

Índices fisiológicos invasivos para determinar la importancia funcional de la estenosis coronaria

Raúl Astudillo Sandoval,* Óscar Millán Iturbe,* Pedro López-Velarde Badager**

RESUMEN

Las mediciones fisiológicas se utilizan cada vez más en el laboratorio de cateterización cardiaca para evaluar la importancia funcional de las estenosis coronarias. La reserva de flujo fraccional (FFR) se emplea para valorar si las lesiones coronarias deben ser revascularizadas. Sin embargo, se ha propuesto una multitud de índices fisiológicos para una aplicación clínica similar. El objetivo de esta revisión es proporcionar una discusión exhaustiva de los índices fisiológicos invasivos más comunes para evaluar las lesiones coronarias, incluidas sus ventajas, desventajas y la evidencia que respalda su uso.

Palabras clave: Fracción de flujo, estenosis coronaria, índice de fracción de flujo.

Nivel de evidencia: IV

Invasive physiological indices to determine the functional importance of coronary stenosis

ABSTRACT

Physiological measurements have been very useful in the catheterization laboratory to evaluate the functional importance of the coronary stenosis. The fractional flow reserve (FFR) and the instant flow reserve (iFR) are used to assess whether coronary lesions should be revascularized. However, a multitude of physiological indices have been proposed for a similar clinical application. In this paper, we discuss the most common invasive physiological indices to evaluate coronary lesions, including their advantages, disadvantages, and the evidence supporting their use.

Key words: Fractional flow reserve, coronary stenosis, instant flow reserve.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

La reserva de flujo fraccional (FFR) se considera en la actualidad el estándar de oro para la evaluación fisiológica de la estenosis de la arteria coronaria en el laboratorio de cateterización. El FFR se deriva de la relación entre la presión arterial coronaria media distal a un segmento estenosado (Pd) y la presión coronaria proximal media (Pa) durante el flujo sanguíneo coronario máximo y un estado de resistencia microvascular mínima.¹ Esencialmente, $FFR = Pd/Pa$ durante la hiperemia inducida. Se pretende que la FFR represente la relación del flujo sanguíneo miocárdico máximo en el territorio suministrado por la estenosis coronaria que se está interrogando con el flujo sanguíneo miocárdico máximo en el mismo territorio si la arteria coronaria en cuestión fuera normal y sin estenosis.

La medición de la FFR se realiza utilizando un cable o un microcatéter del sensor de presión para re-

* Médico cardiólogo intervencionista adscrito al Servicio de Hemodinamia, HC Centro Médico Nacional «Siglo XXI».

** Médico cardiólogo intervencionista.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 19/02/2019. Aceptado: 19/02/2019.

Correspondencia: **Raúl Astudillo Sandoval**
Centro Médico ABC Campus Santa Fe
Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154-324, Col. Tlaxala
Alcaldía Cuajimalpa de Morelos, 05300, CDMX
Tel. 1664 7043 y 1664 7115
E-mail: rastudillo5@hotmail.com

Abreviaturas:

FFR = Reserva de flujo fraccional.

iFR = Siglas en inglés de proporción de onda instantánea.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

gistrar la presión distal a la lesión objetivo y, al mismo tiempo, registrar la presión coronaria proximal a través del catéter guía. La FFR se mide después de la administración de nitroglicerina intracoronaria (100-200 μ g) para dilatar el vaso, seguida de adenosina para inducir hiperemia máxima y resistencia microvascular mínima.² Otros vasodilatadores como regadenoson, nicorandil, nitroprusiato y dobutamina se han propuesto para su uso como vasodilatadores sustitutos para inducir hiperemia, pero la adenosina sigue siendo el estándar de oro para la medición de FFR.²

Los resultados de los ensayos **FAME-1** (reserva de flujo fraccional versus angiografía para la evaluación de múltiples vasos) y **FAME-2**, que demuestran un beneficio clínico al usar FFR para guiar las decisiones de revascularización, han llevado a la adopción del uso de la FFR en la práctica clínica.³ El papel de la FFR para guiar la revascularización ha sido adoptado por las directrices internacionales. Las directrices del Colegio Americano de Cardiología ofrecen una recomendación de clase IIA para el uso de la FFR para evaluar lesiones intermedias (30 a 70% de estenosis) en pacientes con cardiopatía isquémica estable.⁴ Las *Guías de Revascularización* de la Sociedad Europea de Cardiología 2014 ofrecen una recomendación de clase IA para el uso de la FFR para guiar la revascularización en individuos con cardiopatía isquémica estable o angina silenciosa.⁵

