

# Evaluación funcional en el síndrome coronario agudo: una revisión sistemática del escenario agudo frente al diferido



Federico Vergni<sup>a,\*</sup>, Silvia Buscarini<sup>b</sup>, Leonardo Ciurlanti<sup>a</sup>, Filippo Luca Gurgoglione<sup>c</sup>, Francesco Pellone<sup>a</sup> y Mario Luzi<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Interventional Cardiology, Hospital of Macerata, Macerata, Italia

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Hospital of Fermo, Fermo, Italia

<sup>c</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Parma, Parma, Italia

<sup>d</sup> Department of Cardiology, Hospital of Macerata, Macerata, Italia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se han implementado varias herramientas para evaluar la importancia funcional de las lesiones coronarias. Su fiabilidad en el síndrome coronario agudo (SCA) podría verse afectada por perturbaciones en la fase aguda que se extienden más allá de la zona afectada. Nuestro objetivo principal fue evaluar la fiabilidad de los índices fisiológicos invasivos para las lesiones no culpables (LNC) en pacientes con SCA.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en ClinicalTrials.gov, Embase, Google Scholar, PubMed y Web of Science, desde el inicio hasta el 06/12/2024. Además, se hizo un análisis de citas y búsquedas en la web.

**Resultados:** Se incluyeron en el análisis 20 estudios, que abarcaban 4.379 pacientes. El principal diseño de estudio es el de cohorte. Se compararon los siguientes métodos entre procedimientos agudos y diferidos: *a)* índices derivados de la angiografía; *b)* índices hiperémicos; y *c)* índices no hiperémicos. En uno o más artículos se hallaron diferencias significativas en la reserva fraccional de flujo, el índice diastólico instantáneo sin ondas y el cociente de flujo cuantitativo. Ningún artículo informó de cambios importantes en el cociente de flujo cuantitativo basado en la ley de Murray, el cociente de presión coronaria distal-aórtica en reposo o la reserva fraccional de flujo del vaso. Sin embargo, estos estudios se basan en datos retrospectivos o limitados. Todas las variaciones significativas se observaron en cohortes de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST. A diferencia del cociente de flujo cuantitativo, la reserva fraccional de flujo y el índice diastólico instantáneo sin ondas mostraron direcciones de cambio coherentes, hacia valores más bajos y más altos, respectivamente. Las cohortes prospectivas y los ensayos controlados aleatorizados que incluyeron pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST no encontraron diferencias importantes entre la reserva fraccional de flujo aguda y la diferida.

**Conclusiones:** Los métodos fisiológicos no tienen una total fiabilidad para evaluar la gravedad de las LNC durante el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Sin embargo, teniendo en cuenta las direcciones del cambio, la reserva fraccional de flujo es adecuada para guiar la revascularización de una LNC positiva en la fase aguda. Por el contrario, el índice diastólico instantáneo sin ondas se puede utilizar para aplazar la revascularización de una LNC con valoración negativa. En el SCA sin elevación del segmento ST, la reserva fraccional de flujo es adecuada para evaluar una LNC en la fase aguda.

**Palabras clave:** Reserva fraccional de flujo. Índice diastólico instantáneo sin ondas. Cociente de flujo cuantitativo.

## Functional assessment in acute coronary syndrome: a systematic review of acute versus staged interventions

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Several tools have been implemented to assess the functional significance of coronary lesions. Their reliability in the management of acute coronary syndrome (ACS) might be affected by alterations in the acute phase that go beyond the affected area. Our main objective was to evaluate the reliability of invasive physiological indices for non-culprit lesions (NCL) in patients with ACS.

**Methods:** We conducted a systematic review across ClinicalTrials.gov, Embase, Google Scholar, PubMed, and Web of Science from inception through 5 December 2024. Additionally, a citation analysis and web searches were conducted.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vergni95@gmail.com](mailto:vergni95@gmail.com) (F. Vergni).

Recibido el 16 de enero de 2025. Aceptado el 1 de abril de 2025. Online el 12 de junio de 2025.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

**Results:** A total of 20 articles, with 4379 patients were included in the analysis. The main study design is a cohort study. The following methods were compared between acute and staged interventions: *a/* angiography-derived; *b/* hyperemic; and *c/* non-hyperemic indices. A significant difference in fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, and quantitative flow ratio was found in one or more articles. There were no articles reporting any important changes in the Murray law-based quantitative flow ratio, resting distal-to-aortic coronary pressure ratio, or vessel fractional flow reserve. However, these indices rely on retrospective and/or limited data. All significant variations were observed in cohorts of ST-segment elevation myocardial infarction. Unlike quantitative flow ratio, the fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio demonstrated consistent directions of change towards lower and higher values, respectively. Prospective cohorts and randomized controlled trials including non-ST-segment elevation acute coronary syndrome did not prove the existence of significant differences between acute and follow-up fractional flow reserve. **Conclusions:** Physiological methods lack complete reliability for evaluating NCL during acute ST-segment elevation myocardial infarction. However, considering directions of change, fractional flow reserve is suitable for guiding the revascularization of acute positive NCL. Conversely, instantaneous wave-free ratio can be used to defer the revascularization of negative NCL. In non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, fractional flow reserve is appropriate for assessing NCL within the acute phase.

**Keywords:** Fractional flow reserve. Instantaneous wave-free ratio. Quantitative flow ratio.

## Abreviaturas

**iFR:** índice diastólico instantáneo sin ondas. **LNC:** lesiones no culpables. **QFR:** cociente de flujo cuantitativo. **RFF:** reserva fraccional de flujo. **SCA:** síndrome coronario agudo.

