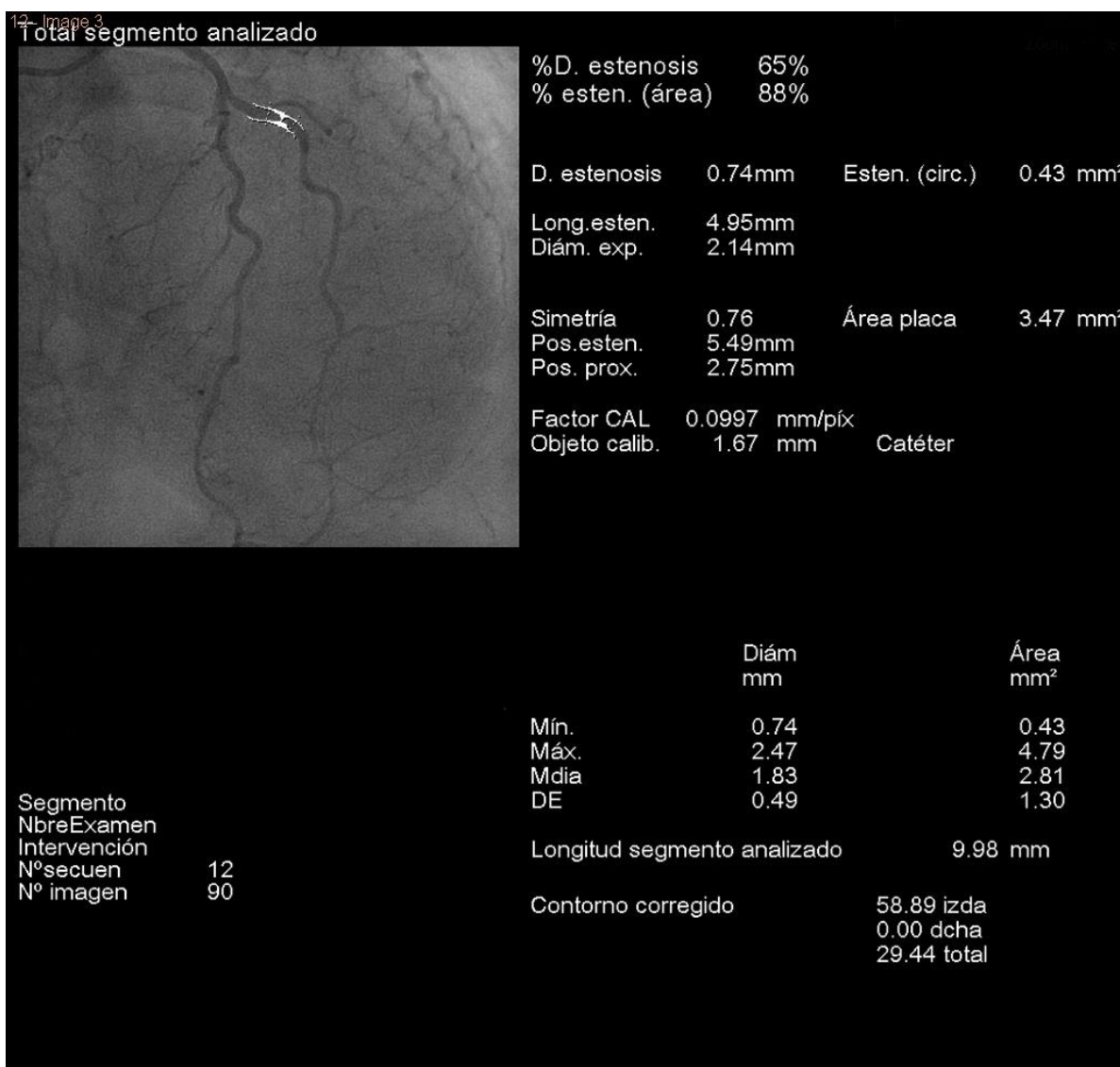
Esta evidencia experimental se ha trasladado a la práctica clínica, donde se ha generalizado la clasificación de las estenosis con un diámetro $\geq 50\%$ como significativas por su teórica capacidad para inducir isquemia.

Sin embargo, en las últimas décadas, se han hecho evidentes las múltiples limitaciones de la angiografía de contraste para la evaluación de la significación de las lesiones. Así, se ha constatado la falta de precisión de la estimación visual de la severidad de la estenosis respecto a las técnicas de cuantificación automática (QCA), especialmente en lesiones moderadas, donde se tiende a infraestimar las lesiones inferiores al 40% y a sobrestimar aquellas $\geq 50\%$ ¹²⁻¹⁷.

SEVERIDAD DE LAS LESIONES CORONARIAS: ANGIOGRAFÍA		
GRADO DE ESTENOSIS	% VASOS CORONARIOS	% EN TRONCO IZQUIERDO
LEVE	< 50	< 30
MODERADA	50-70	30-50
SEVERA	>70	> 50

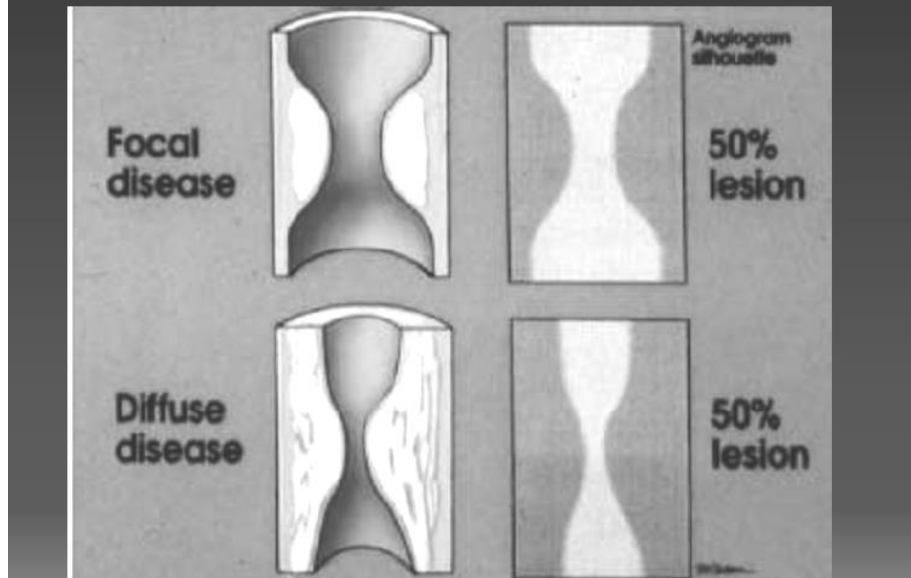
La cuantificación automática asistida por ordenador (QCA-Análisis Cuantitativo de la Angiografía Coronaria) es un programa que realiza una medida geométrica aplicando algoritmos de detección de bordes sobre imágenes de angiografía, que son independientes del observador. Los sistemas que se desarrollaron en primer lugar son los basados en la digitalización de las imágenes de películas de 35 mm obtenidas durante el cateterismo. La estenosis

angiográfica vendría dada como la razón entre el diámetro luminal mínimo en el lugar de la estenosis angiográfica y la de segmento de referencia (segmento normal) dándonos lo que se conoce como porcentaje de estenosis del diámetro.



Las limitaciones del QCA están bien establecidas, particularmente cuando nos encontramos arterias con enfermedad difusa, enfermedad de la arteria o segmento de referencia, estenosis múltiples, calcificación, lesiones localizadas a nivel ostial o en bifurcaciones, remodelado heterogéneo y disfunción endotelial, con efectos acumulativos complejos sobre el flujo coronario y la presión no explicados solamente por un porcentaje de estenosis¹⁸⁻²¹.

La luz del vaso es solo la punta del Iceberg



Una demostración de la limitación que supone la valoración meramente anatómica de las lesiones coronarias la encontramos en el estudio COURAGE²² (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) en el que se incluyeron más de 2200 pacientes con cardiopatía isquémica estable y lesiones coronarias angiográficamente significativas que fueron asignados aleatoriamente a ACTP más tratamiento médico óptimo frente a tratamiento médico óptimo solo.

El resultado de este estudio demostró que el realizar intervencionismo coronario basado solo en la estimación de la severidad de la lesión por angiografía coronaria no reduce la tasa de eventos coronarios respecto al tratamiento médico.

Sin embargo, la revascularización redujo la tasa de eventos mayores en un subgrupo del COURAGE que analizó los pacientes que tenían isquemia significativa²³.

En 2003, Hachamovitch et al demostraron que la revascularización frente al tratamiento médico conlleva un mayor beneficio en aquellos pacientes con moderada o extensa isquemia inducible en el SPECT miocárdico².

A pesar del beneficio objetivado de tratar las lesiones que demuestran isquemia, en nuestra práctica clínica diaria es muy común que nos lleguen pacientes a la sala de hemodinámica sin tener realizado previamente un estudio no invasivo de isquemia²⁴. En la actualidad, esta tendencia se ha incrementado y cabe esperar que en los próximos años se acentúe aún más, a tenor de las actuales recomendaciones de las guías de tratamiento de los síndromes coronarios agudos, que favorecen un tratamiento invasivo precoz²⁵.

Debido a esto, una de las preguntas más comunes y difíciles de resolver adecuadamente cuando se examina una coronariografía es si determinada lesión es o no significativa, si es capaz de producir isquemia y si requiere tratamiento. Se ha sugerido que se plantean dudas sobre la significación de las lesiones hasta en un 30% de las lesiones en las que se realiza angioplastia²⁶⁻²⁷.

Para poder realizar un correcto manejo de estos pacientes disponemos herramientas como las guías intracoronarias de presión y Doppler. La valoración fisiológica de la variación de la presión del flujo sanguíneo producida por una estenosis refleja más exactamente la significación hemodinámica de las estenosis coronarias que las mediciones anatómicas²⁸⁻²⁹.

1.2. PRINCIPIOS DE FISIOLÓGÍA CORONARIA

Sin entrar de forma detallada en principios físicos, recordar algunos conceptos de dinámica de fluidos³⁰.

- Flujo laminar: es un flujo uniforme, de tal manera que las partículas del fluido siguen trayectorias que no se cruzan entre sí, con velocidad constante en el tiempo.
- Viscosidad sanguínea: es la resistencia o fricción que la sangre ofrece a su desplazamiento.
- La ley de Poiseuille es el principio que permite determinar el flujo laminar estacionario de un líquido incompresible y uniformemente viscoso (también denominado fluido newtoniano) a través de un tubo cilíndrico de sección circular constante.
- La ley queda formulada del siguiente modo: $F = \frac{\pi \Delta p r^4}{8 \eta L}$ donde F es la velocidad del flujo sanguíneo, r es el radio interno del vaso, Δp es la caída de presión entre los dos extremos, η es la viscosidad sanguínea y L la longitud del vaso.
- Al observar la ecuación, vemos que la velocidad del flujo es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso, demuestra que el diámetro del vaso sanguíneo representa uno de los factores más determinantes de la velocidad del flujo a través del vaso.

Por tanto, como fundamentos hay que tener en cuenta que la sangre se comporta como líquido newtoniano con flujo laminar a nivel de las arterias coronarias y que el principal factor que influye en el flujo es la reducción del

calibre del vaso, pero también hay que considerar otros factores como la longitud.

Para analizar la relación entre presión coronaria y flujo sanguíneo miocárdico deben comprenderse algunos conceptos anatómicos y fisiológicos básicos de la circulación coronaria³⁰⁻³².

De forma práctica podemos considerar que el flujo coronario se compone de dos compartimentos:

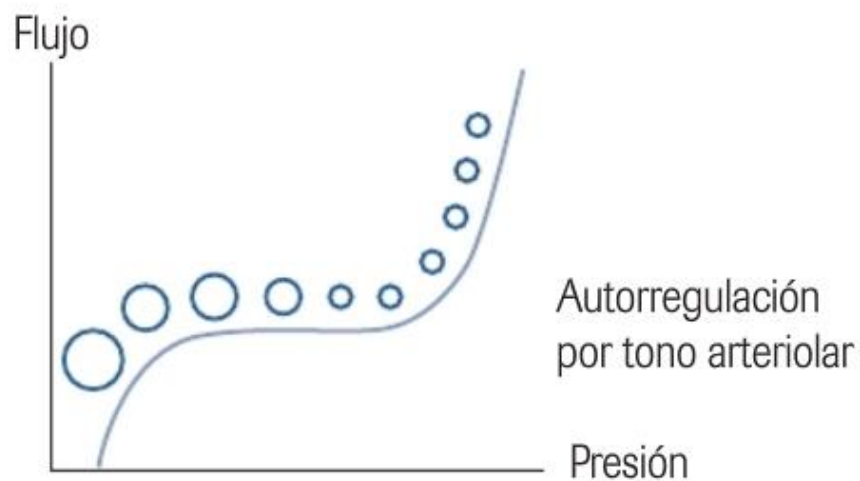
- Uno de conductancia, constituido por los vasos coronarios epicárdicos.
- Uno de resistencia (R), que tiene dos componentes: por un lado, los pequeños vasos y las arteriolas, es decir, la microcirculación; y por otro, los capilares intramiocárdicos o sistema endotelial.

Los vasos epicárdicos grandes forman un sistema con ramificaciones regulares y son los únicos que actualmente son subsidiarios de revascularización. Es importante señalar que los vasos epicárdicos normales no ofrecen una resistencia significativa al flujo coronario y, debido a ello, entre la aorta y la parte más distal del sistema epicárdico solo existe una diferencia de presión insignificante. Por tanto, los vasos epicárdicos son principalmente vasos de conductancia. La ausencia de una disminución de la presión a lo largo de una arteria epicárdica normal durante la vasodilatación máxima es un prerrequisito esencial para el concepto de reserva de flujo fraccional (FFR) derivada de la presión.

Por el contrario, las arterias pequeñas (< 400 micras) se visualizan mal en la coronariografía, sin embargo, estos vasos más pequeños modulan el flujo sanguíneo al modificar su resistencia.

A nivel de la microcirculación es donde se produce la autorregulación. El flujo sanguíneo coronario permanece constante cuando la presión de la arteria coronaria se reduce por debajo de la presión aórtica en un amplio intervalo siempre que los factores determinantes del consumo de oxígeno por el miocardio se mantengan constantes, es decir, el lecho vascular coronario tiene la capacidad de mantener la perfusión miocárdica a niveles constantes en presencia de presiones de perfusión cambiantes, es lo que denominamos **autorregulación**³³.

En la siguiente gráfica vemos como el flujo miocárdico permanece constante con un amplio rango de presiones de perfusión.



En condiciones hemodinámicas normales, el flujo sanguíneo coronario en reposo es de 0,7 a 1 ml/min/gr y puede aumentar cuatro o cinco veces durante la vasodilatación. La capacidad para aumentar el flujo por encima de los valores de reposo en respuesta a una vasodilatación se denomina reserva coronaria.

La autorregulación permite un flujo sanguíneo miocárdico constante incluso en presencia de estenosis de las arterias coronarias. Las patologías como la diabetes, la hipertensión crónica, la presión venosa elevada y la hipertrofia ventricular izquierda disminuyen el rango de autorregulación por la alteración de la microcirculación. Estas patologías pueden provocar isquemia subendocárdica incluso en ausencia de estenosis coronarias epicárdicas³⁴.

En condiciones basales, alrededor de un 5-10% del gasto cardíaco se dirige a las arterias coronarias y, como el metabolismo del corazón es básicamente aerobio, la demanda miocárdica de oxígeno es alta (8-10 ml/min/100 gr de tejido).

Como el aporte de oxígeno al miocardio es el producto de la saturación arterial de oxígeno y del flujo miocárdico, la circulación coronaria solo puede hacer frente al incremento de la demanda de oxígeno aumentando el flujo sanguíneo. Existe una estrecha relación, casi lineal, entre demanda metabólica y flujo sanguíneo miocárdico. Además de por la demanda metabólica, la regulación del flujo arterial coronario viene determinada por otros factores como la autorregulación intrínseca, la regulación neural, los factores endoteliales y las fuerzas de compresión externas³⁵⁻³⁶.

El flujo coronario (Q) tiene un patrón pulsátil, con predominancia diastólica sobre todo en la coronaria izquierda, y un flujo más homogéneo a lo largo de

todo el ciclo cardíaco en la coronaria derecha, que es más pequeña. Simplificando la ecuación de Bernouille, el flujo coronario depende fundamentalmente de dos factores³⁷.

1. De la diferencia de las presiones entre la aorta (Pa) y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo o presión venosa central (Pv) (gradiente de presión-Diferencia de presión entre los dos extremos del vaso).

2. Del grado de R que opone el vaso epicárdico.

$$Q = \frac{Pa - Pv}{R}$$

Como hemos referido anteriormente, en condiciones normales, la mayor parte de la resistencia al flujo se debe a las arteriolas precapilares, mientras que la inducida por las arterias epicárdicas es trivial. Normalmente, en ausencia de enfermedad coronaria, la Pa se trasmite completamente sin pérdidas considerables, incluso hasta territorios muy distales.

Una estenosis coronaria se considera significativa cuando es capaz de disminuir el flujo sanguíneo coronario y, por tanto, de inducir isquemia con el esfuerzo. Cuando una estenosis induce un aumento de la resistencia al flujo coronario en las arterias de conducción epicárdicas, la microvasculatura distal responde para mantener un flujo regional basal suficiente para cubrir la demanda miocárdica de oxígeno (ya hemos explicado la capacidad de autorregulación)³⁸⁻

³⁹.

Todo ello conlleva una serie de cambios en el flujo y la presión de la sangre.

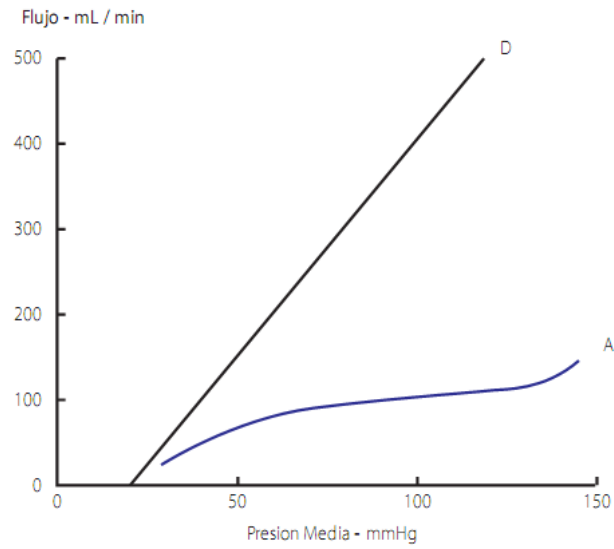
Consecuencias en el flujo

Según la severidad de la estenosis, el flujo en reposo distal a la estenosis puede estar disminuido, aunque habitualmente suele ser suficiente para cubrir las necesidades metabólicas basales del miocardio. Como se ha explicado anteriormente, cuando el trabajo miocárdico aumenta la microcirculación se dilata para aumentar el flujo coronario. Un aumento del consumo de oxígeno miocárdico en estas circunstancias o un estímulo hiperémico artificial, producen aumento del flujo sanguíneo distal menor del esperable en esa región si no existiera la estenosis o en comparación con otra región sin estenosis.

Consecuencias en la presión

Una estenosis coronaria epicárdica capaz de incrementar la resistencia al flujo sanguíneo produce una pérdida de presión distal debida a la disminución de la energía cinética en fricción viscosa, turbulencia y separación de flujo. Como consecuencia, se crea una diferencia o gradiente de presión antes y después de la estenosis. La diferencia de presión está directamente relacionada con el flujo sanguíneo y cuando existe una vasodilatación máxima, ya sea inducida farmacológicamente o con el ejercicio, la autorregulación coronaria desaparece y el flujo se hace dependiente por completo de la presión, observándose una relación presión-flujo lineal y de pendiente muy abrupta⁴⁰⁻⁴¹.

En la siguiente gráfica vemos representada la relación presión media/flujo coronario en condiciones de autorregulación (A- Derecha) y de hiperemia máxima (D- Izquierda).



A modo de resumen, si la estenosis es significativa, el gradiente translesional de presión será mayor, el mecanismo compensador de autorregulación se agotará y la presión de perfusión cae, se produce disminución del flujo coronario con la consiguiente isquemia miocárdica.

1.3. RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO CORONARIO (FFR): CONCEPTO Y TÉCNICA

Las guías intracoronarias de presión y Doppler han logrado una valoración funcional de la enfermedad arteriosclerótica coronaria, con un manejo de la estenosis coronaria más racional que el basado exclusivamente en datos morfológicos.

La reserva fraccional de flujo (FFR) es un índice de la (repercusión) gravedad funcional de la estenosis coronaria y se define como la relación entre el máximo flujo coronario al miocardio en presencia de una estenosis (Q max estenosis), dividido por el máximo flujo coronario que existiría en ese vaso si no hubiera esa estenosis (Q max normal). Es decir, la fracción del flujo coronario máximo que puede ser transportado por ese vaso estenótico. En situación de hiperemia máxima, con vasodilatación arteriolar coronaria máxima, la relación entre presión y flujo coronario es lineal, y la resistencia miocárdica es mínima y constante, lo que permite calcular la FFR⁴²⁻⁴⁵.

$$FFR = \frac{Q_{\max}(\text{estenosis})}{Q_{\max}(\text{normal})} = \frac{P_d}{P_a}$$

Para llegar a la fórmula simplificada hay que tener en cuenta que:

- El flujo normal es la diferencia de la presión aórtica media (Pa) y la presión venosa central media (Pv) dividido por la resistencia miocárdica (R)

$$Q_{normal} = \frac{Pa - Pv}{R}$$

- El flujo postestenótico viene definido por la diferencia entre la presión coronaria distal media (Pd) y la presión venosa central media (Pv), dividido por la resistencia (R)

$$Q_{estenosis} = \frac{Pd - Pv}{R}$$

Teniendo en cuenta que en condiciones de máxima hiperemia la resistencia es mínima y constante⁴⁰⁻⁴¹:

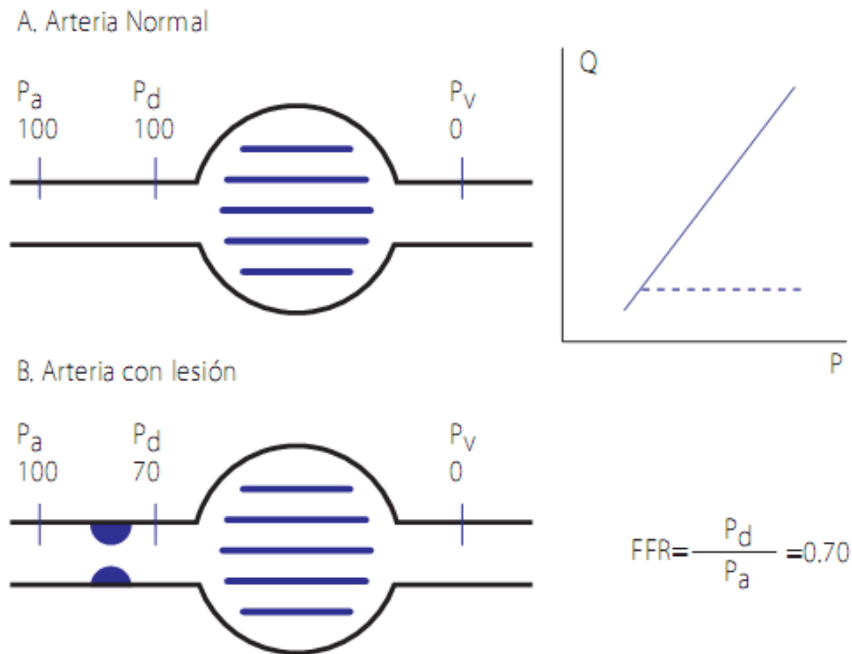
$$FFR = \frac{Pd - Pv}{Pa - Pv}$$

Si la presión venosa central (Pv) está cercana a cero⁴⁶.

$$FFR = \frac{Pd}{Pa}$$

En la práctica clínica, este cálculo implica simplemente dividir la presión media distal a la estenosis (Pd) por la presión aórtica media (Pa) en situación de hiperemia máxima inducida mediante un estímulo farmacológico, habitualmente la adenosina. En arterias normales sin estenosis y, por tanto, sin descenso de la presión, la FFR es, lógicamente, igual a 1⁴⁷⁻⁴⁸.

En la siguiente figura se muestra un modelo en el que se muestra la relación de presión de una arteria normal y la relación de presión en una arteria con estenosis.

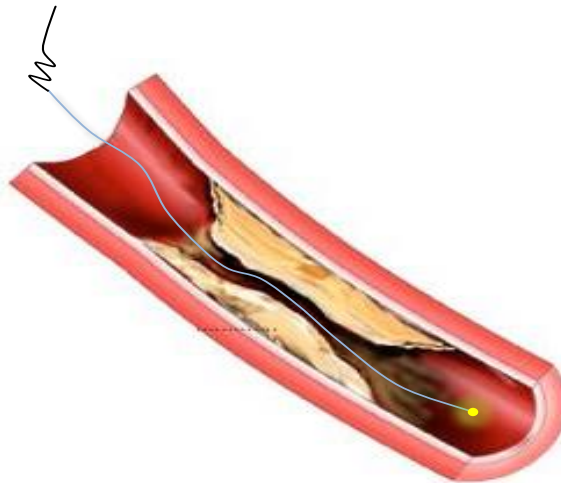


Arteria normal, sin estenosis. **B.** Arteria con estenosis. Se observa la presencia de un gradiente translesional en condiciones de máxima hiperemia. La presión distal de 70 mm Hg / la presión aórtica de 100 mm Hg permiten obtener una FFR de 0,70. **Pa:** presión aórtica. **Pv:** presión venosa central. **Pd:** presión distal. **Q:** flujo coronario.

Los gradientes de presión inducidos por una estenosis se han medido desde hace años en la sala de hemodinámica. Se utilizaron con profusión para valorar la significación de lesiones intermedias, así como el resultado de la angioplastia con balón. Posteriormente fueron abandonados porque los propios catéteres de angioplastia utilizados para la medición de los gradientes producen una cierta obstrucción al flujo y porque todavía no se conocía que esta relación entre presión y flujo sólo alcanza su verdadero sentido en situación de hiperemia máxima y no en reposo, ya que el gradiente de presión, lógicamente, depende del flujo⁴⁹⁻⁵⁰.

En el momento actual, para el cálculo de la FFR se utilizan guías de 0,014 pulgadas, de aspecto y manejabilidad similares a las guías utilizadas para la

angioplastia convencional. La guía lleva incorporado un transductor de presión cerca de su punta, que se introduce distalmente a la lesión a estudiar; la parte proximal se conecta a una consola para el análisis de la señal.

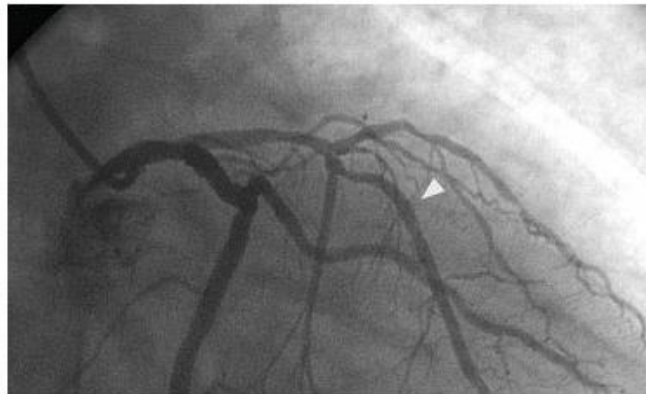


Después de obtener un registro basal de presiones, se aplica un estímulo hiperémico con el propósito de obtener una vasodilatación máxima, y se calcula la FFR como el cociente entre la presión media distal a la estenosis, medida mediante la guía de presión, y la presión media proximal a la lesión, medida con el catéter guía⁵¹.

En la siguiente figura podemos observar una angiografía coronaria en proyección oblicua anterior derecha donde se observa una lesión intermedia en el tercio medio de la descendente anterior después de una rama septal bien desarrollada. Existe también otra lesión ligera proximal a la rama septal.

Tras colocar el transductor de la guía de presión distal a la estenosis (cabeza de flecha) e inducir hiperemia máxima con adenosina, se registra una presión media de 71 mmHg en el transductor de la guía de presión y de 108 mmHg a través del catéter guía. En cuanto a la FFR, el cociente entre las dos es

0,66, lo que indica que la lesión es significativa como veremos en el siguiente apartado.

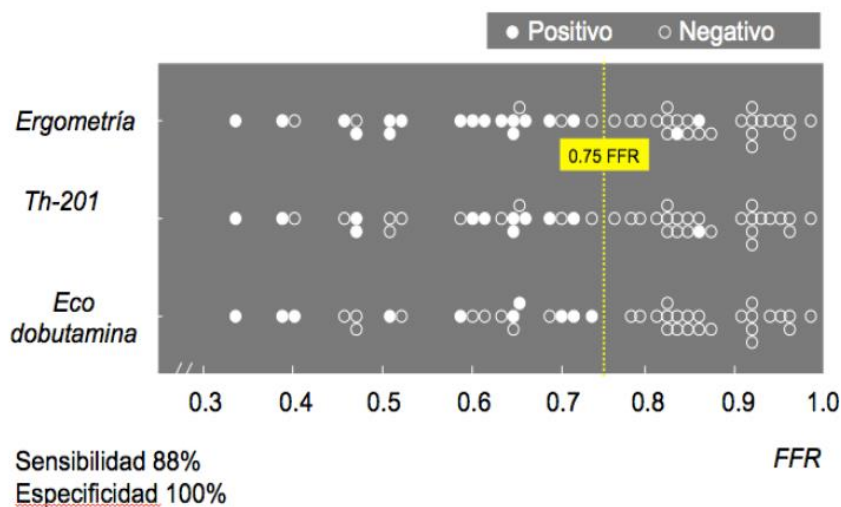


Hay que tener en cuenta que el FFR es un índice de perfusión miocárdica específico de la lesión y no simplemente un gradiente de presión transtenótico. La información proporcionada integra todos los aportes del flujo coronario al territorio miocárdico dependiente de la arteria a estudio. En el supuesto de que exista un aporte colateral importante a dicho territorio, la FFR presentará valores más bajos que reflejan una mayor relevancia del vaso al aporte sanguíneo y al territorio miocárdico dependiente⁵²⁻⁵³.

1.4. RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO CORONARIO: EVIDENCIA CIENTÍFICA

La reserva fraccional de flujo ha demostrado una buena correlación con tests de detección de isquemia no invasivos⁵⁴⁻⁶⁴.

Esta correlación ha sido objeto de un cuidadoso estudio. En un estudio pionero, en 1996, Pijls et al⁶⁵ midieron la FFR en 45 pacientes con estenosis coronarias intermedias en los que se realizó una prueba de esfuerzo, una prueba de perfusión coronaria con isótopos y una ecocardiografía de estrés. La totalidad de los 21 pacientes con $FFR < 0,75$ tenía evidencia de isquemia en al menos una de las pruebas no invasivas practicadas. En 21 de los 24 pacientes con $FFR \geq 0,75$ no se indujo isquemia en ninguna de las pruebas no invasivas realizadas. La sensibilidad, especificidad y concordancia de la FFR fueron del 88, el 100 y el 93%, respectivamente. Sobre la base de estos resultados, se estableció el valor de 0,75 como límite para considerar que una lesión puede producir isquemia.



Con posterioridad, en otras series se han reseñado resultados similares, con sensibilidades en torno al 90% y una concordancia > 90%. La información obtenida es similar a la de los estudios de perfusión, pero con mayor especificidad y resolución espacial dado que cada arteria o segmento es estudiado individualmente⁶⁶⁻⁶⁸.

En la siguiente tabla se encuentran recogidos los principales estudios de validación clínica de la FFR.

Autor	Año	Número de		Umbral	% de concordancia
		pacientes	Test de isquemia	FFR	
Pijls	1995	60	ECG esfuerzo	0,74	97
De Bruyne	1995	60	ECG esfuerzo/SPECT	0,6	87
Pijls	1996	45	ECo estrés	0,75	93
Bartunek	1996	37	Eco estrés	0,67	90
Abe	2000	46	SPECT	0,75	91
Caymaz	2000	40	SPECT	0,75	95
Fearon	2000	10	SPECT	0,75	95
Jiménez-Navarro	2001	21	Eco estrés	0,75	90
Chamuleau	2001	127	SPECT	0,74	77
De Bruyne	2001	54	SPECT	0,78	85
Meuwissen	2002	151	SPECT	0,74	75
Yanagisawa	2002	165	SPECT	0,75	76
Usui	2003	167	SPECT	0,75	79

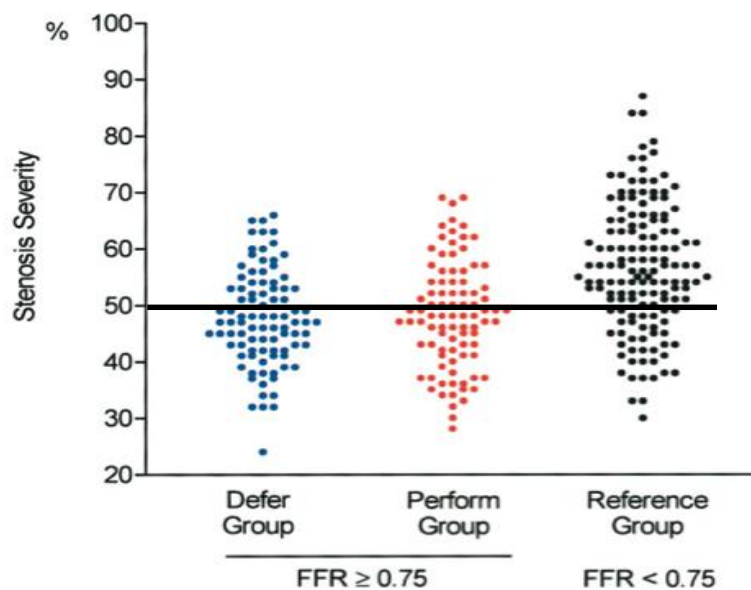
La guía de presión proporciona una gran cantidad de información sobre la fisiopatología de la arteria coronaria estudiada y su uso ha sido validado en muchas de las situaciones clínicas con las que nos encontramos habitualmente⁶⁹⁻⁷⁵.

La FFR realiza una estimación directa de la variación de presión de sangre producida por una estenosis independientemente de la frecuencia cardíaca, la

presión arterial o los cambios de contractilidad en condiciones de máxima hiperemia⁷⁶⁻⁷⁷.

Estudios previos han establecido el valor de la guía de presión en el diagnóstico y optimización del tratamiento de la enfermedad coronaria⁷⁸⁻⁷⁹.

Es el caso del estudio DEFER⁸⁰, donde se incluyeron 325 pacientes con angina estable y enfermedad monovaso con lesiones intermedias a los que se les estudió la FFR antes de la realización de la ACTP. Si la FFR era $\geq 0,75$ los pacientes fueron aleatorizados a realizar angioplastia (grupo de actuación, 90 pacientes) o diferirla (grupo diferido, 91 pacientes). Si la FFR era $< 0,75$ se realizaba la ACTP como estaba planeada (grupo control, 154 pacientes). En este estudio el pronóstico a los 5 años de diferir la ACTP en lesiones con $FFR \geq 0,75$ fue excelente con un riesgo de muerte cardiaca o infarto $<1\%$ anual sin que disminuyera con la realización de ACTP. Tampoco hubo diferencias con respecto a los síntomas entre ambos grupos.