El uso de la FFR para guiar la revascularización resultó ser rentable al reducir el número de intervenciones innecesarias,⁶ lo que potencialmente puede llevar a ahorros de \$1,200 a \$ 5,000 USD por perso-

na. Se encontró que el uso de la FFR es más rentable que una estrategia de revascularización guiada por imágenes nucleares.⁷

A pesar del hecho de que el uso de la FFR para guiar la revascularización está respaldado por un conjunto sustancial de pruebas y es rentable, ésta permanece infrautilizada. Es probable que esto se deba a una combinación de factores que incluyen tiempo de procedimiento agregado, falta de familiaridad con el operador, efectos secundarios, costo de la adenosina y falta de reembolso económico por el procedimiento.⁸ En consecuencia, ha habido varios intentos de desarrollar enfoques fisiológicos alternativos para detectar la isquemia en el laboratorio de cateterización cardíaca (*Figura 1*).

LA PROPORCIÓN DE ONDA INSTANTÁNEA (IFR)

El principio de la iFR se basa en el concepto de que la resistencia microvascular coronaria es constante durante el periodo diastólico libre de ondas, que se define desde el 25% en diástole hasta 5 m antes del final de la diástole, y que la Pd/Pa medida durante este periodo es un sustituto del flujo coronario durante la hiperemia máxima. La medición de la iFR requiere el uso de un cable de presión, pero evita la necesidad de adenosina. Por lo tanto, evita los efectos secundarios y los síntomas asociados con la infusión de adenosina e incurre en un menor costo.

El estudio ADVISE (evaluación independiente de la estenosis independiente del vasodilatador de adenosina) fue el primero en validar la iFR en el contex-

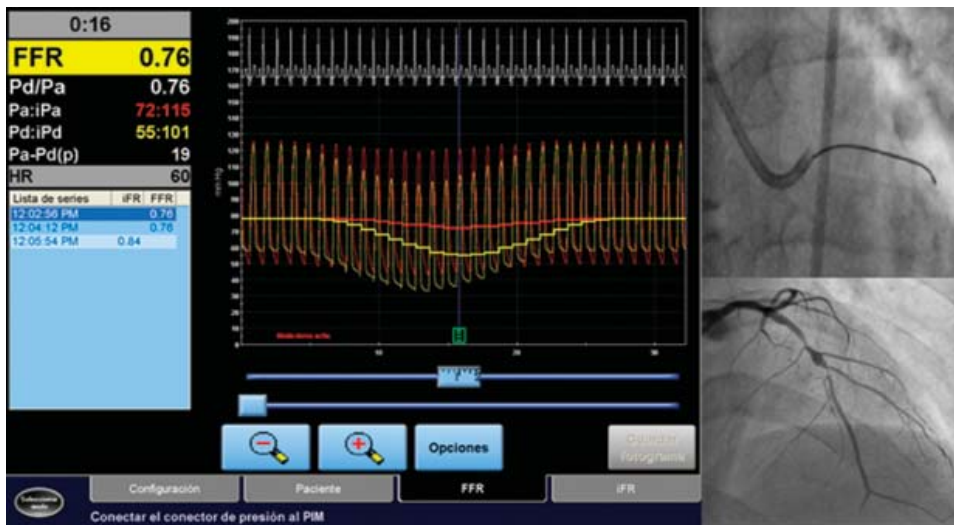


Figura 1.

Ejemplo de líneas de presión y registro FFR en un paciente con lesión significativa de la arteria descendente anterior.

to clínico. Se incluyeron 131 pacientes con 157 estenosis. La iFR tuvo buena correlación con la FFR ($r = 0.90$, $p < 0.001$). El área bajo la curva fue de 0.93 para el corte de iFR de 0.83 para predecir una FFR < 0.80 , con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 91%.⁹

Se realizaron varios estudios comparativos para validar la iFR en pacientes con estenosis intermedias de la arteria coronaria. El estudio VERIFY (*Verification of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of coronary artery stenosis severity in everyday practice*) fue realizado por un grupo diferente de investigadores, que reportaron un área bajo la curva de 0.87, con una alta especificidad de 96%, pero una baja sensibilidad de 54% para la iFR ≤ 0.83 para predecir FFR ≤ 0.80 . Además, estos investigadores encontraron que la infusión de adenosina dio lugar a una caída de la iFR de 0.82 a 0.64 ($p < 0.0001$), y esto demostró que la resistencia microvascular no es mínima durante el periodo sin ondas diastólicas.¹⁰