## INTRODUCCIÓN

La estrategia y momento óptimos para realizar una revascularización completa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y enfermedad coronaria multivaso siguen sin estar claros y las recomendaciones actuales siguen siendo objeto de debate<sup>1</sup>. Según las guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology (ESC) de 2023, se recomienda la revascularización completa en base, solo, a la gravedad angiográfica en pacientes "estables" con IAMCEST<sup>2</sup>. Sin embargo, el Documento de Consenso de Expertos de Asia-Pacífico 2023 sugiere una estrategia de tratamiento de las lesiones no culpables (LNC) basada tanto en la gravedad angiográfica como en un estudio fisiológico invasivo empleando la reserva fraccional de flujo (RFF) o los índices de presión no hiperémicos en pacientes con IAMCEST<sup>3</sup>.

Tanto la RFF como los índices de presión no hiperémicos pueden dar resultados inexactos en el síndrome coronario agudo (SCA) por un menor flujo hiperémico secundario a la disfunción microcirculatoria; por su parte, el flujo en reposo puede verse aumentado por mecanismos neurohumorales compensatorios<sup>4</sup>.

Los índices angiográficos son herramientas fisiológicas adicionales. Requieren  $\geq 1$  proyección angiográfica más un análisis de recuento de fotogramas o de la presión aórtica que también son susceptibles de variación en el contexto agudo.

Por su parte, fármacos como los agentes hipolipemiantes pueden fomentar el avance de la placa con posible afectación de los resultados del estudio fisiológico tras unos meses en tratamiento<sup>5</sup>.

Nuestro objetivo principal fue evaluar los cambios en las mediciones fisiológicas invasivas de LNC entre las fases aguda y diferida del SCA.

En segundo lugar, se intentó evaluar los efectos de diferentes tratamientos sobre las mediciones fisiológicas.

## MÉTODOS

### Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que evaluaran la fisiología de las LNC durante intervenciones agudas y diferidas en el contexto del SCA. Se

excluyeron todos los estudios sobre valoración de vasos no culpables tras intervenciones coronarias percutáneas o pacientes con síndrome coronario crónico.

También se excluyeron todos aquellos casos clínicos, resúmenes de congresos, comentarios, editoriales y revisiones. El protocolo inicial fue registrado en PROSPERO con el número de registro CRD42024574683.

### Estrategia de búsqueda y selección de estudios

La búsqueda se realizó a través de ClinicalTrials.gov, Embase (vía Ovid), Google Scholar, PubMed y Web of Science desde el principio hasta el 26 de abril de 2024 (búsqueda inicial). Se utilizó el filtro "Artículos de revisión" en Google Scholar y el campo "Asunto" en Web of Science. No se aplicaron restricciones idiomáticas.

Los duplicados se eliminaron mediante el software Deduplicator (SR-Accelerator). La revisión de títulos/resúmenes y textos completos la realizaron, de manera independiente, 2 autores con ayuda del software Rayyan.

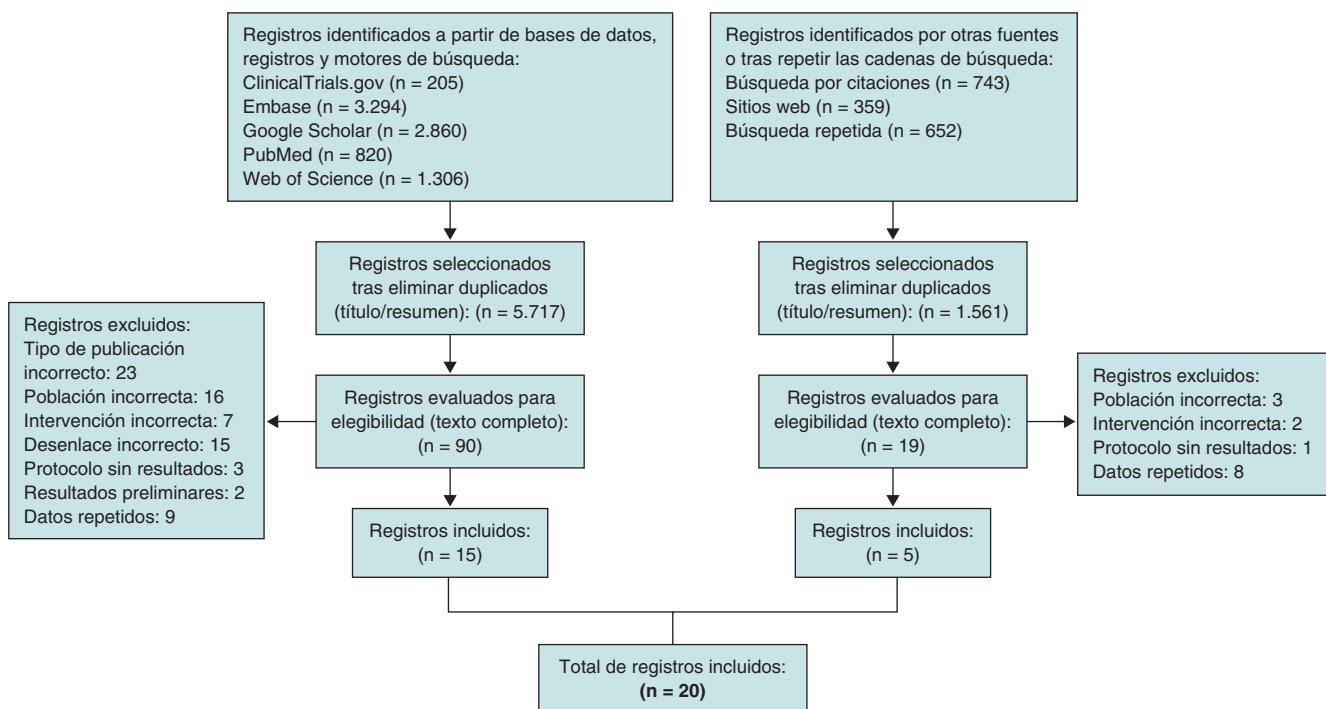
En julio, 2 autores realizaron un análisis de citas hacia atrás y hacia adelante de los artículos incluidos con ayuda del software Citationchaser.