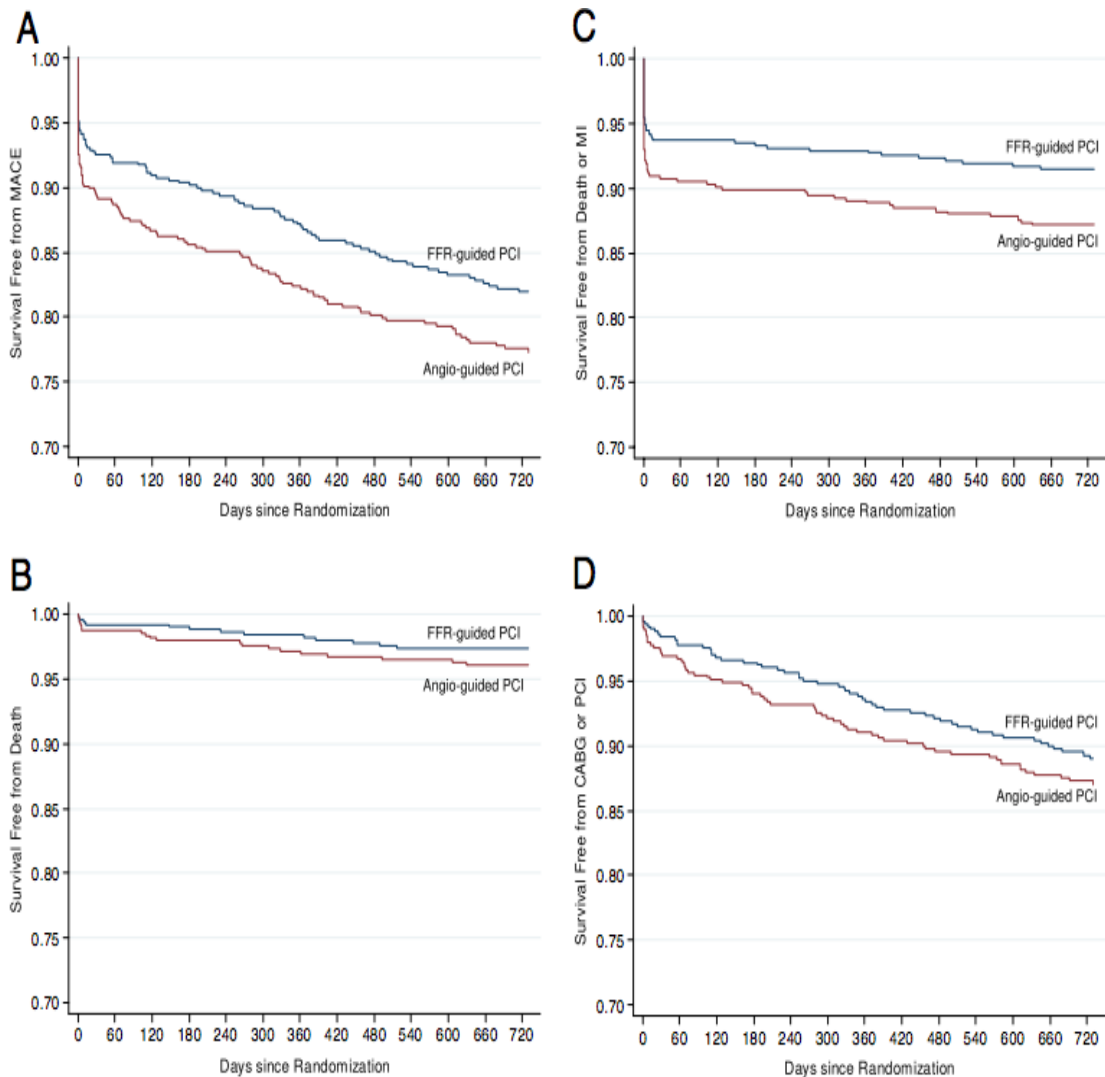
En 2015 se comunicaron los resultados después de 15 años de estos pacientes⁸¹, con un seguimiento completo en el 92% de los pacientes y un tiempo medio de seguimiento de 16,8 años. No se detectaron diferencias en la incidencia de muerte o revascularización entre ambos grupos (diferido o de actuación) aunque con una ligera disminución de los IAM en el primer grupo.

El estudio FAME⁸² (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) es un estudio diseñado para investigar si la determinación de la reserva de flujo puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

El estudio FAME incluyó a 1.005 pacientes procedentes de 20 centros médicos de Estados Unidos y Europa aleatorizados a implantación de un stent farmacoactivo guiada únicamente por criterios angiográficos (criterio anatómico) o a implantación de stent guiada por la determinación de la reserva de flujo (criterio funcional), además de la angiografía convencional.

Los resultados del estudio demuestran que los pacientes en que se tuvo en cuenta los parámetros funcionales presentaron una supervivencia libre de episodios adversos mayores significativamente superior que los pacientes en que la intervención coronaria percutánea estuvo guiada únicamente por criterios angiográficos. Por lo que se ha demostrado una reducción importante y significativa de eventos clínicos (muerte, infarto, revascularización del vaso tratado)⁹ 18,3% en el grupo de Angiografía vs. 13,2% en el grupo FFR ($p=0,02$) en pacientes con enfermedad multivaso a los que se aplica la reserva fraccional de flujo (FFR) vs la terapia habitual guiada por angiografía.

Figura: Seguimiento a 2 años



Quizás todavía de más interés, son los resultados del Endpoint Secundario de Muerte/Infarto donde se observaron diferencias significativas del 11,1% en el Grupo Angiográfico vs. 7,3% en el grupo FFR ($p=0,04$, que incluso se mantienen en el seguimiento a dos años con diferencias del 12,9% en el grupo Angiográfico vs. 8,4% en el grupo FFR ($p=0,02$).

El impacto clínico de este estudio es enorme, ya que nos indica que, si tenemos en cuenta la valoración funcional del flujo coronario a la hora de tomar una decisión terapéutica, podemos evitar la implantación de stents en lesiones

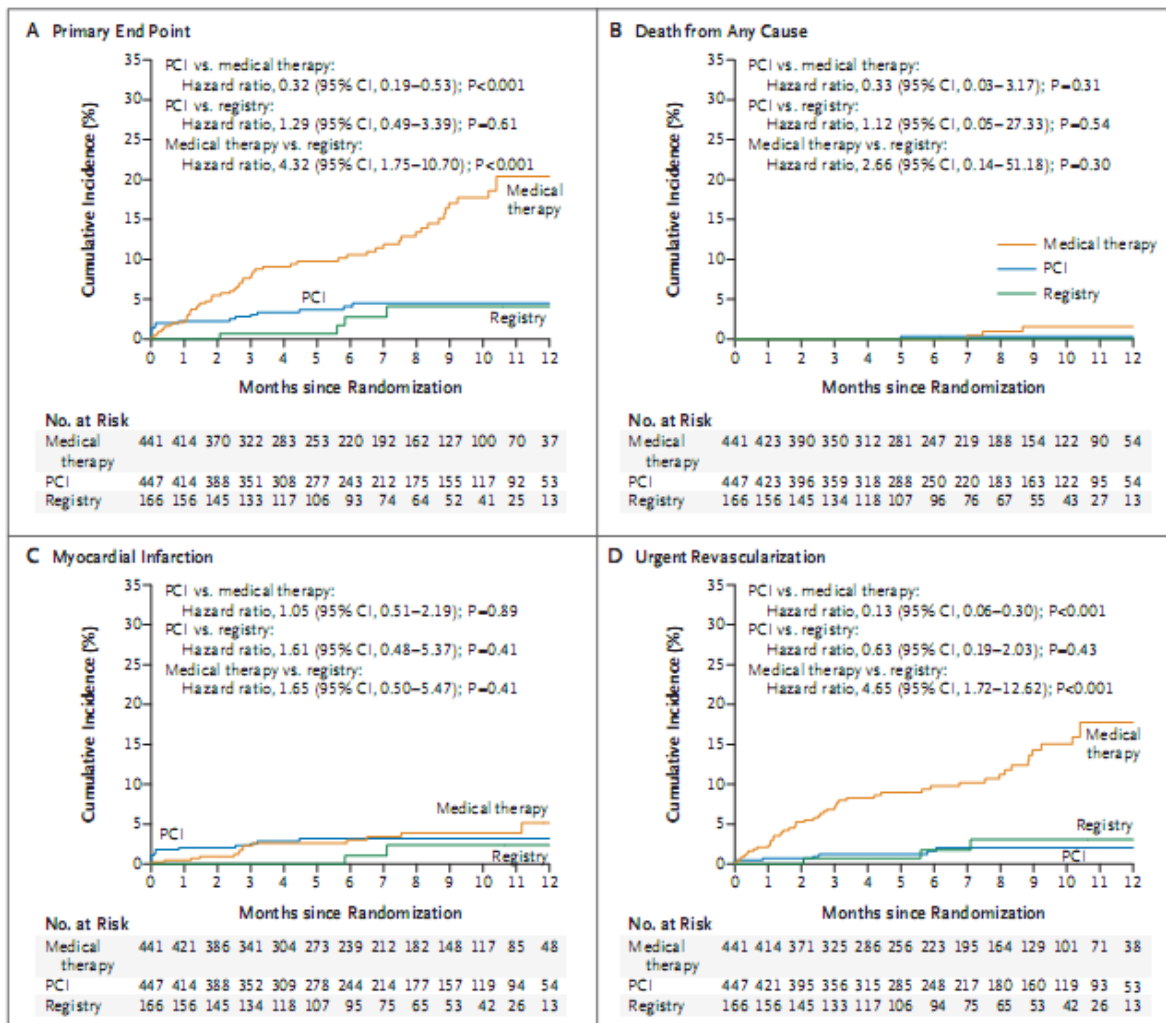
de pacientes que no van a obtener ningún beneficio derivado de este tratamiento. Así, se observó una reducción significativa en el uso de Stents coronarios de $2,7\pm 1,2$ vs $1,9\pm 1,3$, lo que conllevó a una reducción del coste del procedimiento de alrededor de 546,8 Euros⁸³.

A partir de dicho estudio, se ha modificado también el punto de corte funcional en el que se considera una lesión como significativa, pasando de 0,75 a 0,8. Dicho punto de corte, nos permite decidir con seguridad la revascularización de lesiones tanto de significación angiográfica dudosa, como incluso de apariencia angiográfica significativa, con mejoría en el pronóstico de nuestros pacientes⁸⁴⁻⁸⁶.

En 2015 se publicó el seguimiento a los cinco años del estudio FAME⁸⁷, confirmando la seguridad a largo plazo de esta estrategia terapéutica. Aunque las diferencias entre ambos grupos ya no son significativas, hay que tener en cuenta, como concluyen los autores, que estos resultados se consiguen con un menor número de arterias tratadas con stents y con un mejor uso de los recursos.

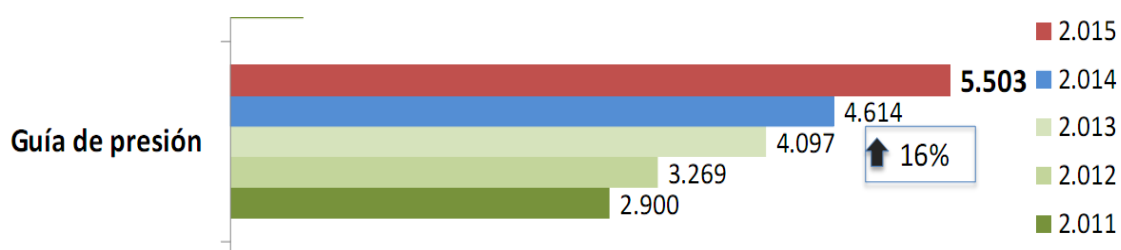
En 2012 se publicaron los datos del FAME 2⁸⁸, un estudio que aúna el diseño de los estudios COURAGE²² y FAME⁸². En este trabajo a los pacientes con enfermedad coronaria estable se les estudiaron todas aquellas lesiones que se consideraron susceptibles de ICP mediante FFR. Aquellos pacientes con al menos una estenosis funcionalmente significativa ($FFR\leq 0,80$) fueron aleatorizados a angioplastia guiada por FFR más tratamiento médico óptimo (grupo 1) o solo tratamiento médico óptimo (grupo 2). Aquellos pacientes con $FFR > 0,80$ se incluyeron en un registro y recibieron igualmente el tratamiento médico óptimo.

A todos los pacientes sometidos a ICP se les implantó un stent farmacoactivo. El reclutamiento de pacientes se interrumpió de forma temprana tras incluir 1.220 pacientes (888 aleatorizados y 332 incluidos en el registro) debido a diferencias significativas en las tasas de eventos primarios (muerte, IAM o revascularización urgente): 4,3% en el grupo 1 y 12,7% en el 2 ($p<0,001$). Estas diferencias se produjeron por una disminución importante en el número de revascularizaciones urgentes en el grupo 1 frente al grupo 2 (1,6% vs. 11,1%; $p<0,001$); en concreto en el grupo asignado a ICP, se realizaron menos revascularizaciones urgentes debido a IAM o evidencia de isquemia en el electrocardiograma ($p<0,001$). En los pacientes incluidos en el registro la tasa de eventos primarios fue del 3%.



A pesar de que las guías europeas de práctica clínica de revascularización miocárdica establecen como **indicación clase Ia** el empleo de la guía de presión en la determinación de la severidad de las lesiones y en la optimización del resultado de la angioplastia^{25,89}, y que los resultados del estudio FAME demuestran mejor pronóstico de los paciente tratados mediante la terapia guiada por FFR⁹⁰⁻⁹², el uso de estos dispositivos es limitado, siendo utilizada en un porcentaje bajo de los laboratorios y de los procedimientos, tan sólo en un 8,1% de los procedimientos intervencionistas de nuestro país, aunque su uso ha ido en aumento desde que se introdujo esta técnica, según datos del Registro Nacional de Actividad en Cardiología Intervencionista 2015⁹³, y la tendencia es que siga aumentando.

En la siguiente figura se muestran los datos del Registro de 2015, en los que se observa la evolución en el uso de guía de presión en nuestro país.



1.5. HIPEREMIA: USO DE ADENOSINA

El cálculo de la FFR se basa en la presunción de la relación lineal⁴²⁻⁴⁵ entre presión y flujo coronario cuando la hiperemia es máxima. Si no se consigue una hiperemia máxima, el gradiente de presión estaría infraestimado y se sobrestimaría la FFR, por lo que las lesiones con significado fisiológico podrían ser consideradas no significativas. Para conseguir esta hiperemia, el FFR necesita de un estímulo farmacológico. El fármaco más validado y más usado es la adenosina, con dos posibles vías de administración: intravenosa e intracoronaria⁹⁴.

Existen otras alternativas a la adenosina como son el nitroprusiato, regadenoson, nicoradil, ATP y la dobutamina; sin embargo, no son muy utilizados en la práctica clínica⁹⁵⁻⁹⁹. El uso de papaverina, con capacidad de producir hiperemia similar a la adenosina, no está recomendado por el riesgo de arritmias malignas¹⁰⁰.

La adenosina por vía intravenosa, preferentemente central, aunque hay trabajos en los que se ha visto que no hay diferencias clínicas relevantes respecto al uso de una vía venosa periférica¹⁰¹⁻¹⁰², se administra a dosis de 140 µg/kg/min y su pico de acción es de 1 a 2 minutos¹⁰³.

Puede producir como efectos secundarios angina, hipotensión, mareo y disnea en al menos un 26% de los pacientes, y algunas complicaciones importantes como el broncoespasmo severo, que limitan su utilización. Durante su infusión deben evitarse las maniobras de Valsalva porque pueden interferir con el retorno venoso y, por consiguiente, con la disponibilidad de la droga.

Produce un descenso de la presión arterial de entre un 10-20% y un aumento similar de la frecuencia cardíaca¹⁰⁴.

El límite de 0,8 ha sido validado en el estudio FAME⁸² con el uso de adenosina intravenosa. Sin embargo, es muy frecuente que los laboratorios de hemodinámica utilicen como estímulo vasodilatador la adenosina intracoronaria, administrada a través del catéter guía, por su sencillez, rapidez y menor coste^{105,106}.

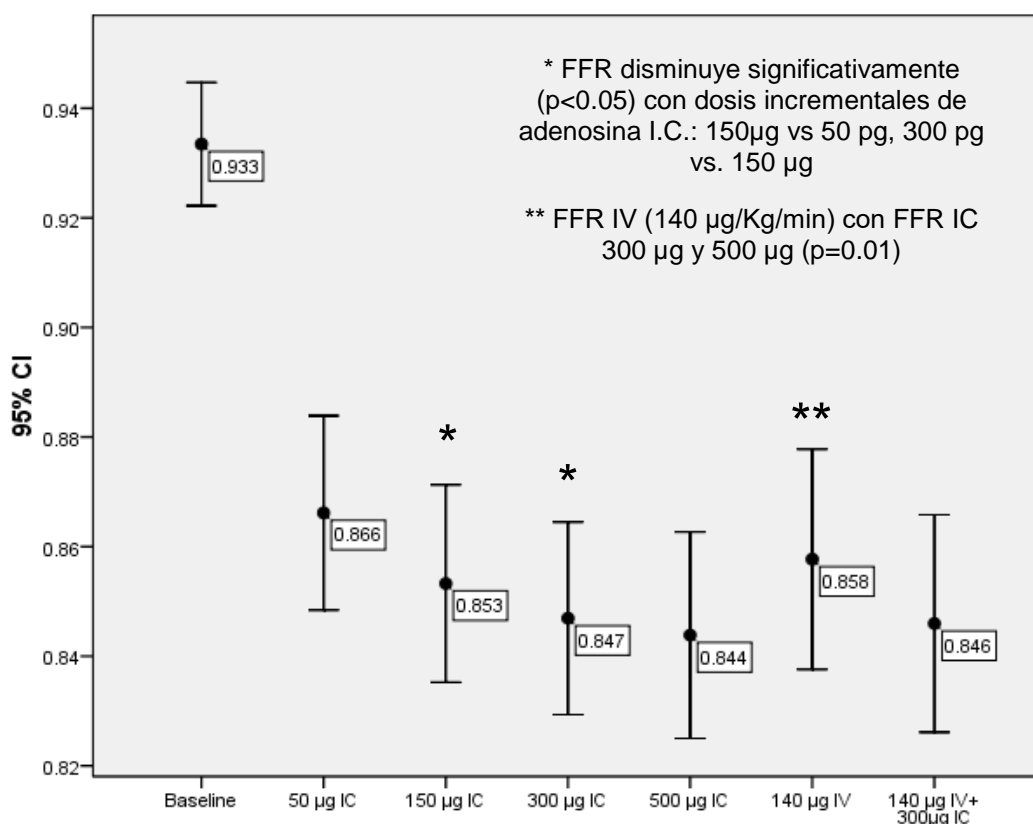
La adenosina intracoronaria es un método práctico y muy utilizado en la actualidad. Aunque es mejor tolerada, presenta como efecto secundario más frecuente el bloqueo AV que puede llegar al 16% con dosis altas, aunque suele ser de corta duración y asintomático¹⁰⁷. En cuanto a la dosis, hay varios trabajos que han estudiado la correlación con la vía intravenosa utilizando distintas estrategias de bolos intracoronarios¹⁰⁸⁻¹¹². Aunque ahora entraremos en más detalle, de forma general se utiliza en bolos de entre 50-200 µg para la coronaria derecha y 100-300 µg para la coronaria izquierda, con un pico de acción de entre los 5 y los 10 segundos, y una vida media entre los 30 y 60 segundos.

En 2012, Cubero et al¹¹³, publicaron un trabajo de correlación entre ambas vías de administración del fármaco utilizando dosis incrementales de adenosina intracoronaria (50, 150, 300 y 500 µg en bolos) comparadas con la dosis estándar intravenosa de 140 µg/kg/min, definiendo la máxima hiperemia como el valor de FFR más bajo entre los dos métodos.

Se incluyeron 44 pacientes con 54 lesiones coronarias. Observaron que el valor de FFR descendía significativamente ($p < 0,05$) con el incremento de la

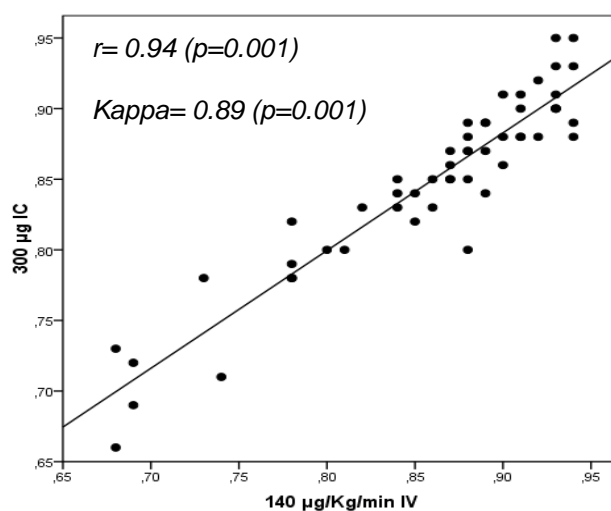
dosis de adenosina intracoronaria, sin que hubiera diferencias entre los bolos de 300 y 500 µg.

Sí hubo diferencias entre el valor de la FFR con la dosis estándar intravenosa y el bolo intracoronario de 300 µg, obteniendo un valor de FFR más bajo con el bolo intracoronario ($p=0,05$). Los resultados quedan expresados en la siguiente gráfica.



Encontraron una alta correlación ente la dosis intracoronaria de 300 µg y la dosis estándar intravenosa, con un coeficiente de correlación de Pearson $r=0,94$ ($p=0,001$), y una alta concordancia, con un índice Kappa de 0,89 ($p=0,001$). Podemos observarlo en la siguiente figura.

Correlacion FFR 140 µg/Kg/min I.V. vs 300 µg I.C.



El uso de bolos intracoronarios fue mejor tolerado, con menor tasa de efectos adversos sistémicos que la adenosina intravenosa y un acortamiento del tiempo de procedimiento de la vía intracoronaria respecto a la intravenosa ($p=0,001$). Los autores concluyen que la administración de dosis altas de adenosina intracoronaria es segura, bien tolerada, acorta el tiempo de procedimiento y que existe una buena correlación con la dosis intracoronaria de 300 µgr, incluso consiguiendo mayor hiperemia respecto a la dosis estándar intravenosa.

Hay trabajos posteriores que utilizan estrategia de bolo único intracoronario, diferenciando dosis en función de si la medición se realiza en la coronaria izquierda o en la coronaria derecha, también con altas tasas de correlación y con menor tasa de efectos adversos respecto a la vía intravenosa¹¹⁴⁻¹¹⁸.

Por todo ello, como ya referimos al inicio de este apartado, la vía intracoronaria es una vía de uso muy común actualmente para la administración

de adenosina en el estudio de la FFR en el estudio de las lesiones intermedias, aunque aún hay centros donde sigue usándose con regularidad la vía intravenosa, o donde se utiliza como alternativa a la vía intracoronaria en situaciones donde la vía intracoronaria está limitada, como es la valoración de lesiones aortoostiales¹¹⁸.

Precisamente, una de las limitaciones principales de la FFR es la necesidad de administrar adenosina para conseguir la hiperemia máxima, ya sea intravenosa o intracoronaria, la adenosina está contraindicada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y en pacientes con trastornos del ritmo cardíaco. Además, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios que pueden derivarse de su uso, como arritmias (fibrilación auricular, fibrilación ventricular...)¹⁰⁷.

1.6. RESERVA FRACCIONAL INSTANTÁNEA EN EL INTERVALO LIBRE DE ONDAS (iFR): CONCEPTO Y EVIDENCIA CIENTÍFICA

Basándose en la limitación que supone para la FFR la necesidad de usar agente vasodilatador para conseguir la hiperemia máxima, recientemente se ha desarrollado una nueva técnica que valora la reserva fraccional de flujo para el estudio de las lesiones coronarias intermedias que no precisa la administración de agente farmacológico para su cálculo. Se trata de la Reserva Fraccional Instantánea en el intervalo libre de ondas (iFR).

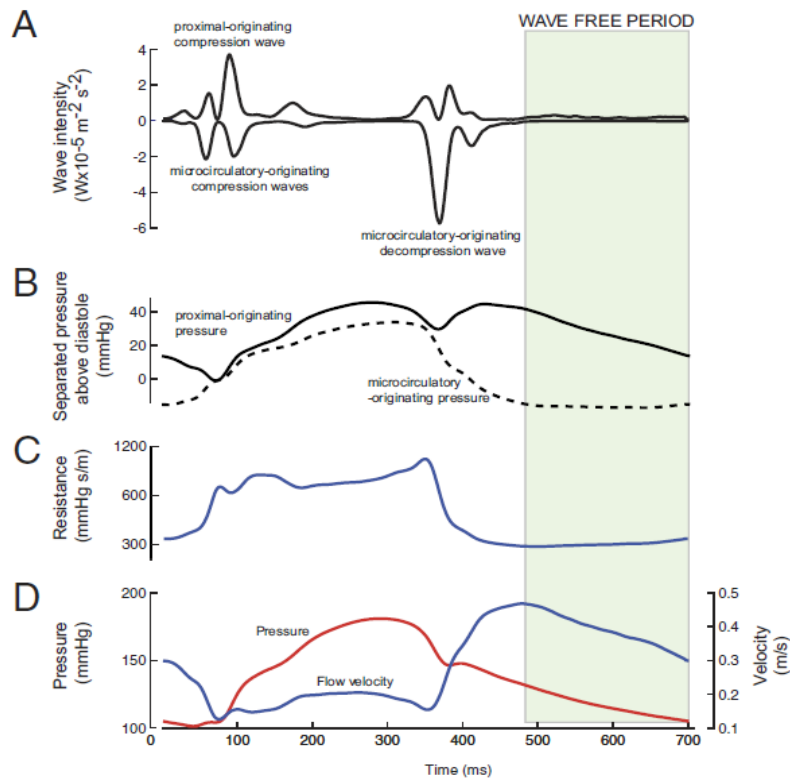
Este nuevo índice fue presentado en el 2012 en el estudio ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation)¹¹⁹.

Como ya explicamos en apartados anteriores, la piedra angular del FFR es la relación lineal existente entre flujo y presión bajo condiciones de resistencia intracoronaria constante y mínima⁴⁰.

En la primera parte del estudio, los autores identificaron un período dentro del ciclo cardíaco, durante la diástole, donde la resistencia es de forma fisiológica mínima y constante, obteniendo, por tanto, la necesaria relación lineal entre flujo y presión para el cálculo de la relación de presiones a través de una estenosis. Dicho período fue denominado **Intervalo Libre de Ondas**.

En la siguiente figura, muestran el análisis realizado durante el ciclo cardíaco para identificar este período libre de ondas. En la primera gráfica (A) se muestran las diferentes ondas de presión que se observan durante el ciclo cardíaco, resaltando una parte del ciclo libre de ondas que se corresponde con un período de tiempo en el que existe una mínima presión (B) de origen

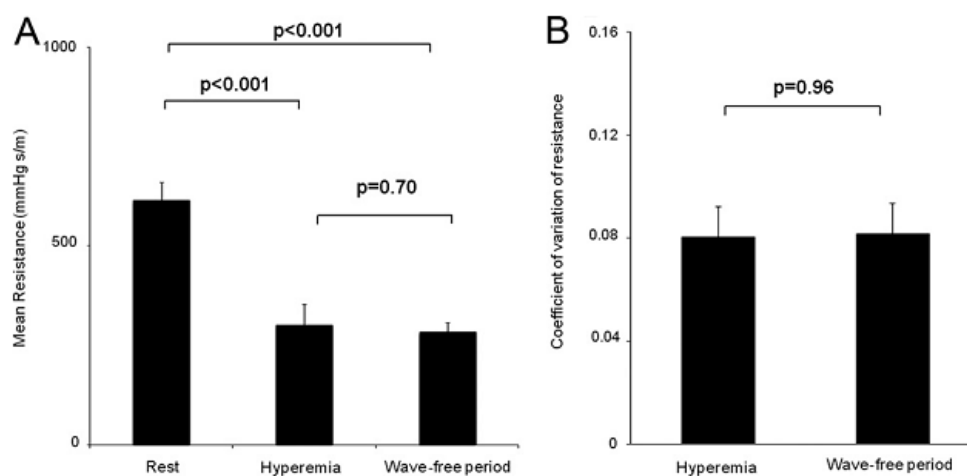
microcirculatorio (distal), una Resistencia mínima y constante (C) y una velocidad casi constante de cambio en la velocidad de flujo (D).



Realizaron mediciones comparativas entre las resistencias en dicho período y las resistencias promediadas obtenidas durante el estímulo hiperémico de la FFR, afirmando que ambas resistencias son equivalentes y estableciendo la hipótesis de que las mediciones de presión selectivamente en este intervalo específico del ciclo cardíaco permitirían un nuevo índice para valorar la gravedad de la estenosis que no requiere de vasodilatación farmacológica. Este índice fue denominado iFR (instantaneous wave-free ratio) o reserva fraccional de flujo en el intervalo libre de ondas.

Por tanto, calcularon el iFR a partir de la relación de presión media distal a la lesión coronaria y la presión media aórtica en un momento muy concreto del ciclo cardíaco, durante la diástole en el intervalo libre de ondas, cuando la

resistencia microvascular es intrínsecamente estable y mínima, y existe una hiperemia máxima fisiológica que, según este estudio, presenta una magnitud y variabilidad similar a la alcanzada durante todo el ciclo cardíaco durante la vasodilatación farmacológica (la magnitud de la resistencia durante el intervalo libre de ondas era 284 ± 147 mmHg s/m en comparación con 302 ± 315 mmHg m/s durante la vasodilatación farmacológica ($p=0,7$).

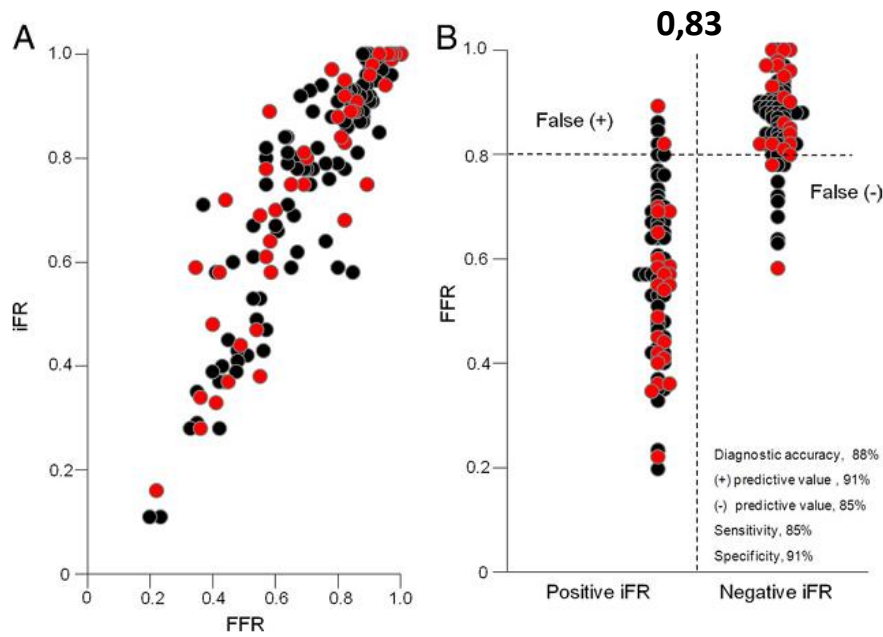


Calcularon la iFR con un software automático, sincronizado con el electrocardiograma, que utiliza un algoritmo que identifica la muesca dicrótica para establecer el inicio de la diástole, y realiza la medición entre un 25% tras el inicio de la diástole y 5 milisegundos antes de su fin.

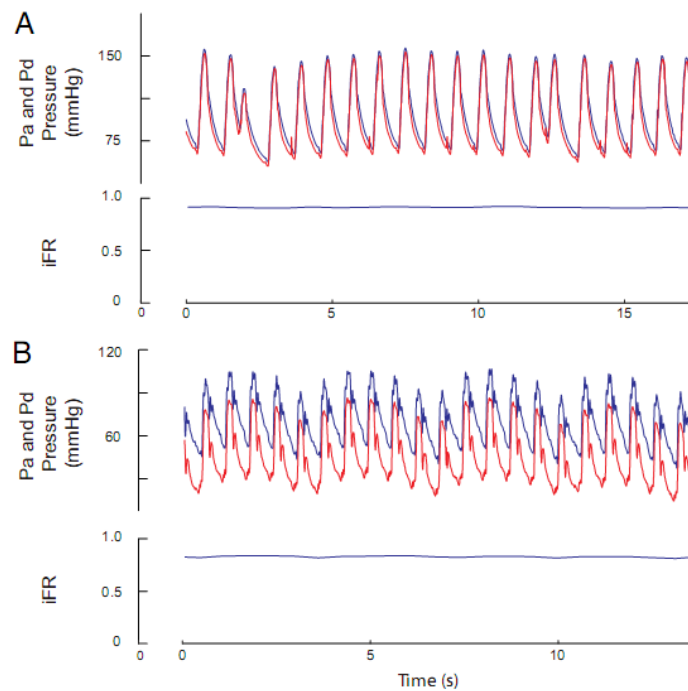
En la segunda parte del estudio, realizaron un estudio de correlación entre iFR-FFR. Reclutaron 131 pacientes, con un total de 157 estenosis estudiadas a las que realizaron FFR con adenosina (intravenosa o intracoronaria) e iFR.

Los autores concluyen que existe un elevado nivel de correlación entre ambas técnicas (figura A) iFR y FFR ($r=0,90$, $y = 1,0x + 0.03$). Utilizando el punto de corte de FFR de 0,8 validado en el estudio FAME⁸², identificaron como mejor punto de corte de iFR (figura B) de 0,83 (área bajo la curva 93%), Valor Predictivo

positivo 91% y Valor Predictivo Negativo 85%, sensibilidad y especificidad del 85% y 91%, respectivamente.