En respuesta, los proponentes de la iFR realizaron el estudio CLARIFY (Clasificación de precisión de las relaciones de presión sólo contra los índices que utilizan el estudio de flujo). Esto demostró que los vasodilatadores sólo afectaron el valor numérico de iFR y no su rendimiento diagnóstico. Al comparar la iFR con la iFRa (iFR medida con hiperemia) utilizando el índice de resistencia a la estenosis hiperémica (HSR) como patrón de oro, el área bajo la curva de la iFR fue 0.93, de la iFRa fue 0.94 y de la FFR fue 0.96, $p = 0.48$.¹¹ Sin embargo, el uso de la HSR como referencia es discutible, ya que no se ha validado en ningún estudio a gran escala.

La iFR también se puede utilizar por medio de un enfoque híbrido en el que una iFR < 0.86 se considera funcionalmente significativa y una iFR > 0.93 no se considera funcionalmente significativa. Si la iFR se encuentra dentro de la zona gris entre 0.86 y 0.93, entonces el operador debe realizar la FFR (*Figura 2*).

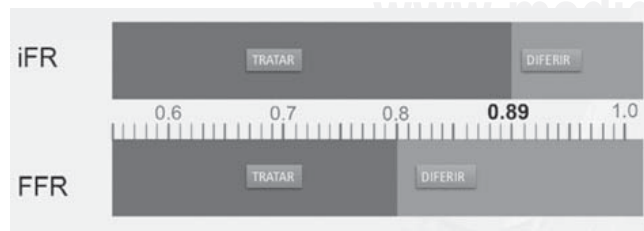


Figura 2. Un punto de corte iFR de 0.89 coincide mejor con un punto de corte isquémico FFR de 0.80, con una especificidad de 87.8% y una sensibilidad de 73.0%.

El enfoque de la iFR híbrida puede clasificar en forma correcta a los pacientes en FFR funcionalmente significativa o no significativa el 95% del tiempo, y obvió la necesidad de adenosina el 57% del tiempo.¹² El uso de este enfoque en el estudio ADVISE II, que involucró a 598 individuos, dio como resultado un acuerdo de 94.2% entre la iFR y la FFR, y eliminó la necesidad de adenosina en el 69.1% del tiempo¹³ (*Figura 3*).

En fechas recientes, dos ensayos controlados, aleatorios, grandes probaron la validez del uso de la iFR para guiar la revascularización. Ambos estudios demostraron que el uso de un corte de la iFR de ≤ 0.89 no fue inferior a la FFR en la orientación de la revascularización para el resultado primario de un año de riesgo compuesto de eventos cardiacos adversos mayores, incluida la muerte, el infarto de miocardio no mortal y la revascularización no planificada. El ensayo **DEFINE-FLAIR** (Evaluación de la lesión funcional de la estenosis intermedia para la revascularización de la guía),¹⁴ que involucró a 2,492 pacientes, mostró que la tasa de eventos cardiacos adversos mayores fue de 6.8% en el grupo de iFR y de 7.0% en el grupo con FFR, con riesgo relación de 0.95 (IC del 95%: 0.68 a 1.33; $p = 0.78$) y $p < 0.001$ para la no inferioridad. El ensayo **iFR-SWEDEHEART** (relación de onda instantánea versus reserva de flujo fraccional en individuos con angina de pecho estable o síndrome coronario agudo),¹⁵ que involucró a 2037 individuos, mostró que la tasa de eventos cardiacos adversos mayores en un año fue de 6.7% para el grupo iFR y 6.1% para el grupo FFR, con $p = 0.007$ para no inferioridad. El uso de la iFR en estos ensayos resultó en un tiempo de procedimiento más corto y menos incomodidad para el paciente en comparación con la FFR, ya que no se requirió la infusión de adenosina para la medición de la iFR.

