

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **75**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Fisiología coronaria y su utilidad para el cardiólogo intervencionista:
Medición invasiva de la presión y flujo coronarios

Derechos reservados, Copyright © 2005
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com

REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

Fisiología coronaria y su utilidad para el cardiólogo intervencionista: Medición invasiva de la presión y flujo coronarios

Carlos Felipe Barrera-Ramírez,* Javier Escaned*

Resumen

Una de las más importantes limitaciones de la angiografía coronaria es su incapacidad para determinar el impacto fisiológico de las estenosis coronarias moderadas. La medición de la presión y del flujo sanguíneo coronario nos brinda información valiosa que complementa la evaluación anatómica y facilitan la toma de decisiones en el laboratorio de cateterismo cardíaco. En esta revisión se discuten los conceptos fundamentales de la fisiología coronaria, así como la metodología y aplicación clínica de las técnicas de medición de presión y flujo coronarios.

Summary

CORONARY PHYSIOLOGY AND ITS USEFULNESS FOR THE INTERVENTIONIST CARDIOLOGIST: INVASIVE MEASUREMENT OF CORONARY FLOW-PRESSURE

One of the most important limitations of coronary angiography is the inability to characterize the physiological significance of an intermediate coronary stenosis. Measuring coronary blood flow and pressure provides unique information that complements anatomic evaluation and facilitates decision-making in the cardiac catheterization unit. This review discusses the fundamental concepts of coronary physiology, methodology, and clinical applications of coronary and flow measurements.

(Arch Cardiol Mex 2005; 75: 335-349)

Palabras clave: Fisiología. Cateterismo cardíaco. Flujo sanguíneo coronario. Reserva de flujo coronario.

Key words: Physiology. Cardiac catheterization. Coronary blood flow. Coronary flow reserve.

Introducción

La arteriografía coronaria se ha convertido en la principal herramienta diagnóstica de enfermedad coronaria aterosclerosa desde su introducción en la práctica clínica hace poco más de 40 años.¹ A pesar de ser considerada como el “estándar de oro”, se han señalado reiteradamente sus importantes limitaciones. Varios estudios han demostrado una gran variabilidad inter e intraobservador,^{2,4} y se han encontrado además

discrepancias entre los estudios angiográficos y los hallazgos clínicos, anatopatológicos, angioscópicos y de ecografía intracoronaria.⁵⁻¹³ Las limitaciones técnicas de la angiografía coronaria para el adecuado análisis de las lesiones o estenosis coronarias son bien conocidas y la más evidente es que sólo nos da información acerca de la luz vascular y no de la pared del vaso. En ocasiones, la geometría propia de la placa aterosclerosa puede darnos una falsa idea acerca del

* Laboratorio de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos, Madrid España.

Correspondencia: Dr. Carlos Felipe Barrera-Ramírez. Servicio de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos. Prof. Martín Lagos s/n 28040 Madrid, España. Teléfono y Fax: +3310-3289 Correo electrónico: CARDIO_IMAGEN@hotmail.com carlosfbarrera@yahoo.com

Recibido: 22 de enero de 2003

Aceptado: 29 de mayo de 2003

verdadero estado del lumen vascular, las ramas colaterales pueden sobreponerse al área de nuestro interés y dificultar su análisis, algunas zonas son a veces difíciles de evaluar (estenosis ostiales), el límite de resolución del método impone la visualización de estructuras menores a los 0.2 mm, finalmente podemos decir que la información acerca de la circulación colateral y del estado de la microcirculación es escasa.^{2,14,15}

No ha sido, sino en los últimos años, que hemos entendido mejor la relación entre las imágenes angiográficas y el flujo sanguíneo, y se ha reconocido las limitaciones del análisis lumenológico (relativo al estudio del lumen) coronario para determinar la repercusión funcional,¹⁶ sobre todo en estenosis que angiográficamente causan un compromiso luminal de entre el 40% y el 70%. En este contexto incluso hay autores que enfatizan la importancia de dar una orientación más funcional que anatómica a la valoración de la cardiopatía isquémica.¹⁷ En este artículo revisamos los aspectos más relevantes de la valoración fisiológica de la circulación coronaria en el laboratorio de hemodinámica. Dado que para una correcta interpretación de los resultados obtenidos con la misma es fundamental un adecuado conocimiento de los principios en los que se base, revisaremos en primer lugar algunas de las características fisiológicas de dicha circulación.

Conceptos fundamentales de la fisiología coronaria

De forma práctica podemos considerar que el circuito coronario humano se compone de dos compartimentos, uno de conductancia constituido por las arterias coronaria epicárdicas y uno de resistencia representado por las arteriolas y vasos de hasta 400 μm de diámetro. Los vasos de resistencia son responsables de la capacidad del corazón de regular su propio aporte sanguíneo de acuerdo a sus necesidades metabólicas. A la capacidad para mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de los cambios de la presión aórtica se le denomina autorregulación del flujo coronario. La existencia de dicho mecanismo autorregulatorio obedece a la alta dependencia de la función cardíaca respecto al aporte sanguíneo coronario, dado que el miocardio, y de manera particular el subendocardio, son tejidos con altos requerimientos aeróbicos.¹⁸ Así, el consumo miocárdico de oxígeno (MVO_2) en reposo varía entre 8 y 10 mL min por cada 100 g de músculo cardíaco (12% del consumo de O_2 corporal) frente a un consumo de O_2 del músculo estriado de 0.5 mL min. En orden de importancia,

los factores relacionados directamente con el MVO_2 son el inotropismo, cronotropismo y el estrés parietal.^{20,21} La relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal. El flujo coronario basal en el hombre adulto en reposo es cercano a los 60 a 65 mL min por cada 100 g de tejido, aproximadamente un 5-8% del gasto cardíaco. Bajo condiciones de alta demanda miocárdica, el flujo coronario basal puede incrementarse 5 a 6 veces. Es interesante mencionar que también se ha descrito una relación entre flujo coronario e inotropismo conocido como efecto o fenómeno Gregg, el cual señala que un incremento en el flujo coronario tiene un efecto inotrópico positivo.²²⁻²⁴

El flujo coronario está modulado no sólo por el tono arteriolar, sino de forma fásica por las variaciones en la compresión extravascular registradas a lo largo del ciclo cardíaco. La mayor obliteración sistólica del lecho del ventrículo izquierdo que del ventrículo derecho hace que el flujo coronario en la arteria descendente anterior sea de predominio diástolico, mientras que en la coronaria derecha sea relativamente constante tanto en diástole como en sístole.^{25,26} También en casos de obliteración del lecho microvascular por embolización o daño miocárdico, la compresión sistólica del lecho vascular produce un retorno sistólico aumentado de sangre hacia los vasos epicárdicos. La compresión del vaso epicárdico por un puente miocárdico también induce cambios fásicos en el flujo coronario, con retorno sistólico en los segmentos coronarios proximales al puente miocárdico.^{27,28}

Como hemos explicado, el lecho vascular coronario es responsable de la autorregulación, manteniendo así constante la presión de perfusión miocárdica en niveles constantes aun en presencia de amplias variaciones de presión. Recientemente, De Bruyne y cols.²⁹ demostraron que el rango de autorregulación en el ser humano es amplio y que oscila de 114 a 42 mm Hg, confirmando lo observado años antes en estudios animales. De tal suerte que si bien la relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal, la relación entre presión y flujo coronario en las arterias coronarias no lo es, como resultado de la autorregulación coronaria. Si existe una estenosis significativa en el vaso epicárdico, se genera una resistencia al flujo a través de dicha estenosis, por tanto, el lecho vascular distal se dilata para mantener un flujo sanguíneo adecuado a las demandas metabólicas (Fig. 1). Si la estenosis se vuelve crítica, se generará una mayor caída de presión transestenótica y se originará un mayor

gradiente transteenótico, el mecanismo compensador de autorregulación se agotará y la presión de perfusión disminuirá. Cuando la presión de perfusión cae por debajo del rango señalado, se produce disminución del flujo coronario con la consiguiente isquemia miocárdica.³⁰

En contraste con lo anteriormente señalado, durante la hiperemia coronaria máxima, la vasodilatación completa de los lechos vasculares de resistencia inducida por un estímulo, farmacológico o fisiológico, establece una relación fija y lineal entre la presión de perfusión y el flujo coronario (*Fig. 2*). Como veremos, estas diferencias en la relación presión-flujo coronarios constituye la base de varias técnicas diagnósticas.