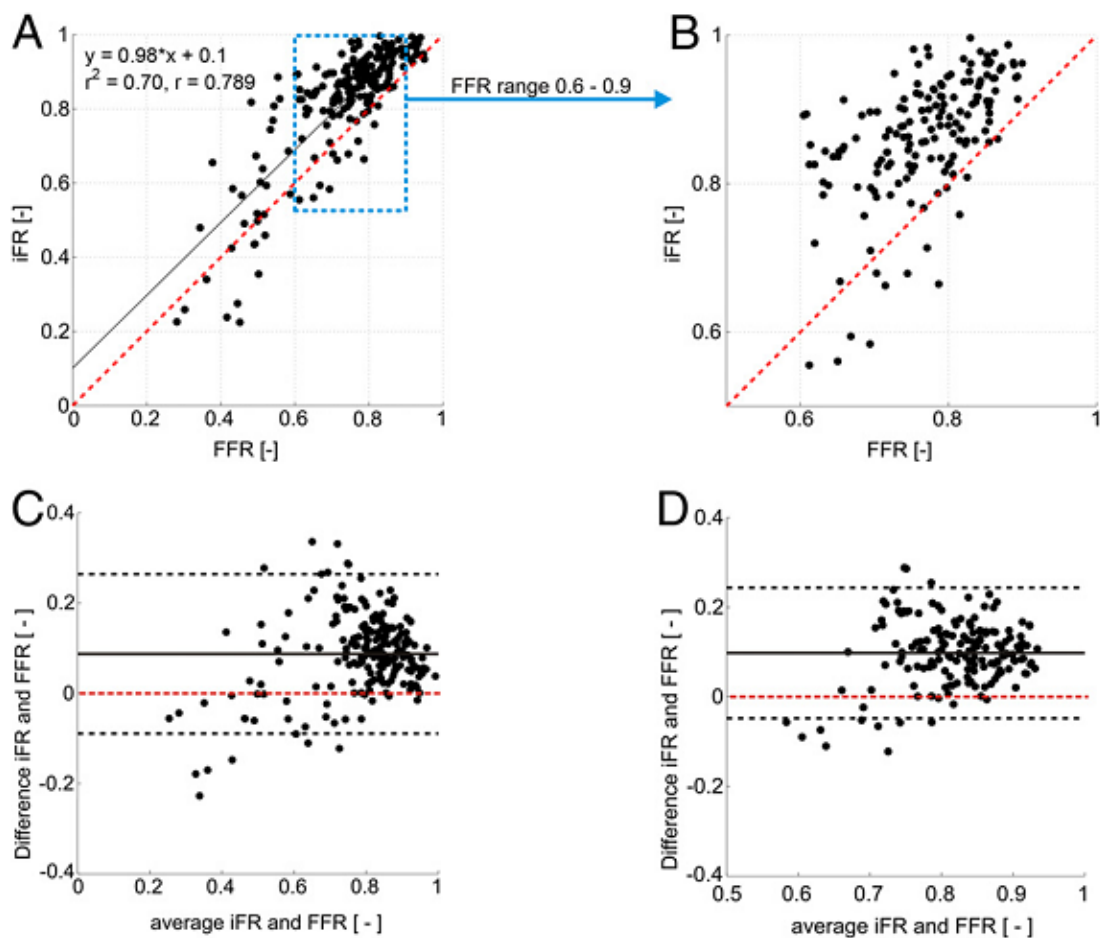


Los autores afirman que la iFR es estable y reproducible, incluso durante las variaciones de presión arterial.

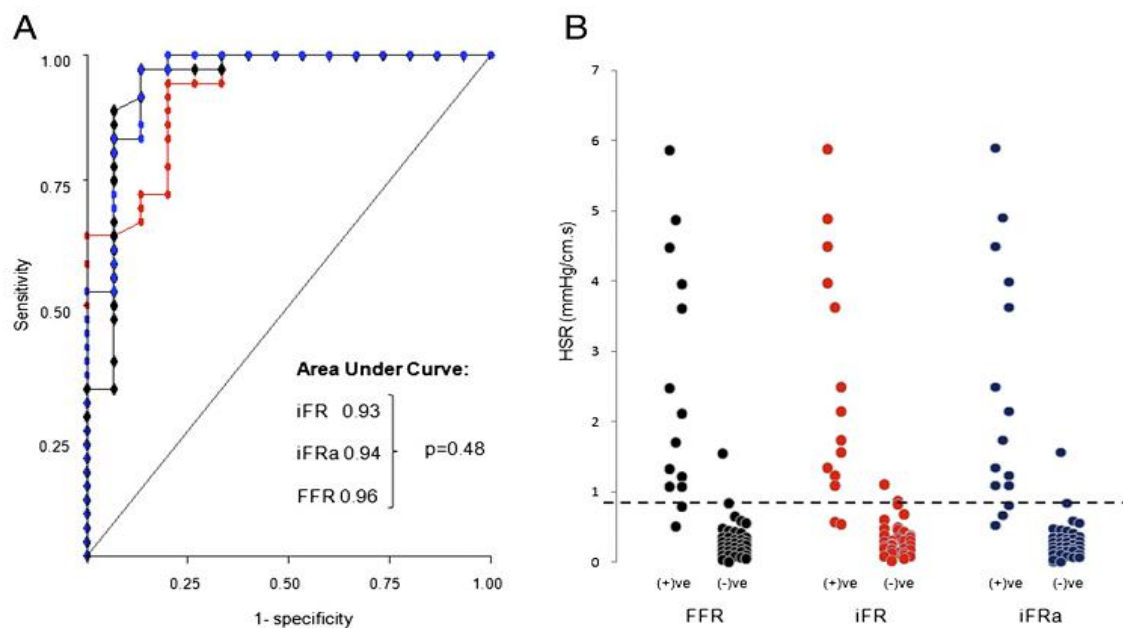


Tras la publicación de este trabajo, se desató un cruce de publicaciones de defensores y detractores de esta nueva técnica¹²⁰.

El VERIFY¹²¹, publicado en 2013, realiza un estudio comparativo entre FFR e iFR en el que presentan resultados totalmente contrapuestos a los del estudio ADVISE¹¹⁹. Sus resultados resaltan que, para un FFR de 0,80, la precisión diagnóstica del valor de iFR de 0,80 fue del 60% (IC95% 53%-67%) y que la iFR fue significativamente influenciada por la inducción de hiperemia: media iFR en reposo $0,82 \pm 0,16$ frente a $0,64 \pm 0,18$ con hiperemia ($p < 0,001$). Los autores concluyen que la iFR tiene una escasa correlación con la FFR y que la iFR no es independiente de la hiperemia.



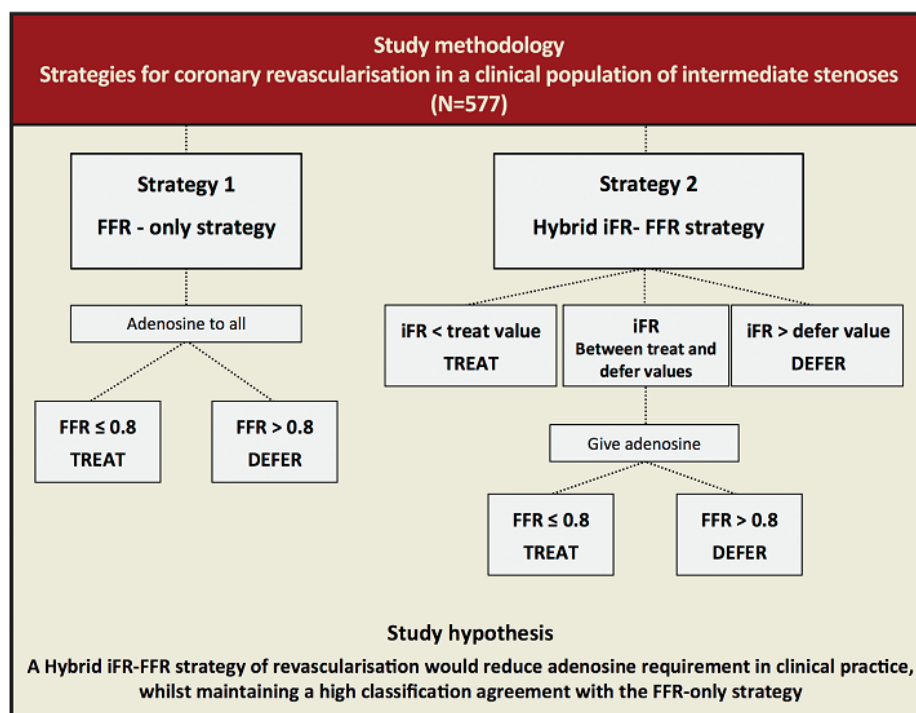
Al VERIFY, los autores del ADVISE respondieron con un nuevo trabajo, el CLARIFY¹²², en el que utilizan el Índice de Resistencia Estenótica (HSR- Hyperemic Stenosis Resistance) durante la hiperemia máxima como valor independiente (árbitro) y lo comparan con ambas técnicas (iFR y FFR) además de con la medida de iFR tras la administración de adenosina (iFRa). Concluyen que tanto iFR como FFR tienen una alta concordancia con el HSR y, de nuevo, que el valor de iFR es independiente de la hiperemia (añadir adenosina al iFR no mejora su valor diagnóstico).



1.7. RESERVA FRACCIONAL EN EL INTERVALO LIBRE DE ONDAS: ESTRATEGIA HÍBRIDA

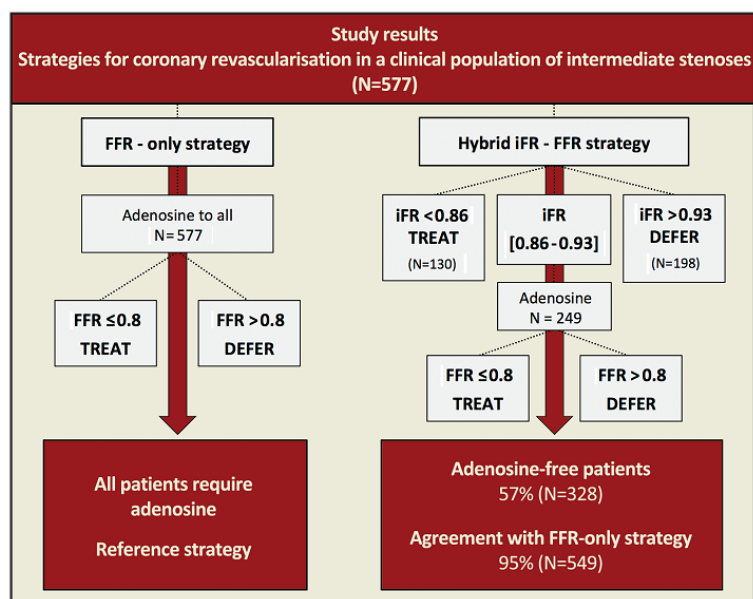
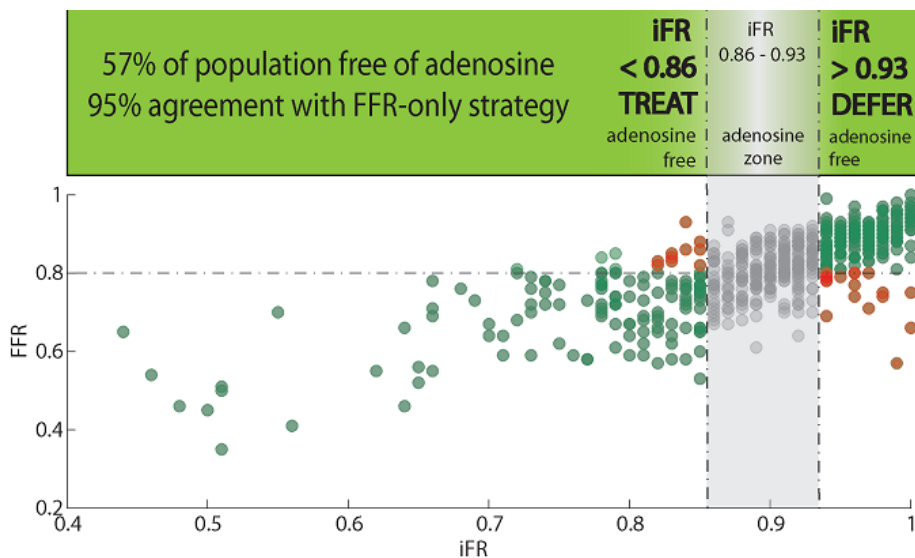
En medio de toda esta polémica, los autores del ADVISE¹¹⁹ publicaron en 2012 un trabajo en el que proponen un manejo híbrido de las dos técnicas, FFR e iFR: “Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularization”¹²³.

Estudiaron 577 estenosis de 550 pacientes comparando dos estrategias: el uso de FFR con el punto de corte establecido de 0,8 ($\leq 0,8$) versus el uso híbrido de iFR-FFR. En la siguiente figura, se muestra el diseño del estudio.



En la estrategia híbrida los autores identificaron dos puntos de corte de iFR, estableciendo un intervalo cuyos valores son 0,86 y 0,93; de manera que, por encima de un valor de iFR de 0,93 excluyen con un alto valor predictivo

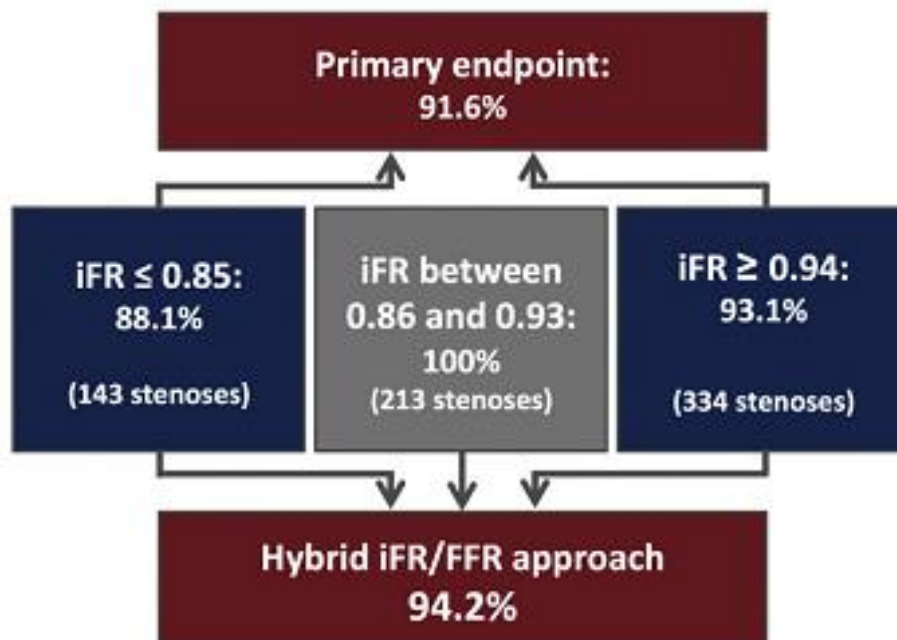
negativo (92%) las estenosis FFR significativas y por debajo de un valor de iFR de 0,86, identifican las estenosis FFR significativas con un valor predictivo positivo del 91%. En las lesiones cuyo valor de iFR se encuentra dentro del intervalo, utilizaron la FFR con adenosina intravenosa con el punto de corte establecido de 0,8. Con este manejo híbrido de ambas técnicas consiguen un alto valor de concordancia entre iFR y FFR (95%), reduciendo la necesidad de uso de adenosina a un 37% de los pacientes (el 57% de los pacientes obtuvieron unos valores de iFR <0,86 y > de 0,93).



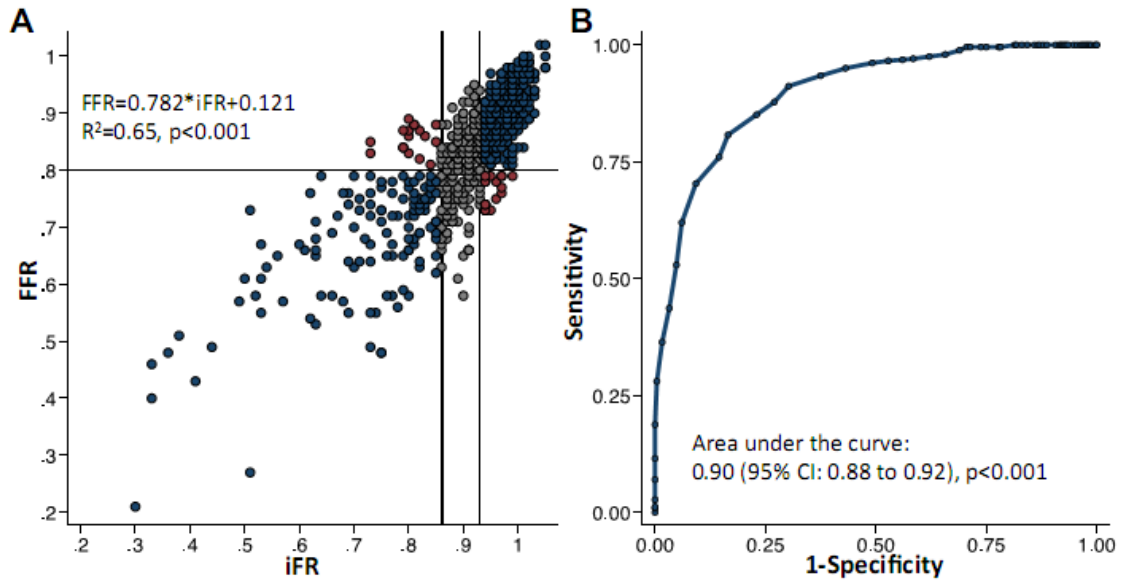
En 2015 publicaron el ADVISE II¹²⁴ (posterior al inicio de este trabajo), estudio multicéntrico en el que se estudiaron 690 estenosis coronarias intermedias utilizando la estrategia híbrida propuesta en el trabajo anterior, también realizando la FFR con adenosina intravenosa.

De las 690 lesiones estudiadas: 143 tuvieron un valor de iFR $\leq 0,85$ (positiva), 334 tuvieron un iFR $\geq 0,94$ (negativa) y 213 estenosis tuvieron valores de iFR 0,86-0,93 (intervalo gris que precisa administración de adenosina).

Los datos publicados mantienen un alto nivel de concordancia entre la estrategia híbrida como podemos ver en la siguiente figura (94,2%), reduciendo la necesidad del uso de adenosina al 34,9% de los pacientes (el 65,1% no requirió adenosina).



En este trabajo, establecieron como mejor punto de corte de iFR de 0,89 (sensibilidad 73% y especificidad 87,8%).



Los autores del estudio ADVISE II concluyeron que este estudio apoya, sobre la base de una metodología rigurosa, el valor diagnóstico de la iFR en la determinación de la importancia funcional de las estenosis coronarias, destacando su complementariedad con la FFR cuando se utiliza en un enfoque iFR-FFR híbrido.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Ya hemos aclarado la importancia de la valoración funcional de las lesiones coronarias para guiar la revascularización miocárdica.

La iFR es un índice que podría aportar información relevante acerca de la valoración funcional de las lesiones intermedias con una reducción importante de la necesidad de administrar adenosina, un fármaco no exento de efectos secundarios. Además de los efectos secundarios, en caso de confirmarse su utilidad, no olvidemos que existe un grupo de pacientes en los que la adenosina está contraindicada. En estos pacientes, para poder realizar en el laboratorio la FFR, tenemos que utilizar otros agentes vasodilatadores, también con sus efectos secundarios y, además, menos validados por su escaso uso en estudios.

Sería muy útil disponer de una técnica que permita realizar una correcta y segura valoración funcional de las lesiones coronarias aplicable a todos nuestros pacientes sin restricción. Incluso podría acortar el tiempo de estudio de la lesión al ser un valor instantáneo.

Además, el simplificar la realización de estas técnicas, favorecería el aumento de su uso, con el consiguiente beneficio demostrado para el paciente, sin olvidar que además conlleva un ahorro económico en el costo global de los procedimientos intervencionistas¹²⁵⁻¹²⁷.

Con el uso ambas técnicas combinadas en la estrategia híbrida, parece que la iFR alcanza niveles de correlación más alto con la FFR, pero existe mucha controversia al respecto^{123,128}.

Por otro lado, la mayoría de los estudios que pretenden validar esta técnica utilizan para el estudio de la FFR la vía intravenosa para la administración de adenosina. No obstante, como ya comentamos anteriormente, la vía intracoronaria es muy frecuentemente usada actualmente en la mayoría de los laboratorios de hemodinámica.

Además, está por ver si es posible establecer un punto de corte de iFR con la seguridad suficiente que permita equipararla totalmente al uso de la FFR (incluso quizás desplazarla), o si, por el contrario, es mejor el uso de la estrategia híbrida.

En este estudio, queremos evaluar el grado de correlación existente entre la iFR y la FFR en la valoración de lesiones intermedias, utilizando la vía intracoronaria como modo de administración de adenosina para obtener los valores de FFR. Para ello utilizaremos el punto de corte establecido en el estudio FAME para el FFR de 0,8 y los puntos de corte propuesto por el grupo del estudio ADVISE para el iFR de 0,86 y 0,93.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El manejo híbrido de la reserva fraccional de flujo en el intervalo libre de ondas (iFR) tiene una alta concordancia con la reserva fraccional de flujo (FFR) utilizando la vía de administración intracoronaria para la adenosina, similar a la que se obtiene con la vía intravenosa (95%).

3.2 OBJETIVOS

Objetivo Principal

Realizar un estudio de concordancia entre dos métodos de hiperemia para la valoración hemodinámica de las lesiones coronarias intermedias: la FFR con infusión intracoronaria (I.C.) de adenosina a altas dosis (50,150 y 300 µg.), con el punto de corte de FFR de $\leq 0,8$ validado en el estudio FAME (método actualmente gold standard) y la iFR, método en estudio que identifica en el ciclo cardíaco el momento de máxima hiperemia sin necesidad de administrar fármacos, con los puntos de corte de 0,86-0,93 validado por los autores del estudio ADVISE.

Objetivos Secundarios

- Análisis comparativo de seguridad de ambas técnicas, así como la frecuencia de aparición de efectos secundarios: BAV sintomático, broncoespasmo, disnea y angina.

- Estudiar la correlación sobre qué dosis de adenosina intracoronaria (50-100-300 mcg) se correlaciona con el valor mínimo de iFR obtenido.

- Evaluar la proporción de pacientes a los que no sería administrar adenosina para obtener un resultado fiable de la evaluación funcional de la estenosis coronaria.

- Establecer en nuestra cohorte, el punto de corte de iFR que mayor correlación presenta con el valor de 0,8 de la FFR estándar.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO

Estudio clínico prospectivo, controlado, unicéntrico, sobre la concordancia intraclase, índice Kappa, de pacientes con lesiones coronarias intermedias o significativas según la angiografía que se evalúan mediante el iFR y FFR intracoronario¹²⁹.

4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con cardiopatía isquémica, tanto angina estable como SCASEST que acuden al laboratorio de hemodinámica y presentan en el estudio coronariográfico, lesiones coronarias intermedias o significativas por angiografía (>30%) en una o más coronarias epicárdicas principales o en sus ramas, y se decide la utilización de la guía de presión con el FFR para esclarecer la severidad funcional de la lesión (en lesiones no culpables).

4.3. TAMAÑO MUESTRAL

El análisis de concordancia se realiza mediante la determinación del índice Kappa para variables dicotómicas, $FFR \leq 0,8$ y $FFR > 0,8$ en el grupo adenosina IC (prueba de referencia)¹²⁹.

El índice Kappa se divide en tramos de 0 a 1 y se interpretan como: pobre (0,00 a 0,20), regular (0,21 a 0,40), moderado (0,41 a 0,60), bueno (0,61 a 0,80) y muy bueno (0,81 a 1,00).

El tamaño de la muestra se determinó efectuando una estimación del tamaño muestral empleando información obtenida anteriormente, según los resultados de los estudios FAME⁸² y ADVISE¹¹⁹.

Dependiendo de la severidad de la lesión que se analice podemos encontrar resultados positivos ($FFR \leq 0.8$) que varían entre un 35% hasta un 63%, según valoren lesiones intermedias o significativas por QCA.

El tamaño muestral se calculó mediante el software Nquery 6.01, mediante el test de concordancia entre los dos métodos se estimó que eran necesarias 100 lesiones, asumiendo que encontraríamos lesiones significativas en al menos el 35% de los casos aceptando un error alfa de 5%, con un test bilateral, aceptando un coeficiente Kappa intraclase de 0,7 para la hipótesis nula, y un coeficiente Kappa intraclase: 0,99 para la hipótesis alternativa, con una potencia del 80%.

El tiempo de reclutamiento de todos los pacientes estimado oscila entre 12 y 18 meses.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes deben ser informados y firmar el consentimiento informado.

La decisión de realizar el estudio de FFR se determina para esclarecer la severidad funcional de lesiones angiográficas, en el que se subdividen dos subgrupos:

1. Estudio de lesiones intermedias entre 30-50% por QCA.
2. Lesiones angiográficamente significativas con QCA>50% (basado en el estudio FAME⁸²).

4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Enfermedad de Tronco Coronario Izquierdo.
2. Bypass Coronario previo
3. Shock Cardiogénico/inestabilidad hemodinámica (FC < 50 lpm, PAS < 90 mmHg).
4. Lesión con extrema calcificación y/o tortuosidad.
5. Esperanza de vida inferior a 2 años.
6. Embarazo.
7. Contraindicación para DES.
8. SCACEST (< 5 días).
9. SCASEST con IAM> 1000 CPK (< 5días).
10. Asma Bronquial u otra broncopatía severa.
11. Vaso de muy fino calibre (< 1,5 mm).
12. Lesiones angiográficas muy severas, en las no existan dudas en relación a su severidad, con previo acuerdo de al menos dos cardiólogos intervencionistas expertos.

13. Lesión que presenten características de inestabilidad:

- Presencia de trombo
- La lesión causa un flujo distal menor que TIMI 3
- Imagen compatible con disección espontánea o placa ulcerada

14. Hemoglobina <8 g/dl, o Hematocrito <25%.

15. Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo severa, FE <35%.

16. Inclusión previa del paciente en otro estudio.

17. Tratamiento en investigación (fármaco o dispositivo) en los 30 días previos.

18. Factores médicos, geográficos o sociales que conviertan la participación en el estudio en impracticable, así como incapacidad para dar el consentimiento informado por escrito y para entender el significado completo del consentimiento informado, o bien negativa del paciente a participar en el estudio.

19. Paciente portador de marcapasos.

20. BAV de primer o segundo grado.

4.6. TÉCNICA

4.6.1. Realización de IFR

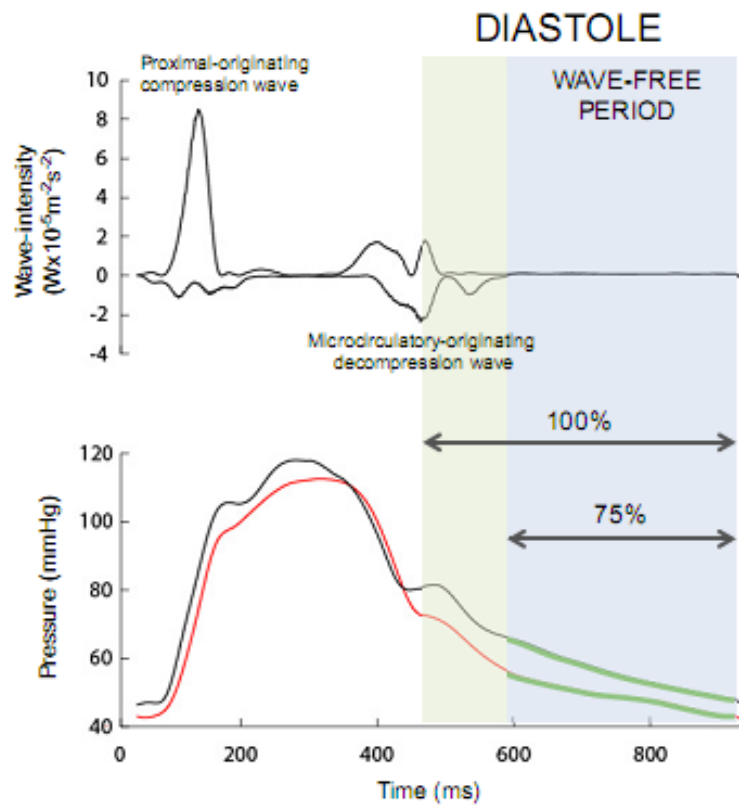
La guía de presión utilizada en nuestro laboratorio es la guía intracoronaria 0,014 PrestigePlus® de Volcano. Se utiliza heparinización estándar con 70 UI/KG, previo al diagnóstico. Antes de realizar la medición de la iFR y la FFR se administra un bolo de nitroglicerina intracoronaria (200 µg)¹³⁰.

Se utiliza un catéter guía de 6 French y se realiza una calibración de la guía antes de su introducción en el catéter (valor fuera del paciente de cero). Se avanza la guía hasta el ostium coronario, con el sensor siempre previo a la lesión que queremos estudiar, y se practica sistemáticamente una igualación de las presiones obtenidas en el catéter guía y en la guía de presión (presión proximal, que corresponde la presión aórtica). Posteriormente, progresamos la guía a nivel distal de la coronaria a estudiar.

La iFR es obtenida automáticamente por la consola de la guía de presión. Se define como el cociente entre la presión distal a la lesión o Pd (registrada por el sensor de presión situado en la guía en el punto de unión de su parte más radiopaca con el resto de la misma) y la presión proximal a la lesión o Pa (obtenida de la línea de presión conectada al catéter guía y correspondiente a la presión en el extremo distal de dicho catéter).

La medición se realiza en un momento concreto de la diástole donde la resistencia vascular es mínima y constante, un intervalo libre de ondas. El software primero identifica la diástole a partir de la muesca dicrótica, y calcula el intervalo libre de ondas comprendido tras un 25% del inicio de la diástole y 5 ms antes del final de la diástole.

Por tanto, el resultado del iFR se calcula como la presión media distal a la estenosis durante el periodo libre de ondas (Pd) dividido entre la presión aórtica media durante el intervalo libre de ondas (Pa). Se realizarán un total de tres mediciones consecutivas.



4.6.2 Realización de FFR

La FFR utiliza la misma guía PrestigePlus® de Volcano, e igualmente se determina en base a la ratio de la Pd/Pa, pero en el caso del FFR, durante todo el ciclo cardíaco y utilizando adenosina intracoronaria para conseguir la máxima hiperemia^{51,131-133}.

La adenosina intracoronaria se administra según el protocolo validado previamente en el mismo centro de trabajo por Cubero et al¹¹³, ya comentamos que demostraron buena correlación con respecto al uso de adenosina intravenosa.

- ***Protocolo de infusión intracoronaria:***

Se utilizan dosis incrementales de adenosina i.c.:

Las dosis incrementales de Adenosina siguen el siguiente orden:

1º. Bolo de adenosina de 50 µg.,

2º. Bolo de adenosina de 150 µg.

3º. Bolo de adenosina de 300 µg.

En los casos en los que tras alcanzar la dosis máxima de adenosina de 300 µg. y el FFR se encuentre entre 0,81 y 0,85 se administra un bolo confirmatorio de adenosina de 500 µg.

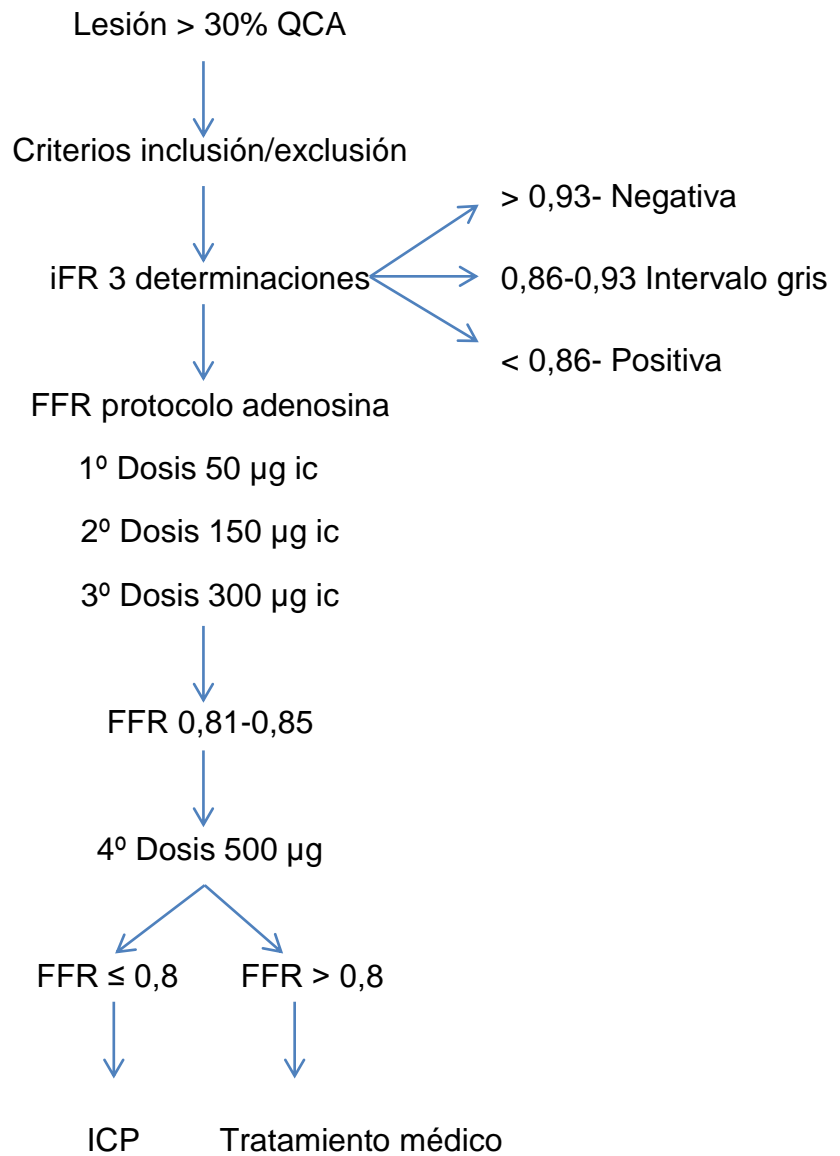
Los bolos se diluyen en 5 ml de solución salina y después se lavan con 10 ml de solución salina.

Se determina el FFR máximo a partir del tercer latido, desde el bolo. En caso de producirse BAV transitorio tras el bolo de adenosina, se determina el FFR máximo a partir de quinto latido tras restaurar el ritmo cardíaco normal.

Las indicaciones de la guía de presión y sus resultados se determinarán mediante el **software de Volcano s5i Imaging System, versión 3.1.**

La cuantificación anatómica digital de las lesiones se lleva a cabo mediante el programa de análisis cuantitativo de QAngio **XA 7.2 de Medis.**

En el siguiente esquema se resume el protocolo seguido en el estudio.



4.7. VARIABLES DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Relacionadas con la intervención y procesos diagnósticos-terapéuticos a seguir, así como con las características sociodemográficas y fisiopatológicas de los pacientes. Se han recogido mediante cuestionario diseñado para tal fin.

Las variables recogidas están perfectamente definidas y concretadas en el cuaderno de recogida de datos, con su posterior integración a una base de datos informática creada para tal uso.

Los datos se han obtenidos a través de entrevista con el paciente, a partir de determinaciones analíticas y realización de pruebas diagnóstico-terapéuticas, y de la historia clínica del paciente. Los datos se han depurado y completado manualmente cuando han faltado o han sido contradictorios. Se garantiza la seguridad y confidencialidad de los registros. Se ha diseñado un soporte informático específico en SPSS para el archivo de datos y su manejo estadístico posterior.

Se ha realizado un seguimiento posterior a 30 días y 12 meses.

Las variables recogidas son:

- Demográficas: edad y sexo.
- Clínicas: Diabetes, Hipertensión, tabaquismo, dislipemia, Arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica, IAM previo, ACTP previa, enfermedad cerebrovascular.
- Relacionados con la indicación de la prueba: estudio de dolor torácico, angina estable, angina inestable, SCASEST, SCACEST > 5 días, disfunción ventricular, prueba de isquemia positiva.
- Analíticas: Hemoglobina, hematocrito, creatinina, CPK, Troponina.