En ambos estudios, el grupo de FFR tuvo un mayor número de procedimientos de revascularización, lo que resultó en un mayor número de *stents* des-

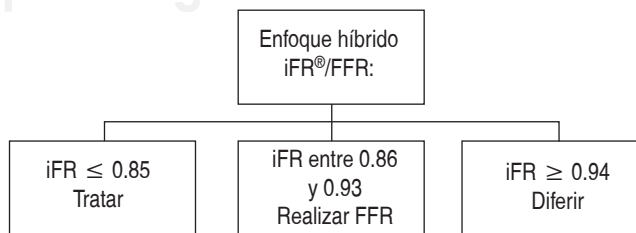


Figura 3. Enfoque híbrido iFR®/FFR: ADVISE II.

plegados (número de lesiones significativas detectadas en el grupo iFR frente al grupo FFR: 451 versus 557, $p = 0.004$ en el ensayo DEFINE-FLAIR y 457 versus 528 en el ensayo iFR-SWEDEHEART, $p < 0.001$). Hay dos formas de interpretar estos datos. La primera es asumir que hubo un número mayor de pacientes con lesiones significativas en el brazo FFR en ambos ensayos. Este supuesto sugeriría que las cohortes de FFR deberían tener, en teoría, resultados peores, y esto podría haber confundido los resultados de los estudios. La segunda forma de interpretar estos datos es suponer que la iFR es menos sensible al evaluar la gravedad de la estenosis en comparación con la FFR. Nuestra opinión es que la segunda explicación es cierta, ya que este fenómeno se encontró de forma independiente en ambos estudios, y encontrar iFR negativa, pero FFR positiva es una ocurrencia común en el laboratorio de cateterización cardiaca.

Los dos ensayos principales no abordaron el tema de la discordancia entre iFR y FFR, que puede afectar hasta al 20% de los pacientes, especialmente a los que tienen lesiones de tronco de coronaria izquierda y de arteria descendente anterior.¹⁶ Se ha sugerido que los individuos con alta iFR y baja FFR tienen preservado el flujo de reserva coronario (FRC) y un mayor flujo sanguíneo miocárdico en comparación con aquellos con baja iFR y baja FFR.¹⁷ Estos pacientes tienden a tener una enfermedad coronaria menos compleja y menos comorbilidades.¹⁸ Sigue sin estar claro si las lesiones con FFR baja pero iFR normal deben ser revascularizadas. Además, un metaanálisis que combinó estos dos estudios mostró que el uso de la iFR dio como resultado una tasa numéricamente más alta de muerte subsiguiente o infarto de miocardio (riesgo relativo 1.3, $p = 0.09$).¹⁶

En pacientes con estenosis seriadas, la medición de la FFR de una lesión específica puede verse afectada por la enfermedad en sentido ascendente o descendente.¹⁹ La iFR ha sido propuesta como una medida útil en estas situaciones. En teoría, los gradientes de presión durante las condiciones de reposo pueden ser menos susceptibles a los efectos de la dependencia interlesional, y el uso del «iFR pullback» con el corregistro automático de angiografía iFR proporciona una herramienta atractiva para guiar la revascularización en este contexto.²⁰ Sin embargo, el uso de la iFR en este contexto sólo se ha validado en un pequeño estudio con 29 pacientes.²⁰

Por lo tanto, los datos acumulados para la iFR sugieren que es una alternativa razonable a la realiza-

ción de FFR en el laboratorio de cateterización cardiaca, con la ventaja de obviar la necesidad de administración de adenosina. Sin embargo, es necesario determinar el resultado a largo plazo de los pacientes no revascularizados que son iFR negativos pero FFR positivos.

RESERVA DE FLUJO CORONARIO (FRC)

La reserva de flujo coronario (FRC) representa la proporción de flujo sanguíneo máximo durante la hiperemia en la arteria coronaria que se está interrogando con el flujo sanguíneo en reposo de la misma arteria. Se basa en el hecho de que la estenosis coronaria funcionalmente significativa causará una resistencia microcirculatoria inferior compensatoria y conducirá a la reducción de nuevos aumentos en el flujo sanguíneo durante la hiperemia. El uso de la FRC es anterior a la FFR, y la FRC proporciona una evaluación del estado epicárdico y microcirculatorio dentro del territorio de la arteria coronaria de interés.¹ La FRC se puede medir utilizando cables del sensor de temperatura por termodilución o por cables Doppler.