Concepto de reserva de flujo coronario

Los conceptos de reserva coronaria, flujo coronario máximo e hiperemia coronaria máxima guar-

dan una estrecha relación. La hiperemia máxima es definida como el estado de la microcirculación en que se alcanza la resistencia vascular mínima debida a la máxima vasodilatación arteriolar. El flujo coronario máximo se define como el flujo presente a una determinada presión durante un estado de hiperemia máxima y desde luego está condicionado por las resistencias del circuito coronario, tanto a nivel epicárdico como a nivel arteriolar. La hiperemia máxima puede producirse bajo diversas situaciones que aumenten el MVO₂, como son el ejercicio físico, la administración de fármacos o por oclusión transitoria de una arteria coronaria. La caída de las resistencias coronarias resultante de la abolición del mecanismo de autorregulación hace que para una presión dada se produzca un aumento del flujo coronario con relación a la situación basal. Esta capacidad para incrementar el flujo basal se denomina reserva de flujo coronario (RFC).³¹⁻³³ Como veremos, la RFC se considera un indicador funcional del estado de la circulación coronaria, ampliamente utilizado en diferentes técnicas diagnósticas.³¹⁻³⁴

El desarrollo de una estenosis en una arteria epicárdica genera una nueva resistencia vascular que se suma a las propias de la microcirculación coronaria en el territorio irrigado por dicha arteria. Cuando dicha estenosis coronaria llega a ser lo suficientemente importante para generar una resistencia equiparable a la del lecho vascular distal, se produce un aumento del grado de vasodilatación microvascular que ayuda a preservar un flujo coronario basal adecuado para los requerimientos metabólicos del miocardio. De esta forma, el flujo al miocardio comprometido se garantiza a expensas de reducir su aumento potencial, es decir, su reserva coronaria (*Fig. 2*). Por este motivo, el cálculo de la reserva coronaria en una estenosis problema constituye una estimación de la severidad hemodinámica de la estenosis.²⁹⁻³² Es importante recordar que la RFC, al expresar la capacidad de autorregulación de la microcirculación coronaria, es un indicador del efecto combinado de su funcionalidad intrínseca (resistencia microcirculatoria) y de las estenosis epicárdicas que puedan existir.

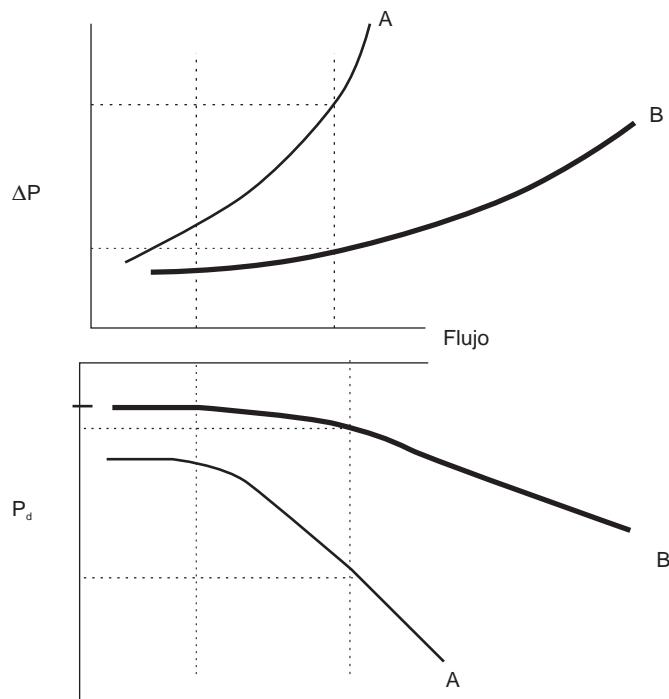


Fig. 1. Curvas de presión-flujo coronaria para 2 estenosis con la misma severidad angiográfica pero con diferente repercusión hemodinámica (A y B). Arriba: Gradiente de presión transteenótico (ΔP) vs flujo coronario. Abajo: Presión intracoronaria distal a la estenosis (P_d) vs flujo coronario. Los incrementos de flujo generan una marcada disminución de la P_d y un consecuente incremento del ΔP . Del análisis de las curvas se evidencia que la estenosis A tiene una mayor disminución de la P_d y el aumento del ΔP es mayor, indicando una mayor severidad hemodinámica. La disminución de la P_d en términos absolutos es uno de los determinantes de la presión de perfusión miocárdica (P_d – presión venosa) y es potencialmente generadora de isquemia.

Dinámica de fluidos y su relación con la estenosis coronaria

Las estenosis de las arterias epicárdicas causan una pérdida de energía potencial que se expresa como una caída de la presión a través de la estenosis, es decir, del desarrollo de un gradiente de

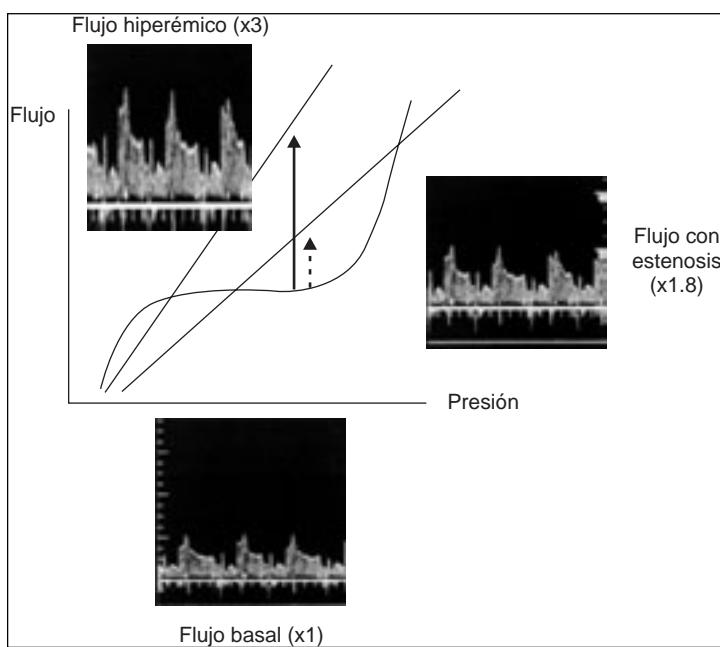


Fig. 2. Relación presión/flujo en condiciones basales y durante hiperemia máxima. La pendiente expresa las resistencias coronarias (R). Durante la hiperemia, para una determinada presión, el flujo se incrementará 3 veces sobre su valor basal (flecha continua). Sin embargo, si una estenosis epicárdica o disfunción microcirculatoria generan una mayor resistencia al flujo, veremos una pendiente presión-flujo menos pronunciada (línea discontinua), que se traduce en un menor incremento del flujo para la misma presión, sólo 1.8 veces sobre el nivel basal (flecha punteada).

presión transestenótico. La reducción del calibre vascular en el segmento proximal de la estenosis se asocia a una pérdida de energía por fricción y, a la salida de la estenosis, la pérdida del flujo laminar origina una nueva pérdida de energía. De este modo, la pérdida total de energía a través de una estenosis es la suma de la viscosidad y las pérdidas por expansión se expresa en la siguiente ecuación cuadrática donde la ΔP es:

$$\Delta P = fQ + sQ^2$$

donde f es la constante de pérdida de presión asociada a viscosidad, s es constante asociada la pérdida de energía asociada a la separación del flujo laminar.

La relación del teorema de Bernoulli y la ecuación de Poiseuille nos da:

$$F = \frac{8\pi\mu L}{A_s^2}$$

y

$$s = \rho(1/A_s - 1/A_n)^2$$

donde μ representa la viscosidad sanguínea absoluta, L la longitud de la estenosis, A_n es el área seccional del segmento coronario normal y A_s es el área seccional del segmento estenótico.

por tanto:

$$\Delta P = \frac{8\pi\mu L}{A s} (A_n/A_s) V + \frac{\rho}{2} (A_n - 1)^2 V^2$$

o

$$\Delta P = FV + SV^2$$

y sustituyendo flujo por velocidad

$$\Delta P = \frac{8\pi\mu L}{A s} (1/A_s) Q + \frac{\rho}{2} (1/A_s - 1/A_n)^2 Q^2$$

o

$$\Delta P = fQ + sQ^2$$

Estas ecuaciones demuestran que el gradiente de presión a través de una estenosis incrementa rápidamente y progresivamente en una relación curvilínea con los incrementos del flujo coronario³⁵ (Fig. 1). Además, es interesante señalar la compleja interacción de los diversos componentes, lo cual contrasta con la simplicidad de los índices de severidad angiográfica que utilizamos cotidianamente en la práctica clínica. El modelo matemático desarrollado anteriormente constituye la base de la estimación angiográfica de la reserva coronaria a partir de la angiografía cuantitativa, una técnica disponible en la mayor parte de los sistemas de angiografía digital modernos.^{36,37}

Evaluación del flujo coronario

Las 3 técnicas utilizadas más frecuentemente para valorar de forma funcional la circulación coronaria en el laboratorio de hemodinámica son la reserva absoluta de velocidad de flujo coronario (RVFC), la reserva relativa de velocidad de flujo coronario ($RVFC_{rel}$) y la reserva fraccional de flujo (RFF).