- Angiográficas: número de vasos enfermos, número de lesiones, número de lesiones estudiadas con FFR/iFR, número de lesiones tratadas, vaso estudiado, localización de la lesión, lesión bifurcada, lesión en tándem, cuantificación angiográfica, clasificación de la lesión.
- Del procedimiento: acceso arterial, tiempo de escopia, tiempo procedimiento, contraste administrado, tratamiento realizado de la lesión, éxito del procedimiento.
- Complicaciones de la realización FFR/iFR: disección coronaria, espasmo coronario, trombosis, BAV sintomático, BAV asintomático, broncoespasmo, disnea, fibrilación auricular, disfunción de la guía.
- Valores numéricos de FFR e iFR obtenidos según protocolo.
- Datos del seguimiento: complicaciones a 30 días y a 12 meses (mortalidad por todas las causas, mortalidad de origen cardiovascular, IAM, nueva coronariografía, ictus, revascularización vaso estudiado, revascularización de otro vaso).

4.8. DEFINICIONES

1. Enfermedad Multivaso: afectación de > 1 arteria coronaria epicárdica.
2. Lesión en Bifurcación: lesión que ocurre adyacente al origen de una rama secundaria o lo involucra y es de calibre y desarrollo significativos.
3. Lesiones en tándem: lesiones coronarias consecutivas en una misma arteria coronaria separadas por > 5 mm de segmento sano.
4. Tiempo de Escopia: tiempo que el operador utiliza la escopia durante el procedimiento, valor dado por el equipo de rayos.

5. Tiempo de procedimiento: Tiempo desde la punción arterial hasta la retirada del catéter del cuerpo del paciente

6. Clasificación de las lesiones coronarias: según la clasificación de la AHA, expresada en la siguiente tabla.

Clasificación AHA			
	Tipo A	Tipo B	Tipo C
Tasa éxito ACTP	85%	60-85%	50-60%
Riesgo de oclusión	Bajo	Moderado	Alto
Longitud	< 10 mm	Tubular 10-20 mm	Difusa > 20 mm
Forma	Concéntrica	Excéntrica	Muy tortuosa
Segmento proximal	Accesible	Tortuoso	Muy tortuoso
Angulación	45°	45-90°	>90°
Pared	Lisa	Irregular	-
Calcio	No-Ligero	Moderado	Muy calcificadas
Estenosis	< 100%	100% < 3 meses	100% > 3 meses
Localización	No en origen No Bifurcada	En origen o Bifurcada. Posible protección con doble guía	Bifurcada sin posibilidad de proteger vaso colateral
Trombo	Ausente	Presente	-
Otros	-	-	Lesiones en Injertos venosos

7. Revascularización completa: revascularización de todas las lesiones coronarias con un diámetro de estenosis > 50 %, medido angiográficamente o por IVUS, en los vasos de $\geq 1,5$ mm de diámetro objetivados durante la coronariografía basal o diagnóstica.

8. Éxito angiográfico: se definió como la realización del ICP e implante de stent sobre la lesión con una estenosis residual inferior al 20 % y flujo TIMI III.

9. IAM postACTP: aumento de las concentraciones de enzimas cardíacas CPK total 3 veces por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (URL).

10. IAM: aumento de las concentraciones de enzimas cardíacas (preferentemente Troponina T) al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (URL) junto con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios en el ECG indicando isquemia como aparición de cambios en el ST-T o bloqueo de rama izquierda de novo, aparición de nuevas ondas Q patológicas en dos o más derivaciones de ECG contiguas o, evidencia por prueba de imagen de pérdida de novo de miocardio viable o aparición de nuevas anomalías en la contractilidad segmentaria del miocardio.

11. Muerte de causa cardíaca: que se considera cuando en el certificado médico de fallecimiento aparece como causa fundamental del mismo algún factor cardíaco entre los que se incluyen la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o la arritmia, también se considera cardíaca la muerte en ausencia de causa fundamental reconocible (muerte inexplicada).

12. Evento: combinado de muerte por cualquier causa, infarto no fatal relacionado con el vaso estudiado y revascularización no planeada.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para efectuar un estudio descriptivo general (edad, sexo, clasificación clínica, tipo de tratamiento, etc.) de la población objeto del trabajo se han utilizado los métodos estadísticos habituales (media, desviación típica, frecuencias absolutas y relativas, etc.).

Los resultados de las variables continuas que siguen una distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar (DS) y las variables continuas con distribución no normal se expresan como mediana seguida del percentil 25 y percentil 75 (rango intercuartílico). El análisis de normalidad de las variables continuas fue realizado con el test de Kolmogorov-Smirnov (también prueba K-S).

1. Modelo estadístico principal

Para la variable principal, concordancia de iFR y de FFR intracoronaria, se ha evaluado el análisis de concordancia mediante la determinación del índice Kappa para variables dicotómicas, con un intervalo de confianza de 95% y una precisión de 0,05, usando el programa MEDCALC 9.2.

En el análisis se han considerado los siguientes valores como indicadores de concordancia diagnóstica: pobre (0,00 a 0,20), regular (0,21 a 0,40), moderado (0,41 a 0,60), bueno (0,61 a 0,80) y muy bueno (0,81 a 1,00).

Se espera que el valor del índice Kappa sea superior a 0,95 lo que se traduciría en una concordancia excelente entre las dos pruebas.

2. Modelo estadístico secundario:

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software SPSS versión 19.0 y el software MEDCALC 9.2.

1. Se ha determinado la correlación cuantitativa de las dos pruebas mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson (r) y el Coeficiente de Determinación (r^2).

2. Para el análisis de seguridad y de tolerabilidad (efectos secundarios sintomáticos: bloqueo AV sintomático, disnea, angina, broncoespasmo), se ha utilizado el test de Chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos y cuando éste no cumple las condiciones de validez se aplica el test exacto de Fisher.

5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El protocolo del presente trabajo fue remitido y aprobado por la Comisión Ética y de Investigación Sanitaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, asegurando el cumplimiento de los principios éticos de la investigación.

Se ha realizado de acuerdo con los principios para las Normas de Buena Práctica Clínica establecidos en la Declaración de Helsinki (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Junio 1964) y todas las enmiendas posteriores aplicables establecidas por las Asambleas Médicas Mundiales (última, en la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Octubre 2000) y las directrices de ICH para Buenas Prácticas Clínicas.

Este trabajo ha cumplido todas las leyes y reglamentos internacionales, y leyes y reglamentos nacionales del país en el que se ha realizado, así como todas las directrices aplicables.

El Investigador (de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables), o una persona designada por el Investigador, (bajo la responsabilidad del Investigador), informó debidamente a los pacientes de todos los aspectos pertinentes del Estudio. Todos los participantes han sido informados de la forma más completa posible sobre el estudio, en un lenguaje y términos que ofreciera garantías de su entendimiento.

Antes de la participación del paciente en el registro, el Formulario de Consentimiento Informado por escrito debía estar firmado; con el nombre y fecha completados personalmente por el paciente o por el representante legal del paciente, y por la persona que dirigió la discusión de Consentimiento Informado

firmado y fechado. Se incluyó en el cuestionario la información referente a privacidad y anonimato de los participantes.

Todos los datos recogidos han sido registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se tomaron las siguientes medidas:

- Se ha usado el método de anonimización de los datos: los datos personales se desvincularon de los datos clínicos y de las evaluaciones. Cada caso contó con un código de identificación que es el que figura en las bases de datos.

- El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.

- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a preservar la confidencialidad de los participantes.

- Todas las bases de datos del proyecto están protegidas electrónicamente con códigos que limitan el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Previo al inicio del trabajo, el investigador principal se comprometió a presentar cualquier enmienda o modificación en el Protocolo del estudio al Comité Ético (CEIC). A la finalización del mismo, el Protocolo no ha sufrido modificaciones.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 100 lesiones de 81 pacientes, recogidas entre Octubre de 2013 y Diciembre de 2015 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Las características basales de los pacientes se resumen en la **Tabla 1**. La edad media fue de 65 ± 10 años, con una edad mínima de 38 años y máxima de 88 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (66,7%).

En cuanto a la distribución de factores de riesgo cardiovascular, el 64,2% con historia de tabaquismo, el 23,5% fumadores activos, un 29,6% tenían antecedentes de diabetes, la mitad de éstos insulín dependientes (12 pacientes). El 65,3% eran hipertensos, el 64,2% estaban diagnosticados de dislipemia, el 9,9% tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y el 4,9% de los pacientes tenían AVC previo.

Un 33,3% de los pacientes tenían antecedentes de IAM y casi la mitad de los pacientes tenían antecedentes de angioplastia coronaria previa (48,1%). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo media fue de $57,7\pm 8,7\%$.

El 65,4% estaban en clase funcional I, el 32,1% en clase funcional II y el 2,5% estaban en clase III, ningún paciente estaba en clase funcional IV.

Tabla 1. Características Basales de la población de estudio

Población (n=81)	
Edad (años)	65±10
Hombres	54 (66,7%)
Peso medio (Kg)	77,9 ±13,3
Factores de Riesgo Cardiovascular	
Fumador activo	20 (24,7%)
Diabetes mellitus	24 (29,6%) Insulina 12 (14,8%) ADO 12 (14,8%)
Hipercolesterolemia	52 (64,2%)
Hipertensión	53 (65,4%)
Historia familiar	8 (9,9%)
Arteriopatía periférica	5 (6,2%)
ACV previo	4 (4,9%)
ERC	11 (13,6%)
Historia Previa Cardiopatía Isquémica	
IM previo	27 (33,3%)
ACTP previa	39 (48,1%)
FE %	57,7±8,7
FE < 50% (35-50%)	15 (18,5%)
CF I-II	79 (97,5%)
<i>ADO= antidiabético oral; FE= fracción de eyección ventrículo izquierdo; IM= infarto de miocardio; ACTP= angioplastia coronaria transluminal percutánea; CF= clase funcional.</i>	

6.2. DATOS ANALÍTICOS, HEMODINÁMICOS E INDICACIÓN DE CORONARIOGRAFÍA

Al 100% de los pacientes se les realizó la coronariografía de forma electiva. Los datos analíticos y hemodinámicos previos al procedimiento se expresan en la Tabla 2. Destacar un hematocrito medio de $39,5\pm 4,5\%$ y una creatinina media $1,1\pm 0,9$ mg/dl. El 32,1% tuvieron elevación de enzimas cardíacas y el 14,8% presentaron cambios isquémicos en el electrocardiograma.

Tabla 2. Datos analíticos y hemodinámicos previos al procedimiento

Hemoglobina (gr/dl)	13,1±1,6
Hematocrito (%)	39,5±4,5
Creatinina (mg/dl)	1,1±0,9
Elevación Troponina T	9 (11,1%)
Elevación Troponina T+ CPK	18 (22,2%)
Cambios isquémicos ECG	12 (14,8%)
PAS (mmHg)	135±24
FC (lpm)	72±10
Ritmo Sinusal	79 (97,5%)
Fibrilación auricular	2 (2,5%)
<i>CPK= creatina-fosfoquinasa; PAS=Presión Arterial Sistólica; PAD= Presión Arterial Diastólica; FC= Frecuencia Cardíaca; ECG= electrocardiograma.</i>	

La mayoría de los pacientes estaban en Ritmo Sinusal en el momento de hacer la coronariografía, 97,5%, frente al 2,5% que estaban en fibrilación auricular.

La Presión Arterial Sistólica media, obtenida mediante medidas invasivas durante la coronariografía, fue de 135±24 mmHg y la Frecuencia Cardíaca media 72±10 lpm.

Respecto a la indicación de la coronariografía, el 48,1% de los pacientes fue por SCASEST (angina inestable + IAM no Q). El 7,4% fueron pacientes a los que se había realizado angioplastia primaria por un SCACEST tratándose la arteria culpable y en la coronariografía se habían observado lesiones en otras coronarias, programándose para realizar estudio electivo una vez superada la fase aguda del infarto (> 5 días).

El 30,8% fue por angina de esfuerzo estable, el 7,4% por dolor torácico atípico, el 3,7% por disnea y el 2,5% por el hallazgo ecocardiográfico de disfunción ventricular izquierda. En la **Tabla 3** se refleja la distribución de las indicaciones de forma detallada.

Tabla 3. Indicaciones de la Coronariografía

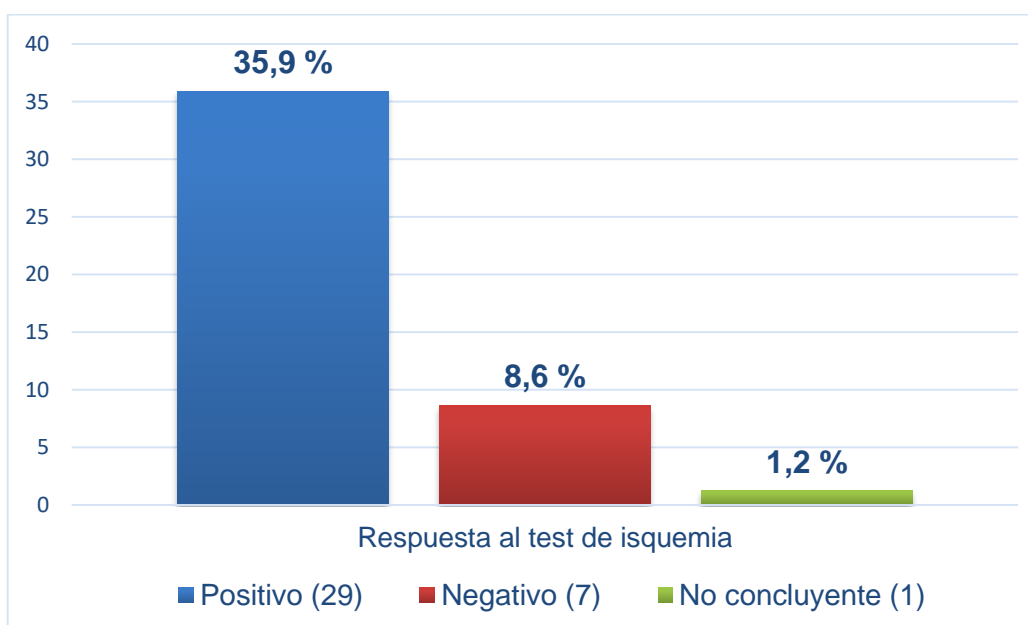
Angina Inestable	18 (22,2 %)
IAM no Q	21 (25,9%)
Post-SCACEST	6 (7,4%)
Angina Estable I-II	18 (22,2%)
Angina Estable III-IV	7 (8,6%)
Dolor torácico atípico	6 (7,4%)
Disnea	3 (3,7%)
Disfunción Ventrículo Izquierdo	2 (2,5%)

En cuanto a la realización de pruebas de detección de isquemia previa a la coronariografía, el 54,3% no tenían realizado ningún estudio. Del resto, a la mayoría se le realizó prueba de esfuerzo convencional y gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT), con un porcentaje menor de ecocardiografía de estrés. De los pacientes a los que se realizó test de isquemia (37 pacientes), el resultado fue positivo con inducción de isquemia en 29. Estos datos se especifican en la **Tablas 4** y el **Gráfico 1**.

Tabla 4. Test de isquemia

Ninguno	44 (54,3%)
Prueba de esfuerzo	16 (19,8%)
Gammagrafía de perfusión	16 (19,8%)
Ecocardiografía de estrés	5 (6,2%)

Gráfico 1. Respuesta al test de isquemia



6.3. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO

La mayoría de los procedimientos se realizaron mediante acceso radial (91,4%). La cantidad media de contraste utilizado en los procedimientos fue de $129,9 \pm 55,4$ cc, el tiempo de escopia medio de $11,7 \pm 8$ minutos y el tiempo de procedimiento de 42 ± 16 minutos. El 61,7% de los pacientes tenían enfermedad multivaso, con una media de $1,86 \pm 0,7$ de vasos enfermos por paciente, la mayoría de los pacientes con más de una lesión coronaria.

En el 40,7% de los pacientes se realizó angioplastia de otras lesiones coronarias, distintas a la lesión que se estudió con guía de presión.

Tabla 5. Características coronariografía

Enfermedad de 1 vaso	31 (38,3%)
Enfermedad de 2 vasos	30 (37%)
Enfermedad de 3 vasos	20 (24,7%)
Número lesiones por paciente	$2,09 \pm 0,97$
Angioplastia otras lesiones	33 (40,7%)

De las 100 lesiones estudiadas, el 61% fueron lesiones localizadas en la Arteria Descendente Anterior. El 58% de las lesiones se situaban en el segmento medio del vaso estudiado, siendo en su mayoría lesiones tipo A o B1 (92%), con muy poca frecuencia de lesiones tipo C (una lesión).

Las características angiográficas de las lesiones y la distribución de los vasos estudiados de las lesiones están descritas en el **Gráfico 2 (A y B)** y la **Tabla 6**.

Gráfico 2: Distribución de las lesiones

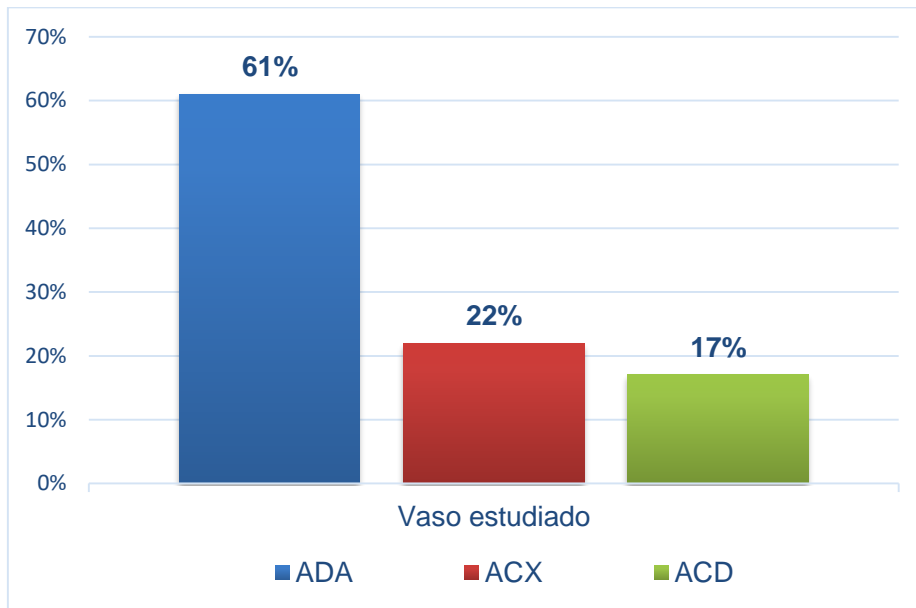


Gráfico 2 A: Distribución de las lesiones por arteria

ADA= Arteria Descendente Anterior; ACX= Arteria Circunfleja; ACD: Arteria Coronaria Derecha

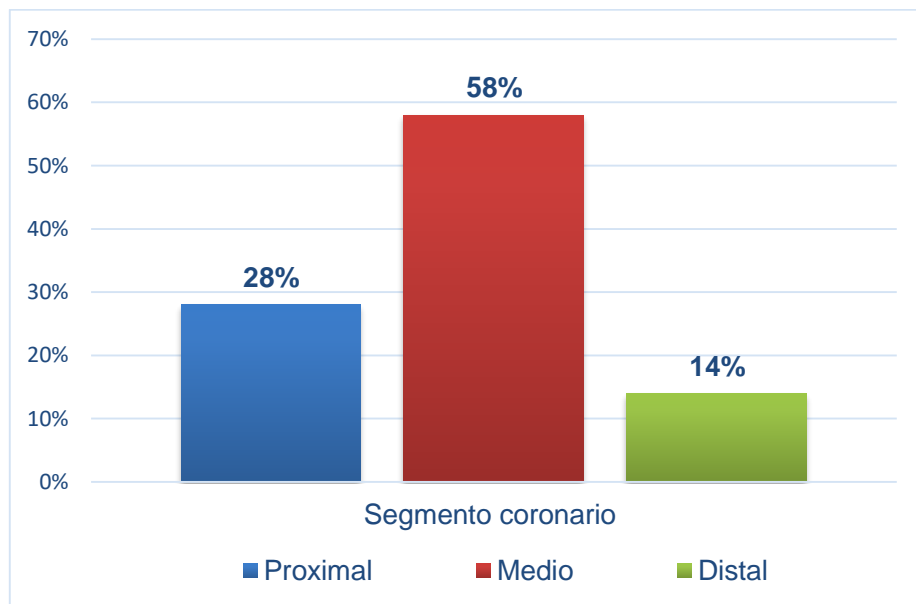


Gráfico 2 B: Distribución de las lesiones por segmento

Tabla 6. Características angiográficas lesiones estudiadas

Clasificación lesión	
Lesión Tipo A	39 (39%)
Lesión tipo B1	53 (53%)
Lesión tipo B2	7 (7%)
Lesión tipo C	1 (1%)
Lesión en Bifurcación	8 (8%)
Lesión en tándem	12 (12%)
Lesión calcificada	8 (8%)
Lecho distal > 1,5 mm	99 (99%)
Reestenosis	6 (6%)
Porcentaje estenosis QCA	53,85±11,46
Coronaria izquierda (ADA+ACx)	83 (83%)

El porcentaje medio de estenosis de las lesiones estudiadas por QCA fue de 58,85±11,46, con un recorrido desde el 35% hasta el 90%.

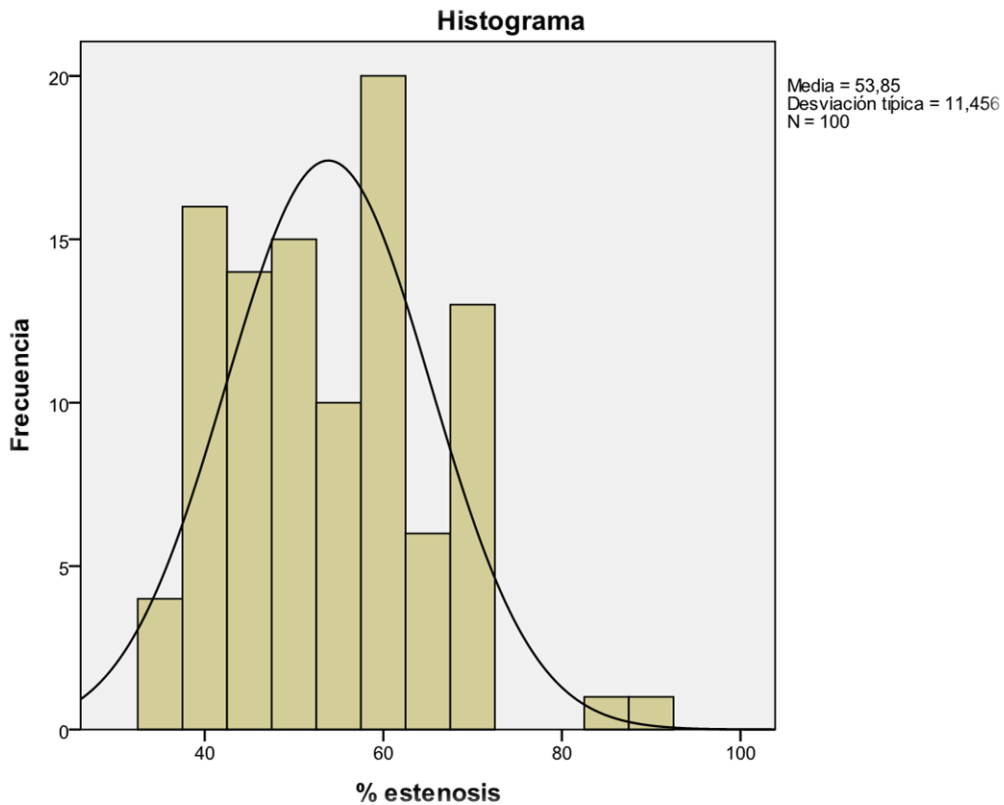
66 lesiones estaban en rango de significación angiográfica ($\geq 50\%$), de las cuales 2 con estenosis $> 70\%$; por tanto, 64 con estenosis comprendidas entre 50-70%. 34 lesiones tenían estenosis comprendidas entre 35 y 49% ($< 50\%$).

La distribución de las lesiones según el porcentaje de estenosis se expresa en la **Tabla 7** y el **Gráfico 3**.

Tabla 7. Distribución de las lesiones según el porcentaje de estenosis por QCA

Porcentaje de estenosis (%)	Número de lesiones
35	4
40	16
45	14
50	15
55	10
60	20
65	6
70	13
85	1
90	1

Gráfico 3: Distribución de las lesiones según % estenosis



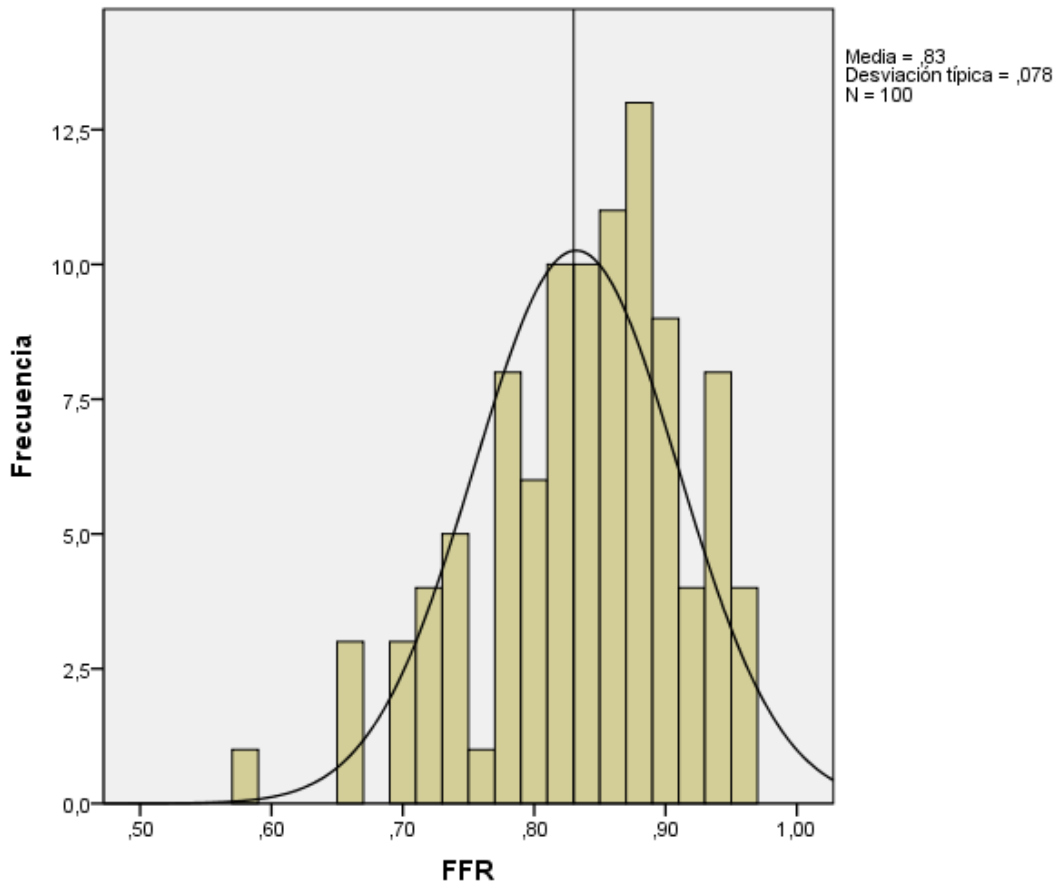
6.4. RESULTADOS DE LA FFR

Se siguió el protocolo de dosis ascendente de bolos intracoronarios de adenosina como se describió en la metodología.

Todas las lesiones fueron estudiadas con dosis de 50, 150 y 300 microgramos. Sólo en 18 lesiones se administró el bolo adicional de 500 µg (en las que obtuvimos con el bolo de 300 µg valores de FFR comprendidos entre 0,81-0,85).

El valor basal medio de la FFR basal fue de $0,92 \pm 0,06$. El valor medio de FFR más bajo fue de $0,83 \pm 0,08$ (**Gráfico 4**).

Gráfico 4: Histograma FFR

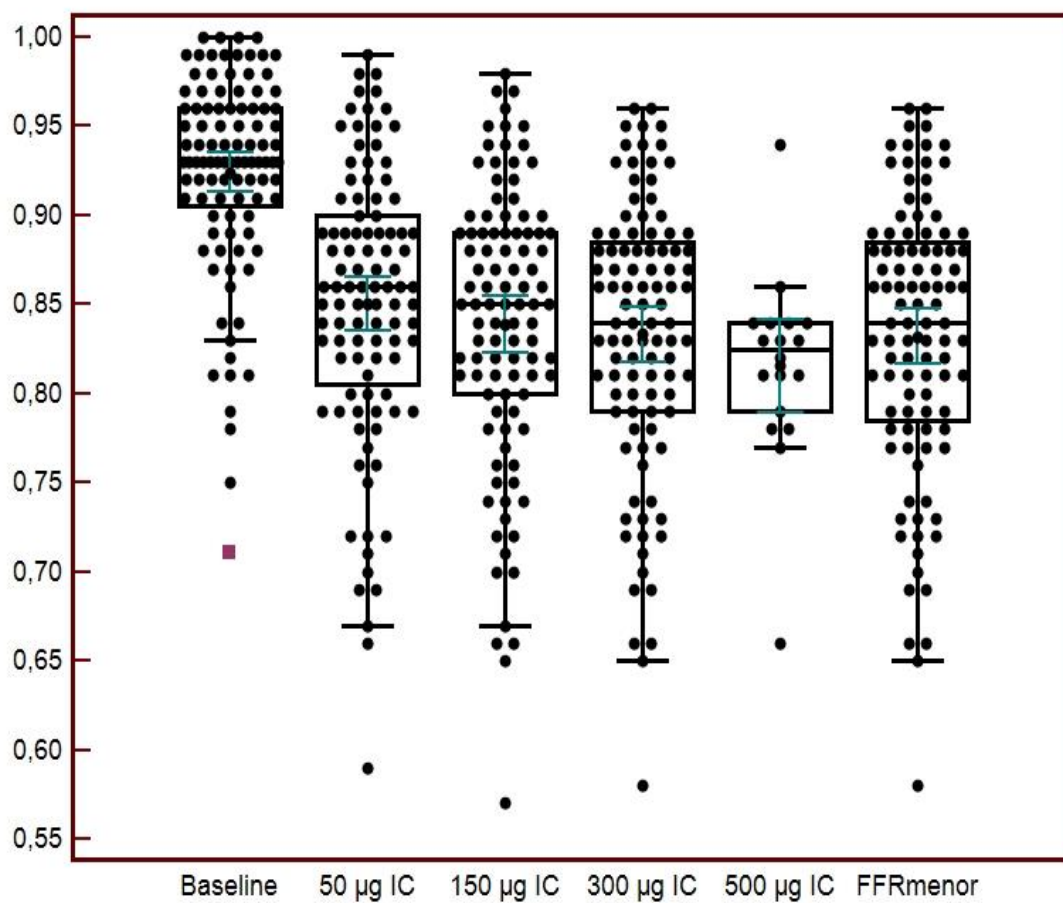


La media de la FFR por dosis se expresa en la **Tabla 8** y el **Gráfico 5**.

Tabla 8. Valores de FFR

Basal	0,92±0,06
Dosis 50 µg	0,85±0,08
Dosis 150 µg	0,84±0,08
Dosis 300 µg	0,83±0,08
Dosis 500 µg (n=18)	0,82±0,05

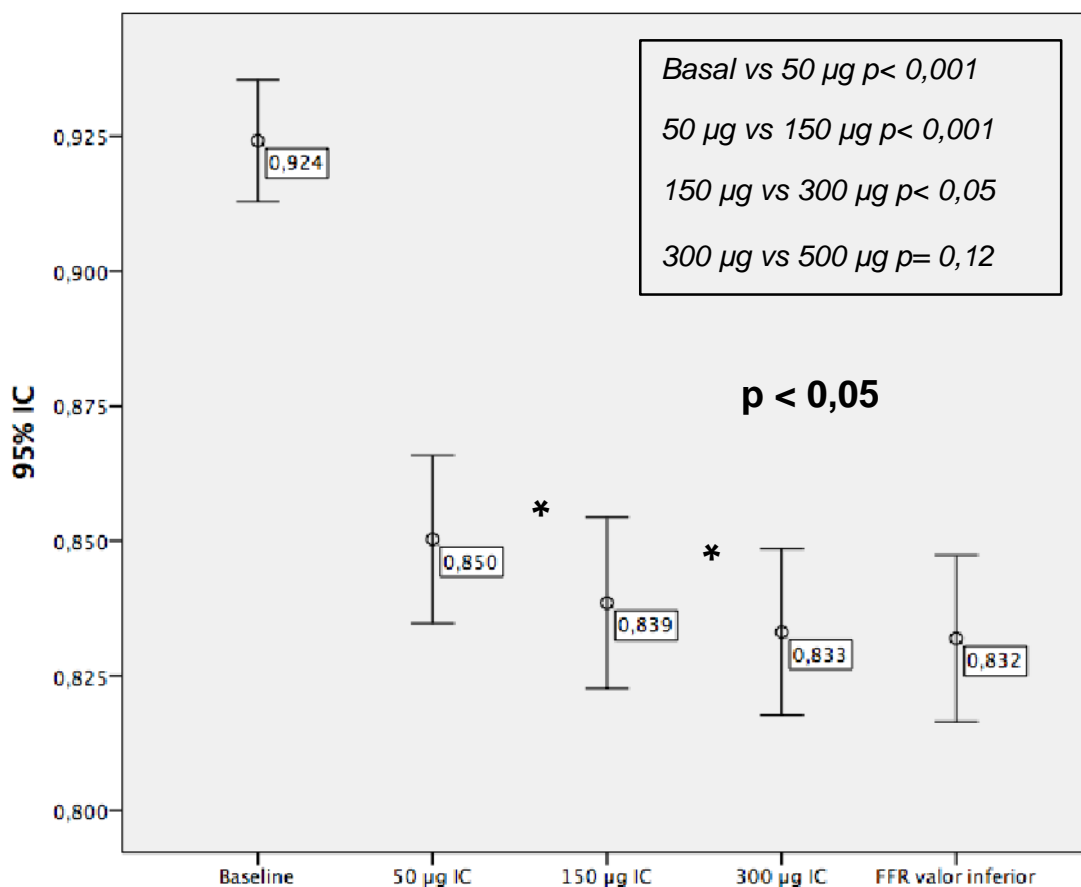
Gráfico 5: Valores FFR



Existieron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la FFR entre las dosis de 50, 150 y 300 μg , siendo el valor de FFR más bajo con la dosis de 300 ($p < 0,05$); por tanto, el valor de FFR disminuyó con las dosis crecientes de adenosina (**Gráfico 6**).

En las 18 lesiones a las que se administró el bolo adicional de 500 μg , la media del valor de FFR con la dosis de 300 μg fue de $0,82 \pm 0,05$ y con la dosis de 500 μg fue de $0,82 \pm 0,05$, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la reducción del valor de FFR tras administrar el bolo de 500 μg respecto a la dosis de 300 μg ($p = 0,12$). Tan solo en un caso la guía pasó de negativa con el bolo de 300 μg a positiva con el bolo de 500 μg .