La FRC se correlaciona bien con los estudios de perfusión miocárdica no invasiva. Una FRC < 2 indica flujo deteriorado y predice resultados desfavorables.²¹ La correlación entre FRC y FFR es modesta ($r = 0.34$, $p < 0.001$).²² Los estudios que utilizan tanto la FRC como la FFR han demostrado que el estado de la microcirculación coronaria puede ser un mejor indicador del pronóstico en comparación con la gravedad de la estenosis epicárdica. Las tasas de eventos cardiacos adversos mayores a los diez años fueron de 80% cuando la FFR > 0.80 y la FRC < 2 versus 40% cuando la FFR ≤ 0.8 y la FRC ≥ 2 .²³ La postergación de la intervención basada en una FRC normal se promocionó previamente como segura. Sin embargo, las tasas de eventos adversos fueron de 6 a 9.1% después de un seguimiento promedio de un año en pacientes que tenían un FRC normal y no fueron revascularizados.²⁴ Esto se compara con las tasas de eventos de 6.9 a 21% después de cinco años de seguimiento al diferir según la FFR normal.²⁵

Aunque la FRC es un mejor indicador de pronóstico, la FFR sigue siendo una mejor herramienta en el laboratorio de cateterización cardiaca, ya que evalúa específicamente la importancia funcional de las lesiones epicárdicas y ayuda en la decisión de revascularizar las lesiones coronarias. Además, la FRC depende de la hemodinámica sistémica y tiene menos reproducibilidad, en comparación con la FFR.²⁶

CONCLUSIÓN

El campo de la fisiología coronaria está evolucionando rápidamente y está cambiando la práctica de la cardiología intervencionista. Un número sustancial de estudios apoya el uso de índices fisiológicos para evaluar la estenosis epicárdica en la cateterización cardiaca, y una comprensión de las diferencias entre estos índices permitirá a los operadores aplicarlos en el entorno clínico. Se requieren estudios futuros para determinar si hay un papel para los índices fisiológicos para evaluar la microcirculación coronaria. Proporcionar información sobre los diferentes índices de fisiología invasiva para evaluar las lesiones coronarias ayudará a mejorar su utilización en la práctica intervencionista diaria. La disponibilidad de diferentes opciones para la evaluación funcional de las lesiones coronarias intermedias ayudará a superar algunas de las limitaciones enfrentadas en el laboratorio de cateterización cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006; 114 (12): 1321-1341.
- 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): 742-753.
- Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A 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): 1853-1860.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (24): e44-e122.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35 (37): 2541-2619.
- 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): 2545-2550.
- Murphy JC, Hansen PS, Bhindi R, Figtree GA, Nelson GI, Ward MR. Cost benefit for assessment of intermediate coronary stenosis with fractional flow reserve in public and private sectors in Australia. *Heart Lung Circ*. 2014; 23 (9): 807-810.
- May AN, Kull A, Gunalingam B, Francis JL, Lau GT. The uptake of coronary fractional flow reserve in Australia in the past decade. *Med J Aust*. 2016; 205 (3): 127.
- 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): 1392-1402.
- 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): 1421-1427.
- 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): 1409-1420.
- Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarría-Pinto M et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention*. 2013; 8 (10): 1157-1165.
- Escaned J, Echavarría-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). *J Am Coll Cardiol Intv*. 2015; 8 (6): 824-833.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376 (19): 1824-1834.
- Götberg 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): 1813-1823.
- Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-analysis of death and myocardial infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. *Circulation*. 2017; 136 (24): 2389-2391.
- Lee JM, Hwang D, Park J, Tong Y, Koo BK. Physiologic mechanism of discordance between instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve: insight from 13N-ammonium positron emission tomography. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 91-94.
- Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol*. 2017; 245: 63-68.
- Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2371-2377.

20. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7 (12): 1386-1396.
21. Verberne H, Piek J, Van Liebergen R, Koch K, Schroeder-Tanka J, Van Royen E. Functional assessment of coronary artery stenosis by Doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with ^{99m}Tc MIBI SPECT. *Heart.* 1999; 82 (4): 509-514.
22. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5 (2): 193-202.
23. Van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7 (3): 301-311.
24. Chamuleau SA, Tio RA, De Cock CC, De Muinck ED, Pijls NH, Van Eck-Smit BL et al. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (5): 852-858.
25. Misaka T, Kunii H, Mizukami H, Sakamoto N, Nakazato K, Takeishi Y. Long-term clinical outcomes after deferral of percutaneous coronary intervention of intermediate coronary stenoses based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. *J Cardiol.* 2011; 58 (1): 32-37.
26. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation.* 2006; 113 (17): 2054-2061.