Reserva absoluta de velocidad de flujo coronario

La reserva absoluta de la velocidad del flujo coronario (RVFC), que se define como el índice de flujo coronario en estado hiperémico entre el flujo en reposo, fue el primer método usado en la clí-

nica. Con el desarrollo de guías Doppler de bajo calibre que virtualmente no modifican el lumen vascular, se han podido validar las determinaciones obtenidas por éstas con las determinaciones directas.^{38,39}

El flujo coronario se determina sencillamente con una guía Doppler, similar a las utilizadas en angioplastía y de muy bajo perfil, pero que tiene un transductor piezoelectrónico en la punta de 12-MHz, capaz de obtener una señal Doppler continua y en tiempo real, el haz de ultrasonido diverge 14° de la línea central. La velocidad de los eritrocitos al pasar por la punta de la guía Doppler es determinada por las variaciones de frecuencia sensadas por el transductor, y se define como la diferencia entre la frecuencia transmitida y la recibida:

$$V = (F_1 - F_0) (C) / (2F_0) (\cos \theta)$$

donde V es velocidad de los eritrocitos, F₀ = frecuencia transmitida, F₁ = frecuencia de retorno, C = constante de la velocidad del sonido en la sangre, θ = ángulo de incidencia. El flujo volúmetrico es el producto del área del vaso expresada en cm² y la velocidad del flujo expresada en cm/seg, y que al relacionarse dan finalmente valores en unidades cm³/seg.⁴⁰

El índice más comúnmente utilizado es el índice de la velocidad pico promedio (AVP) durante la hiperemia y en reposo.

Es importante señalar que la RVFC así determinada se ve influenciada por diversos factores hemodinámicos, la contractilidad, hipertrofia miocárdica y cualquier otra entidad que afecte el lecho microvascular.^{15,33,40} La taquicardia incrementa el flujo basal; la reserva de flujo coronario disminuye 10% por cada 15 latidos que incrementa la frecuencia cardíaca. Los incrementos de la presión arterial media reducen la vasodilatación máxima, y al reducir la hiperemia hay menos cambio del flujo basal.⁴¹

Con el fin de mejorar las determinaciones de RVFC, se ha propuesto una corrección del RVFC ajustando a la edad y a la velocidad pico promedio basal con la siguiente fórmula:⁴²

$$\text{RVFC}_{\text{corregido}} = 2.85 (\text{RVFC}_{\text{medido}} * 10^{0.48 \log(bVPP) + 0.0025 * \text{edad} - 1.16})$$

Esta corrección es especialmente útil en pacientes con diabetes, en quienes está demostrado que la RFC está disminuida, pero especialmente en aquéllos con microangiopatía manifiesta.⁴³

Otros factores que impiden una adecuada determinación del RVFC son los cambios de posición del paciente o sus movimientos, o la respiración, que pueden distorsionar la señal Doppler. Debemos puntualizar que la RVFC no considera la circulación colateral, y tampoco podemos con este índice discernir entre lesión coronaria significativa y trastorno de la microcirculación. El valor normal de la RVFC varía ampliamente, sin embargo, es aceptado que una RVFC absoluta en vasos angiográficamente normales es 2.7 ± 0.6.⁴⁴ Aunque el valor que señala una estenosis como hemodinámicamente significativa es una RVFC < 2.0.^{45,46}

Reserva relativa de velocidad de flujo coronario

Debido a que la RVFC es la suma de los componentes epicárdico y microvascular, y que por ende existen casos sin alteración epicárdica pero con RVFC alterada por afección microvascular, se ha propuesto el uso de la RVFC_{relativa} (RVFC_{rel}). Asumiendo, que los cambios en la microvasculatura afectan igualmente todas las regiones del corazón, se ha propuesto comparar la RVFC del vaso diana con la RVFC de un vaso del mismo paciente (referencia) pero sin afección epicárdica aparente, (RVFC_{rel} = RVFC_{diana} / RVFC_{referencia}) (Fig. 3). De este modo se pretende anular los efectos que pudiese tener la afección microcirculatoria. La RVFC_{rel} puede tomar un valor máximo de 1, que correspondería a la ausencia completa de relevancia hemodinámica en la estenosis problema y el rango normal de valores de la RVFC_{rel} sería de 0.8-1.0;^{44,47} por debajo de 0.60-0.65 se consideraría que la estenosis estudiada es hemodinámicamente significativa con independencia de la presencia de disfunción microvascular.^{47,48-50} Esta técnica ofrece la ventaja de proporcionar simultáneamente información sobre el estado de la microcirculación (una RVFC < 2 en el vaso de referencia indicaría que el sujeto presenta disfunción microcirculatoria). Las limitaciones del método se basan en la asunción de que la microcirculación presenta un grado de afectación similar en los dos territorios en los que se realizan las mediciones de RVFC, y en la necesidad de disponer un vaso de referencia sin estenosis, lo que impide su aplicación en pacientes con afectación multivaso y como se presupone una afección generalizada de los lechos microvasculares, tampoco es un método válido para

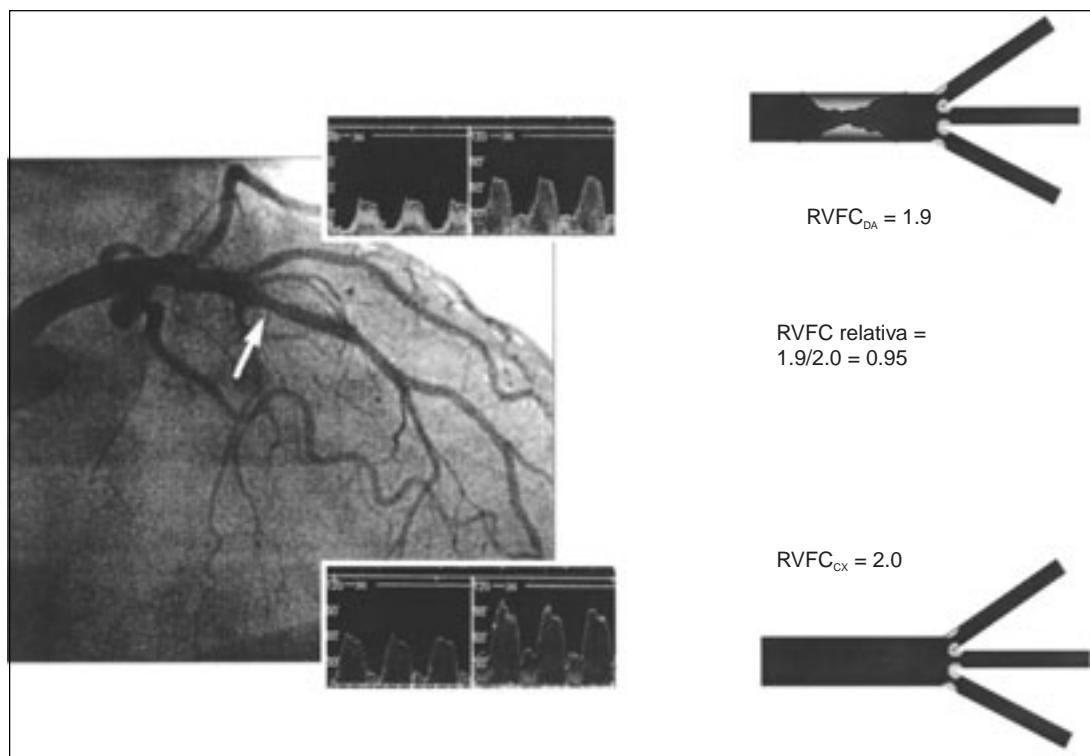


Fig. 3. Utilidad del $RVFC_{rel}$ en paciente con reestenosis (flecha) de un stent en la descendente anterior y angina, con pruebas de isquemia no concluyentes. La RVFC en la descendente anterior es 1.9, la RVFC en la circunfleja (vaso sin estenosis), en el límite de la normalidad (2.0). El índice de estos dos valores, la $RVFC_{rel}$, con un valor de 0.95 (normal > 0.65). En este contexto, debido al daño de la microcirculación, la revascularización de ese vaso con reestenosis ayudaría, en el mejor de los casos, a mejorar el flujo en el territorio de la descendente anterior en sólo el 5%, por esta razón, se decidió no hacer angioplastía.

pacientes con infarto del miocardio o disfunciones regionales del ventrículo izquierdo como pudiese ser una disquinesia.