Las cadenas de búsqueda se repitieron el 6 de diciembre de 2024 (en Embase, se excluyeron fuentes con límites de fecha inválidos). Al mismo tiempo, se revisaron noticias de congresos sobre técnicas de imagen y mediciones fisiológicas online<sup>6</sup>. También se exploró la sección «Slide Library» empleando el filtro «2024» en otra página web<sup>7</sup>.

Por último, se revisaron manualmente las bibliografías de los artículos incluidos tras la búsqueda inicial.

Todas las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

El proceso de selección se documentó detalladamente para completar un diagrama de flujo PRISMA (Elementos de reporte preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis)<sup>8</sup>.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA. Declaración PRISMA: elementos de reporte preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis.

## Extracción de datos

De cada artículo se extrajeron los siguientes datos: *a/* características del estudio; *b/* características de la población; *c/* tipo(s) de índice(s) fisiológico(s); *d/* duración del seguimiento; *e/* objetivo primario.

El objetivo primario fue la variación entre las fases aguda y diferida en términos de significación estadística, diferencia media (DM) y discrepancias en la decisión de revascularizar.

Un autor extrae los datos y otro los verifica de forma independiente. Cuando se hizo necesaria alguna aclaración al respecto, nos pusimos en contacto con los autores de estudios elegibles.

## Valoración del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se valoró empleando las herramientas de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (JBI)<sup>9-11</sup>, según correspondiera.

Dos autores evaluaron, de forma independiente, el riesgo de sesgo de cada estudio. Se utilizó el color rojo para riesgo alto, amarillo para moderado y verde para riesgo bajo de sesgo según los porcentajes de respuestas positivas:  $\leq 49\%$ ,  $50-69\%$  o  $\geq 70\%$ .

## Síntesis de datos

Se realizó una síntesis descriptiva de la evidencia. Los resultados de la extracción de datos se presentaron en tablas aisladas según el riesgo de sesgo o bien en gráficos de burbujas. Algunos datos se redondearon al número entero más cercano como, por ejemplo, la edad, el diámetro de estenosis de la LNC y el seguimiento o a 2 decimales (DM).

A menos que se especifique lo contrario, se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ . Cuando no se informaron las DM, estas se calcularon mediante la diferencia

entre los valores medios de las fases aguda y diferida. Siempre que fuese necesario, se aplicó una fórmula para calcular las medias<sup>12</sup>.

En los gráficos de burbujas, el tamaño representa el número de pacientes o lesiones en ausencia del primero. La discrepancia agudo-/diferido+ indica un valor agudo por encima del umbral con el valor diferido por debajo del punto de corte para la revascularización. La discrepancia agudo+/diferido- representa justo lo contrario.

## RESULTADOS

### Características de los artículos, participantes e índices

Los resultados de los procesos de búsqueda y selección se muestran en la figura 1. Los datos extraídos se ilustran en la tabla 1 y tabla 2.

Se incluyó un total de 20 artículos<sup>13-32</sup> (1 artículo en forma de presentación de conferencia)<sup>19</sup>. Los años de publicación fueron de 2010 a 2024. El número total de pacientes informados fue de 4.379.

En todas las publicaciones, los pacientes eran predominantemente varones no diabéticos. Salvo en 3 estudios, la principal presentación clínica fue IAMCEST<sup>19,29,31</sup>.

Se analizaron los siguientes métodos: *a/* derivados de la angiografía: cociente de flujo cuantitativo basado en la ley de Murray (muQFR), cociente de flujo cuantitativo (QFR), RFF del vaso (RFFv); *b/* hiperémicos (RFF); *c/* índices no hiperémicos: índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR), cociente de presión coronaria distal/aórtica en reposo ( $P_d/P_a$ ). En aquellos casos en los que se participó la RFF, esta se obtuvo mediante la utilización de adenosina intracoronaria.

A continuación se muestran los pacientes informados para cada índice: 2.340 (muQFR), 1.187 (QFR), 710 (RFF), 243 (iFR), 92 (RFFv) y 73 ( $P_d/P_a$  en reposo).

**Tabla 1.** Datos extraídos de estudios con bajo riesgo de sesgo

Autor principal	Pacientes (N)	Edad (años)	IAMCEST (%)	PED de las LNC (%)	Tipo de índice	Seguimiento (días)	Comparativa entre mediciones	
							Valor p	Diferencia media (valor diferido-agudo)
Bär <sup>13</sup>	94 <sup>a</sup>	59 ± 10	53	37 ± 8	QFRc	365	ND	0,00
	99 <sup>b</sup>	58 ± 8	54	37 ± 8			ND	-0,01
Cortés <sup>14</sup>	88	68 ± 11	100	59 ± 12	QFRc	6 ± 4	S	+0,06
Erbay <sup>15</sup>	321	66 [58-76]	50,5 <sup>c</sup>	47 [36-57]	QFRc	49 [42-58]	NS	+0,01
Hou <sup>16</sup>	2.256	64 ± 6	100	65 ± 9	muQFR	(7-45)	NS	0,00
Huang <sup>17</sup>	92	65 ± 10	100	(30-80)	RFFv	15 [3-30]	NS	0,00
Kirigaya <sup>18</sup>	50	63 ± 11	100	46 ± 13	QFRc	14 ± 5	NS	+0,01
Mensink <sup>19</sup>	150 <sup>d</sup>	64 ± 9	35,3	ND	RFF	84	ND	0,00
Musto <sup>20</sup>	50	68 ± 11	100	58 ± 12	RFF	6 ± 2	NS	0,00
						iFR	NS	0,00
Ntalianis <sup>21</sup>	101	63 ± 12	74,2	56 ± 14	RFF	35 ± 4	NS	0,00
Sejr-hansen <sup>22</sup>	ND <sup>e</sup>	ND	100	56 [48-66]	QFRc	13 [7-31]	NS	-0,02
						iFR	S	+0,02
Shukla <sup>23</sup>	31	56 ± 8	100	78 ± 9	RFF	18 ± 4	S	-0,01
Thim <sup>24</sup>	120	66 ± 11	100	50 [41-59]	iFR	16 [5-32]	S	+0,03
Van der Hoeven <sup>25</sup>	73	61 ± 10	100	55 ± 13	RFF	31 ± 6	S	-0,03
						iFR	NS	+0,01
					P <sub>d</sub> /P <sub>a</sub> en reposo	NS	+0,01	
Wang <sup>26</sup>	70	62	100	ND	QFR	30	NS	-0,01
						RFF	S	-0,03
Zhao <sup>27</sup>	102 <sup>f</sup>	66 ± 6	100	64 ± 5	QFRc	365	ND	+0,01
							ND	-0,01