Gráfico 6



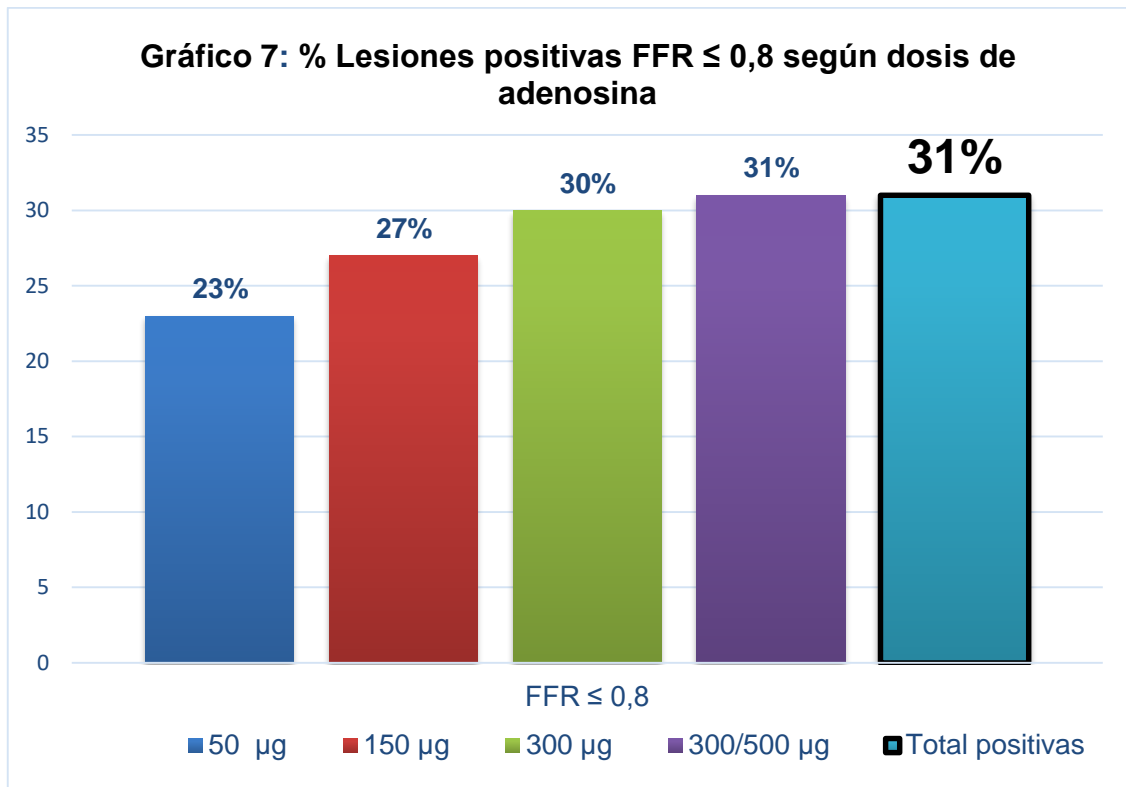
De las 100 lesiones estudiadas, **31 presentaron un valor de FFR $\leq 0,8$** , por tanto, fueron funcionalmente significativas y tenían indicación de revascularización.

El valor medio del porcentaje de estenosis en las lesiones con $FFR \leq 0,8$ ($64,5 \pm 9,2\%$) fue significativamente menor que el de las lesiones con $FFR > 0,8$ ($49,06 \pm 8,8\%$) ($p < 0,001$). Una lesión catalogada angiográficamente como $< 50\%$ (no significativa) tuvo la $FFR \leq 0,8$ (positiva), 32 lesiones con porcentaje de estenosis $\geq 50\%$ (angiográficamente significativas) fueron $FFR > 0,8$ (negativas). De las lesiones con estenosis $\geq 70\%$, 3 fueron $FFR > 0,8$ (negativas) (**Tabla 9**).

Tabla 9: Distribución estenosis según resultado de FFR

% estenosis	FFR > 0,8	FFR $\leq 0,8$	Total
35	4	0	4
40	15	1	16
45	14	0	14
50	14	1	15
55	8	2	10
60	10	10	20
65	1	5	6
70	3	10	13
85	0	1	1
90	0	1	1
Total	69	31	100

El bolo IC de 50 µg falló en diagnosticar a 8 de 100 (8%) estenosis significativas. El bolo IC de 150 µg falló en diagnosticar a 4 de 100 (4%) estenosis significativas (**Gráfico 7**).



6.5. RESULTADOS DE LA IFR

Las 100 lesiones fueron estudiadas en primer lugar determinando los valores de iFR (tres determinaciones).

De las 100 lesiones estudiadas, había dos pacientes que estaban en fibrilación auricular, sin que mostraran mayor dispersión en el valor de la iFR.

El valor medio de la iFR fue de $0,89 \pm 0,09$, encontrando buena reproducibilidad en las tres determinaciones, sin que hubiera diferencias significativas entre ellas (**Gráficos 8-9**).

Gráfico 8: Histograma valores iFR

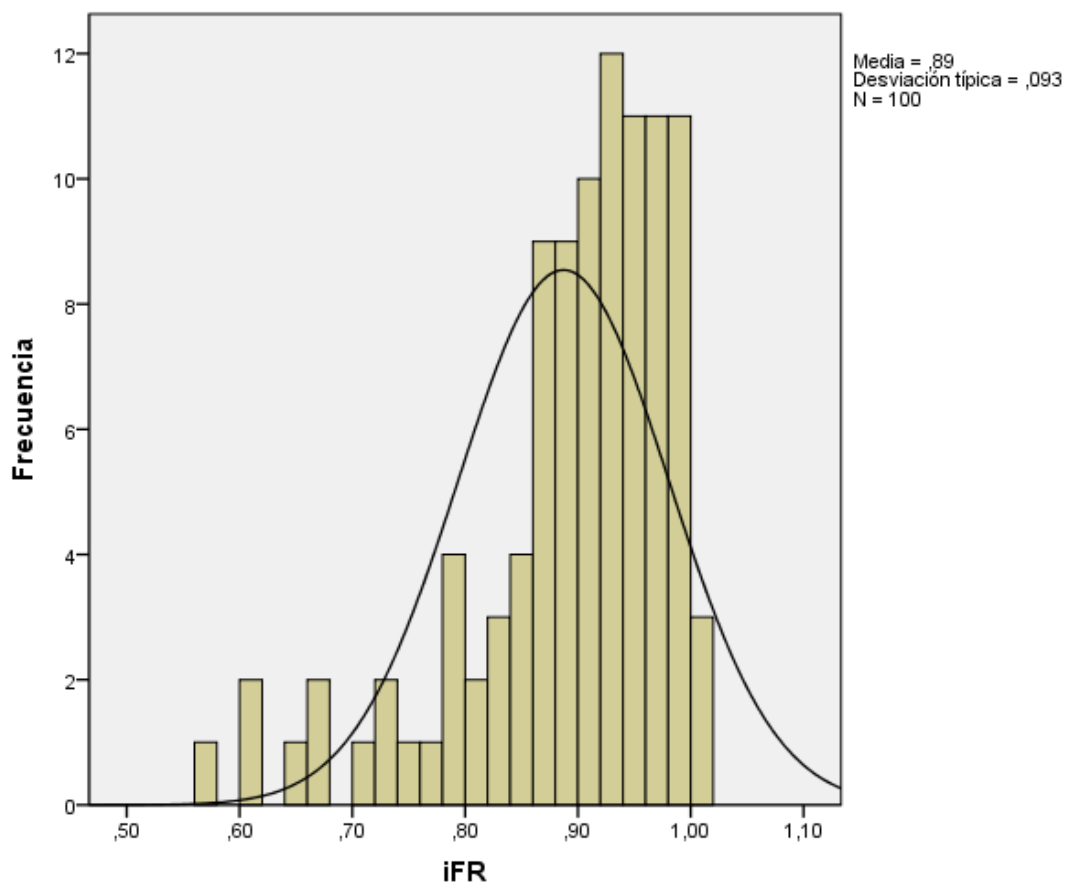
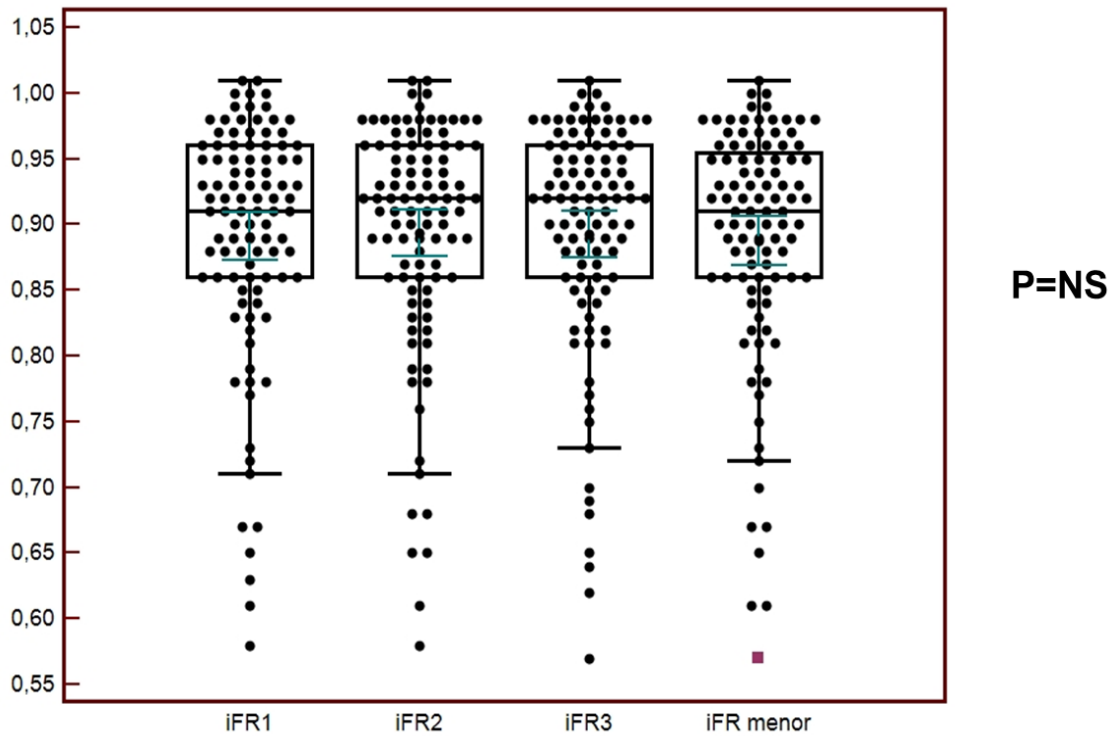
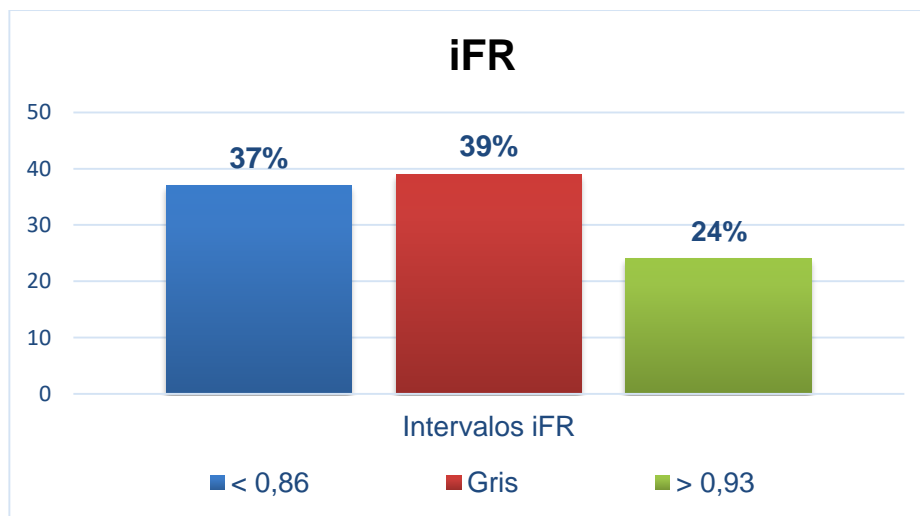


Gráfico 9: Medias iFR

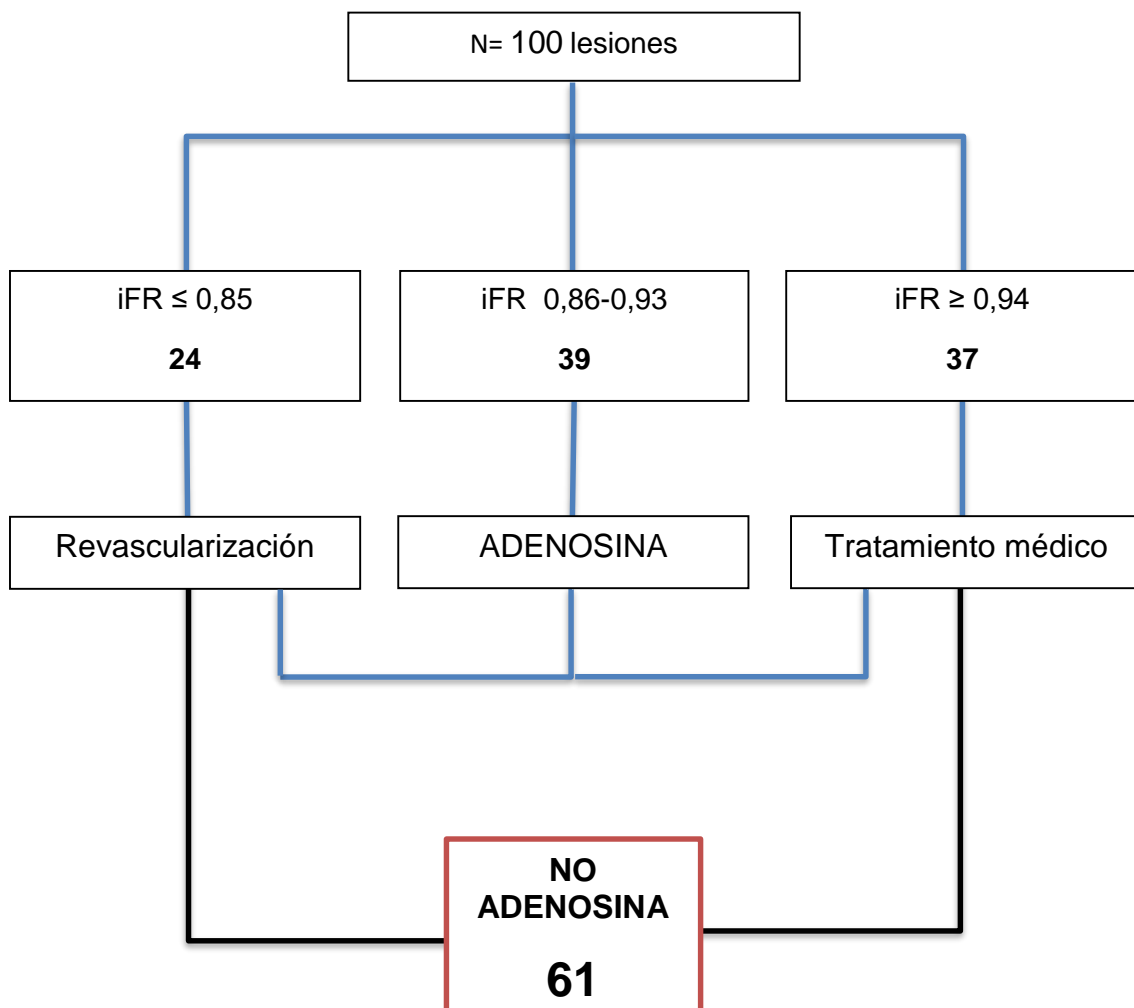


En cuanto a los resultados en función de los intervalos establecidos (positivo, gris y negativo), la mayor parte de los valores de la iFR cayeron dentro del intervalo gris (0,86-0,93). La distribución fue la siguiente:



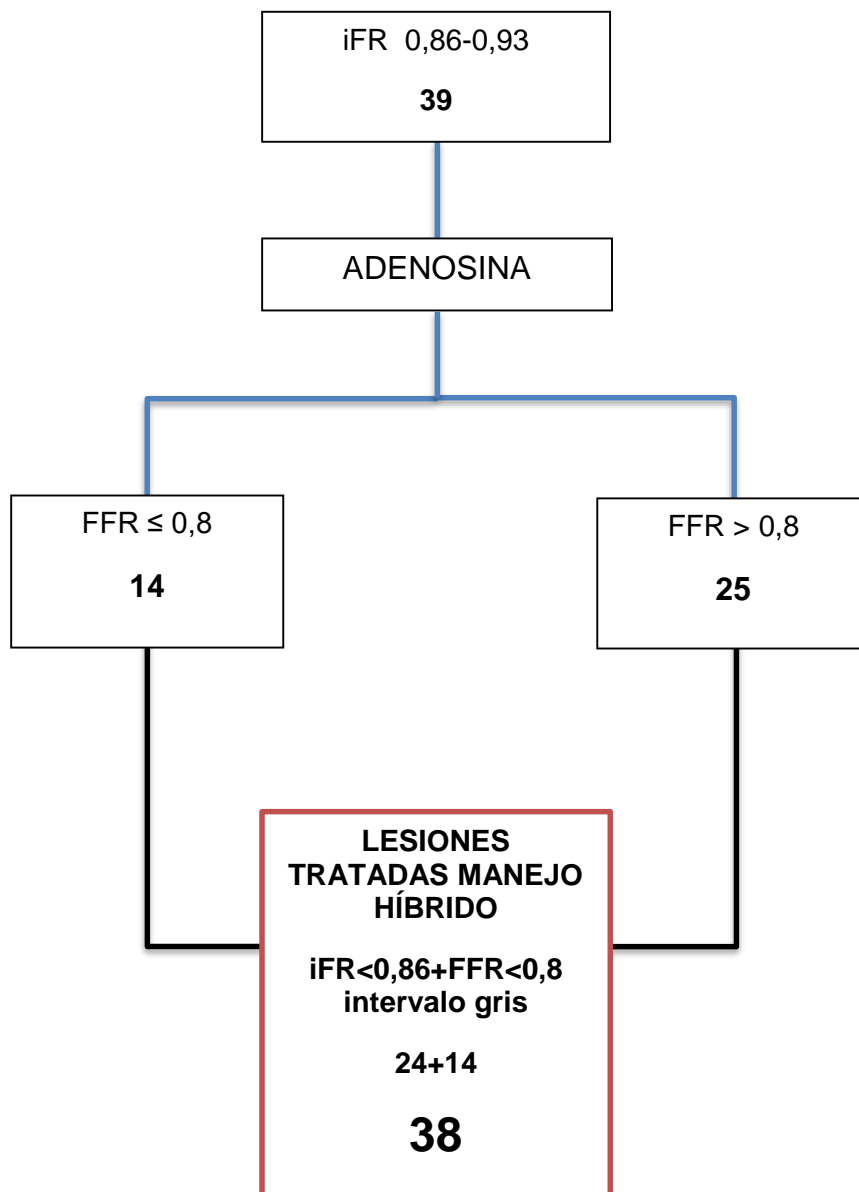
Por esta técnica habría 24 lesiones funcionalmente positivas con indicación de revascularización, 37 lesiones negativas para manejo médico y 39 lesiones con valor de la iFR dentro del intervalo gris a las que habría que administrar adenosina para tomar una decisión. Por tanto, en el 61% de las lesiones, ahorraríamos el uso de adenosina (**Gráfico 10**).

Gráfico 10



Los datos obtenidos de la FFR en las lesiones con valor de iFR dentro del intervalo gris (39) están expresados en el **Gráfico 11**. 14 de estas lesiones tuvieron un valor de $FFR \leq 0,8$; por tanto, con indicación de revascularización. El número total de lesiones positivas con la estrategia híbrida fue de 38 (38%), respecto a las 31 (31%) lesiones positivas con el estudio de la FFR estándar.

Gráfico 11

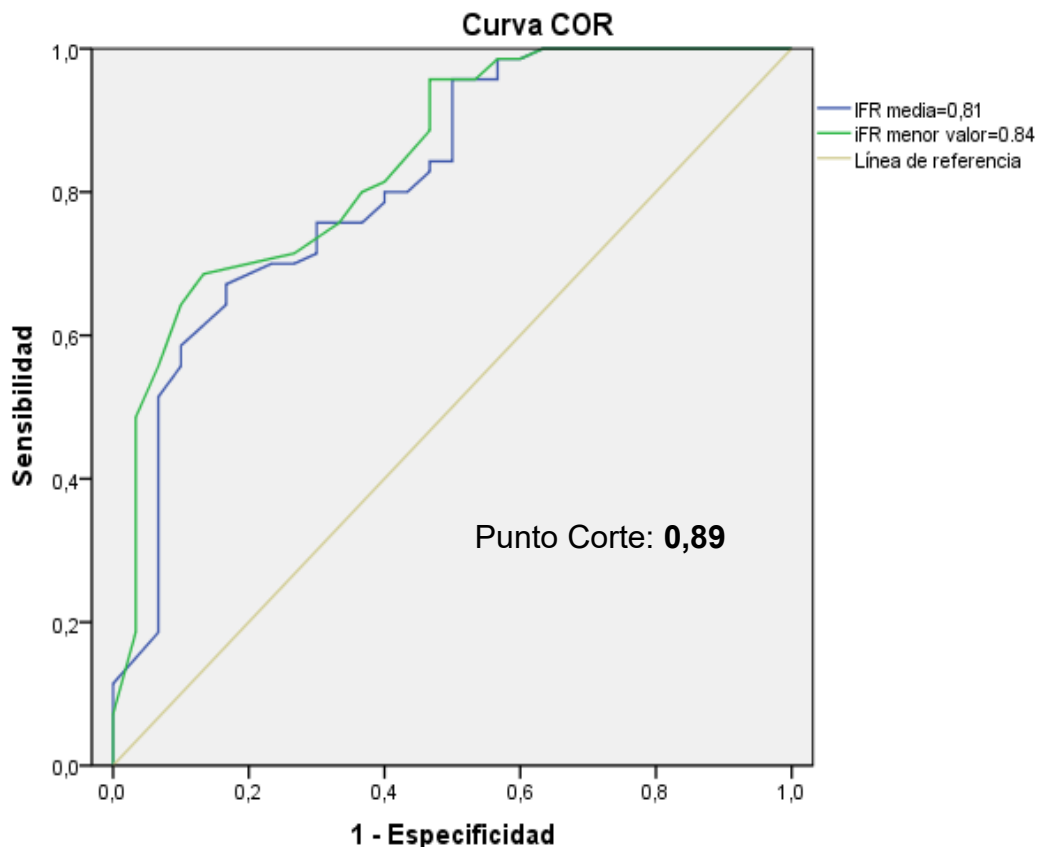


6.6. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE AMBAS TÉCNICAS

6.6.1. Concordancia con la estrategia binaria.

Se realizó la Curva ROC para establecer el punto de corte de la iFR con mejor correlación con la FFR $\leq 0,8$. Previamente, se realizó un análisis para valorar qué valor de iFR, si el iFR menor o la media de los iFR, era el que mejor se correlacionaba con la FFR $\leq 0,8$, obteniendo mejor correlación con el iFR menor. El valor de la iFR con mejor correlación fue de 0,89 con un área bajo la curva de 0,84 (IC 0,82-0,86) (Gráfico 12).

Gráfico 12: Curva ROC iFR vs FFR



Variables resultados de contraste	Área
Media iFR	0,816
iFR menor	0,845

El **Gráfico 13** muestra el grado de correlación entre la FFR intracoronaria $\leq 0,8$ y la iFR $\leq 0,89$. Entre los dos métodos se observó una adecuada correlación con una concordancia moderada ($r=0,74$ $p=0,001$, índice Kappa $0,43$ $p=0,01$).

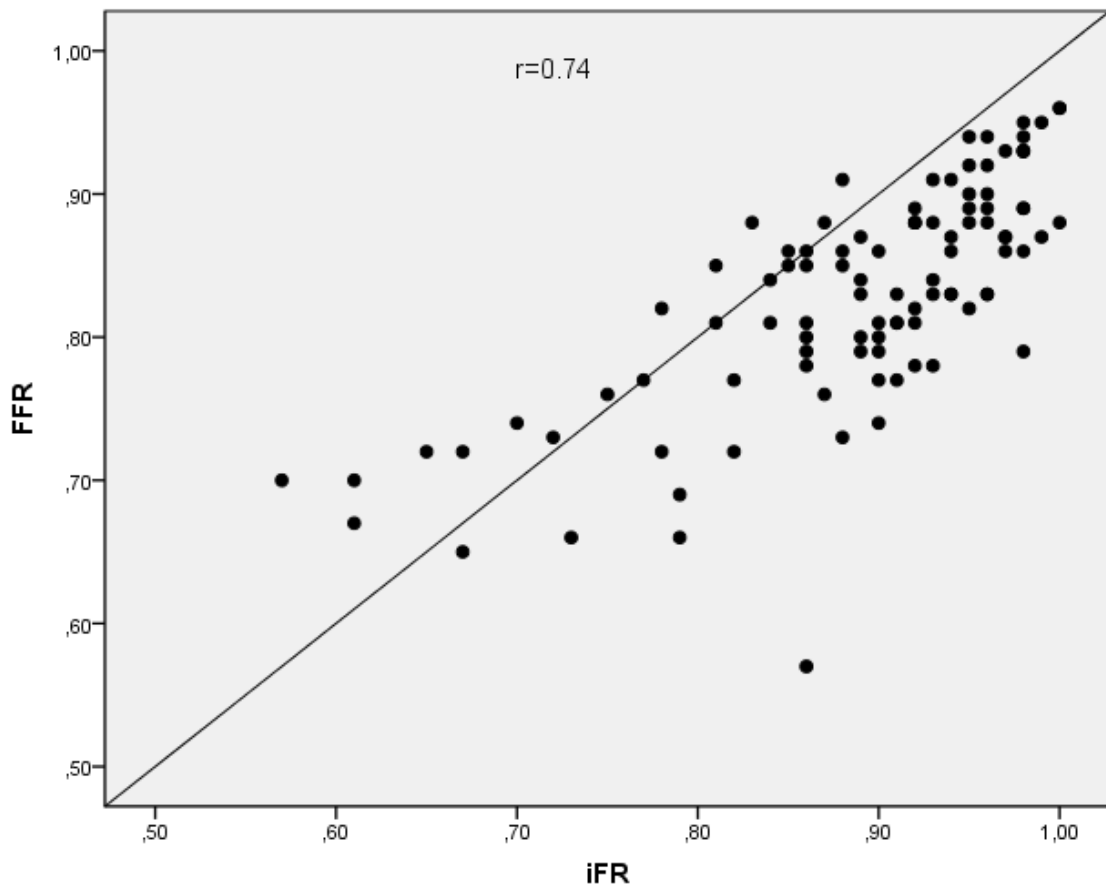
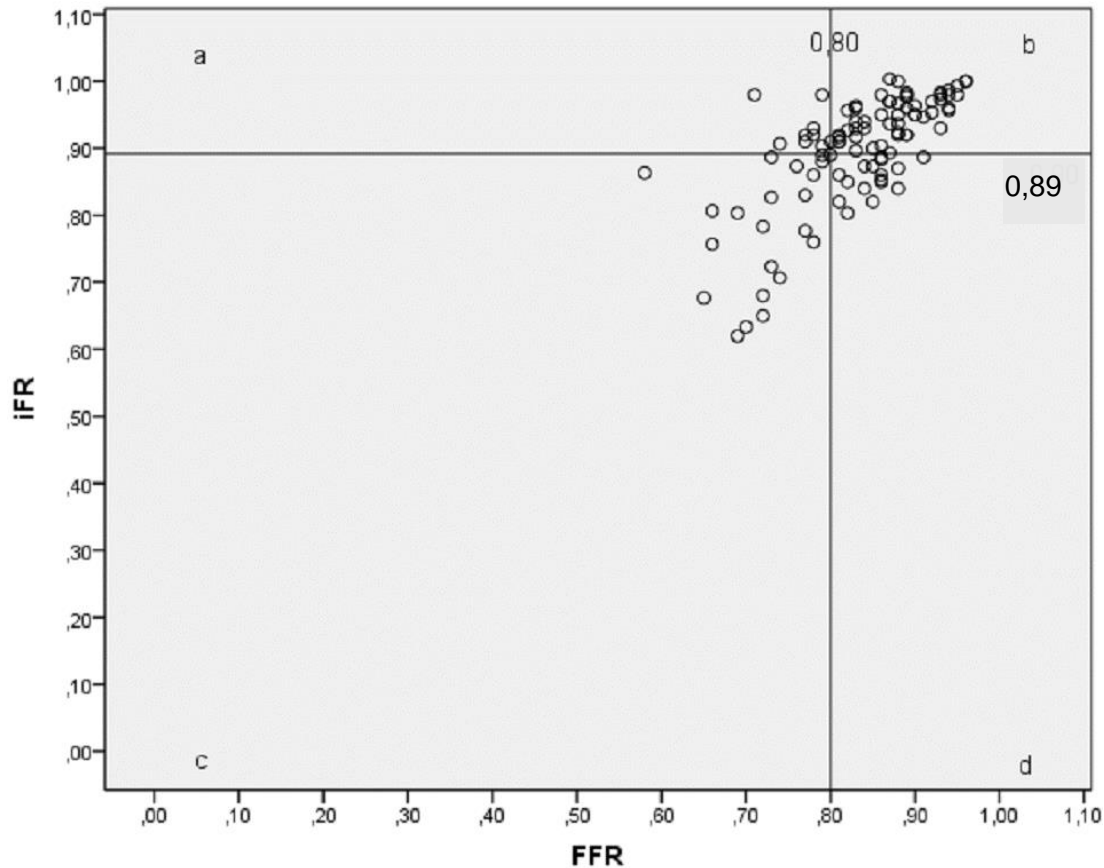


Gráfico 13: Correlación FFR I.C. vs. IFR (0,89 punto corte)

Coeficiente de correlación de Pearson
 $r = 0,74$ ($p=0,001$)
Kappa = 0,43 (IC95% 0,25-0,62) ($p=0,01$)

En el **Gráfico 14** vemos el Scatterplot con la relación entre la FFR con el punto de corte de 0,8 (Eje X) y la iFR con un punto de corte de 0,89 (Eje Y).

Gráfico 14: Scatterplot $FFR \leq 0,8$ vs $iFR \leq 0,89$



a: Falsos Negativos; b: Verdaderos Negativos; c: Verdaderos Positivos; d: Falsos Positivos

Con el punto de corte de la $iFR \leq 0,89$, se tratarían 42 (42%) lesiones, respecto a las 31 (31%) con la FFR. El porcentaje de lesiones discordantes por este punto de corte sería de 27 de 100 lesiones (27%). La tasa de revascularización incompleta sería del 8% y la tasa de ICP inapropiada del 19%. El porcentaje de lesiones concordantes sería del 73% entre las dos técnicas (**Tabla 10**).

Tabla 10 : Porcentaje de lesiones concordantes iFR ≤ 0,89 vs FFR ≤ 0,8

	iFR ≤ 0,89	iFR > 0,89	Total	Total Concordantes 73%
FFR ≤ 0,8	23	8	31	Total Discordantes 27%
FFR > 0,8	19	50	69	
Total	42	58	100	

■ Lesiones concordantes ■ Lesiones discordantes

Con el punto de corte de iFR ≤ 0,89 obtendríamos una sensibilidad del 74,2% (IC95% 56,8-86,3%), una especificidad del 72,5% (IC95% 61-81,6%), un Valor Predictivo Positivo del 54,8% (IC95% 39,9-68,8%), un Valor Predictivo Negativo del 86,2% (IC95% 75,1-92,8%) y una Exactitud Diagnóstica del 73% (IC95% 63,6-80,7%) (Tabla 11).

Tabla 11: Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de la iFR ≤ 0,89

	iFR ≤ 0,89	iFR > 0,89	Total	S=74,2% E= 72,5% VPP=54,8% VPN=86,2%
FFR ≤ 0,8	23	8	31	
FFR > 0,8	19	50	69	
Total	42	58	100	

■ Total lesiones tratadas iFR ■ Total lesiones tratadas FFR

S= sensibilidad; E= especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo.

El valor medio del porcentaje de estenosis fue significativamente mayor en el grupo de la $iFR \leq 0,89$ ($58,2 \pm 12,8\%$) respecto al grupo de $iFR > 0,89$ ($50,9 \pm 9,2\%$) ($p=0,002$). 12 lesiones con porcentaje de estenosis $< 50\%$ (angiográficamente no significativas) tuvieron un valor de la $iFR \leq 0,89$ (positivas). 36 lesiones con estenosis $\geq 50\%$ (angiográficamente significativas) tuvieron un valor de la $iFR > 0,89$ (negativas). De las lesiones con estenosis $\geq 70\%$, 3 tuvieron un $iFR > 0,89$ (negativas) (**Tabla 12**).

Tabla 12: Distribución estenosis según resultado de $iFR \leq 0,89$

% estenosis	$iFR > 0,89$	$iFR \leq 0,89$	Total
35	4	0	4
40	8	8	16
45	10	4	14
50	14	1	15
55	7	3	10
60	9	11	20
65	3	3	6
70	3	10	13
85	0	1	1
90	0	1	1
Total	58	42	100

6.6.2. Concordancia en el intervalo libre de adenosina.

En el análisis de la nueva técnica, 61 lesiones fueron clasificadas fuera de la zona gris, por tanto, en la zona libre de adenosina (iFR <0,86 y >0,93). El número de lesiones discordantes por esta técnica en el intervalo libre de adenosina respecto a la FFR se muestran en la **Tabla 13**.

Tabla 13: Análisis de sensibilidad para iFR utilizando los intervalos libres de adenosina en comparación con FFR ≤ 0,8

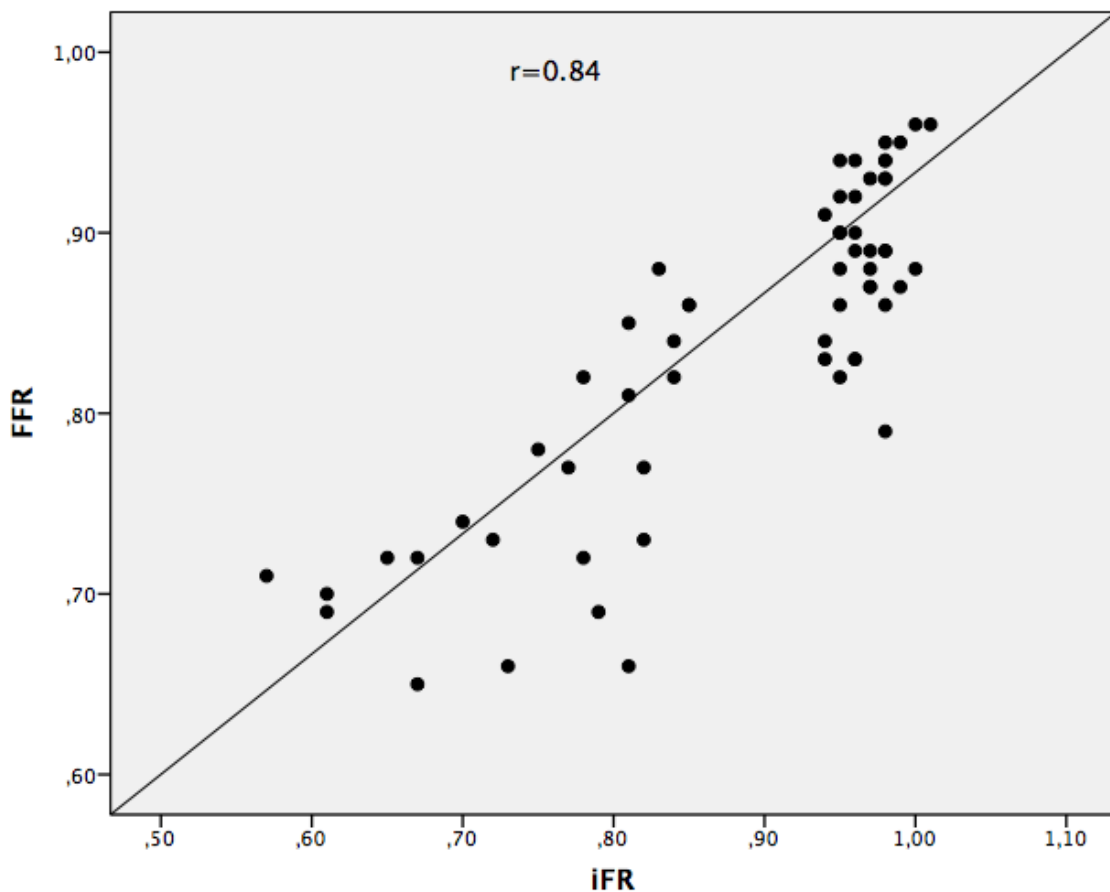
Valor	Número (n)	Concordantes (n)	Discordantes (n)	Total Discordantes %
iFR < 0,86	24	iFR+/FFR+ 16	iFR+/FFR- 8	14,8%
iFR > 0,93	37	iFR-/FFR- 36	iFR-/FFR+ 1	
	61	52	9	
<i>iFR+ (<0,86); iFR- (>0,93); FFR+ (≤0,8); FFR- (>0,8)</i>				

El 14,8% de las lesiones serían discordantes por la nueva técnica (iFR) respecto a la técnica gold standard (FFR). La tasa de revascularización incompleta con el iFR en el intervalo libre de adenosina sería de 1 lesión del total de 61 (1,64%) y la tasa de ICP inapropiada sería de 8 de 61 (13,1%).