Reserva fraccional de flujo

La reserva fraccional de flujo (RFF) se define como el índice de flujo máximo durante la hiperemia en una arteria estenótica y el flujo máximo que tendría dicha arteria si no existiese dicha estenosis. Tiene la gran ventaja de que la RFF no se altera por el estado contráctil, la frecuencia cardíaca ni por los cambios de presión sanguínea.^{51,52}

La RFF constituye el punto de unión entre las mediciones de gradiente presión intracoronaria y el estudio de la severidad de una estenosis en términos de alteración de flujo. El principio fundamental sobre el que se ha desarrollado esta técnica es que durante la hiperemia máxima, la relación presión-flujo es lineal en el árbol coronario. En el momento en que se alcanza esa relación lineal, es cierto que la proporción entre

dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los flujos coronarios correspondientes a dichas presiones (*Fig. 4*).⁵¹⁻⁵⁸ La RFF se puede definir por la siguiente ecuación:

$$RFF = \frac{\text{Máximo flujo miocárdico distal en el territorio de la arteria estenótica (Q)}}{\text{Flujo máximo en el mismo territorio si no existiese la estenosis (Q}^N\text{)}} \quad \frac{\text{Flujo máximo en el mismo territorio si no existiese la estenosis (Q}^N\text{)}}{\text{Presión arterial media (P}_a\text{) - Presión venosa central (P}_v\text{)}} / R$$

Siendo:

$$Q^N = (P_a - P_v) / R$$

Donde R es la resistencia miocárdica durante la vasodilatación máxima, P_a es la presión aórtica media y P_v es la presión venosa central.

Como el flujo sanguíneo miocárdico en una arteria estenótica es:

$$Q = (P_d - P_v) / R$$

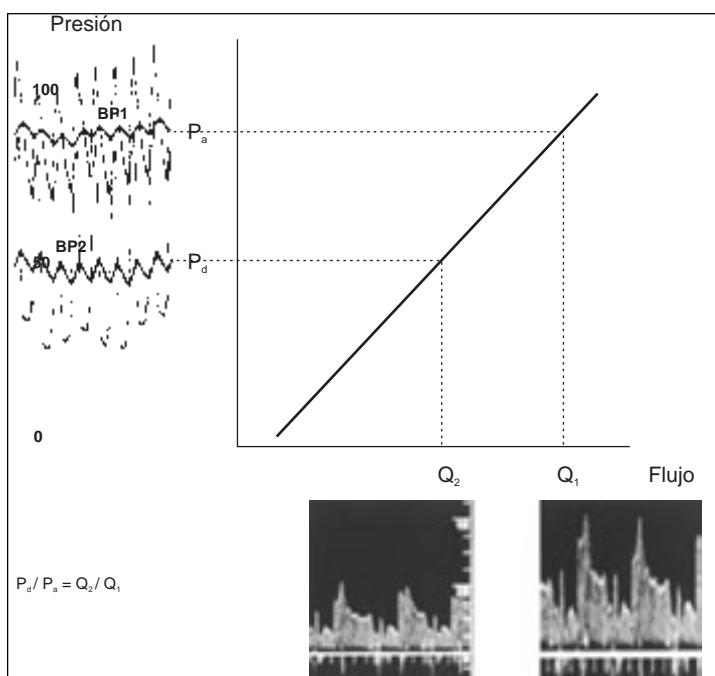


Fig. 4. Principios fisiológicos de la RFF. Durante la hiperemia máxima existe una relación lineal entre presión y flujo. Mostramos la medición de dos presiones, la proximal y la distal a la estenosis, con sus correspondientes flujos coronarios Q1 y Q2. Ya que la Pd se genera por la pérdida de energía a través de la estenosis coronaria, es posible inferir que la disminución relativa de la presión intracoronaria distal a la estenosis, es proporcional a la disminución de flujo coronario generada por la misma estenosis.

Donde P_d es la presión coronaria distal a la estenosis. Durante hiperemia máxima la resistencia es mínima, así que la RFF puede representarse:

$$\text{RFF} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$$

Como la presión venosa es cercana a cero podemos simplificar la ecuación como sigue:

$$\text{RFF} = P_d / P_a$$

En la práctica clínica se puede determinar la P_a a través del catéter guía y la P_d se mide directamente a través de una guía con sensor distal una vez que se ha cruzado con ella la estenosis coronaria.

Si combinamos los dos conceptos enunciados y los aplicamos a las mediciones de la presión proximal (P_a) y distal (P_d) a la estenosis a estudiar, nosotros podremos calcular el porcentaje de caída de flujo intracoronario causado por dicha estenosis, v.gr.: un índice $Pd/Pa = 0.5$ será interpretado como una reducción del 50% del flujo

sanguíneo en el territorio miocárdico dependiente de ese vaso estenótico, en relación con una situación en la que dicho vaso no tuviese estenosis, (en cuyo caso tendríamos $Pd/Pa = 1$).

Este índice Pd/Pa obtenido durante la hiperemia máxima constituye la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF_{myo}). El término miocárdico se refiere al hecho de que la reducción del flujo sanguíneo se estima en el territorio vascularizado por ese vaso y de ese modo tiene en consideración otras fuentes de riesgo sanguíneo como pudiesen ser los flujos colaterales. En los últimos años, los términos RFF y RFF_{myo} se han convertido en sinónimos, aunque en el trabajo original de Pijls y cols, se hizo la distinción entre un RFF miocárdico (RFF_{myo}) y uno coronario (RFF_{cor}), este último calculado al restar al RFF_{myo} la contribución del flujo colateral.^{53,56}

Por definición, si no existe estenosis coronaria, la presión aórtica media refleja la presión media coronaria distal y por tanto el RFF es igual a 1. Pijls y cols^{53,54,56} han demostrado que en las arterias coronarias durante la hiperemia máxima, no hay disminución de la presión a través de una arteria normal. En estenosis epicárdicas que son significativas desde el punto de vista funcional, se ha identificado que un valor umbral de RFF inferior a 0.75, claramente puede discriminar entre estenosis que están o no asociadas a isquemia más del 90% de los pacientes.⁵³⁻⁵⁶ La sensibilidad de la RFF es 88%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y exactitud global del 93%.⁵⁵

La interpretación de la RFF se basa, sin embargo, en ciertos aspectos específicos de esta técnica que derivan de las características fisiológicas de la circulación coronaria previamente descritas y que a continuación detallaremos (Fig. 5). Primero, la RFF es una técnica específica para la evaluación de estenosis. A diferencia del Doppler, su uso en coronarias sin estenosis epicárdicas no proporciona información del estado de la microcirculación, y sólo demostraría que la conductancia coronaria es máxima (documentaríamos un valor de RFF = 1). Segundo, la RFF realiza una evaluación de la estenosis utilizando como referencia una situación hemodinámica teórica en la que la estenosis estaría ausente. Esta característica hace de la RFF un índice especialmente útil para valorar la utilidad de la revascularización percutánea y contrasta con la velocidad de flujo coronario de reserva, en el cual la referencia elemental es la velocidad del flujo antes de la

inducción de la hiperemia. Tercero, como hemos anticipado antes, la información obtenida por la RFF, se refiere al flujo miocárdico del área de distribución del vaso estudiado e incorpora no sólo el flujo anterógrado a través de la estenosis, sino también la circulación colateral que proviene de otros vasos. En vasos con importante soporte colateral, el efecto relativo de la estenosis en la perfusión del territorio estudiado es pequeña, y consecuentemente podría esperarse un RFF elevado. Cuarto, el estado de la microcirculación también es importante en la evaluación de una estenosis con la RFF. Dado que el gradiente de presión transtenótico está modulado por el flujo coronario, la atenuación de la respuesta hiperémica por una disfunción microcirculatoria im-

plicaría valores más altos de la RFF que los obtenidos en el caso de que la microcirculación fuese normal. Desde un punto de vista pragmático, este hecho posiblemente no constituye una limitación de la técnica: un valor normal de RFF en una estenosis con importante afectación microcirculatoria subyacente permitiría anticipar un incremento porcentual pequeño del flujo miocárdico en caso de realizarse la revascularización de dicha estenosis.⁵⁹ Y quinto, un importante aspecto de la RFF es su aplicabilidad bajo una gran variedad de condiciones hemodinámicas que no le afectan.⁵¹

Una modalidad alternativa de la RFF es la reserva fraccional de flujo diastólico. Esta técnica se caracteriza por usar el índice de presiones