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; LNC: lesiones no culpables; muQFR: cociente de flujo cuantitativo basado en la ley de Murray; ND: no disponible; NS: no significativo; P<sub>d</sub>/P<sub>a</sub>: cociente de presión coronaria distal/aórtica en reposo; PED: porcentaje de estenosis por diámetro; QFR: cociente de flujo cuantitativo; QFRc: cociente de flujo cuantitativo con contraste; RFF: reserva fraccional de flujo; RFFv: reserva fraccional de flujo del vaso; S: significativo.

Los datos expresan n (%), media, media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico] (edad, PED de las LNC, seguimiento).

<sup>a</sup> Subgrupo estatinas + alirocumab.

<sup>b</sup> Subgrupo estatinas + placebo.

<sup>c</sup> Porcentaje de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

<sup>d</sup> Población general (subgrupos estatina + evolocumab o placebo).

<sup>e</sup> Número de lesiones analizadas: 70.

<sup>f</sup> Subgrupo estatinas + evolocumab.

<sup>g</sup> Subgrupo en monoterapia con estatinas.

## Riesgo de sesgo

En los estudios se empleó un diseño observacional (de cohorte). Los estudios de cohortes sobre métodos angiográficos fueron retrospectivos, excepto 1 artículo sobre el QFR<sup>28</sup>. Salvo 2 subestudios, los estudios sobre la RFF y los índices no hiperémicos fueron, todos ellos, prospectivos<sup>22,26</sup>.

El QFR también se valoró en 1 estudio cuasiexperimental<sup>27</sup> y 1 ensayo clínico aleatorizado<sup>13</sup>.

Por último, la RFF fue analizada en 2 ensayos controlados aleatorizados, en muestras con predominio de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)<sup>19,31,33</sup>.

Los resultados se muestran en la tabla 1 del material adicional, la tabla 2 del material adicional y la tabla 3 del material adicional. No se identificó ningún estudio con riesgo alto de sesgo.

## Objetivo primario

### Significación estadística

No se encontró ningún artículo que informase de cambios significativos en el muQFR<sup>16,30</sup>, el P<sub>d</sub>/P<sub>a</sub> en reposo<sup>25</sup> ni en la RFFv<sup>17</sup> durante el seguimiento.

Se observó una diferencia significativa en la RFF, iFR y QFR en 3, 2 y 1 artículo(s), respectivamente<sup>14,22-26</sup>. En 1 estudio, la diferencia

**Tabla 2.** Datos obtenidos de estudios con riesgo moderado de sesgo

Autor principal	Pacientes (N)	Edad (años)	IAMCEST (%)	PED de las LNC (%)	Tipo de índice	Seguimiento (días)	Comparativa entre mediciones	
							Valor p	Diferencia media (valor diferido-agudo)
Barauskas <sup>28</sup>	79	NR	100	(35-75)	QFR	≥ 91	NS <sup>a</sup>	-0,02
Jo <sup>29</sup>	115	60 ± 12	32,2	NR	FFR	182	NS	-0,01
Li <sup>30</sup>	84	60 ± 11	100	(50-90)	muQFR	8 ± 2	NS	0,00
Park <sup>31</sup>	60 <sup>b</sup>	57 ± 11	30	NR	FFR	182	NS	-0,02
	60 <sup>c</sup>	59 ± 10	33,3	NR			NS	-0,01
Spitaleri <sup>32</sup>	31	64 ± 12	100	59 ± 13	cQFR	(3-4)	NS	0,00

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; LNC: lesiones no culpables; muQFR: cociente de flujo cuantitativo basado en la ley de Murray; ND: no disponible; NS: no significativo; PED: porcentaje de estenosis por diámetro; QFR: cociente de flujo cuantitativo; QFRc: cociente de flujo cuantitativo con contraste; RFF: reserva fraccional de flujo.

Los datos expresan ≥ límite inferior o media o media ± desviación estándar o (rango) (edad, PED de las LNC, seguimiento).

<sup>a</sup> El nivel de significación estadística se situó en un valor p < 0,001.

<sup>b</sup> Subgrupo ticagrelor.

<sup>c</sup> Subgrupo clopidogrel.

en el QFR no fue significativa, con un umbral de significación estadística de 0,001<sup>28</sup>.

Estas variaciones se observaron en cohortes de pacientes con IAMCEST<sup>14,22-26</sup>.

Los estudios que incluyeron pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) no mostraron ninguna diferencia importante en el QFR<sup>15</sup> ni en la RFF<sup>19,21,29,31</sup>.