El porcentaje de lesiones concordantes en el intervalo libre de adenosina para la iFR positiva (< 0,86) y la iFR negativa (>0,93) sería de 66,7% y 97,3% respectivamente, siendo el total de **85,2%**.

En el estudio de correlación entre ambas técnicas, el **coeficiente de correlación de Pearson** entre la iFR $< 0,86$ y $> 0,93$ (intervalo libre de adenosina, excluyente el intervalo gris de la iFR) y la FFR con el punto de corte $\leq 0,8$ fue de **$r=0,84$ ($p=0,001$)**. El índice Kappa fue de $0,67$ ($p < 0,001$). Por tanto, entre los dos métodos se encontró muy buena correlación con una buena concordancia entre las 61 lesiones que se encontraban en el intervalo de iFR libre de adenosina (**Gráfico 15**).

Gráfico 15: Correlación FFR ic vs iFR ($< 0,86$ y $> 0,93$)



Coeficiente de correlación de Pearson
 $r = 0,84$ ($p=0,001$)

Si la iFR fuera la técnica de referencia se habrían tratado en el intervalo libre de adenosina 24 lesiones, a diferencia de la FFR con la que se habrían tratado 17 lesiones (**Tabla 14**).

Tabla 14: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN intervalo libre de adenosina

	iFR < 0,86	iFR > 0,93	Total	S=94,1% E= 81,8% VPP=66,7% VPN=97,3%
FFR ≤ 0,8	16	1	17	
FFR > 0,8	8	36	44	
Total	24	37	61	
 <i>Total lesiones tratadas iFR</i> <i>Total lesiones tratadas FFR</i>				
<i>S= sensibilidad; E= especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo.</i>				

Tendríamos en el intervalo libre de adenosina para la iFR una sensibilidad del 94,1% (IC95% 73-99%), una especificidad del 81,8% (IC95% 68-90,5%), un Valor Predictivo Positivo del 66,7% (IC95% 46,7-82%), un Valor Predictivo Negativo del 97,4% (IC 86,2-99,5%) y una Exactitud diagnóstica del 85,2% (IC 95% 74,3-92%). (**Tabla 14**).

Si realizamos un análisis más detallado del grado de concordancia entre ambas técnicas diferenciando localización de la lesión y cómo influye en el grado de discordancia entre las dos técnicas el excluir los valores dentro del intervalo gris de la FFR (0,75-0,8).

a) Diferenciando entre lesiones proximales y no proximales, del total de 61 lesiones en el intervalo libre de adenosina, los porcentajes de lesiones discordantes se expresan en la **Tabla 15**.

Tabla 15: Concordancia en lesiones proximales vs no proximales

Segmento	Número (n)	Concordantes (n)	Discordantes (n)	Total Discordantes%
Proximal	20	iFR+/FFR+ iFR-/FFR- 15	iFR+/FFR- iFR-/FFR+ 5	25%
No proximal	41	iFR+/FFR+ iFR-/FFR- 37	iFR+/FFR- iFR-/FFR+ 4	9,8%
	61	52	9	
<i>iFR+ (<0,86); iFR- (>0,93); FFR+ (≤0,8); FFR- (>0,8)</i>				

El porcentaje de discordancia respecto a si la lesión estaba localizada en el segmento proximal de la arteria o no, no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,11$); es decir, esta nueva técnica no clasificó peor las lesiones proximales que las lesiones no proximales.

b) Si no tenemos en cuenta las lesiones con valor de la FFR en la llamada zona gris de la FFR (0,75-0,8, el valor de 0,75 inicialmente validado en el estudio DEFER y el valor de 0,8 validado en el estudio FAME, los valores comprendidos entre ambos puntos se conocen como intervalo gris de la FFR), 15 lesiones (**Tabla 16**), tendríamos 8 lesiones discordantes con la nueva técnica

(9,41%, 8 lesiones del total de 85 que están fuera de la zona gris de la FFR). En todos los casos sería a costa de ICP inapropiadas (lesiones que por iFR serían tratadas, pero no por FFR). El porcentaje de lesiones concordantes aumentaría al 90,6%.

Tabla 16. Número total de estenosis en las diferentes categorías de iFR y FFR

	iFR positiva	iFR gris	iFR negativa	
FFR negativa	8	25	36	$\leq 0,8$
FFR gris	3	11	1	
FFR positiva	13	3	0	$< 0,75$

$\leftarrow \leq 0,85$
 $\geq 0,94 \rightarrow$

- Lesiones discordantes
- Lesiones discordantes FFR gris
- Lesiones iFR zona gris
- Lesiones concordantes

6.6.3. Concordancia con la estrategia híbrida.

Si incluimos las lesiones con valores dentro del intervalo gris de la iFR, con una concordancia del 100% con la FFR, el porcentaje de lesiones

discordantes por la estrategia híbrida sería del 9% (el porcentaje de lesiones discordantes en el intervalo libre de adenosina). (Tabla 17).

Tabla 17: Análisis de sensibilidad para iFR en la estrategia híbrida en comparación con FFR $\leq 0,8$

Valor	Número (n)	Concordantes (n)	Discordantes (n)	Total Discordantes %
iFR positiva	38	iFR+/FFR+ 30	iFR+/FFR- 8	9%
iFR negativa	62	iFR-/FFR- 61	iFR-/FFR+ 1	
	100	91	9	
<i>iFR+ (iFR<0,86+FFR\leq0,8 Intervalo Gris));</i> <i>iFR- (iFR>0,93+FFR>0,8 Intervalo Gris);</i> <i>FFR+ (\leq0,8), FFR- (>0,8)</i>				

El porcentaje de lesiones concordantes positivas sería la suma de las lesiones concordantes positivas en el intervalo libre de adenosina (el número de lesiones concordantes positivas en el intervalo libre de adenosina (el número de lesiones con $iFR < 0,86$ y $FFR \leq 0,8$, que fueron 16) y el número de lesiones con $FFR \leq 0,8$ dentro del intervalo gris de la iFR (0,86-0,93) (un total de 14), lo que nos da una suma total de 30 lesiones positivas por ambas técnicas. El porcentaje de lesiones concordantes negativas sería la suma de las lesiones concordantes negativas en el intervalo libre de adenosina ($iFR > 0,93$ y $FFR > 0,8$, 36 lesiones) y el número de lesiones con $FFR > 0,8$ en el intervalo gris de la iFR (25 lesiones), por lo que el número total de lesiones concordantes negativas sería de 61.

El porcentaje de revascularización incompleta con la estrategia híbrida sería de 1 lesión del total de 100 (1%) y la tasa de revascularización inapropiada sería de 8 lesiones del total de 100 (8%).

Como ya se explicó, el número de lesiones concordantes sería la suma de las lesiones concordantes en el intervalo libre adenosina y el número lesiones dentro del intervalo gris. El porcentaje total de lesiones concordantes por la nueva técnica utilizando la estrategia híbrida sería de un 91% (**Gráfico 16**).

Gráfico 16: Porcentaje de concordancia usando la estrategia híbrida

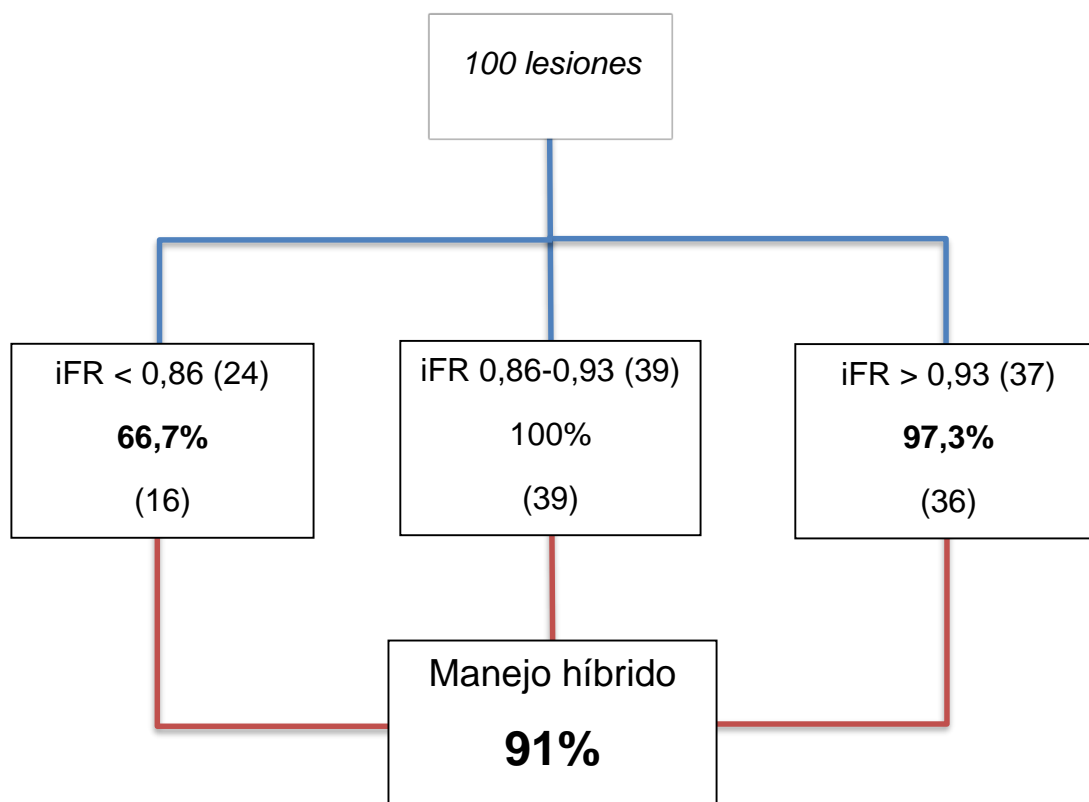


Gráfico 16: El porcentaje de lesiones concordantes en el intervalo libre de adenosina para la iFR positiva (< 0,86) y la iFR negativa (>0,93) sería de 66,7% y 97,3% respectivamente, siendo el total de 85,2%. Este valor se incrementa a 91% después de incluir el intervalo gris (lesiones concordantes 16+39+36=91, del total de 100) donde se ha utilizado la clasificación estándar de la FFR (manejo híbrido).

Utilizando la estrategia híbrida se habrían tratado un total de 38 lesiones (38%) frente a las 31 (31%) tratadas con la FFR. El **índice Kappa** fue de **0,8** (IC95% 0,68-0,93) (p <0,001); por tanto, una buena concordancia.

Con la estrategia híbrida, añadiendo las lesiones que se incluyeron en la zona gris de la iFR que siempre eran concordantes entre las dos técnicas, tendríamos una sensibilidad de 96,8% (IC95% 83,8-99,4%), una especificidad de 88,4% (IC95% 78,8-94%), un Valor Predictivo Positivo de 78,9% (IC95% 66,7-88,9%), un Valor Predictivo Negativo de 98,4% (IC95% 91,4-99,7%) y una Exactitud Diagnóstica del 91% (IC95% 83,8-95,2%) (**Tabla 18**).

Tabla 18: Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del manejo híbrido

	iFR positivo	iFR negativo	S 96,8% E 88,4% VPP 78,9% VPN 98,4%
FFR positivo	ILA=16 IG=14 VP=30	1 FN=1	
FFR negativo	8 FP=8	ILA=36 IG=25 VN=61	
<i>ILA=intervalo libre de adenosina (iFR positivo=iFR<0,86 e iFR negativo=iFR>0,93); IG=intervalo gris iFR (0,86-0,93), VP=verdaderos positivos; FP= falsos positivos; FN= falsos negativos; VN= verdaderos negativos; S= sensibilidad; E= especificidad; VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo.</i>			

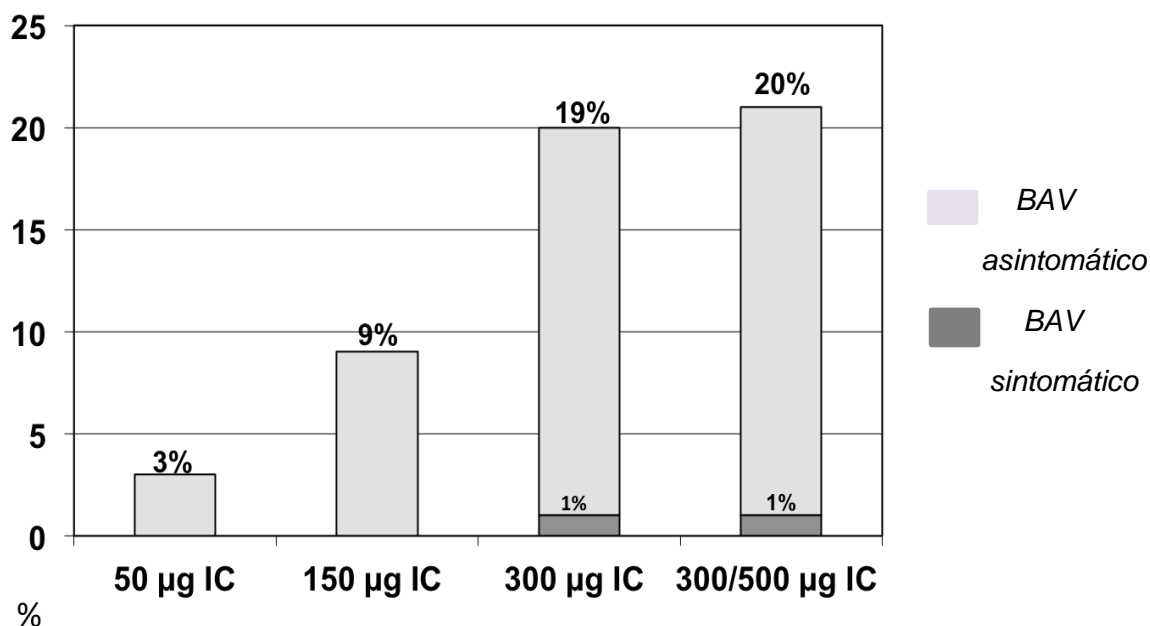
Por tanto, con la FFR se tratarían 31 lesiones (31%), con el punto de corte de la $iFR \leq 0,89$ se tratarían 42 lesiones (42%) y con el manejo híbrido se tratarían 38 lesiones (38%).

6.7. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA TÉCNICA

Aparecieron complicaciones en 21 (21%) de las lesiones estudiadas (18 pacientes), en todos los casos asociadas al uso de adenosina intracoronaria por bloqueo auriculoventricular. El 20% fueron por bloqueo auriculoventricular asintomático que revirtió de forma espontánea a los pocos segundos. Sólo un caso (1%) tuvo un bloqueo auriculoventricular sintomático resuelto con maniobras de Valsalva, sin necesidad de atropina.

La aparición de bloqueo auriculoventricular se asoció con las dosis incrementales de adenosina. Sucedió en el 3% de las lesiones con la dosis de adenosina intracoronaria de 50 µg, en el 9% con la dosis de 150 µg y en el 20% con la dosis de 300 µg (19% asintomáticos). El caso de bloqueo sintomático ocurrió con la dosis de 300 µg. De las 18 lesiones estudiadas con la dosis de 500 µg, sólo 1 presentó bloqueo auriculoventricular (**Gráfico 17**).

Gráfico 17: Bloqueo AV por dosis de adenosina intracoronaria



En los casos de BAV, la medición de la FFR se realizó a partir del quinto latido una vez reinstaurado el ritmo de base del paciente, como se describió en el protocolo y podemos observar en la siguiente imagen.

Medición de la FFR tras BAV

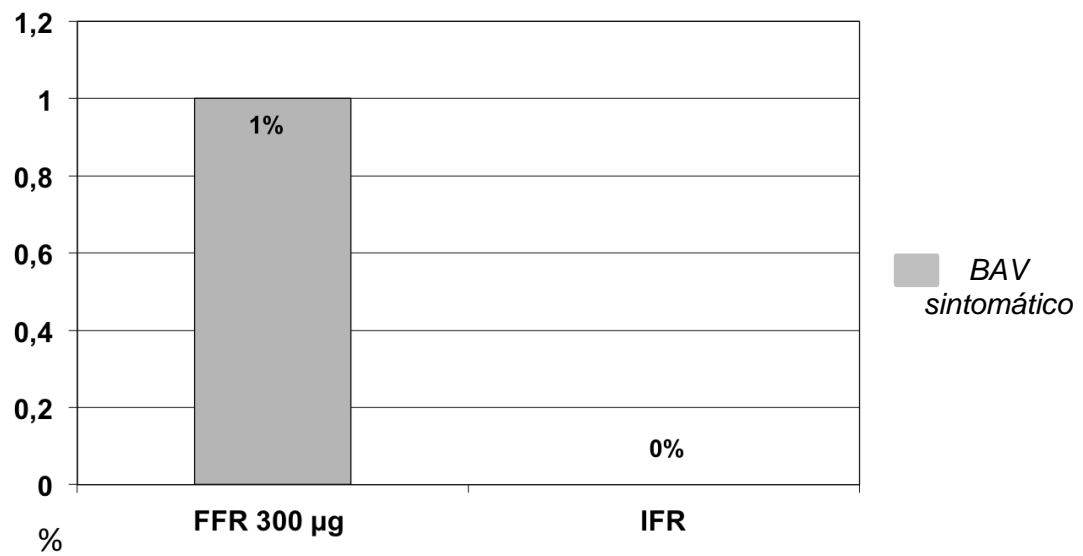


En cuanto a la distribución de los bloqueos en función de la coronaria estudiada, en el 61,9% (13) ocurrieron cuando la lesión estudiada se encontraba en la coronaria izquierda y el 38,1% (8) en el estudio de la coronaria derecha.

No se registraron eventos adversos graves (fibrilación ventricular, broncoespasmo, disección por el paso de guía...).

Los bolos intracoronarios fueron bien tolerados, con pocos eventos adversos sistémicos (sólo 1 paciente presentó BAV sintomático), sin presentar ningún evento adverso secundario a la valoración de la iFR (**Gráfico 18**).

Gráfico 18: Eventos adversos sistémicos



6.8. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

Previo al estudio con la FFR, de los 81 pacientes, 50 (61,7%) tenían enfermedad multivaso. El 38,3% de los pacientes tenían enfermedad de un vaso, 37% enfermedad de dos vasos y 24,7% de tres vasos. Tras el estudio con la FFR, se redujo el número de pacientes con enfermedad multivaso a 21 (25,9%), siendo tan sólo 4 (4,9%) los que presentaban enfermedad significativa de tres vasos (Gráfico 19 A-B).

Gráfico 19A: Número de vasos enfermos por angiografía

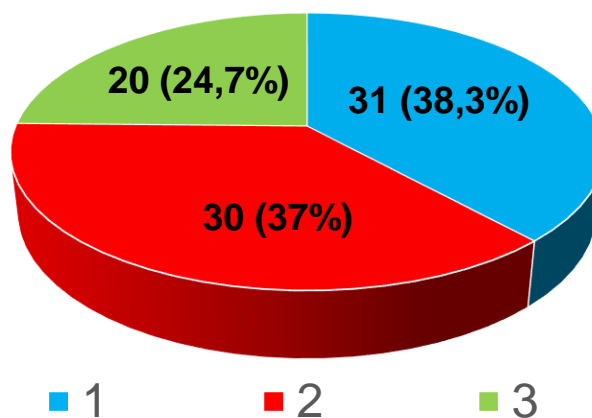
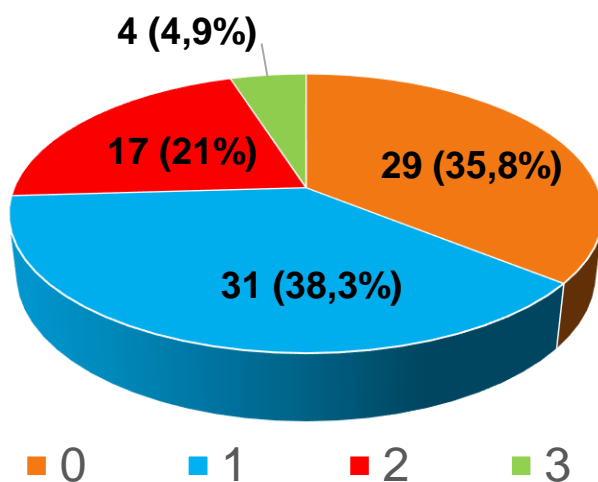


Gráfico 19B: Número de vasos enfermos tras FFR



Del total de 81, 45 pacientes fueron finalmente revascularizados percutáneamente durante el mismo procedimiento. Dos pacientes fueron presentados en sesión médico quirúrgica, siendo uno de ellos intervenido de bypass aorto-coronario y el otro rechazado para cirugía, por lo que finalmente se trató también de forma percutánea (46 pacientes en total revascularizados percutáneamente, 56,8%).

En el 40,7% de los pacientes (n=33) se realizó angioplastia de lesiones distintas a la estudiada por la FFR.

En cuanto al tipo de tratamiento percutáneo realizado en las lesiones positivas por la FFR (30 fueron finalmente abordadas percutáneamente), en 13 se implantó stent directo, en 16 lesiones se realizó dilatación con balón previa a implante al stent (ACTP + stent). En 1 lesión catalogada como tipo C se realizó aterectomía rotacional + dilatación con balón+ implante de stent. La mayoría se trataron con stent farmacoactivo, el 66,7% (26 lesiones). El número medio de stents para tratar estas lesiones fue de $1,32 \pm 0,6$, con un diámetro medio de $2,82 \pm 0,37$ mm y una longitud total media de $28,52 \pm 14,26$ mm.

Ocurrió una única complicación asociada al intervencionismo percutáneo, que fue la pérdida de una rama lateral en un paciente en el que se trató una lesión que implicaba una bifurcación; como se trataba de una rama <2 mm y el paciente estaba asintomático, se dejó para evolución clínica, sin que el paciente tuviera elevación de marcadores de daño miocárdico en rango de IAM postACTP. El éxito del procedimiento fue del 100% de los casos.

No existieron complicaciones postangioplastia durante el ingreso. Ningún caso de mortalidad de causa cardiovascular ni por todas las causas.

6.9. SEGUIMIENTO A 30 DÍAS Y 12 MESES

6.9.1. Seguimiento a 30 días

En dos pacientes se registró complicación a los 30 días.

Uno de ellos ingresó por un SCASEST que requirió nueva coronariografía no urgente y tratamiento percutáneo de una lesión distinta a la estudiada por la FFR (la lesión que se había estudiado en este paciente por la FFR había sido negativa).

El otro paciente fue derivado desde la Unidad de Rehabilitación Cardíaca (paciente con SCACEST previo) por ergometría positiva y se realizó coronariografía programada sin que mostrara progresión de enfermedad coronaria ni complicación asociada al intervencionismo percutáneo previo (en el caso de este paciente durante el procedimiento previo se había tratado la lesión estudiada por la FFR).

No se registró ninguna muerte a los 30 días.

6.9.2. Seguimiento a 12 meses.

En el seguimiento al año dos pacientes fallecieron, con una mortalidad por todas las causas del 2,47%. Ninguna muerte de causa cardiovascular (un paciente falleció de una neumonía grave y el otro de una neoplasia). Dos pacientes presentaron AVC (en los dos casos fue AVC isquémico).

En 13 pacientes (16%) se realizó nueva coronariografía. En un caso se requirió coronariografía urgente (SCACEST). En 5 pacientes (6,17%) la indicación para realizar la coronariografía fue por SCASEST, 1 paciente (1,2%)

por SCACEST y en los otros 7 pacientes la indicación fue por dolor torácico con prueba de detección de isquemia positiva.

De estos pacientes en los que se realizó coronariografía, 4 no presentaron cambios respecto a estudio previo y 9 requirieron intervencionismo percutáneo (11,1% del total).

De los pacientes a los que se realizó ICP, a 6 se le realizó revascularización del vaso estudiado por la FFR (TLR) en el procedimiento anterior (que había resultado negativa) (7,4% del total de pacientes, 6% del total de lesiones estudiadas).

De los pacientes que requirieron ICP de la lesión previamente estudiada, 4 se realizaron la coronariografía por síndrome coronario agudo (SCASEST), en los 2 pacientes restantes la coronariografía se realizó tras aparición de angina de esfuerzo.

A 4 pacientes se les trató alguna lesión distinta a la estudiada por la FFR (un paciente requirió tratamiento de la lesión estudiada por la FFR más otra lesión distinta). De estos pacientes con tratamiento de una lesión distinta a la estudiada, a 2 se les realizó la coronariografía por SCA (1 SCASEST y 1 SCACEST).

En el seguimiento al año no hubieron reestenosis ni trombosis de stents de las lesiones tratadas.

En total el número de pacientes con eventos (definidos por el combinado de muerte por cualquier causa, infarto no fatal relacionado con el vaso estudiado

y revascularización no planeada) en el seguimiento a 12 meses fue de 6 (7,4%)
(Tabla 19).

**Tabla 19: Complicaciones seguimiento 12 meses
N=81 pacientes**

Mortalidad	2 (2,47%)
Mortalidad CV	0 (0%)
Ingreso SCA	6 (7,4%)
IAM	1 (1,2%)
ICP TLR	6 (7,4%)
ICP otro vaso	4 (4,9%)
ICP total	9 (11,1%)
Pacientes con eventos	6 (7,4%)

7. DISCUSIÓN

7.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Si comparamos la población de nuestro trabajo con la población de los trabajos que estudian la guía de presión, observamos que son poblaciones con una distribución similar de factores de riesgo cardiovascular y de variables demográficas. Una característica a destacar de nuestra población, es el alto porcentaje de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica previa, con un porcentaje de ICP previa del 48,1% y una mayoría de pacientes con enfermedad multivaso por medición angiográfica (61,7%).

Teniendo en cuenta que ya hemos comentado anteriormente los beneficios de guiar la revascularización en base a la detección de isquemia, precisamente es en estos pacientes con una enfermedad coronaria más compleja (mayor extensión de enfermedad, stents previos...), en los que la guía de presión nos es aún de mayor ayuda¹³⁴⁻¹³⁶; sobre todo, porque una gran proporción de nuestra cohorte de pacientes llegaron a la coronariografía sin que se le hubiera realizado una prueba de detección de isquemia previa (54,3%); hecho que, como comentamos en la introducción, se da con frecuencia.

Además, en nuestra cohorte hay una mayoría de pacientes (48,1%) a los que se realiza coronariografía por SCASEST (34,6% con movilización de Troponina), respecto al 35% de SCASEST que supone esta población en el estudio FAME⁸².

A diferencia de la población incluida dentro del estudio ADVISE¹¹⁹, en nuestro trabajo no fue un criterio de exclusión la elevación de Troponina. En el estudio ADVISE la mayoría de los pacientes presentaban angina estable y sólo

un 3,8% presentaban angina inestable. Igualmente, en el primer trabajo publicado por este grupo en el que se propone la estrategia híbrida excluyen a pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico. Ya en el estudio ADVISE II¹²⁴ sí incluyeron a estos pacientes; aun así, también la mayoría de pacientes son pacientes con angina estable (53,5% angina estable vs 30,9% SCASEST), con un porcentaje de pacientes con ICP previa similar al de nuestra cohorte (49,1%).

Hay numerosos trabajos que avalan la seguridad del uso de la guía de presión en el seno de un síndrome coronario agudo en la valoración de lesiones no inestables (no culpables)¹³⁷⁻¹⁴¹. Como ya se ha explicado, la hiperemia máxima es un requisito indispensable para realizar una correcta medición con la FFR y se ha propuesto que la hiperemia puede ser subóptima en pacientes con infarto de miocardio reciente debido a lesión microvascular¹⁴²⁻¹⁴⁵. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que la FFR puede guiar de manera segura la revascularización en lesiones no culpables en pacientes con angina inestable y con SCASEST. Los resultados del ensayo FAME⁸² demostraron que el beneficio de realizar ICP guiado por la FFR fue similar en pacientes con angina inestable y SCASEST respecto a los pacientes con angina estable.

Incluso hay grupos que han intentado estudiar el papel de la guía de presión en el estudio de las lesiones culpables en pacientes con SCASEST. En el estudio FAMOUS-NSTEMI¹⁴⁶, publicado en 2015, se estudiaron 350 pacientes con el diagnóstico de SCASEST. Randomizaron los pacientes en dos grupos; un primer grupo donde la revascularización fue guiada por guía de presión (FFR) tanto en vaso culpable como no culpable (n=176) y un segundo grupo donde la revascularización fue guiada por angiografía (n=174). En el brazo guiado por la

FFR el 22,7% de los pacientes no se realizaron ICP respecto al 13,2% de los pacientes del brazo guiado por angiografía ($p=0,02$) En el seguimiento clínico a un año, no hubieron diferencias significativas en el end point combinado de muerte, infarto de miocardio o ingreso por insuficiencia cardíaca. Aunque, finalmente, los autores concluyen que son necesarios más ensayos para aclarar el uso de la FFR en el vaso culpable en el seno de un SCASEST.

7.2. ESTUDIO MEDIANTE GUÍA DE PRESIÓN FFR

Los resultados obtenidos mediante la FFR con adenosina intracoronaria con bolos crecientes siguiendo el protocolo validado por Cubero et al¹¹³. reafirman sus conclusiones en cuanto a la seguridad de la utilización de dosis altas de adenosina intracoronaria, con una baja tasa de efectos secundarios y una buena tolerancia por parte de los pacientes.

Así mismo, hemos obtenido resultados concordantes en relación a la escasa utilidad de usar dosis más altas de adenosina intracoronaria para el estudio mediante guía de presión, ya que su uso no se asocia a un descenso significativo del valor de la FFR (FFR 300 μg $0,82\pm 0,05$ vs FFR 500 μg $0,82\pm 0,05$, $p=0,12$). Hay que tener en cuenta que la dosis de 500 μg sólo fue utilizada en 18 lesiones, según lo establecido en el protocolo.

No hemos documentado ninguna complicación secundaria a la instrumentación con la guía por el interior de la coronaria (complicación mecánica como tal), las únicas complicaciones registradas han sido derivadas del uso de adenosina.

Pijls et al¹⁴⁷. informaron que en 600 casos observaron 2 complicaciones ocasionadas por la manipulación de la guía de presión. En un estudio

retrospectivo de López–Palop et al.⁷⁰, estudiaron 253 lesiones coronarias en 190 pacientes sin que se observaran complicaciones mayores debidas al uso de la guía. Solo en un paciente se produjo una complicación menor atribuible al uso de la guía de presión: una disección que fue tratada sin consecuencias. Podemos concluir que el uso de la guía de presión intracoronaria es muy segura.

De las 100 lesiones estudiadas, en 31 (31%) obtuvimos una $FFR \leq 0,8$, por tanto, con indicación de revascularización siguiendo el punto de corte establecido por el estudio FAME. Aunque en nuestro estudio se documentó una diferencia significativa en el valor medio del porcentaje de estenosis, que fue significativamente mayor en aquellas estenosis con la $FFR \leq 0,80$, también pudimos comprobar que nuestro estudio coincide con otros autores que han demostrado que la angiografía tiene un valor muy limitado en la caracterización funcional de las estenosis intermedias¹⁵. Destacar que del total de lesiones con estenosis angiográficamente significativa $\geq 50\%$ (un total de 66) más de la mitad (36) tuvieron un valor de la $FFR > 0,8$. El 69% del total de lesiones fueron lesiones que no inducían isquemia.

Tras el estudio con guía de presión, el número de pacientes con enfermedad multivaso se redujo al 25,9%, hecho ya demostrado en trabajos como el FAME 1⁸² y FAME 2⁸⁸ (en este trabajo, por valoración angiográfica enfermedad multivaso 61,7%, tras el estudio con la FFR 25,9%).

El porcentaje de eventos en el seguimiento es similar a los eventos descritos en otras series⁸². Un 7,4% de los pacientes requirieron revascularización de la lesión estudiada por la FFR en el año de seguimiento (6% de las lesiones estudiadas), de ellos el 4,9% por SCASEST y ningún SCACEST.

Tenemos que tener en consideración que los trabajos que validan la vía intracoronaria para la administración de adenosina en el estudio mediante guía de presión son escasos y que aún hay muchas preguntas que responder al respecto, como por ejemplo cuál es la dosis óptima de adenosina intracoronaria que es segura y produce la máxima hiperemia coronaria. Existen discrepancias en la hiperemia obtenida por la vía intravenosa y la vía intracoronaria que no han sido estudiadas todavía¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. No sólo la cantidad del fármaco administrado parece influir en dicha discrepancia, hay otros factores de la fisiología coronaria que pueden tener una influencia decisiva como diferencias en la extensión de la hiperemia miocárdica obtenida con ambos métodos, siendo una hiperemia más selectiva con adenosina intracoronaria mientras la hiperemia es más global con la adenosina intravenosa.

7.3. ESTUDIO MEDIANTE IFR

La medición de la iFR se realizó sin complicaciones, de una forma sencilla y rápida. Encontramos una buena reproducibilidad de la técnica, sin que hubieran diferencias significativas en las tres mediciones realizadas a cada lesión.