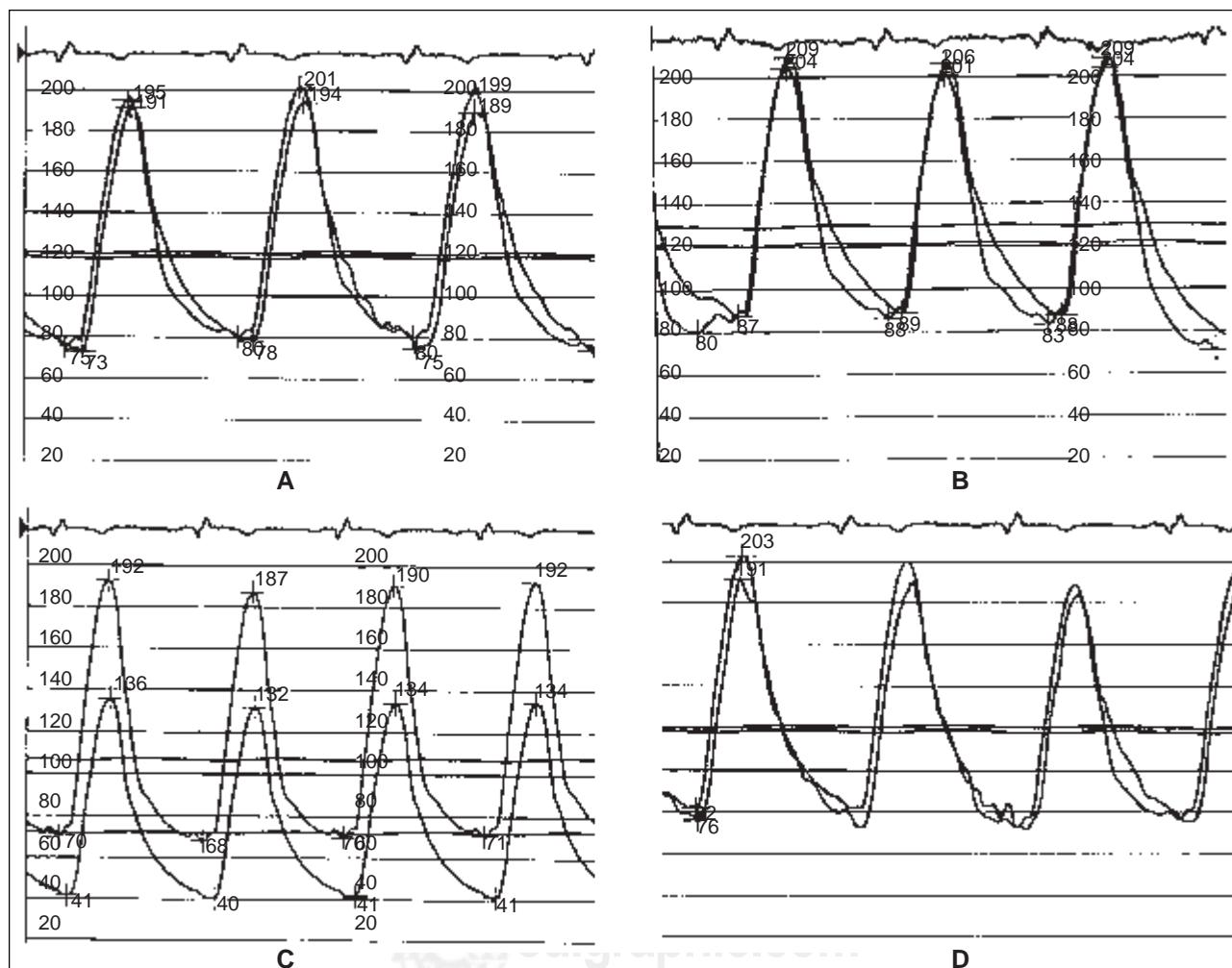


Fig. 5. Medición del gradiente de presión transtenótico utilizando una guía de fibra óptica (Radi, Inc.) en una estenosis en la arteria circunfleja del 56% por angiografía cuantitativa. **A.** Presión aórtica e intracoronaria igualadas antes de cruzar la estenosis. **B.** Gradiente de presión generado por la estenosis en reposo ($RFF = 122/132 = 0.92$). **C.** Gradiente transtenótico medido durante hiperemia máxima con adenosina intravenosa ($RFF = 73/104 = 0.70$). **D.** Recuperación del gradiente basal al cesar de la infusión de adenosina intravenosa. Velocidad del papel es 25 mm/s, escala de presión de 200 mm Hg.

obtenido sólo durante la diástole.⁶⁰ Tiene una mayor sensibilidad que la RFF convencional para predecir la presencia de isquemia detectable. La RFF diastólica puede potencialmente evitar la interferencia de la sístole, que afecta los cálculos basados en la presión media, tales como aquellos que resultan de los diferentes patrones de flujo en la coronaria derecha e izquierda⁶¹ o de la compresión sistólica por la presencia de puentes intramiocárdicos.²⁷ Sin embargo, ninguno de los sistemas disponibles comercialmente al momento de escribir este artículo, puede hacer mediciones de la RFF diastólica.

Uso de las guías de presión y flujo

Tanto las guías de presión como las de flujo son guías sólidas con un bajo perfil, 0.014" (0.16 mm²); las primeras proporcionan una información fiable de la velocidad media del flujo coronario, y se basan en el análisis espectral de la señal de radiofrecuencia obtenida. Las segundas proporcionan mediciones de presión intracoronaria con alta respuesta de frecuencia. En ambos casos, y a diferencia de otras técnicas utilizadas con anterioridad, el bajo perfil de las guías produce una interferencia despreciable con las mediciones obtenidas. Ambas guías pueden introducirse a través de un catéter guía de 6 Fr usando una llave en Y conectada al catéter. Se administran 70 UI/kg de heparina sódica y 200 µg de nitroglicerina intracoronaria antes del avance de la guía para abolir el tono vasomotor y minimizar cambios en el diámetro luminal resultantes de vasodilatación mediada por flujo,⁴⁰ que en el caso de la RVFC harían que la velocidad de flujo no constituyese un indicador adecuado del flujo absoluto al variar el área luminal durante la hiperemia. Para medir la velocidad de flujo la punta de la guía se avanza por lo menos 2 cm después de la estenosis para llegar al sitio donde el flujo laminar se ha restablecido. Se realiza la medición del flujo basal. Se provoca hiperemia máxima con adenosina intracoronaria o intravenosa con registro continuo de la velocidad de flujo. El RVFC se computa como el índice la velocidad promedio pico en hiperemia y basal. Hasta en el 15% de los casos puede obtenerse una señal Doppler inadecuada aun cuando las coronarias son normales y aun después de orientar la guía para mejorar la señal obtenida.⁴⁰

En el caso de la guía de presión se deben igualar la presión aórtica medida a través del catéter guía y la medida por el sensor de la guía de presión antes de cruzar la estenosis. Una vez igualadas las presiones, se cruza la estenosis con la guía de presión y se mide el gradiente de presión basal y posteriormente durante la hiperemia máxima y registrando simultáneamente la presión aórtica y la presión intracoronaria distal; al cesar el estímulo hiperémico el gradiente retorna al valor basal (*Fig. 5*).

Agentes farmacológicos inductores de hiperemia máxima

Debido a que las mediciones fisiológicas de las estenosis coronarias tanto con guía de presión como de flujo requieren la inducción de hiperemia máxima, se ha propuesto una variedad de agentes vasodilatadores como el dipiridamol, la papaverina y la adenosina. A pesar de que los agentes contrastantes son vasodilatadores, la hiperemia máxima no se consigue con éstos. Los nitratos incrementan el flujo volumétrico, pero como también dilatan los vasos epicárdicos de conductancia, la velocidad de flujo coronario es menor que la inducida por la adenosina o la papaverina.

La papaverina intracoronaria es el agente ideal para inducir la hiperemia mediante bolos intracoronarios⁶² ya que produce un estado hiperémico de aproximadamente 20 segundos. Muy ocasionalmente produce prolongación del QT y arritmias ventriculares. Actualmente el agente más utilizado es la adenosina, tanto intracoronaria como intravenosa, que tiene una vida media corta y duración de sólo el 25% de la que tienen la papaverina y el dipiridamol.^{63,64} La dosis intracoronaria va de 18 a 24 µg para la coronaria derecha y 24-48 µg para la coronaria izquierda, aunque algunos autores⁶⁵ llegan a utilizar dosis mayores a 50 µg, la infusión continua intravenosa es a razón de 140 µg/kg/min.