Cuatro artículos<sup>20,22,25,26</sup> evaluaron > 1 método. Tanto el iFR y como la RFF se mantuvieron estables en el estudio de Musto et al.<sup>20</sup>; por su parte, el iFR se mostró más estable que la RFF en otro artículo<sup>25</sup>. El QFR se comparó tanto con la RFF<sup>26</sup> como con el iFR<sup>22</sup>. A diferencia de estos índices, el QFR no mostró cambios significativos en las fases diferidas<sup>22,26</sup>.

### Diferencias medias

Los índices más valorados mostraron resultados distintos. El muQFR mostró DM cercanas a 0 en los 2 estudios<sup>16,30</sup>.

Se observaron variaciones del QFR hacia valores más bajos<sup>22,26,28</sup> y más altos<sup>14,15,18</sup>. En cambio, tanto la RFF como el iFR se inclinaron hacia valores más bajos y altos, respectivamente<sup>22-26,29,31</sup>. Sus DM se situaron entre -0,02 y +0,06 (QFR), -0,03 y 0,00 (RFF), y 0,00 y +0,03 (iFR)<sup>14,19-21,24,25,28</sup>. Las DM igual a 0,01 fueron las que se observaron con mayor frecuencia.

En pacientes con IAMCEST, las DM de la RFF, iFR y QFR estuvieron cercanas a 0 solo en estudios con seguimientos medios < 1 semana<sup>20,32</sup>. En estudios del SCASEST, las DM de la RFF estuvieron cercanas a 0 en seguimientos medios más largos (> 1 mes)<sup>19,21</sup>. Por si esto fuera poco, Ntalianis et al. demostraron una mayor estabilidad de la RFF en pacientes con IAMCEST (DM = 0,00) que en aquellos con IAMCEST (DM = -0,02)<sup>21</sup>.

### Discordancia

La discordancia en la indicación de revascularización se muestra en la figura 2. Las DM iguales a 0,01 provocaron diferentes discordancias de entre el 5 y el 18%<sup>15,18,23,25</sup>.

A diferencia del QFR, la RFF y el iFR mostraron con mayor frecuencia un tipo específico de discordancia: agudo -/diferido + para la RFF<sup>21,23,25</sup> y agudo +/diferido - para el iFR<sup>24,25</sup>.

### Objetivo secundario

Cuatro estudios compararon los efectos de diferentes fármacos sobre los parámetros fisiológicos<sup>13,19,27,31</sup>.

Se comparó ticagrelor (capaz de aumentar los niveles de adenosina) con clopidogrel, pero no se hallaron diferencias significativas en la RFF de vasos no culpables tras 6 meses de tratamiento<sup>31</sup>.

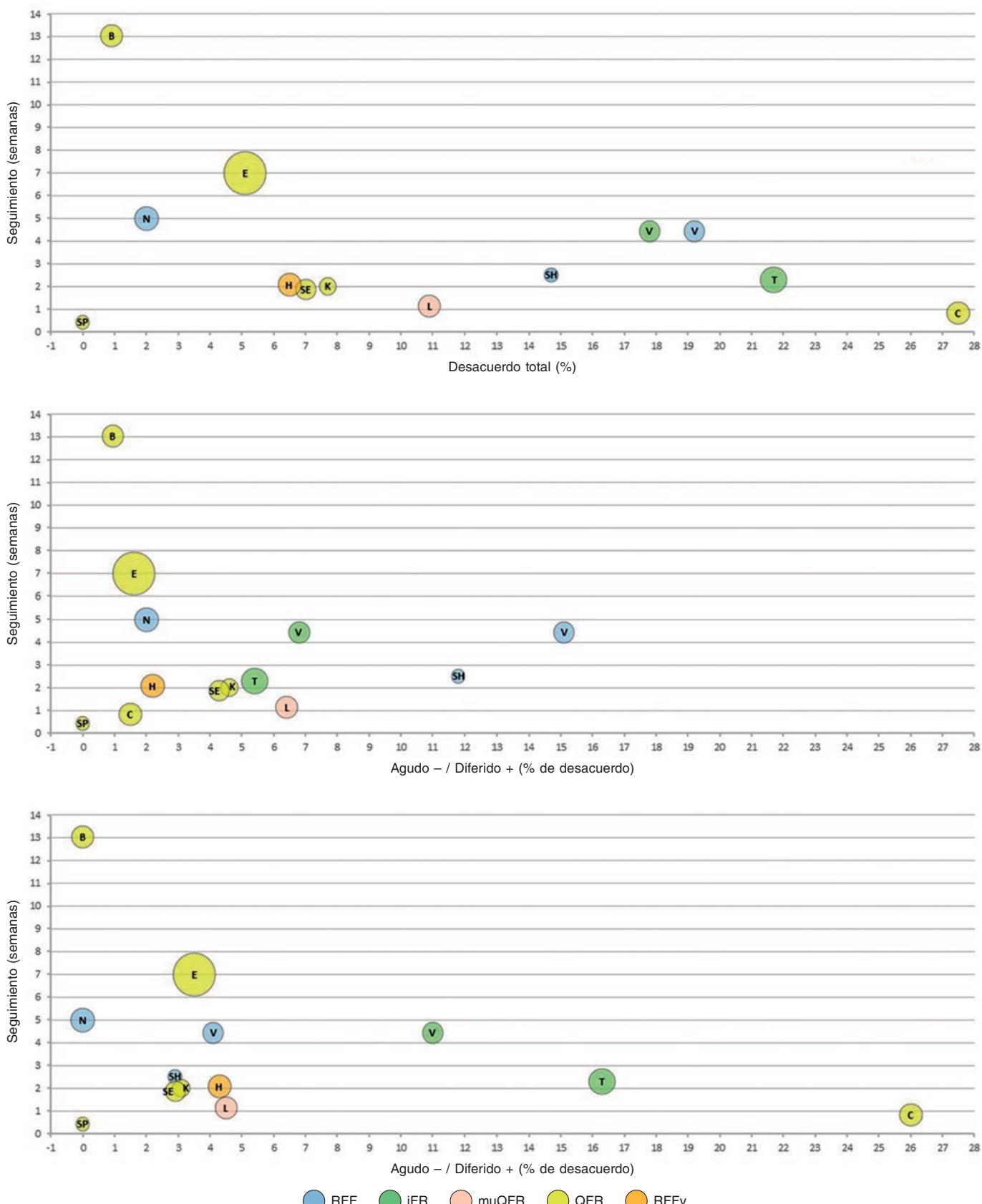
Otros 3 estudios compararon un inhibidor de la propteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (como alirocumab o evolocumab) más estatinas de alta intensidad (EAI) (como rosuvastatina 20 mg/día) frente a tratamiento, solo, con estatinas<sup>13,19,27</sup>.