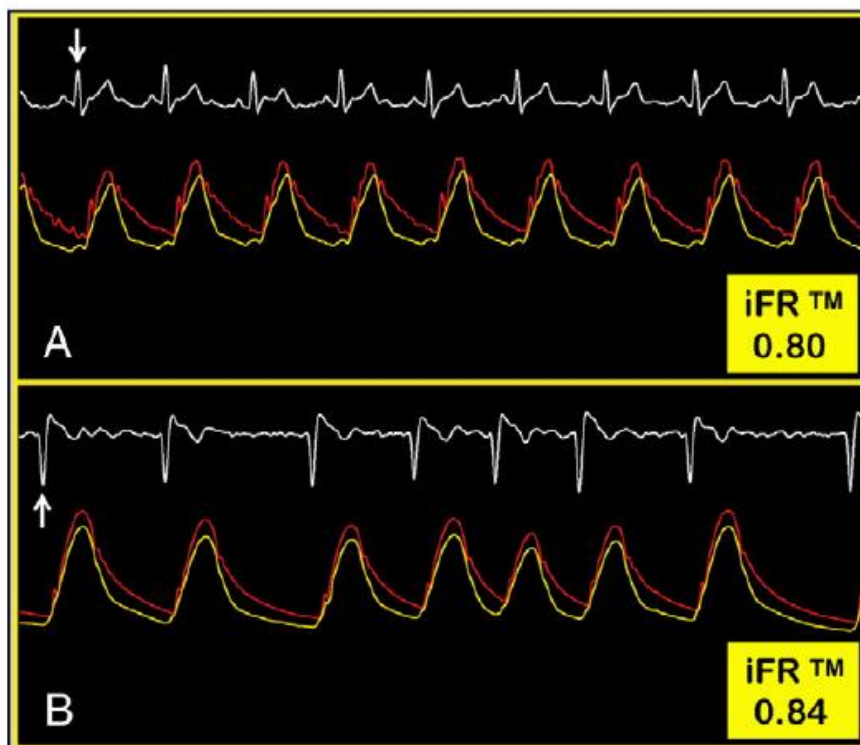
Hay que destacar que durante el reclutamiento de pacientes de este trabajo la compañía Volcano Corporation realizó una actualización de la guía y el software para la medición de la iFR. Nosotros utilizamos la misma guía PrestigePlus® en todos los pacientes.

Una de las posibles limitaciones a la hora de realizar la medición de la iFR, al tener que detectar la diástole mediante el electrocardiograma de superficie, podría encontrarse en pacientes con taquiarritmias o con extrasistolia frecuente. El algoritmo utilizado para el cálculo de iFR se basa tanto en el ECG

como en la curva de presión para la correcta identificación de la ventana diastólica de la iFR. Por lo tanto, a diferencia de la FFR que utiliza valores medios de presión del ciclo completo, un cálculo preciso de la iFR depende de la adecuada identificación del complejo QRS dentro del trazo electrocardiográfico¹⁵¹⁻¹⁵³.

En nuestro trabajo es difícil establecer ninguna conclusión al respecto, ya que sólo dos pacientes estaban en fibrilación auricular al realizar la guía de presión, y los dos con FC <100 lpm (estable). En estos dos pacientes las mediciones de la iFR son igualmente concordantes entre sí, similar al resto de los pacientes.

Gráfico 20: Medición de la iFR en RS y en FA



En el estudio ADVISE¹¹⁹, los autores refieren que la iFR fue independiente de la frecuencia cardíaca y se mantuvo estable en pacientes con extrasístoles.

En el estudio *ADVISE-in practice*¹⁵⁴ los autores afirman que la iFR se puede calcular a partir del trazo electrocardiográfico con frecuencias cardíacas entre 30-140 lpm.

Por otro lado, los pacientes con taquiarritmias no se han excluido de los trabajos que estudian este nuevo índice, por lo que parece poco probable que esta circunstancia sea relevante o que suponga una limitación importante en su medición. No obstante, habrá que ver lo que dicen los futuros trabajos al respecto.

7.4. VALIDACIÓN DE LA IFR: CONTROVERSIA

Tras el inicio de este trabajo han sido varios los estudios publicados a favor y en contra de la validación de este nuevo índice¹⁵⁵. La introducción de la iFR ha generado un importante escepticismo ya que, hasta el momento, la hiperemia se había considerado una condición indispensable para valorar la significación de la estenosis. ¿Podemos asumir que realmente hay una hiperemia natural, con una resistencia mínima y estable, en el intervalo libre de ondas? o lo que es lo mismo, ¿podemos asumir que ese nuevo índice es válido para el estudio de la significación funcional de las lesiones coronarias?

En el estudio inicial *ADVISE*¹¹⁹, como ya expusimos en la introducción, donde estudiaron 39 estenosis, refieren que la hiperemia en el intervalo libre de ondas presenta una magnitud y variabilidad similar a la alcanzada durante todo el ciclo cardíaco durante la vasodilatación farmacológica.

Pils et al¹⁵⁶, en una réplica al estudio *ADVISE*, presentó un registro con 1129 pacientes donde refiere que la resistencia en reposo en diástole no es

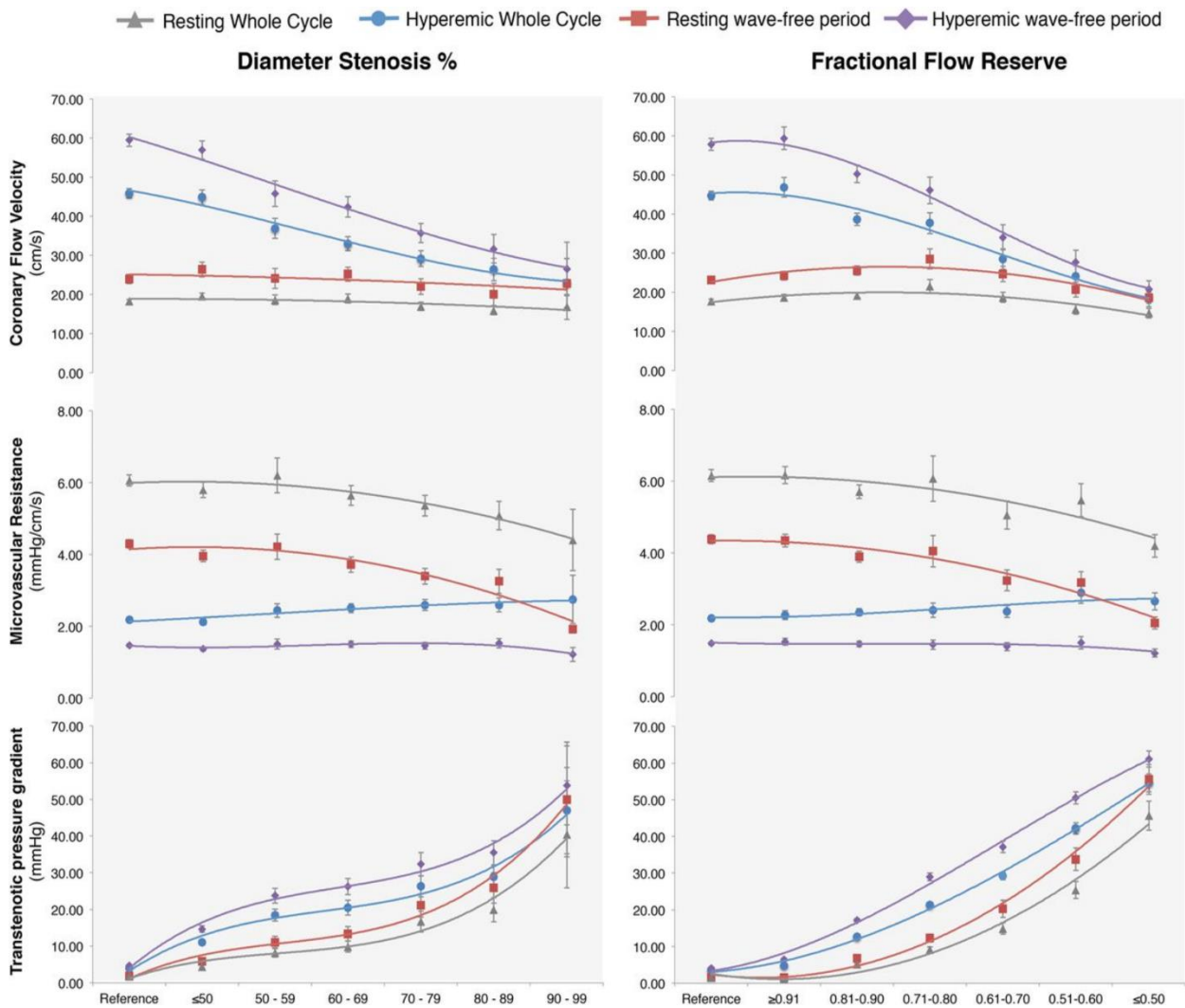
equivalente a la resistencia obtenido durante máxima hiperemia siendo esta primera 2,5 veces superior. Por lo que concluye que el principio en que se basa el iFR no es correcto y que la iFR da una estimación errónea de la FFR.

En un trabajo posterior, Johnson et al.¹⁵⁷ estudian 120 pacientes concluyendo resultados en la misma línea, que la resistencia en reposo durante la diástole es significativamente mayor que la resistencia durante el ciclo cardíaco con estímulo hiperémico.

En 2014 se publica el JUSTIFY-CFR¹⁵⁸ en el que estudiaron 216 estenosis coronarias y realizaron un estudio de correlación entre la FFR, la iFR y la velocidad de la reserva de flujo coronario (CFVR), de nuevo un índice árbitro, con un diseño similar al estudio CLARIFY¹²², comentado en la introducción. En este trabajo concluyen que cuando se compara con la FFR, la iFR muestra una correlación más fuerte y un mejor acuerdo con CFVR. Según los autores, estos resultados proporcionan evidencia fisiológica de que la iFR podría ser utilizado potencialmente como un índice de la severidad funcional de las lesiones coronarias, independientemente del grado de correlación con la FFR.

En 2016 se publica el estudio multicéntrico IDEAL¹⁵⁹. Estudian 301 pacientes realizando mediciones del gradiente transestenótico y de la resistencia microvascular. La resistencia microvascular se estratifica de acuerdo con el grado de severidad de la estenosis. En los vasos no obstruidos, la resistencia microvascular fue aproximadamente dos veces mayor durante el período libre de ondas en reposo, en comparación con todo el ciclo cardíaco durante la hiperemia. A medida que aumenta la severidad de la estenosis, la resistencia microvascular del ciclo completo hiperémico permanece similar, mientras que en el intervalo libre de ondas la resistencia microvascular disminuye.

Podemos observarlo en la siguiente figura.



Los autores exponen que la resistencia microvascular durante el ciclo cardíaco completo hiperémico y el intervalo libre de ondas en reposo se iguala cuando el porcentaje de estenosis es aproximadamente del 80%. Después, la resistencia es incluso menor en el intervalo libre de ondas. Como tal, la suposición de que durante el período libre de onda existe una fase de "hiperemia natural" es incorrecta. Los autores concluyen que, con el aumento progresivo de la severidad de la estenosis, el gradiente transtenótico se eleva mientras que el flujo coronario en reposo se mantiene por reducción compensatoria de las

resistencias microvasculares. Esto sugiere que los índices de presión en reposo, como la iFR, pueden usarse para detectar la importancia hemodinámica de las estenosis coronarias.

Es indispensable el tener claro que las bases fisiológicas de la iFR son ciertas antes de intentar buscar una correlación con la FFR. Tras los trabajos publicados, podemos asumir que la iFR es un índice válido para estudiar la significación funcional de las estenosis coronarias.

7.5. CORRELACIÓN ENTRE FFR E IFR: ESTRATEGIA BINARIA

Desde que se publicó el primer estudio clínico que introdujo la iFR (ADVISE), se ha buscado un valor de la iFR que permitiera dicotomizar la toma de decisiones de una forma similar a la que se realiza con la FFR con el valor de 0,8.

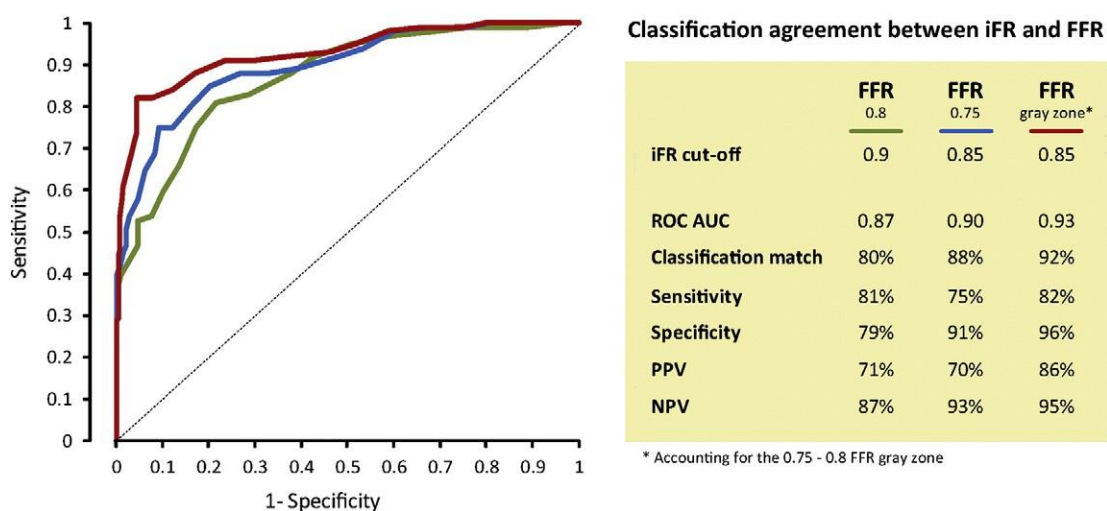
En el estudio ADVISE¹¹⁹ se comparó la iFR con la FFR obteniendo una alta correlación ($r = 0,9$ $p < 0,001$) con una alta sensibilidad 85%, especificidad 91 %, valor predictivo positivo 91 % y negativo 85%. El punto de corte para iFR se estableció en 0,83 con un área bajo la curva del 93%. Sin embargo, la alta correlación se dio en valores extremos siendo menor en valores de FFR entre 0,6 y 0,9 de alta relevancia clínica, por lo que este trabajo ha recibido numerosas críticas.

Berry et al en el estudio VERIFY¹²¹ concluye que la iFR se correlaciona débilmente con FFR siendo no independiente de hiperemia y que, por tanto, no debe recomendarse para tomar decisiones clínicas.

Trabajos posteriores del grupo ADVISE han ido variando el punto corte de la iFR, manteniendo una buena correlación con la FFR. En el ADVISE

*Registry*¹⁶⁰, diseñado para evaluar la correlación iFR-FFR en lesiones coronarias intermedias, se estudiaron 339 estenosis estimándose como mejor punto de corte de la iFR el valor de 0,89 (área bajo la curva 86%).

En el *ADVISE-in practice*¹⁵⁴, trabajo que evalúa la correlación FFR-iFR con medición en tiempo real de la iFR (en los trabajos anteriores el valor de iFR se obtenía postprocedimiento) en el que se estudiaron 392 estenosis intermedias y se utilizó para la inducción de hiperemia adenosina por vía central en el 39 % de los casos y adenosina intracoronaria con una dosis media de 60 mcg en el resto (61%). En este trabajo establecen distintos puntos de corte de la iFR en función de los diferentes puntos de corte de la FFR en relación a su intervalo gris de 0,75-0,8 (recordemos que en el estudio DEFER se estableció el valor de $FFR < 0,75$, está demostrado que un FFR inferior a 0,75 indica isquemia inducible mientras que un FFR superior a 0,80 excluye la isquemia en un 90%, los valores intermedios 0,75-0,8 sería el intervalo gris).



Como podemos ver en la figura superior, se obtuvo para un valor de FFR de 0,8 un punto de corte de iFR de 0,9 (área bajo la curva de 0,87, porcentaje de

acuerdo del 80%), para el valor de FFR de 0,75 un punto de corte de iFR de 0,85 con área bajo la curva de 0,9 y porcentaje de acuerdo del 88%; estos datos mejoraban al contabilizar la zona gris de la FFR 0,75-0,8 (área bajo la curva de 0,93 y porcentaje de acuerdo del 92%).

En el estudio RESOLVE¹⁶¹, publicado en 2014, realizan un análisis de la iFR, la Pd/Pa en reposo (índice para estudio de estenosis coronarias de reciente aparición definido como la relación entre la presión distal y la presión aórtica en reposo, sin hiperemia) y la FFR en 1593 lesiones. Los resultados obtenidos indican una fiabilidad diagnóstica del iFR para predecir FFR <0,80 del 80% que es inferior al 90% del estudio ADVISE, estableciendo como mejor punto de corte de la iFR el valor de 0,9 (área bajo la curva de 0.81, con un porcentaje de acuerdo del 81,5%).

En el estudio ADVISE II¹²⁴ publicado en 2015 y que utiliza la adenosina intravenosa para el estudio con la FFR, se estableció como mejor punto de corte de la iFR el valor de 0,89 con un área bajo la curva del 0.9 y un porcentaje de acuerdo del 82,5%, obteniendo una sensibilidad 73,0%, especificidad 87,8, valor predictivo positivo 77,0% y valor predictivo negativo 85,3%.

En el año 2016 se publica el estudio VERIFY 2¹⁶² (de los autores del VERIFY). Estudio prospectivo en el que se estudiaron 257 estenosis obteniendo mediciones de iFR, FFR (con adenosina intravenosa) y Pd/Pa. Realizan un estudio de correlación iFR y FFR usando el punto de corte de iFR establecido en el estudio RESOLVE de 0,9. Obtienen un grado de correlación entre iFR y FFR de 0,73 ($p=0,001$). Aunque no especifican el índice Kappa en su trabajo, realizando los cálculos con sus datos, obtendrían un índice Kappa de 0.57 (IC95% 0,47-0,67 $p<0,001$). Por tanto, una buena correlación con una

concordancia moderada. Los autores resaltan el porcentaje de lesiones discordantes entre las dos técnicas (21%), concluyendo que usando el punto de corte de iFR de 0,9, 1 de cada 5 lesiones estarían mal clasificadas utilizando como técnica de referencia el punto de corte de 0,8 de FFR y que, por tanto, este índice no puede ser recomendado para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

En nuestro trabajo, hemos identificado como mejor punto de corte de iFR el valor de 0,89 para un valor de FFR de 0,8 (área bajo la curva 0,84), lo que se asemeja bastante a los trabajos publicados al respecto. Sin embargo, aunque este punto de corte presenta una adecuada correlación ($r=0,74$ $p=0,001$), encontramos una concordancia moderada (índice Kappa 0,43 $p=0,01$) y un porcentaje de acuerdo del 73%, que se aleja del grado de correlación objetivado en los trabajos de los autores del grupo ADVISE, acercándose más a los datos obtenidos en el estudio VERIFY 2.

7.6. CORRELACIÓN ENTRE FFR E IFR: ESTRATEGIA HÍBRIDA

En un intento por mejorar el grado de correlación entre las dos técnicas, FFR e iFR, reduciendo la necesidad de administración de adenosina, el grupo de autores de ADVISE propone una estrategia de manejo híbrida¹²³.

En la estrategia híbrida los autores proponen dos puntos de corte de iFR, estableciendo un intervalo cuyos valores son 0,86 y 0,93; de manera que, por encima de un valor de iFR de 0,93 excluyen las estenosis $FFR \leq 0,8$ con un valor predictivo negativo del 92% y por debajo de 0,86, identifican las estenosis FFR significativas con un alto valor predictivo positivo (91%). En las lesiones cuyo valor de iFR se encuentra dentro del intervalo, utilizaron la FFR con adenosina

intravenosa con el punto de corte establecido de 0,8. Con este manejo híbrido consiguen un valor de concordancia entre iFR y FFR del 95%, reduciendo la necesidad de uso de adenosina en un 57% de los pacientes (el 57% de los pacientes obtuvieron unos valores de iFR $<0,86$ y $> 0,93$).

En el estudio *ADVISE-in practice*¹⁵⁴ utilizando esta estrategia híbrida consiguen resultados similares, con un porcentaje de acuerdo del 94% y una reducción en la necesidad del uso de adenosina del 61%

Posteriormente, en 2015, publicaron el estudio *ADVISE II*¹²⁴, estudio multicéntrico en el que se estudiaron 690 lesiones coronarias intermedias utilizando la estrategia híbrida propuesta en el trabajo anterior. Consiguen un porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas con los valores de iFR $>0,93$ e iFR $<0,86$ del 91,6%. Este porcentaje mejora al 94,2% al incluir el intervalo gris comprendido entre 0,86-0,93, donde al aplicar siempre la FFR tienen un grado de concordancia del 100%. Con el manejo híbrido consiguen una sensibilidad del 90,7%, especificidad 96,2%, un Valor Predictivo Positivo del 93% y un Valor predictivo Negativo del 94,9%. Obtienen una reducción de la necesidad del uso de adenosina del 65,1% de los pacientes y 69,1% de las estenosis. Los autores destacan que el principal número de lesiones discordantes se encuentra comprendidos en el intervalo gris de la FFR 0,75-0,8.

En el estudio *VERIFY 2*¹⁶², realizan un análisis del grado de correlación entre las dos técnicas utilizando la estrategia híbrida propuesta por el grupo *ADVISE*. En el análisis de 257 estenosis, encuentran que el 57% se incluyen dentro del intervalo libre de adenosina (iFR $<0,86$ - iFR $>0,93$) con un porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas de 90,6%. No publican el porcentaje de

acuerdo entre las dos técnicas al incluir los valores en la zona gris de la iFR. Sí dan datos del porcentaje de concordancia excluyendo el intervalo gris de la FFR, que alcanza utilizando la estrategia híbrida el 96.6%. Los autores concluyen que utilizando la estrategia híbrida aproximadamente la mitad de los pacientes no reciben adenosina, pero que 1 de cada 10 lesiones estudiadas estarían mal clasificadas con este manejo híbrido, por lo que no recomiendan su uso clínico.

En nuestro trabajo encontramos una buena correlación ($r=0,84$) entre las dos técnicas utilizando la estrategia híbrida, como era de esperar, mejor que la obtenida utilizando la estrategia binaria. El grado de concordancia mejoró tras incluir los valores comprendidos dentro del intervalo gris de la iFR (0,86-0,93), obteniendo un Kappa de 0,8.

El porcentaje de acuerdo conseguido en el intervalo libre de adenosina, 85,2%, es menor que el obtenido en el estudio ADVISE II¹²⁴ y VERIFY 2¹⁶², con una mejoría tras incluir los valores de la zona gris alcanzando el 91% de acuerdo. La sensibilidad obtenida fue de 96,8%, una especificidad de 88,4%, un Valor Predictivo Positivo de 78,9% y un Valor Predictivo Negativo de 98,4%. De nuevo, nuestros resultados se acercan más a los publicados en el VERIFY 2 que los presentados por el grupo ADVISE.

El porcentaje de lesiones a las que no fue necesario administrar adenosina fue del 61%.

Tras los resultados de este trabajo podemos decir que la estrategia híbrida permite un mayor grado de correlación con la FFR que utilizando la estrategia binaria. Encontramos una buena correlación con una buena concordancia, por lo que parece que utilizar estos dos índices de forma complementaria nos aportaría

una buena valoración funcional de las estenosis coronarias permitiéndonos ahorrar el uso de adenosina en más de la mitad de las ocasiones, con la consiguiente reducción de efectos secundarios y de coste global del procedimiento. Otra cuestión es si es aceptable el porcentaje de desacuerdo encontrado entre las dos técnicas, que varía de unos estudios a otros del 5 al 9%. En la siguiente tabla resumimos los principales trabajos publicados, así como los resultados de este trabajo.

Tabla 20: Trabajos publicados utilizando la estrategia híbrida

	Lesiones	% sin adenosina	% acuerdo	% desacuerdo
Petraco et al 2012	577	56,8	95	5
ADVISE in practice 2014	392	-	94	6
ADVISE II 2015	690	69,1	94,2	5,8
VERIFY 2 2016	257	57	90,6	9,4
MEDIA	-	61	93,5	6,5
TESIS	100	61	91	9

7.7. POSIBLES CAUSAS DE DISCORDANCIA

Los datos obtenidos entre los distintos grupos son más concordantes cuando se trata de analizar los resultados obtenidos al usar la estrategia híbrida, con un porcentaje de acuerdo de alrededor del 94%¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Sin embargo, es llamativo que incluso en estudios publicados por el mismo grupo de trabajo se encuentren resultados discordantes al analizar la estrategia binaria.

Respecto al estudio ADVISE¹¹⁹, hay que destacar que en este trabajo tienen un valor medio de FFR de $0,72 \pm 0,2$, con un alto porcentaje de lesiones con $FFR < 0,75$ (41%), lo que se aleja bastante de los datos reales en la práctica clínica diaria cuando se estudian lesiones intermedias, que, al fin y al cabo, es el principal escenario en el que se utilizan actualmente los índices de repercusión funcional de las lesiones coronarias.

En trabajos posteriores, ya se establecen puntos de corte de iFR superiores, variando entre 0.89-0.9. Viendo la distribución de lesiones y la media del valor de FFR de estos trabajos, observamos que son datos más cercanos a la realidad del día a día del laboratorio de hemodinámica.

Analizando los datos publicados hasta la fecha, el grado de correlación entre iFR y FFR varía entre $r=0,73$ y $r=0,9$, dependiente de la distribución de la estenosis. Con un porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas de alrededor del 80%¹⁶³⁻¹⁶⁵.

En la siguiente tabla podemos ver recopilados los datos de los distintos trabajos.

Tabla 21: Principales estudios comparativos iFR-FFR

Trabajo	Nº lesiones	Vía adenosina	FFR media	Correlación Pearson	Punto corte iFR	% acuerdo
ADVISE 2012	157	100% IV	0,72±0,2	0,9	0,83	88
VERIFY 2013	206	100% IV	-	0,79	0,83	60
ADVISE registry 2012	339	98% IV 2% IC	0,81±0,09	-	0,89	85
ADVISE in practice 2014	392	39% IV 61% IC	0,82±0,1	-	0,9	80
RESOLVE 2014	1593	80,1%IV 19,9% IC	0,79±0,09	0,81	0,9	80
ADVISE II 2015	690	100% IV	0,83±0,11	0,81	0,89	82,5
VERIFY 2 2016	257	100% IV	0,81±0,09	0,73	0,9	79
MEDIA	-	-	-	0,8		79,2
TESIS	100	100% IC	0,83±0,08	0,75	0,89	73

En nuestro trabajo, el bajo porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas con el punto de corte de la iFR de 0,89 puede estar justificado por varios motivos.

1. En primer lugar, es probable que el tamaño muestral sea insuficiente para alcanzar datos concluyentes.

2. En segundo lugar, como ya comentamos anteriormente, durante el desarrollo de este trabajo, la empresa propietaria de la guía y el software que permite la realización de la iFR (Volcano Corporation) realizó una mejora de la guía (guía Primer Wire Prestige Plus®) y del software, lo que se supone que aporta mayor precisión en la medición, y es la tecnología utilizada en la mayoría de los trabajos publicados (por destacar trabajos de publicación más reciente como son el ADVISE II y el VERIFY 2).

3. Por último, en nuestro trabajo hay un bajo porcentaje de lesiones con $FFR \leq 0.8$. El porcentaje total de lesiones con $FFR \leq 0,8$ es del 31%, el porcentaje de lesiones con $FFR < 0,75$ es del 16% y el porcentaje de lesiones con valor de $FFR 0,75-0,8$ es del 15%. Tenemos un porcentaje similar de lesiones en el intervalo gris de la FFR que de $FFR < 0,75$.

Si observamos los datos publicados hasta la fecha, todos los trabajos tienen un porcentaje de lesiones con $FFR \leq 0,8$ mayor que el encontrado en nuestro trabajo. Esto, sumado a una medición de la iFR supuestamente más imprecisa por usar una guía menos evolucionada puede llevarnos a obtener diferencias en el porcentaje de acuerdo de las lesiones al tener que tomar decisiones en base a un único valor ($iFR \leq 0,89$).

En la siguiente tabla mostramos los datos publicados en los distintos trabajos del porcentaje de lesiones respecto al valor de la FFR.

Tabla 22: Porcentaje de lesiones con FFR \leq 0,8 y FFR \leq 0,75

	% lesiones FFR \leq 0,8	% lesiones FFR \leq 0,75	% Lesiones 0,75-0,8
ADVISE	-	41	-
VERIFY	65	-	-
ADVISE-<i>in practice</i>	39	18	21
ADVISE II	36	19	17
VERIFY 2	42.4	-	-
TESIS	31	16	15

No creemos que las diferencias encontradas se deban a la vía de administración de adenosina.

En el estudio RESOLVE¹⁶¹, en el que utilizaron para el estudio de la FFR en un 19,9% de las lesiones la vía intracoronaria (no especifican la dosis utilizada), no encontraron diferencias significativas en la precisión diagnóstica de la iFR respecto a la FFR en función de si la administración de la adenosina fue intravenosa o intracoronaria (81,5% vs. 78,2%; p= 0,07).

En el estudio ADVISE-*in practice*¹⁵⁴ se utilizó mayoritariamente la vía intracoronaria (61%) para el estudio comparativo entre las dos técnicas, obteniendo resultados muy parecidos a los publicados en el ADVISE II¹³¹ realizado íntegramente con adenosina intravenosa.

Una posible explicación de no encontrar una perfecta correlación entre las dos técnicas es el hecho de tener en cuenta el intervalo gris de la FFR^{166,167}. La validez para la FFR del punto corte de 0,75 se confirmó en dos estudios de referencia, que establecieron las bases de la FFR como herramienta clínica. En primer lugar, el estudio publicado en el 1996 por Pijls et al⁶⁵, estudio que comparó la FFR frente a tres métodos funcionales no invasivos. Demostró la ausencia de isquemia cuando el valor de FFR se encontraba entre 0,75 y 0,8 y sólo se encontró un caso que presentaba isquemia en valores de FFR entre 0,74 y 0,83. Estos datos de seguridad se comprobaron posteriormente en los resultados clínicos del estudio DEFER⁸⁰ en el que se documentó una tasa de eventos cardíacos mayores de menos del 0,6% anual para las estenosis diferidas con valores FFR > 0,75.

Posteriormente en los ensayos FAME 1⁸² y FAME 2⁸⁸ se demostró también la importancia de revascularizar lesiones con FFR ≤ 0,8. Por lo tanto, la zona comprendida entre 0,75 y 0,8 de la FFR es una región dentro de la cual se sabe que es igualmente seguro aplazar que tratar las estenosis, donde suele haber ausencia de isquemia, pero no puede ser siempre excluida.

Esta zona gris DEFER-FAME tiene implicaciones para el desarrollo de nuevos índices que utilizan la seguridad de la clasificación FFR de las lesiones como comparación de referencia¹⁶⁶. En el estudio ADVISE-*in practice*¹⁵⁴ presentaron un porcentaje de concordancia entre las dos técnicas del 80%, este porcentaje aumentó hasta el 92% (área bajo la curva de 0,93) al obviar los valores registrados de FFR en la zona gris. Los autores sugieren que es probable que la mayoría de los desacuerdos entre las dos técnicas no


tengan un significado pronóstico relevante, ya que predominantemente caen en la zona gris de la FFR.


Resultados similares reportan en el estudio ADVISE II¹²⁴, en el que la mayor parte de las lesiones discordantes entre FFR e iFR se encontraban dentro de la zona gris de la FFR.

Analizando los resultados de nuestro trabajo, encontramos que un 15% de las lesiones se encuentran comprendidas en valores de FFR entre 0,75-0,8 (zona gris). En la **Tabla 23**, podemos ver resumidos los datos.

Tabla 23. Distribución de lesiones utilizando el punto de corte de iFR \leq 0.89 en relación al intervalo gris de la FFR.

	iFR positiva $\leq 0,89$	iFR negativa $> 0,89$	
FFR negativa $> 0,8$	17	51	69
FFR gris	9	6	15
FFR positiva $< 0,75$	15	1	16
	42	58	

 Lesiones concordantes

 Lesiones discordantes

Obviando las lesiones incluidas dentro del intervalo gris de la FFR, el porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas aumenta a un 78,8%, dato que persiste por debajo de los datos publicados por otros trabajos, cifras que oscilan desde el 83,2% obtenido en el VERIFY 2 con el punto de corte de iFR de 0,9 hasta el 92% publicado en el ADVISE-*in practice* con el punto de corte de iFR también de 0,9.

Como ya comentamos anteriormente, una posible explicación de este porcentaje de concordancia menor en nuestro trabajo podemos tenerlo un insuficiente tamaño de la muestra.

Aceptando la FFR como método de referencia para valoración lesiones coronarias intermedias, encontramos un porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas en torno a un 80% (valor medio de los trabajos publicados), o lo que es lo mismo, en un 20% de los casos estaríamos cometiendo un error a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Este porcentaje de desacuerdo se reduce con el uso de la estrategia híbrida en torno al 6,5%. Sin embargo, la interpretación de estos datos no es tan simple, puesto que no está claro si ante la ventaja de obviar la hiperemia vale la pena la pérdida en exactitud diagnóstica comparando con la FFR como estándar de referencia¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Tenemos que tener en cuenta que estos dos índices, FFR e iFR, tienen bases teóricas distintas, por lo que parece razonable que sean similares, pero no idénticos. Aunque la iFR parece ser un sustituto imperfecto de la FFR utilizado el punto de corte de 0,8, podría proporcionar una precisión aceptable en la valoración funcional de la estenosis coronaria¹⁶⁹.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que tanto la iFR como la FFR son variables continuas interpretadas como dicotómicas. A pesar de que el gradiente de presión a través de una estenosis coronaria es una variable continua, la evaluación de la gravedad de la estenosis con la FFR se interpreta dicotómicamente (significativo vs no significativo). Una de las consecuencias de comparar dos técnicas que utilizan la clasificación dicotómica basada en variables continuas, tales como la FFR y la iFR, es que el grado de acuerdo entre las dos mediciones disminuirá cuando los valores estudiados estén próximos al punto de corte establecido. Una pequeña diferencia entre mediciones cercanas al valor de corte de FFR de 0,8 (por ejemplo 0,79 frente a 0,81) tendrá un efecto directo sobre la clasificación de la estenosis y, por tanto, en el grado de concordancia entre las dos técnicas¹⁷¹.

Basándose en esto, hay autores que explican el grado de discordancia entre estas dos técnicas por el grado de variabilidad intrínseca en la medición de la FFR, de alrededor del 4% según los trabajos inicialmente publicados de guía de presión, que impiden un grado de acuerdo perfecto entre las dos técnicas^{172,173}.

En nuestro trabajo encontramos un 13% de las lesiones con valores de FFR comprendidos entre 0,79 y 0,81, el porcentaje de acuerdo en este rango con el punto de corte de iFR de 0,89 es del 53.8%. Son pocas lesiones para extraer afirmaciones al respecto, pero parece razonable pensar que a medida que nos acercamos al punto de corte de una variable, el porcentaje de acuerdo entre las dos variables sea menor (en nuestros datos prácticamente el 50% de las lesiones comprendidas en este rango de FFR entre 0,79-0,81 estarían mal clasificadas).

En la siguiente tabla (**Tabla 24**) podemos observar estos datos.

Tabla 24: Distribución de las lesiones con valores de FFR comprendidos entre 0,79-0,81 en relación al punto de corte de iFR de 0,89

FFR 0,79-0,81	iFR positiva $\leq 0,89$	iFR negativa $> 0,89$	Total	Concordancia 53,84% Discordancia 46,15%
FFR positiva $\leq 0,8$	3	3	6	
FFR negativa $> 0,8$	3	4	7	
Total	6	7	13	

Esta circunstancia se obvia al utilizar la estrategia híbrida, ya que la mayoría de los valores límite tienden a caer dentro del intervalo gris de la iFR, por tanto, con necesidad de adenosina. De las 13 lesiones con FFR 0,79-0,81, 11 están comprendidas dentro del intervalo gris de la iFR (0,86-0,93).