La instrumentación coronaria con guías de presión y flujo, así como la administración de agentes hiperémicos, son muy seguras. De Bruyne y cols.⁵⁵ informan que en 600 casos observaron 2 complicaciones ocasionadas por la manipulación de la guía y Qian y cols. en 906 pacientes informan 2.98% de eventos adversos asociados al uso de guías Doppler.⁵⁶ Las complicaciones reconocidas son la bradicardia, espasmo coronario, dolor precordial, arritmias ventriculares e hipotensión.

Seguridad asociada a la toma de decisiones clínicas basadas en el estudio de técnicas de fisiología coronaria

Disponemos cada vez de una mayor evidencia de que no sólo la instrumentación de las guías de presión y flujo intracoronario son seguras,^{55,66} sino que también las decisiones clínicas que se apoyan en los resultados obtenidos tras una valoración fisiológica mediante dichas técnicas.⁶⁷⁻⁷³ El primer estudio acerca de la seguridad en diferir una revascularización basada en los datos obtenidos mediante una valoración fisiológica efectuada con estas técnicas fue publicado por Kern y cols.⁶⁷ En dicho trabajo, la incidencia de eventos cardíacos durante el seguimiento de 88 pacientes con tratamiento de revascularización diferido con base al resultado de las mediciones de presión o flujo fue similar al grupo control de 45 pacientes tratados con angioplastía percutánea. Siguiendo un diseño metodológico similar, Ferrari y cols.⁶⁸ documentaron una incidencia baja de eventos durante el seguimiento de aquellos pacientes en quienes la revascularización percutánea fue diferida por tener un RVCF normal, aunque aparentemente a costa de tener más síntomas durante el seguimiento a largo plazo que los pacientes del grupo en quienes sí se efectuó una ACTP. Dos grandes estudios clínicos han sido realizados en el mismo sentido. El estudio DEFER⁷¹ incluyó a 325 pacientes, fue un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. Se incluyeron pacientes con una estenosis considerada apropiada para ACTP pero sin evidencia concluyente de isquemia miocárdica asociada. Después de determinar la RFF, 181 pacientes con una RFF > 0.75 fueron aleatorizados al grupo en que se realizó ACTP (n = 90) o al grupo en quienes se difirió la intervención (n = 91), mientras que en todos los pacientes con un RFF < 0.75 se efectuó revascularización percutánea (grupo de referencia, n = 144). El seguimiento clínico a 2 años demostró que los eventos cardíacos mayores y el estado sintomático no fue superior en el grupo tratado respecto al grupo en que se difirió la revascularización, además ambos grupos tuvieron menos eventos cardíacos y estaban menos sintomáticos que los pacientes del grupo de referencia. Un segundo ensayo multicéntrico, el estudio ILIAS,⁷² exploró la utilidad de determinar la severidad de una estenosis intermedia para tomar la decisión clínica con RVFC o con SPECT

en 191 pacientes con enfermedad de multivasos. Todos los pacientes tuvieron una estenosis severa tratada electivamente con ACTP y una estenosis con una gravedad angiográfica moderada en otro vaso. El tratamiento de la estenosis intermedia fue diferido en 182 pacientes con base en tener un SPECT negativo o un RVFC > 2.0. A un año de seguimiento, la distribución de eventos cardíacos en los grupos definidos por el resultado del SPECT o del RVFC demostró que este último fue más exacto para predecir eventos (riesgo relativo de 3.9) que el SPECT (riesgo relativo 0.5). El análisis estadístico multivariante demostró que el RVFC fue la única variable útil para predecir el desarrollo de eventos cardíacos. Estos resultados sugieren que la evaluación selectiva de la severidad de una estenosis con una guía Doppler permite una más exacta estratificación de riesgo que la hecha con SPECT, y que mejora la toma de decisiones clínicas.

Es interesante señalar que la validación de la toma de decisiones, hecha con base a la evaluación fisiológica con mediciones intracoronarias, se ha hecho extensiva a las estenosis de grado intermedio que afectan el tronco de la coronaria izquierda. Bech y cols⁷³ siguieron una estrategia de diferir la revascularización coronaria en 24 pacientes con enfermedad del tronco pero con una RFF > 0.75 y que conformaron el grupo de tratamiento diferido y como grupo control tuvieron 30 pacientes con enfermedad de tronco común pero con una RFF < 0.75 que fueron operados. La sobrevida en el grupo de tratamiento diferido fue 100% a 3 años comparada con 97% en el grupo quirúrgico. El porcentaje de pacientes libres de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto del miocardio o necesidad de revascularización) fue 76% y 83% respectivamente, resultado del entrecruzamiento de algunos pacientes a la estrategia quirúrgica durante el seguimiento. Estos datos sugieren que la RFF puede ser útil en la toma de decisiones clínicas en este interesante y difícil grupo de pacientes.

Uso de las mediciones fisiológicas intracoronarias para guiar la realización de intervenciones percutáneas

Una de las ventajas de la compatibilidad de las guía de presión y de flujo es que pueden ser utilizadas para realizar sobre ellas el intervencionismo coronario. El primer gran estudio en

caminado a explorar este punto fue el estudio DEBATE (*Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe*)⁷⁴ el cual puso de manifiesto que la combinación de un óptimo resultado angiográfico (estenosis residual < 35%) y fisiológico con mediciones de RVFC (> 2.5) podrían identificar un subgrupo de pacientes en quienes la incidencia de eventos clínicos (menor incidencia de angor recurrente, necesidad de nueva revascularización de la estenosis diana y reestenosis) tras angioplastía con balón fuese menor al 16% durante 6 meses de seguimiento y comparable con los resultados de los pacientes a quienes se les implantó stent.⁷⁴ Estos resultados, dados a conocer en el momento en que se popularizaba y se generalizaba el implante de stents intracoronarios, alentó a muchos investigadores a probar lo que ellos mismos denominaron estrategia de stent provisional, lo cual ayudó a optimizar los resultados obtenidos con la angioplastía con balón con las técnicas de evaluación fisiológica intracoronarias. De este modo estudios multicéntricos como el FROST⁷⁵ (*French Randomized Optimal Stent Trial*), DEBATE II⁷⁶ (*Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe II*), y DESTINI⁷⁷ (*Doppler Endpoint STenting INternational Investigation*) demuestran que la estrategia de stent provisional es segura y que se pueden obtener resultados muy similares a los obtenidos con el implante electivo de stent. Sin embargo, el diseño del DEBATE II puso de manifiesto que a pesar de alcanzar un resultado fisiológico óptimo, los pacientes se benefician aún más a largo plazo de la implantación de un stent. Aunque los stent constituyen actualmente la modalidad más utilizada de tratamiento coronario percutáneo, la información derivada de los ensayos mencionados es útil bajo circunstancias en las cuales es preferible evitar el implante de un stent por situaciones como pudiese ser la localización anatómica de la lesión, etc.

El uso de la RFF para guiar las intervenciones coronarias ha sido sugerida por Bech y cols.,⁷⁸ quienes determinaron en un estudio retrospectivo con 60 pacientes que un RFF ≥ 0.90 y estenosis residual $\leq 35\%$ postangioplastía con balón corresponde con un pronóstico favorable y similar al de los pacientes en quienes se implantó stent.

La optimización de la implantación de stents ha sido otra área de investigación en donde se han utilizado las mediciones obtenidas mediante guía de presión. En un trabajo inicial Hanekamp y

cols⁷⁹ encontraron una RFF > 0.94 en todos los casos en que los criterios MUSIC de ecografía intravascular coronaria se cumplían. Este hallazgo ha sido investigado por otro grupo⁸⁰ pero con un bajo número de pacientes y con resultados contradictorios, pero recientemente en un estudio multicéntrico⁸¹ con 750 pacientes, se ha demostrado que la RFF postimplantación de stent es útil para predecir eventos cardíacos mayores a 6 meses. En 36% de los pacientes el RFF fue > 0.95 y la tasa de eventos 4.9%, en el grupo de pacientes con RFF entre 0.90 y 0.95 (32%) la incidencia de eventos fue 6.2%. En 32% de los pacientes, la RFF fue < 0.90 con 20.3% de eventos cardíacos, finalmente en 6% de los pacientes la RFF fue < 0.80 con una incidencia de eventos del 29.5% ($p < 0.001$). Otros grupos han enfocado su trabajo a evaluar el implante óptimo del stent utilizando guías Doppler.⁸²

Reproducibilidad de las técnicas

La reproducibilidad de las técnicas para medición de presión y obtención de señales Doppler de velocidad es generalmente excelente con una variación interobservador e intraobservador < 12 y 9% respectivamente.^{38,83-87} Los cambios en la posición de la punta de la guía Doppler ocasionan cambios en los valores absolutos de la velocidad de flujo coronario pero sin afectar significativamente los índices de RVFC. Con los sistemas de fibra óptica de la guía de presión, las variaciones de las medidas hechas por duplicado son menores al 5%.^{53,55,56}

Conclusiones

El desarrollo de guías intracoronarias con sensores de presión, flujo y temperatura, ha abierto nuevas posibilidades para aplicar los conceptos de fisiología coronaria no sólo en el área de trabajo experimental, sino llevarlos al ámbito clínico y facilitar así la toma de decisiones clínicas del médico. La facilidad de implementar las técnicas de valoración de funcionalidad de la circulación coronaria que hemos revisado ha despertado un gran interés y su utilización en los laboratorios de hemodinámica para una evaluación fisiológica de la enfermedad coronaria aterosclerosa es cada vez mayor. Aún están en desarrollo y bajo estudio otras técnicas de evaluación fisiológica de la circulación coronaria que probablemente puedan en el futuro ser igualmente importantes. La evaluación fisiológica intracoronaria de una estenosis requiere una adecuada comprensión de los principios fi-

siológicos de la técnica. Por otro lado, se pueden cometer errores diagnósticos al utilizar una técnica diagnóstica en circunstancias en las que dicha

técnica no ha sido validada o si los requisitos para realizarla (v.gr.: hiperemia máxima) no se cumplen.

Referencias

1. MARTÍNEZ-RÍOS MA, DE LOS RÍOS MF, CISNEROS F: *Arteriografía coronaria*. Arch Inst Cardiol Mex 1970; 40: 68-73.
2. TOPOL EJ, NISSEN SE: *Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease*. Circulation 1995; 92: 2333-42.
3. HERRMAN JP, AZAR A, UMANA VA, BOERSMA E, von Es GA, SERRUYS PW: *Inter- and intra-observer variability in the qualitative categorization of coronary angiograms*. Int J Card Imaging 1996; 12: 21-30.
4. LEAPE LL, PARK RE, BASHORE TM, HARRISON JK, DAVIDSON CJ, BROOK RH: *Effect of variability in the interpretation of coronary angiograms on the appropriateness of use of coronary revascularization procedures*. Am Heart J 2000; 139: 106-13.
5. MAURICE P, OURBAK P, ROCHE R, SELLIER P, GUERMONPREZ JL, FERNÁNDEZ F: *Angina pectoris con coronariografía normal. Estudio hemodinámico y clínico de 15 casos*. Arch Inst Cardiol Mex 1977; 47: 179-88.
6. CAREAGA RG, GARDUÑO EJ, ARGÜERO SR: *Variabilidad de observador en procedimientos diagnósticos afines a la cirugía cardiotorácica*. Gac Med Mex 1994; 130: 476-80.
7. ROSALES GI, ROSALES L, ZGHAIB A: *Hallazgos de necropsia en 51 casos de SIDA con daño cardiovascular*. Arch Inst Cardiol Mex 1994; 64: 485-90.
8. ROBERTS WC, JONES AA: *Quantification of coronary arterial narrowing at necropsy in acute transmural myocardial infarction. Analysis and comparison of findings in 27 patients and 22 controls*. Circulation 1980; 61: 786-90.
9. ROBERTS WC, JONES AA: *Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects*. Am J Cardiol 1979; 44: 39-45.
10. ISNER JM, KISHEL J, KENT KM, RONAN JA JR, ROSS AM, ROBERTS WC: *Accuracy of angiographic determination of left main coronary artery narrowing. Angiographic—histologic correlative analysis in 28 patients*. Circulation 1981; 63: 1056-64.
11. GRONDIN CM, DYRDA I, PASTERNAK A, CAMPEAU L, BOURASSA MG, LESPERANCE J: *Discrepancies between cineangiographic and post mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization*. Circulation 1974; 49: 703-8.
12. ALFONSO F, GOICOLEA J, HERNÁNDEZ R, GONCALVEZ M, SEGOWIA J, BAÑUELOS C, ZARCO P, MACAYA C: *Angioscopic findings during coronary angioplasty of coronary occlusions*. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 135-41.
13. ALFONSO F, MACAYA C, GOICOLEA J, IÑIGUEZ A, HERNÁNDEZ R, ZAMORANO J, ET AL: *Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease*. Am Heart J 1994; 127: 536-44.
14. WALLER BF: *Crackers, breakers, stretchers, driers, scrapers, shavers, burners, welders and meltters: the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment*. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 969-87.
15. NAIDU RB, BAILEY SR: *Physiologic assessment of coronary artery stenoses*. Curr Probl Cardiol 2001; 26: 423-92.
16. SEILER C, MEIER B: *To measure pressure for pleasure-Or is intracoronary pressure gauging presssing?* Catheter Cardiovasc Interv 2000; 49: 17-8.
17. PLOTNICK GD: *Coronary artery bypass surgery to prolong life?: Less anatomy/morephysiology*. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 749-51.
18. BARRERA-RAMÍREZ CF, BARRAGÁN-CAMPOS HM, SÁNCHEZ-GUERRERO J: *Mutaciones del genoma mitocondrial y su expresión clínica en cardiología*. Gac Med Méx 2000; 136: 585-94.
19. RANGEL AA: *Flujo regional*. En: El océano interior. Leyes físicas de la hemodinamia. Rangel AA, Madrid FJ, Marín OMG, Ramón RF. Ed. Fondo de Cultura Económica. México D.F. 2000: 167-96.
20. GUADALAJARA BJF, GALVÁN MO, NOGUERA MJ, ALEXANDERSON RE, CERVANTES EJL, HUERTA HD: *El mecanismo de remodelación en las sobreacciones de volumen del ventrículo izquierdo*. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 217-28.
21. VALLEJO VE, GUADALAJARA BJF: *Conceptos básicos sobre la génesis y significado de la hipertrofia miocárdica*. Arch Inst Cardiol Mex 1996; 66: 360-9.
22. SALAVASTRU CI, CARMACIU R: *The role of the Greig phenomenon in cardiac performance*. Rom J Physiol 1998; 35: 253-7.
23. FEIGL EO: *Coronary autoregulation*. J Hypertens 1989; 7(Suppl): S55-8.
24. GUADALAJARA BJF, GALVÁN MO, HUERTA D: *Evaluación de la cardiopatía isquémica mediante ecocardiografía dinámica*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 231-41.
25. KINCH JW, RYAN TJ: *Right ventricular infarction*. N Engl J Med 1994; 330: 1211-7.

26. AKASAKA T, YOSHIKAWA J, YOSHIDA K, HOZUMI T, TAKAGI T, OKURA H: *Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension.* Am J Cardiol 1996; 76: 240-4.
27. ESCANED J, CORTÉS J, GOICOLEA J, ALFONSO F, FERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ-ORTIZ A, ET AL: *Angiographic and intracoronary physiological assessment of myocardial bridging during dobutamine challenge.* Circulation 1999; 100(Suppl. I): 731.
28. MÖHLENKAMP S, HORT W, GE J, ERBEL R. *Update on myocardial bridging.* Circulation 2002; 106: 2616-22.
29. DE BRUYNE B, MELIN JA, HEYNDRICKX GR, WIJNS W: *Autoregulatory plateau in patients with coronary artery disease.* Circulation 1990; 94: Pt 2, I-113.
30. CANDELL-RIERA J, MARTÍN-COMÍN J, ESCANED J, PETEIRO J: *Physiologic evaluation of coronary circulation. Role of invasive and non invasive techniques.* Rev Esp Cardiol 2002; 55: 271-91.
31. GOULD KL: *Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation.* Circ Res 1978; 43: 242-3.
32. KLOCKE FJ: *Measurements of coronary bloodflow and degree of stenosis: current clinical implications and continuing uncertainties.* J Am Coll Cardiol 1983; 1: 131-41.
33. KLOCKE FJ: *Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care.* Circulation 1987; 76: 1183-9.
34. HOFFMAN J, SPAAN JAE: *Pressure-flow relations in coronary circulation.* Physiol Rev 1990; 70: 331-90.
35. GOULD KL: *Phasic pressure-flow and fluid-dynamic analysis.* En: Gould KL. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. 2nd edition. Oxford University Press, Inc. New York. 1999: 55-78.
36. ESCANED J, BAPTISTA J, DI MARIO C, HAASE J, OZAKI Y, LINKER DT, ET AL: *Significance of automated stenosis detection during quantitative angiography. Insights gained from intracoronary ultrasound imaging.* Circulation 1996; 94: 966-72.
37. FOLEY DP, ESCANED J, STRAUSS BH, DI MARIO C, HAASE J, KEANE D, ET AL: *Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements.* Prog Cardiovasc Dis 1994; 36: 363-84.
38. DOUCETTE JW, CORL PD, PAYNE HM, FLYNN AE, GOTO M, NASSI M, ET AL: *Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity.* Circulation 1992; 85: 1899-1911.
39. LABOVITZ AJ, ANTHONIS DM, CRAVENS TL, KERN MJ: *Validation of volumetric flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide wire.* Am Heart J 1998; 126: 1456-61.
40. KERN MJ: *Coronary pressure and flow measurements in the cardiac catheterization laboratory.* Catheter Cardiovasc Interv 2001; 54: 378-400.
41. McGINN AL, WHITE CW, WILSON RF: *Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload.* Circulation 1990; 81: 1319-30.
42. WIENEKE H, HAUDE M, GE J, ALTMANN C, KAISER S, BAUMGART D, ET AL: *Corrected coronary flow velocity reserve: A new concept for assessing coronary perfusion.* J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1713-20.
43. AKASAKA T, YOSHIDA K, HOZUMI T, TAKAGI T, KAJI S, KAWAMOTO T, ET AL: *Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 935-41.
44. KERN MJ, BACH RG, MECHM CJ, CARACCIOLI EA, AGUIRRE FV, MILLER LW, ET AL: *Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1154-60.
45. JOYE JD, SCHULMAN DS, LASORDA D, FARAH T, DONOHUE BC, REICHEK N: *Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses.* J Am Coll Cardiol 1994; 24: 940-7.
46. MILLER DD, DONOHUE TJ, YOUNIS LT, BACH RG, AGUIRRE FV, WITTRY MD, ET AL: *Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses.* Circulation 1994; 89: 2150-60.
47. BAUMGART D, HAUDE M, GOERGE G, GE J, VETTER S, DAGRES N, ET AL: *Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve.* Circulation 1998; 98: 40-6.
48. KERN MJ, PURI S, BACH RG, DONOHUE TJ, DUPOUY P, CARACCIOLI EA, ET AL: *Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms.* Circulation 1999; 100: 2491-8.
49. VERBERNE HJ, PIEK JJ, VAN LIEBERGEN RAM, KOCH KT, SCHOROEDER-TANKA JM, VAN ROYEN EA: *Functional assessment of coronary artery stenosis by Doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with 99mTc MIBI SPECT.* Heart 1999; 82: 509-14.
50. CHAMULEAU SAJ, MEUWISSEN M, VAN ECK-SMIT BLF, KOCH KT, DE JONG A, DE WINTER RJ, ET AL: *Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi sin-*

- gle-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1316-22.
51. DE BRUYNE B, BARTUNEK J, SYS SU, PIJLS NHJ, 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: 1842-9.
 52. PIJLS NHJ, KERN MJ, YOCK PG, DE BRUYNE B: *Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 1-16.
 53. PIJLS NHJ, VAN GELDER B, VAN DER VOORT P, PEELS K, BRACKE FA, BONNIER HJ, EL GAMAL MI: *Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.* *Circulation* 1995; 92: 3183-93.
 54. DE BRUYNE B, PAULUS WJ, PIJLS NHJ: *Rationale and application of coronary transstenotic pressure gradient measurements.* *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 250-61.
 55. PIJLS NHJ, DE BRUYNE B: *Coronary pressure.* Eds. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht 1997: 60-8.
 56. PIJLS NHJ, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK J, ET AL: *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses.* *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-8.
 57. 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: 39-46.
 58. 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: 478-81.
 59. KERN MJ: *Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory.* *Circulation* 2000; 101: 1344-51.
 60. ABE M, TOMIYAMA H, YOSHIDA H, DOBA N: *Diasystolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve.* *Circulation* 2000; 102: 2365-70.
 61. ESCANED J, FLORES A, CORTÉS J, ALFONSO F, HERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ-ORTIZ A, ET AL: *Influence of flow characteristics of the right and left coronary arteries on fractional flow reserve measurements.* *Circulation* 2000; 102(Suppl II): 639.
 62. WILSON RF, WHITE CW: *Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans.* *Circulation* 1986; 73: 444-51.
 63. KERN MJ, DELIGONUL U, TATINENI S, SEROTA H, AGUIRRE F, HILTON TC: *Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 718-29.
 64. FREILICH A, TEPPER D: *Adenosine and its cardiovascular effects.* *Am Heart J* 1992; 123: 1324-8.
 65. LÓPEZ-PALOP R, PINAR E, LOZANO I, CARRILLO P, CORTÉS R, PICO F, ET AL: *Clinical utilization of the coronary pressure wire.* *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 251-7.
 66. QIAN J, GE J, BAUMGART D, OLDENBURG O, HAUDE M, SACK S, ET AL: *Safety of intracoronary Doppler flow measurement.* *Am Heart J* 2000; 140: 502-10.
 67. KERN MJ, DONOHUE TJ, AGUIRRE FV, BACH RG, CARACCIOLI EA, WOLFORD T, ET AL: *Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178-87.
 68. FERRARI M, SCHNELL B, WERNER GS, FIGULLA HR: *Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve.* *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 82-7.
 69. BECH GJ, DE BRUYNE B, BONNIER HJ, BARTUNEK J, WIJNS W, PEELS K, ET AL: *Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-7.
 70. RIEBER J, SCHIELE TM, KOENIG A, ERHARD I, SEG MILLER T, STEMPFLE HU, ET AL: *Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on intracoronary pressure measurements.* *Am J Cardiol* 2002; 90: 1160-4.
 71. BECH GJ, DE BRUYNE B, PIJLS NH, DE MUINCK ED, HOORNTE JC, ESCANED J, ET AL: *Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial.* *Circulation* 2001; 103: 2928-34.
 72. 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: 852-8.
 73. BECH GJ, DROSTE H, PIJLS NH, DE BRUYNE B, BONNIER JJ, MICHELS HR, ET AL: *Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease.* *Heart* 2001; 86: 547-52.
 74. SERRUYS PW, DI MARIO C, PIEK J, SCHROEDER E, VRINTS C, PROBST P, ET AL: *Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter steno-*

- sis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe).* Circulation 1997; 96: 3369-77.
75. LAFONT A, DUBOIS-RANDE JL, STEG PG, DUPOUY P, CARRIE D, COSTE P, ET AL: *The French Randomized Optimal Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angiography. F.R.O.S.T. Study Group.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 404-9.
76. SERRUYS PW, DE BRUYNE B, CARLIER S, SOUSA JE, PIEK J, MURAMATSU, ET AL: *Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group.* Circulation 2000; 102: 2930-7.
77. DI MARIO C, MOSES JW, ANDERSON TJ, BONAN R, MURAMATSU T, JAIN AC, ET AL: *Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation).* Circulation 2000; 102: 2938-44.
78. BECH GJ, PIJLS NHJ, DE BRUYNE B, PEELS KH, MICHELS HR, BONNIER HJ, ET AL: *Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty.* Circulation 1999; 99: 883-8.
79. HANEKAMP CE, KOOLEN JJ, PIJLS NH, MICHELS HR, BONNIER HJ: *Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment.* Circulation 1999; 99: 1015-21.
80. FEARON WF, LUNA J, SAMADY H, POWERS ER, FELDMAN T, DIB N, ET AL: *Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment.* Circulation 2001; 104: 1917-22.
81. PIJLS NHJ, KLAUSS V, SIEBERT U, POWERS E, TAKAZAWA K, FEARON WF, ESCANED J, ET AL: *Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up. A multicenter registry.* Circulation 2002; 105: 2950-54.
82. HAUDE M, BAUMGART D, VERNA E, PIEK JJ, VRINTS C, PROBST P, ERBEL R: *Intracoronary Doppler- and quantitative coronary angiography-derived predictors of major adverse cardiac events after stent implantation.* Circulation 2001; 103: 1212-7.
83. EMANUELSSON H, DOHNAL M, LAMM C, TENERZ L: *Initial experiences with a miniaturized pressure transducer during coronary angioplasty.* Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 24: 137-43.
84. DE BRUYNE B, PIJLS NH, PAULUS WJ, VANTRIMONT PJ, SYS SU, HEYNDRICKX GR: *Trans-stenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire.* J Am Coll Cardiol 1993; 22: 119-26.
85. LEIBOFF R, BREN G, KATZ R, KORKEGI R, ROSS A: *Determinants of trans-stenotic gradients observed during angioplasty: an experimental model.* Am J Cardiol 1983; 52(10): 1311-7.
86. ESCUDERO EM, RONDEROS R, CORNELI D: *Microcirculación coronaria: anatomía, fisiología y fisiopatología. Su implicancia en el estudio de la perfusión miocárdica con eco-contraste.* Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 53-61.
87. KERN MJ, DE BRUYNE B, PIJLS NHJ: *From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 613-20.