En un estudio no aleatorizado, los valores del QFR fueron mucho mayores en el grupo a tratamiento con evolocumab a los 12 meses<sup>27</sup>. No obstante, 2 estudios aleatorizados no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos a tratamiento en el QFR a 12 meses ni en la RFF a 3 meses<sup>13,19</sup>.

### DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta revisión sistemática son los siguientes: en primer lugar, en pacientes con STEMI, los índices muQFR,  $P_d/P_a$  en reposo y RFFv se mantuvieron relativamente estables en estudios retrospectivos o de pequeño tamaño. En cambio, la RFF, el iFR y el QFR sí variaron entre las fases aguda y diferida. En segundo lugar, la RFF no mostró cambios significativos en cohortes prospectivas ni en ensayos controlados aleatorizados de pacientes con SCASEST. En tercer lugar, el QFR fue más estable que la RFF y el iFR en comparativas directas, aunque solo la RFF y el iFR mostraron direcciones de cambio consistentes. En cuarto y último lugar, los inhibidores de PCSK9 añadidos a las EAI no influyeron en las mediciones fisiológicas frente a, solo, las EAI en ensayos controlados aleatorizados.

El muQFR se mostró estable en una gran muestra de pacientes. Este índice se basa en una única proyección angiográfica, a



**Figura 2.** Discrepancia entre los valores agudos y diferidos en la indicación de ICP. B: Barauskas; C: Cortés; E: Erbay; H: Huang; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; K: Kirigaya; L: Li; muQFR: cociente de flujo cuantitativo basado en la ley de Murray; N: Ntalianis; QFR: cociente de flujo cuantitativo; RFF: reserva fraccional de flujo; RFFv: reserva fraccional de flujo del vaso; SE: Sejr-Hansen; SH: Shukla; SP: Spitaleri; T: Thim; V: van der Hoeven.

diferencia de otros métodos angiográficos que precisan 2. Una característica que podría llegar a reducir la variabilidad entre observadores y mejorar la fiabilidad. Se necesitan, no obstante, estudios prospectivos y comparativos que confirmen la validez de este método.

Aunque se observaron pocas variaciones en la RFF, iFR y QFR en cohortes de pacientes con IAMCEST<sup>20,32</sup>, estos estudios se vieron limitados por seguimientos a corto plazo. Thim et al. no hallaron cambios significativos en el iFR en seguimientos de 5 días, pero sí en seguimientos  $\geq 5$  días<sup>24</sup>. En este sentido, las alteraciones fisiológicas iniciadas en el momento agudo del IAMCEST podrían persistir cuando la intervención diferida se realiza poco después del evento índice<sup>24,25</sup>.

Las variables angiográficas, hemodinámicas y microcirculatorias pueden alterar un estudio fisiológico agudo y explicarían la mayor fiabilidad de la RFF descrita en el SCASEST frente al IAMCEST.

En pacientes con disfunción microvascular, el flujo sanguíneo epicárdico no aumenta lo suficiente en hiperemia máxima, lo cual provoca un menor gradiente de presión a través de la lesión estenótica<sup>29</sup> y valores más altos de la RFF.

En pacientes con IAMCEST, los índices microcirculatorios (reserva de flujo coronario e índice de resistencia microcirculatoria) fueron muchos peores durante la fase aguda y los valores de la RFF fueron más altos<sup>25</sup>. En cambio, los estudios que incluyeron el SCASEST no mostraron diferencias significativas en la reserva de flujo coronario ni en el índice de resistencia microcirculatoria durante el seguimiento<sup>21,29,31</sup>.

Además, los pacientes con STEMI mostraron una mayor gravedad angiográfica aguda y valores más bajos de QFR o iFR<sup>14,22</sup>, lo cual podría atribuirse a la vasoconstricción típica de la fase aguda.

En consecuencia, la RFF parece ser más fiable en el SCASEST que en el IAMCEST por la menor alteración microcirculatoria aguda o vasoconstricción.

En la literatura, los ensayos avalan el uso de la RFF en LNC de IAMCEST durante la fase aguda (por ejemplo, en la primera hospitalización)<sup>34,35</sup>. En cambio, la revascularización completa guiada por la RFF en la fase aguda no mostró beneficios significativos en términos de mortalidad o infarto de miocardio en pacientes con IAMCEST<sup>36-39</sup>.

Comparado con la RFF o el iFR, la mayor estabilidad observada en el QFR se limitó a un pequeño número de pacientes en subestudios *post-hoc*<sup>22,26</sup>. En ocasiones, una DM de 0,01 provocó importantes desacuerdos en la decisión de revascularización<sup>25</sup>, probablemente por los valores basales cercanos al punto de corte. En este sentido, resulta esencial disponer de un índice que se mantenga estable o muestre cambios consistentes, como la RFF y el iFR. Asimismo, estos índices mostraron con mayor frecuencia un tipo específico de desacuerdo (variaciones metodológicas como la posición de la guía podrían explicar los casos menos frecuentes de desacuerdo)<sup>24</sup>.

En este sentido, tanto la RFF como el iFR podrían tenerse en cuenta en el IAMCEST agudo como alternativa a evaluaciones diferidas<sup>25</sup>, teniendo en cuenta que los valores de la RFF tienden a caer y los del iFR a subir. La RFF podría guiar la revascularización de lesiones positivas (RFF  $\leq 0,80$ )<sup>25</sup>. En pacientes con RFF  $> 0,80$ , la evaluación aguda con iFR podría usarse para diferir la revascularización de LNC negativas (iFR  $> 0,89$ )<sup>24</sup>. En los demás casos (iFR  $\leq 0,89$ ), algunos autores sugieren un nuevo estudio diferido<sup>24</sup>. Deben pasar un mínimo de 5 días tras la intervención índice, es decir, el tiempo mínimo necesario para observar la resolución inicial de las alteraciones fisiológicas agudas<sup>24</sup>.

Por último, aunque las placas se identifiquen correctamente como funcionalmente negativas, podrían seguir siendo vulnerables y asociarse a la ocurrencia de eventos adversos. Las LNC con fibroateromas de capa fina según la tomografía de coherencia óptica y un muQFR  $\leq 0,80$  tuvieron la tasa de eventos más alta de todas<sup>40</sup>, lo cual sugiere que las imágenes proporcionan información pronóstica adicional.

Los inhibidores de PCSK9 han tenido un impacto mínimo en la fisiología coronaria, a pesar de que reducen significativamente los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). El efecto importante del tratamiento con, solo, EAI<sup>19</sup>, una limitación menor del flujo a nivel basal y la compensación microvascular podrían explicar este hallazgo<sup>13</sup>.

No obstante, la combinación alirocumab + EAI aumentó el grosor de la capa fibrosa de los fibroateromas frente al monotratamiento con estatinas, según la tomografía de coherencia óptica<sup>41</sup>. Por si esto fuera poco, los niveles más bajos de cLDL tras un SCA se asocian a una menor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>. En consecuencia, se recomienda tratamiento con inhibidores de PCSK9 en pacientes que no alcanzan su diana de cLDL a pesar de tratamiento con estatinas a dosis máximas toleradas y ezetimiba<sup>2</sup>.

## Limitaciones

La amplia variedad de índices para estudiar la fisiología coronaria ha provocado una falta de evidencia sobre algunos de ellos; al mismo tiempo, son pocos los estudios que han realizado comparativas directas entre estos índices.

Nuestras evaluaciones se basan, principalmente, en estudios observacionales con seguimientos muy heterogéneos.

Con frecuencia, los métodos angiográficos presentaron sesgos debido a su análisis retrospectivo. Algunos pacientes fueron excluidos debido a la mala calidad de las angiografías o por problemas anatómicos tales como lesiones ostiales o una marcada tortuosidad vascular. Algunas angiografías no se obtuvieron de forma óptima de conformidad con la guía de adquisición específica.

## CONCLUSIONES

El estudio de los índices funcionales para LNC durante la intervención índice en el contexto de un IAMCEST no es del todo fiable. Esta evidencia se debe a la posible variabilidad entre la RFF, el iFR y el QFR fuera de la fase aguda. Aunque no se observaron variaciones significativas en el muQFR, el  $P_d/P_a$  en reposo ni en la RFFv, los datos retrospectivos o limitados impiden la extrapolación de estos hallazgos.

Tanto la RFF como el iFR mostraron direcciones de cambio consistentes. En este sentido, durante un IAMCEST agudo, la RFF podría guiar la revascularización de las LNC positivas y el iFR ayudar a diferir la revascularización de las LNC negativas. Ante una RFF negativa con un iFR positivo, se recomienda hacer una nueva valoración.

La RFF cuenta con evidencias sólidas que avalan su uso en LCN de pacientes con IAMCEST durante la fase aguda, lo cual quiere decir que nos encontramos ante índice más fiable durante la realización de intervenciones índices en el contexto del SCA.

## DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

Cadena de búsqueda para Google Scholar: "síndrome coronario agudo"|"infarto de miocardio" "reserva fraccional de flujo"|"RFF"|"

índice hiperémico"|"índice en reposo"|"iFR"|"índice diastólico instantáneo sin ondas"|"índice angiográfico"|"índice derivado de angiografía"|"QFR"|"cociente de flujo cuantitativo"|"QFR diferido|repetido|tardío. Las cadenas de búsqueda restantes están disponibles previa solicitud.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Comité de ética y consentimiento informado del paciente: no aplicable. Se siguieron las directrices SAGER respecto a un posible sesgo por sexo/género.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Se utilizó Microsoft Copilot para ayudar en la edición de la versión en inglés del manuscrito.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

F. Vergni diseñó el estudio. F. Vergni, S. Buscarini, L. Ciurlanti y F.L. Gurgoglione participaron en la obtención de datos (cribado o extracción). F. Vergni y L. Ciurlanti realizaron la evaluación crítica. F. Vergni y S. Buscarini contribuyeron a la interpretación de los datos. F. Vergni y F.L. Gurgoglione redactaron, editaron y revisaron el manuscrito. F. Vergni, S. Buscarini, L. Ciurlanti, F.L. Gurgoglione, F. Pellone y M. Luzi aprobaron la versión final del manuscrito para su publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El papel que desempeña el estudio fisiológico de las LNC en pacientes con SCA sigue siendo objeto de debate porque su fiabilidad podría verse afectada por alteraciones tanto del flujo hiperémico como del flujo en reposo durante la fase aguda.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En los SCASEST, resulta apropiado utilizar la RFF para el estudio agudo de las LNC. En el caso del IAMCEST, se puede emplear un abordaje híbrido RFF + iFR agudos y un nuevo estudio diferido en casos de LNC dudosas.

## MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000520>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benatti G, Gragnano F, Vignali L, Calabro P, Gurgoglione FL, Niccoli G. Timing and modality of complete revascularization in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2023;380:6-11.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44:3720-3826. Published correction appears in Eur Heart J. 2024;45:1145.
3. Koo BK, Hwang D, Park S, et al. Practical Application of Coronary Physiologic Assessment: Asia-Pacific Expert Consensus Document: Part 2. *JACC Asia.* 2023;3:825-842.
4. Mejia-Renteria H, Lee JM, van der Hoeven NW, et al. Coronary Microcirculation Downstream Non-Infarct-Related Arteries in the Subacute Phase of Myocardial Infarction: Implications for Physiology-Guided Revascularization. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011534.
5. Takenaka H, Okamura T, Miyazaki Y, et al. Serial changes in the quantitative flow ratio in patients with intermediate residual stenosis after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 2022;37:363-373.
6. Cardiovascular Research Foundation. Conference News. Disponible en: <https://www.ctcm.com>. Consultado 30 Mar 2025.
7. Clinical Trial Results. Slide Library. Disponible en: <https://clinicaltrialresults.org>. Consultado 30 Mar 2025.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
9. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JKI Manual for Evidence Synthesis.* Adelaide: JKI; 2020.
10. Barker TH, Habibi N, Aromataris E, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. *JBI Evid Synth.* 2024;22:378-388.
11. Barker TH, Stone JC, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth.* 2023;21:494-506.
12. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.
13. Bär S, Kavaliauskaitė R, Otsuka T, et al. Impact of airocumab on plaque regression and haemodynamics of non-culprit arteries in patients with acute myocardial infarction: a prespecified substudy of the PACMAN-AMI trial. *EuroIntervention.* 2023;19:e286-e296.
14. Cortés C, Rodríguez-Gabellá T, Gutiérrez H, et al. Quantitative flow ratio in myocardial infarction for the evaluation of non-infarct-related arteries. The QIMERA pilot study. *REC Interv Cardiol.* 2019;1:13-20.
15. Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, et al. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:1815-1823.
16. Hou S, Zhu X, Zhao Q, et al. Quantitative flow ratio-guided staged percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heliyon.* 2024;10:e39335.
17. Huang J, Groenland FTW, Scoccia A, et al. Acute-setting vs. staged-setting vessel fractional flow reserve of intermediate non-culprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (FAST STAGED study). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023;45:101192.
18. Kirigaya H, Okada K, Hibi K, et al. Diagnostic performance and limitation of quantitative flow ratio for functional assessment of intermediate coronary stenosis. *J Cardiol.* 2021;77:492-499.
19. Mensink F, Los J, van Geuns RJ. Functional and morphological changes of significant non-culprit coronary artery stenosis by extensive LDL-C reduction with PCSK9 inhibitors. Results of the randomized, placebo-controlled FITTER trial. En: ESC Congress 2024; 2024 30 agosto - 2 septiembre; Londres, Reino Unido. Disponible en: <https://clinicaltrialresults.org/slide-library/>.
20. Musto C, De Felice F, Rigattieri S, et al. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of nonculprit lesions during the index procedure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The WAVE study. *Am Heart J.* 2017;193:63-69.
21. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1274-1281.
22. Sejri-Hansen M, Westra J, Thim T, et al. Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation

- myocardial infarction-An iSTEMI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:686-692.
23. Shukla A, Dwivedi SK, Chandra S, et al. Reliability of Fractional Flow Reserve in Non-Infarct-Related Arteries in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing a Pharmaco-Invasive Approach. *Cureus*. 2024;16:e52668.
  24. Thim T, Götberg M, Fröbert O, et al. Nonculprit Stenosis Evaluation Using Instantaneous Wave-Free Ratio in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2528-2535.
  25. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, et al. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2019;4:736-744.
  26. Wang L, Travieso A, van der Hoeven N, et al. Improved Nonculprit Stenosis Assessment in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Using Quantitative Flow Ratio. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:1828-1830.
  27. Zhao Q, Sun S, Zhou F, Yue J, Luo X, Qu X. The Inhibition of Evolocumab on Non-Infarct-Related Artery Disease in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Int J Gen Med*. 2023;16:2771-2781.
  28. Barauskas M, Žiubrytė G, Jodka N, Unikas R. Quantitative Flow Ratio for Assessment of Non-Culprit Coronary Artery Lesions During Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in 79 Patients Diagnosed with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI): A Study from a Single Center in Lithuania. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939360.
  29. Jo YS, Moon H, Park K. Different Microcirculation Response Between Culprit and Non-Culprit Vessels in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015507.
  30. Li X, Mi L, Duan J, Tao L, Xu X, Wang G. Murray law-based quantitative flow ratio for assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2024;31:522-527.
  31. Park K, Cho YR, Park JS, Park TH, Kim MH, Kim YD. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e008105.
  32. Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, et al. Quantitative Flow Ratio Identifies Nonculprit Coronary Lesions Requiring Revascularization in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e006023.
  33. Mensink FB, Los J, Oemrawsingh RM, et al. Functional and morphological improvement of significant non-culprit coronary artery stenosis by LDL-C reduction with a PCSK9 antibody: Rationale and design of the randomized FITTER trial. *Heart*. 2024;10:e38077.
  34. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389:889-898.
  35. Lee JM, Kim HK, Park KH, et al. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023;44:473-484.
  36. Böhm F, Mogensen B, Engström T, et al. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390:1481-1492.
  37. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.
  38. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-671.
  39. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:297-308.
  40. Xu X, Fang C, Jiang S, et al. Functional or anatomical assessment of non-culprit lesions in acute myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2025;21:e217-e228.
  41. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:1771-1781.