Por otro lado, es cuestionable si se debe usar la comparación directa de la iFR con la FFR para evaluar la aplicabilidad clínica de la revascularización guiada por iFR. Hay varios trabajos publicados comparando el grado de concordancia de la FFR y la iFR con pruebas de detección de isquemia invasivas y no invasivas^{174,175}.

Respecto a medidas invasivas, el estudio CLARIFY¹²², en el que utilizan el Índice de Resistencia Estenótica (HSR-Hyperemic Stenosis Resistance) durante la hiperemia máxima como valor independiente obteniendo una alta concordancia de las dos técnicas (FFR e iFR) con el HSR y el estudio JUSTIFY-

CFR¹⁵⁸ en el que utilizan como medida invasiva independiente la velocidad de la reserva de flujo coronario (CFVR) y en el que los autores concluyen que la iFR muestra una correlación incluso más fuerte y un mejor acuerdo con CFVR.

En 2015 se publicó un trabajo en el que compararon la iFR y la FFR con la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)¹⁷⁶, encontraron que el grado de acuerdo diagnóstico con el PET fue del 76% para la FFR y del 76% para la iFR, con un área bajo la curva similar para las dos técnicas: 0,85 para la FFR and 0,86 para la iFR ($p=0,71$).

Por tanto, mientras la iFR no muestra un gran grado de correlación cuando se compara directamente con la FFR, sí parece tener una equivalencia diagnóstica con el FFR cuando se compara con otras medidas de detección de isquemia.

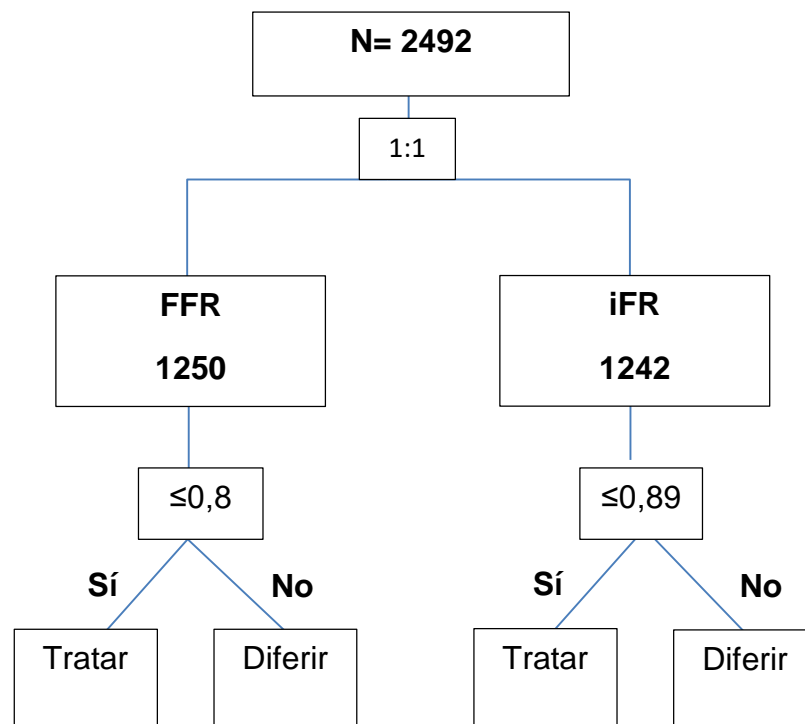
7.8. FUTURO DE LA IFR

7.8.1. Estrategia binaria

Recientemente, en 2017, han sido publicados simultáneamente dos ensayos clínicos de diseño muy similar (prospectivos, multicéntricos y randomizados), que realizan un estudio de no inferioridad (con un margen de 3,4% y 3,2%), aleatorizando a pacientes con angina estable y síndrome coronario agudo a revascularización guiada por iFR o FFR.

Se trata del estudio DEFINE-FLAIR¹⁷⁷ y el estudio iFR SWEDEHEART¹⁷⁸.

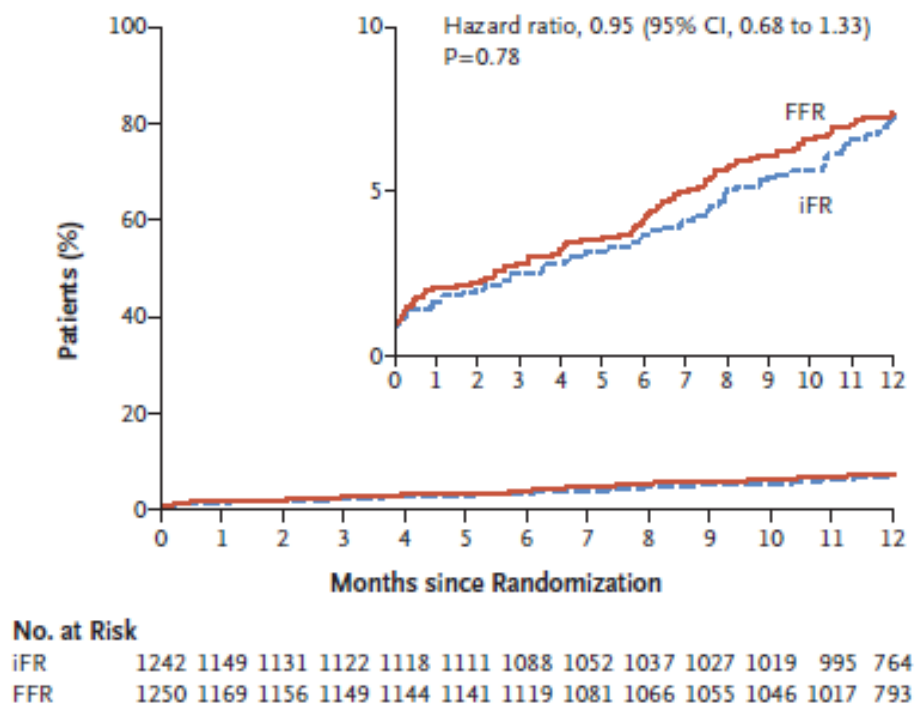
En el estudio DEFINE-FLAIR¹⁷⁷ se incluyeron 2492 pacientes a los que se realizó coronariografía por angor estable o SCASEST con lesiones coronarias intermedias (40-70%) a los que se aleatorizó 1:1 a revascularización guiada por FFR con un punto de corte $\leq 0,8$ o por iFR con un punto de corte $\leq 0,89$. El objetivo primario fue el riesgo de eventos cardiacos adversos a un año, un combinado de muerte por cualquier causa, infarto no fatal o revascularización no planeada. Este ensayo fue diseñado para demostrar no inferioridad del iFR frente a FFR, con un margen del 3,4% de diferencia en el riesgo. En el brazo de la FFR incluyeron 1250 pacientes y en el brazo de la iFR incluyeron 1242 pacientes.



Finalmente, a un año de seguimiento el objetivo primario sucedió un 6,8% en el grupo de la iFR y un 7,0% en el grupo de la FFR (diferencia de riesgo, -0,2%; intervalo de confianza al 95% (IC) -2,3 a 1,8%; $p < 0,001$ para no

inferioridad; riesgo relativo, 0,95; IC, 0,68 a 1,33; $p=0,78$). El riesgo para cada ítem del objetivo primario y la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular no fue significativamente diferente entre los grupos. El número de pacientes que presentaron efectos adversos (síntomas y signos) durante el procedimiento fue significativamente menor en el grupo de iFR respecto al grupo de FFR (39 pacientes [3,1%] respecto a 385 pacientes [30,8%], $p<0,001$), y la mediana del tiempo de procedimiento significativamente menor en el grupo de la iFR (40,5 minutos vs. 45,0 minutos, $p=0,001$).

Riesgo acumulado del Objetivo Primario



Los autores concluyen la revascularización coronaria guiada por iFR fue no inferior a la guiada por FFR en lo que respecta al riesgo de eventos cardiacos mayores a un 1 año. El riesgo de efectos adversos periprocedimiento fue inferior y el tiempo de procedimiento más corto con iFR que con FFR.

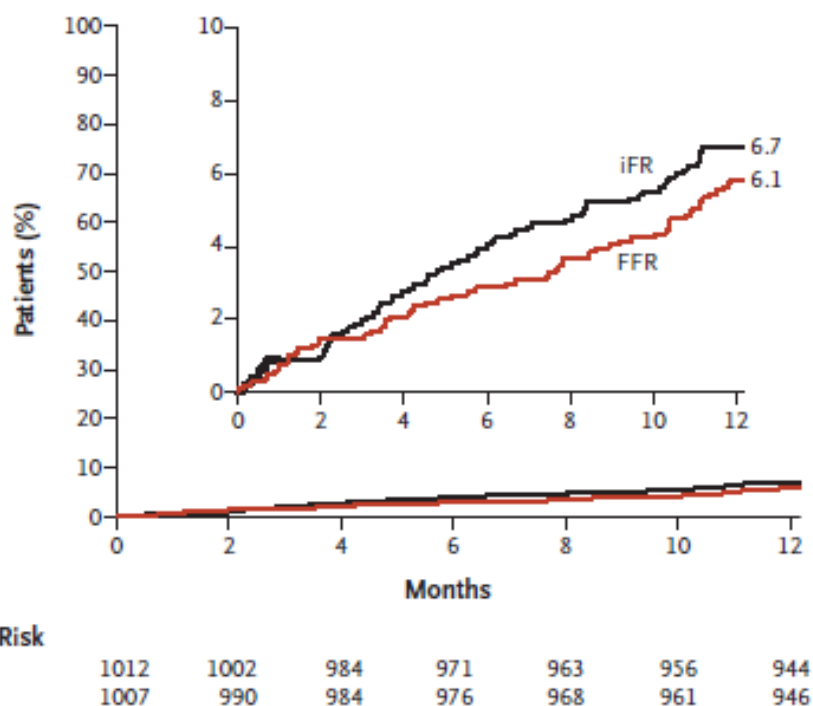
El ensayo iFR SWEDEHEART¹⁷⁸, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que utilizó el registro sueco de coronariografía y angioplastia para el reclutamiento de pacientes. Se aleatorizaron un total de 2.037 pacientes con angina estable o síndrome coronario agudo con indicación de valoración fisiológica de estenosis coronaria intermedias (40-80% de estenosis angiográfica) a someterse a revascularización guiada por iFR o FFR, utilizando también como puntos de corte para FFR $\leq 0,8$ y para iFR $\leq 0,89$. El objetivo primario fue un combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto no fatal o revascularización no planeada a un año.

El objetivo primario ocurrió en el 6,7% de los pacientes asignados al grupo de la iFR (68 pacientes del total de 1012 de este brazo) y en el 6,1% de los pacientes asignados al grupo de la FFR (61 pacientes de 1007) (ratio de diferencia, 0,7%; intervalo de confianza al 95% (IC) -1,5 a 2,8%; $p=0,007$ para no inferioridad; riesgo relativo, 1,12; IC 0,79 a 1,58; $p=0,53$); estando el límite superior del IC para la diferencia de eventos dentro del margen pre especificado de no inferioridad del 3,2%.

Los resultados fueron similares en los subgrupos principales. Las tasas de infarto de miocardio, revascularización de lesión diana, reestenosis y trombosis de stent no difirieron significativamente entre ambos grupos. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de FFR presentó disconfort torácico durante el procedimiento.

En la figura inferior mostramos las curvas de Kaplan-Meiers para el objetivo primario.

Riesgo acumulado del Objetivo Primario



Los autores concluyen que, en pacientes con angina estable o síndrome coronario agudo, la estrategia de revascularización guiada por iFR fue no inferior a la estrategia guiada por FFR en lo que respecta a eventos cardiacos adversos mayores a un año.

Tras estos dos ensayos clínicos con más de 4000 pacientes parece claro que deja de tener sentido mantener la discusión de si la correlación entre las dos técnicas es suficientemente buena o no. Habrá que esperar a ver si el seguimiento a largo plazo de estos pacientes sigue manteniendo estos resultados con la misma solidez que los trabajos previos que avalaron el uso de la FFR como el DEFER o el FAME.

Es de esperar que surjan nuevos trabajos en los que se estudien los distintos escenarios en los que aplicar este nuevo índice, igual que ocurrió y sigue ocurriendo con la guía de presión con adenosina^{179,180}.

Desde luego, es algo muy positivo que contemos con una herramienta más para usar con seguridad en nuestra práctica clínica diaria en el estudio de las lesiones coronarias intermedias^{181,182}. Si el uso de adenosina ha podido ser una de las causas de la escasa penetrancia de la guía de presión en los laboratorios de hemodinámica, con una herramienta que no precisa de su utilización ya no hay excusa para eludir la valoración funcional de las estenosis, con los beneficios demostrados que se derivan de ello.

7.8.2. Estrategia híbrida

Con los datos publicados recientemente de la estrategia binaria con el punto de corte de la iFR de 0.89 es probable que la estrategia híbrida iFR-FFR acabe desapareciendo. No obstante, puede ser de elección del clínico la manera de usar y combinar los distintos índices de valoración funcional de lesiones coronarias. Lo importante realmente es que se usen de forma rutinaria y que se usen de la forma en que el clínico tenga más confianza y seguridad en los resultados de la técnica, ya sea FFR o iFR o una estrategia híbrida.

En esta línea tenemos el estudio Syntax-II (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery II)¹⁸³, actualmente todavía en desarrollo, que estudia el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos guiando la necesidad de revascularización con la estrategia híbrida iFR-FFR utilizada en este trabajo.

7.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de haber realizado una estimación del tamaño muestral necesario empleando información obtenida según los resultados de los estudios FAME⁸² y ADVISE¹¹⁹, la principal limitación de este estudio viene dada probablemente por un tamaño muestral pequeño, con un porcentaje bajo de lesiones FFR positivas ($FFR \leq 0,8$). Lo esperable eran resultados positivos al menos en un 35% de los casos, quedándonos finalmente en un 31%.

Por otro lado, están las limitaciones derivadas de un estudio realizado en un solo centro.

Además, como ya comentamos durante la discusión, durante el desarrollo de este trabajo, la empresa propietaria de la guía para la realización de la iFR (Volcano Corporation), realizó una mejora de la guía y del software que realiza el cálculo de la iFR, con unos resultados de la iFR supuestamente más precisos que los obtenidos con la guía inicial que es con la que hemos realizado este trabajo.

Todos estos factores han podido contribuir en las diferencias encontradas entre los resultados de este trabajo y los estudios de referencia.

8. CONCLUSIONES

1. El uso de la estrategia híbrida iFR-FFR, utilizando los puntos de corte de iFR de 0,86-0,93 y el punto de corte de FFR $\leq 0,8$, para el estudio de las lesiones coronarias intermedias, tiene una buena correlación y una buena concordancia utilizando para el estudio de la FFR la adenosina administrada por vía intracoronaria ($r=0,84$ $p=0,001$, índice Kappa 0,8 $p<0,001$).

2. La reserva fraccional en el intervalo libre de ondas (iFR) es una técnica sencilla, de rápida utilización, mejor tolerada por los pacientes y más económica al no requerir uso de fármaco para conseguir hiperemia. En este estudio no hemos documentado complicaciones asociadas a su uso.

3. El uso de la guía de presión intracoronaria es una técnica segura con baja tasa de complicaciones.

4. El uso de adenosina intracoronaria a alta dosis (300-500 μ g) para la realización de la guía de presión es bien tolerada y con escasos efectos secundarios sistémicos.

5. Utilizando la estrategia híbrida, en el 61% de las lesiones ahorraríamos el uso de adenosina.

6. En nuestra cohorte, el punto de corte de la iFR que mejor se correlaciona con una FFR de 0,8 ha sido $iFR \leq 0,89$, con una adecuada correlación y una concordancia moderada.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333-42.
2. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
3. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, 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):2037-43.
4. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-78.
5. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
6. Iwasaki K. Myocardial ischemia is a key factor in the management of stable coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2014;6(4):130-9.
7. Patel MR, Rao SV. Ischemia-driven revascularization: demonstrating and delivering a mature procedure in a mature way. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(3):250-2.
8. 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.
9. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55.
10. Gould KL, Lipscomb K, Calvert C. Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation*. 1975;51(6):1085-94.
11. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res*. 1978;43(2):242-53.

12. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med.* 1984;310(13):819-24.
13. Zir LM. Observer variability in coronary angiography. *Int J Cardiol.* 1983;3(2):171-3.
14. de Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, Oliver MF. Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. Value, limitations, and implications for clinical trials. *Circulation.* 1991;84(1):412-23.
15. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):839-48.
16. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, 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):210-5.
17. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):636-43.
18. Yong AS, Ng AC, Brieger D, Lowe HC, Ng MK, Kritharides L. Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2011;32(3):345-53.
19. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation.* 2006;113(3):446-55.
20. 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.
21. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):633-7.
22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
23. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, 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):1283-91.

24. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2008;300(15):1765-73.

25. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1253-379.

26. Brueren BR, ten Berg JM, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Mast EG, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(2):73-6.

27. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*. 2013;127(17):1793-800.

28. Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am Heart J*. 2004;147(5):792-802.

29. Botas J. [Assessment and therapeutic guideline of intermediate coronary lesions in the catheterization laboratory]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(12):1218-30.

30. Guyton AC, Hall JE. Visión general de la circulación, biofísica de la presión, el flujo y la resistencia. *Tratado de Fisiología médica*. 12^a ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2011. P. 157.

31. Hoffman JI, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev*. 1990;70(2):331-90.

32. Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation*. 2000;101(11):1344-51.

33. Mosher P, Ross J, Jr., McFate PA, Shaw RF. Control of Coronary Blood Flow by an Autoregulatory Mechanism. *Circ Res*. 1964;14:250-9.

34. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, Cooper SM, Marcus ML. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. *Circulation*. 1988;77(5):1108-15.

35. Hoffman JI. A critical view of coronary reserve. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):I6-11.

36. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013-22.
37. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):173-85.
38. Chilian WM, Marcus ML. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res*. 1982;50(6):775-81.
39. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, 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):1782-8.
40. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation*. 2006;113(3):446-55.
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. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Davies JE. Advances in coronary physiology. *Circ J*. 2015;79(6):1172-84.
43. Gewirtz H. Fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94(9):2306-7.
44. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart*. 1998;80(6):539-42.
45. de Bruyne B, 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):1842-9.
46. Toth GG, De Bruyne B, Rusinaru D, Di Gioia G, Bartunek J, Pellicano M, et al. Impact of Right Atrial Pressure on Fractional Flow Reserve Measurements: Comparison of Fractional Flow Reserve and Myocardial Fractional Flow Reserve in 1,600 Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):453-9.
47. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, 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):3183-93.
48. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1045-57.

49. Rossi G. [Coronary stenosis and fractional myocardial flow reserve]. *Recenti Prog Med.* 1997;88(7-8):331-2.
50. De Bruyne B, 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):1840-7.
51. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):742-53.
52. Kern MJ, de Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):613-20.
53. Shah T, Geleris JD, Schulman-Marcus J, Feldman DN, Swaminathan RV. Practical Considerations of Fractional Flow Reserve Utilization to Guide Revascularization. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(2):13.
54. De Bruyne B, 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.
55. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, et al. Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J.* 1995;130(4):723-33.
56. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Van Schuerbeeck E, Sys SU, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1429-36.
57. Bartunek J, Van Schuerbeeck E, de Bruyne B. 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):478-81.
58. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir SS, Toprak A, Tokay S, 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):345-50.
59. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatano T, Morishima T, Hida S, 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):1105-9.

60. 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):1115-21.
61. Christou MA, Siontis GC, Katritsis 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):450-6.
62. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, Watson DD, Gimple LW, Sarembock IJ, 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.
63. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(3):307-14.
64. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(18):1639-53.
65. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
66. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, et al. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):1013-4, A10.
67. Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation.* 2000;102(19):2371-7.
68. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1).
69. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34.

70. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Carrillo P, Cortes R, Pico F, et al. [Clinical utilization of the coronary pressure wire]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(3):251-7.
71. Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularization based on fractional flow reserve assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):544-8.
72. Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Gleeton O, Nguyen CN, Barbeau G, 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):289-97.
73. Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toro M, 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):686-94.
74. Lindstaedt M, Mugge A. Myocardial fractional flow reserve. Its role in guiding PCI in stable coronary artery disease. *Herz*. 2011;36(5):410-6.
75. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17.
76. Siebes M, Chamuleau SA, Meuwissen M, Piek JJ, Spaan JA. Influence of hemodynamic conditions on fractional flow reserve: parametric analysis of underlying model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1462-70.
77. Elgendy IY, Conti CR, Bavry AA. Fractional flow reserve: an updated review. *Clin Cardiol*. 2014;37(6):371-80.
78. Bech GJ, De Bruyne B, Akasaka T, Liistro F, Bonnier HJ, Koolen JJ, et al. Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2001;4(2):67-76.
79. 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):504-8.
80. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
81. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention

of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-8.

82. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.

83. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, 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):177-84.

84. Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NH, Investigators FS. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J*. 2007;154(4):632-6

85. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, 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):2816-21.

86. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, 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):1183-9.

87. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-60.

88. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.

89. Group SSW, Cequier A. Comments on the 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):92-7.

90. de Man FH, von Birgelen C. Fractional flow reserve measurements to identify justified targets for PCI in patients with stable angina: FAME 2 and beyond. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(4):261-3.

91. Boden WE. Which Is More Enduring — FAME or COURAGE? *N Engl J Med*. 2012; 367: 1059-61.

92. Torosoff MT, Sidhu MS, Boden WE. Impact of myocardial ischemia on myocardial revascularization in stable ischemic heart disease. Lessons from the COURAGE and FAME 2 trials. *Herz*. 2013;38(4):382-6.
93. Jiménez-Quevedo P SA, Pérez de Prado A, Pan M Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2015). *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(12):1180-9.
94. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990;82(5):1595-606.
95. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(2):198-204.
96. Lim WH, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Park JJ, Yang HM, et al. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(6):970-6.
97. Rudzinski W, Waller AH, Rusovici AD, Nasur A, et al. Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve. *Cath Cardiovasc Interv* 2013;81: 540-544.
98. Oi M, Toyofuku M, Matsumura Y, Motohashi Y et al. Utility of nicorandil for the measurement of coronary fractional flow reserve. *Cardiovasc Interv Ther* 2014;29(1): 24-30.
99. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, Khandar S, Gulati V, Schindler JT, Lee JS. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional Flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 1085-1092.
100. Nakayama M, Tanaka N, Sakoda K, Hokama Y, Hoshino K, Kimura Y, et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia during coronary flow reserve study of patients with moderate coronary artery disease. *Circ J*. 2015;79(3):530-6.
101. Seo M, Koo BK, Kim JH, et al. Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional Flow reserve measurement. *Circ Cardiovasc Interv* 2012,5:401-405.
102. Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T, Yasar A, Fadgyas T, Muller L, Mugge A, Germing A. Adenosine -induced maximal coronary hiperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. *Clin Res Cardiol* 2009;98:717-723.
103. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine,

and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877-83.

104. Tarkin JM, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Echavarría-Pinto M, Asress KN, et al. Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(6):654-61.

105. Adjedj J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Flore V, et al. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1422-30.

106. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*. 2000;140(4):651-7.

107. Mallet ML. Proarrhythmic effects of adenosine: a review of the literature. *Emerg Med J*. 2004;21(4):408-10.

108. Casella G, Rieber J, Schiele TM, Stempfle HU, Siebert U, Leibig M, et al. A randomized comparison of 4 doses of intracoronary adenosine in the assessment of fractional flow reserve. *Z Kardiol*. 2003;92(8):627-32.

109. 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.

110. Lopez-Palop R, Saura D, Pinar E, Lozano I, Perez-Lorente F, Pico F, 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):95-6.

111. Rioufol G, Caignault JR, Finet G, Staat P, Bonnefoy E, de Gevigney G, et al. 150 microgram intracoronary adenosine bolus for accurate fractional flow reserve assessment of angiographically intermediate coronary stenosis. *EuroIntervention*. 2005;1(2):204-7.

112. De Luca G, 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):1079-84.

113. Cubero JM, DdLL, Cerrato García P, Gil-Ortega M, Benezet Mazuecos J, Sánchez-González a. A comparative study between intravenous and intracoronary administration of high doses adenosine for fractional flow reserve measurements, in the "FAME" era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13).

114. Leone AM, Porto I, De Caterina AR, Basile E, Aurelio A, Gardi A, 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):402-8.
115. Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Cordero A, Agudo P, Mashlab S, et al. Comparison of effectiveness of high-dose intracoronary adenosine versus intravenous administration on the assessment of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;111(9):1277-83.
116. Sandhu PS, Kaul U, Gupta RK, Ghose T. Fractional flow reserve: intracoronary versus intravenous adenosine induced maximal coronary hyperemia. *Indian Heart J.* 2013;65(2):147-51.
117. Khashaba A, Mortada A, Omran A. Intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8:17-21.
118. Schlundt C, Bietau C, Klinghammer L, Wiedemann R, Rittger H, Ludwig J, et al. Comparison of intracoronary versus intravenous administration of adenosine for measurement of coronary fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(5).
119. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(15):1392-402.
120. Rudzinski W, Waller AH, Kaluski E. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve: close, but not close enough! *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(21):1915-6; author reply 7-8.
121. Berry C, van 't Veer M, Witt N, Kala P, Bocek O, Pyxaras SA, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1421-7.
122. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1409-20.
123. Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarria-Pinto M, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention.* 2013;8(10):1157-65.

124. Escaned J, Echavarria-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):824-33.
125. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, 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):438-42.
126. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, Meneveau N, Wei H, Didier K, 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):2623-9.
127. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation.* 2010;122(24):2545-50.
128. El-Omar M, Mamas MA. Commentary on "Hybrid iFR-FFR decision-making strategy..." by Petraco et al. *EuroIntervention.* 2013;9(1):169-70.
129. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
130. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Sachdeva R, Cuculi F, Escaned J, et al. Improvement in coronary haemodynamics after percutaneous coronary intervention: assessment using instantaneous wave-free ratio. *Heart.* 2013;99(23):1740-8.
131. Vranckx P, Cutlip DE, McFadden EP, Kern MJ, Mehran R, Muller O. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):312-7.
132. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart.* 2004;90(9):1085-93.
133. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49(1):1-16.
134. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1641-54.
135. Koo BK. The present and future of fractional flow reserve. *Circ J.* 2014;78(5):1048-54.

136. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(4):509-18.
137. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(2):157-62.
138. Leeser MA, Abdul-Baki T, Yalamanchili V, Hakim J, Kern M. Conflicting functional assessment of stenoses in patients with previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59(4):489-95.
139. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, Morishima T, Hida S, Tanaka N, 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.
140. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, 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):1274-81.
141. De Bruyne B, Adjedj J. Fractional flow reserve in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015;36(2):75-6.
142. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, et al. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1894-904.
143. De Caterina AR, Galiuto L, Fedele E, Crea F. Microvascular dysfunction in the spectrum of coronary instability. *Am J Cardiol.* 2011;108(10):1513-6.
144. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101-11.
145. Claeys MJ, Bosmans JM, Hendrix J, Vrints CJ. Reliability of fractional flow reserve measurements in patients with associated microvascular dysfunction: importance of flow on translesional pressure gradient. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54(4):427-34.
146. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2015;36(2):100-11.
147. Pijls N, De Bruyne B. Coronary Pressure. 2000. p 51-64 .

148. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kernoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ, et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation*. 2000;101(3):318-23.
149. Casella G, Leibig M, Schiele TM, Schrepf R, Seelig V, Stempfle HU, 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):590-5.
150. Lim WH, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Park JJ, Yang HM, et al. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(6):970-6.
151. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Malik IS, Mikhail GW, Al-Lamee R, et al. ECG-Independent Calculation of Instantaneous Wave-Free Ratio. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(15):2043-6.
152. Cook CM, Ahmad Y, Shun-Shin MJ, Nijjer S, Petraco R, Al-Lamee R, et al. Quantification of the Effect of Pressure Wire Drift on the Diagnostic Performance of Fractional Flow Reserve, Instantaneous Wave-Free Ratio, and Whole-Cycle Pd/Pa. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(4):e002988.
153. Picard F, Tadros VX, Pighi M, Spagnoli V, De Hemptinne Q, Ly HQ. [Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio for the physiological assessment of coronary artery stenosis in the catheterization laboratory: Practical tips]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(1):32-41.
154. Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M, Sharp A, Hellig F, Nijjer SS, et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: results of the ADVISE in-practice: an international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am Heart J*. 2014;168(5):739-48.
155. Serruys PW. The great iFR vs. FFR debate: why sometimes "the wait and see approach" is the best tactic as the best pragmatic solution will always emerge and become established. *EuroIntervention*. 2013;9(1):11-3.
156. Pijls NHJ, Van't Veer M, Oldroyd KG et al. Instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve without hyperemia. Novelty or Nonsense? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1915-8.
157. Johnson NP, Kirkeeide RL, Asrress KN, Fearon WF, Lockie T, Marques KM, et al. Does the instantaneous wave-free ratio approximate the fractional flow reserve? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1428-35.
158. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure

and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):492-502.

159. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, van de Hoef TP, Petraco R, Echavarria-Pinto M, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J.* 2016;37(26):2069-80.

160. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarria-Pinto M, 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.* 2013;9(1):91-101.

161. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(13):1253-61.

162. Hennigan B, Oldroyd KG, Berry C, Johnson N, McClure J, McCartney P, et al. Discordance Between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity: The VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(11).

163. Echavarria-Pinto M, van de Hoef TP, Garcia-Garcia HM, de Vries T, Serruys PW, Samady H, et al. Diagnostic Accuracy of Baseline Distal-to-Aortic Pressure Ratio to Assess Coronary Stenosis Severity: A Post-Hoc Analysis of the ADVISE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):834-6.

164. de Waard GA, Di Mario C, Lerman A, Serruys PW, van Royen N. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularization: physiological framework, validation and differences with fractional flow reserve. *EuroIntervention.* 2017.

165. Man W, Hu J, Zhao Z, Zhang M, Wang T, Lin J, et al. Diagnostic performance of instantaneous wave-free ratio for the evaluation of coronary stenosis severity confirmed by fractional flow reserve: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4774.

166. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):222-5.

167. Shiono Y, Kubo T, Tanaka A, Ino Y, Yamaguchi T, Tanimoto T, et al. Long-term outcome after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenosis and gray-zone fractional flow reserve. *Circ J.* 2015;79(1):91-5.

168. Park JJ, Petraco R, Nam CW, Doh JH, Davies J, Escaned J, et al. Clinical validation of the resting pressure parameters in the assessment of functionally significant coronary stenosis; results of an independent, blinded comparison with fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4070-5.
169. Petraco R, Escaned J, Nijjer S, Sen S, Echavarría-Pinto M, Francis DP, et al. Reply: fractional flow reserve: a good or a gold standard? *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):228-9.
170. van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J.* 2015;36(47):3312-9a.
171. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, Dery JP, Nguyen CM, Proulx G, et al. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(4):541-8.
172. Johnson NP, Johnson DT, Kirkeeide RL, Berry C, De Bruyne B, Fearon WF, et al. Repeatability of Fractional Flow Reserve Despite Variations in Systemic and Coronary Hemodynamics. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1018-27.
173. Shiode N, Okimoto T, Tamekiyo H, Kawase T, Yamane K, Kagawa Y, et al. A Comparison between the Instantaneous Wave-free Ratio and Resting Distal Coronary Artery Pressure/Aortic Pressure and the Fractional Flow Reserve: The Diagnostic Accuracy Can Be Improved by the Use of both Indices. *Intern Med.* 2017;56(7):749-53.
174. De Waard G DI, da Cunha RP, Teunissen P, van de Hoef T, Raijmakers P, et al. Hyperemic FFR and basal iFR have a similar diagnostic accuracy when compared to [150]H₂O PET perfusion imaging defined myocardial blood flow. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63.
175. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Sen S, Petraco R, van Lavieren MA, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention.* 2015;11(8):914-25.
176. Jeon K-H, KCH, Lee J-M., Han J-K., Suh M., Cheon G.J., Shin E-S., Koo B-K. Comparison of diagnostic performance of fractional flow reserve, resting Pd/Pa, instantaneous wave-free ratio and iFR during hyperaemia to detect myocardial ischaemia in intermediate coronary artery disease: validation with N-13 Ammonia positron emission tomography. *EuroIntervention.* 2015;2015.
177. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-34.

178. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23.
179. Harle T, Bojara W, Meyer S, Elsasser A. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)--first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015;199:1-7.
180. Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, Torella D, Caiazzo G, Polimeni A, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Int J Cardiol*. 2015;178:46-54.
181. Matsuo H, Kawase Y. FFR and iFR guided percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther*. 2016;31(3):183-95.
182. Fede A, Zivelonghi C, Benfari G, Pesarini G, Pighi M, Ferrara A, et al. iFR-FFR comparison in daily practice: a single-center, prospective, online assessment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(9):625-31.
183. Escaned J, Banning A, Farooq V, Echavarría-Pinto M, Onuma Y, Ryan N, et al. Rationale and design of the SYNTAX II trial evaluating the short to long-term outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularisation in patients with de novo three-vessel disease. *EuroIntervention*. 2016;12(2):e224-34.

10. ANEXOS

ANEXO 1- MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Usted ha sufrido una de las siguientes patologías del aparato cardiovascular:

- Cardiopatía Isquémica (Infarto Agudo de Miocardio, otras formas agudas y subagudas de cardiopatía isquémica, angina de pecho u otras formas de cardiopatía isquémica crónica).

Tras haber sido estudiado y valorado por su médico cardiólogo, tras una coronariografía diagnóstica cumple los criterios para ser incluido en un “Estudio de Concordancia entre Flujo Fraccional de Reserva Coronaria (FFR) con infusión intracoronaria de adenosina vs Reserva Fraccional Instantánea en el Intervalo libre de Ondas (iFR)”, con el objetivo evaluar de forma adecuada la severidad de la lesión coronaria mediante una guía de presión con y sin vasodilatación coronaria. El objetivo del estudio es mejorar la tolerabilidad de la prueba, reduciendo o evitando los efectos secundarios derivados de la vasodilatación que produce la adenosina intracoronaria, a la vez que se reduce el tiempo empleado en la técnica, con la intención de mejorar su capacidad funcional,

prevenir nuevos eventos cardíacos o complicaciones y, en definitiva, mejorar su calidad de vida.

Importancia:

Para mejorar la asistencia a usted y que puedan beneficiarse futuros pacientes en su misma situación, nos parece fundamental realizar este estudio de correlación entre la técnica estándar con administración de adenosina y una nueva técnica que no precisa administración de fármaco. Es por ello, que le invitamos a participar en este estudio de investigación.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- Usted puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

La inclusión en el presente proyecto de investigación no supondrá ningún riesgo adicional sobre su salud ni seguridad.

- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado “Estudio de Concordancia entre Flujo Fraccional de Reserva Coronaria (FFR) con infusión intracoronaria de adenosina vs Reserva Fraccional Instantánea en el Intervalo libre de Ondas (iFR)”.

Firma del paciente/Representante legal

Firma del investigador

Nombre y apellidos

Nombre y apellidos

Fecha:

Fecha:

