

# Evaluación funcional de las estenosis coronarias: índices alternativos hiperémicos, no hiperémicos y angiográficos

Federico Vergni<sup>a,\*</sup>, Giuliano Fiore<sup>b</sup>, Francesco Pellone<sup>a</sup> y Mario Luzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Interventional Cardiology, Ospedale Generale Provinciale - Macerata, Italia

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Ospedale Generale Provinciale - Macerata, Italia



## RESUMEN

La evaluación funcional de las estenosis coronarias para guiar los procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo se realiza frecuentemente midiendo la reserva fraccional de flujo durante la hiperemia inducida por adenosina o trifosfato de adenosina. Las contraindicaciones de estos estímulos hiperémicos y la posibilidad de que se produzca daño vascular con la guía de presión pueden limitar la utilización de la reserva fraccional de flujo. Esta revisión discute los métodos alternativos de evaluación funcional: diferentes agentes hiperémicos, índices no hiperémicos e índices angiográficos.

**Palabras clave:** Angiografía. Reserva fraccional de flujo. Hiperemia. Intervención coronaria percutánea.

## Functional assessment of coronary stenosis: alternative hyperemic, nonhyperemic, and angiographic indexes

## ABSTRACT

Assessment of the functional significance of coronary artery stenoses to guide percutaneous coronary intervention is widely performed using pressure wire fractional flow reserve during adenosine- or adenosine triphosphate-induced hyperemia. However, the use of fractional flow reserve may be limited by the contraindications and adverse effects of this hyperemic stimulus, as well as the potential risk of vessel damage from the pressure wire. This review will discuss alternative evaluation methods, including various hyperemic agents, nonhyperemic pressure ratios, and angiography-based indices.

**Keywords:** Angiography. Fractional flow reserve. Hyperemia. Percutaneous coronary intervention.

## Abreviaturas

**GP:** guía de presión. **ICP:** intervención coronaria percutánea. **iFR:** índice diastólico instantáneo sin ondas. **NHPR:** cociente de presión no hiperémico. **CFC:** cociente de flujo cuantitativo. **RFF:** reserva fraccional de flujo.

## INTRODUCCIÓN

La importancia funcional de las estenosis coronarias se suele valorar utilizando la reserva fraccional de flujo (RFF) para medir la presión más allá de la estenosis mediante una guía de presión (GP) durante hiperemia inducida por adenosina o trifosfato de adenosina (ATP). El uso de la RFF puede verse limitado por las contraindicaciones y reacciones adversas de este estímulo hiperémico, así como por la posibilidad de dañar el vaso con la GP, a pesar de tener una recomendación de clase 1 para guiar la revascularización de los síndromes coronarios crónicos<sup>1</sup>. En este sentido, con el tiempo han ido apareciendo diferentes fármacos hiperémicos y métodos alternativos. Esta revisión se centra en: *a)* las características más importantes

de los agentes hiperémicos y *b)* la precisión diagnóstica y los datos de resultados tanto del cociente de presión no hiperémico (NHPR) como de los índices angiográficos.

## AGENTES HIPERÉMICOS

El flujo coronario es el determinante crítico de la isquemia y, en reposo, se controla para igualar la demanda de oxígeno del miocardio y contrarrestar las variaciones de la presión de perfusión coronaria mediante cambios paralelos en la resistencia microvascular, resultando en una meseta autorreguladora. En hiperemia máxima, la relación entre el flujo coronario y la presión es curvilínea: recta

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Vergni95@gmail.com](mailto:Vergni95@gmail.com) [F. Vergni].

Recibido el 18 de octubre de 2023. Aceptado el 12 de enero de 2024. *Online* el 13 de junio de 2024.

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

2604-7306 / © 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

dentro del rango de presión fisiológica y curva hacia el eje de presión a presiones más bajas<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta este vínculo, se emplea el cociente entre la presión coronaria distal media y la presión aórtica media en situación de hiperemia máxima (RFF) para calcular la relación entre el flujo máximo en coronarias estenóticas y el flujo máximo en coronarias sanas.

En estudios con animales, la papaverina resultó ser el vasodilatador farmacológico más potente, un hallazgo que, también, se confirmó en humanos. No obstante, a la luz de sus reacciones adversas, se procedió a validar la adenosina<sup>3</sup>. Después, la adenosina o el ATP se han ido empleando ampliamente en estudios clínicos que valoraron la utilidad de la RFF (por ejemplo, los ensayos DEFER, FAME, FAME-2).

En consecuencia, se recomienda el uso de adenosina o ATP salvo que los pacientes tomen cafeína (un antagonista competitivo de todos los subtipos de receptores de adenosina) en un plazo de 24 horas o tengan contraindicaciones (como, por ejemplo, asma y disfunción del nódulo sinoauricular o auriculoventricular)<sup>4</sup>; en tales casos, otros fármacos o el NHPR son especialmente útiles. Las características más importantes de los agentes hiperémicos investigados para calcular la RFF se muestran en la [tabla 1](#) y a continuación.

## Papaverina

### Eficacia

Aunque falta una comparativa de los agentes hiperémicos a nivel general, ha quedado demostrado que la papaverina (utilizada en dosis estándar o más altas) es un vasodilatador más potente que el ATP o el nicorandil; la diferencia media de la RFF fue de 0,01 ( $p = 0,01$ ,  $n = 50$ )<sup>11</sup> y 0,016 ( $p < 0,001$ ,  $n = 40$ )<sup>4</sup>, respectivamente.

En un grupo de 115 pacientes, tras emplear las dosis estándar y más altas de papaverina, los valores de la RFF no mostraron ninguna diferencia significativa<sup>5</sup>.

### Reacciones adversas

El principal efecto adverso de la papaverina, la taquiarritmia ventricular, se asocia a la prolongación del intervalo QTU. Los factores de riesgo para su desarrollo son el género (femenino), la hipopotasemia y la alcalosis<sup>5</sup>.

### Características de la hiperemia

Las características de la hiperemia se evaluaron en 46 pacientes sin comparación con otros agentes: a la papaverina le costó 12 segundos alcanzar el 90% del inicio hiperémico y cerca de 50 el inicio máximo<sup>6</sup>.

## Adenosina

En el músculo liso vascular, la adenosina se fija a los receptores purinérgicos tipo 1 (subtipo A2A), que se acoplan a las proteínas Gs, acoplamiento que provoca el correspondiente aumento de monofosfato de adenosina cíclico, la activación de la proteína quinasa y los canales de potasio rectificadores de entrada ( $K_{ir}$ ) provocando vasodilatación.

La adenosina está disponible comercialmente en viales de 6 y 30 mg. Comparado con la vía intracoronaria (ic), la vía intravenosa (iv) requiere dosis más altas lo cual eleva los costes<sup>8</sup>; además, se tarda más tiempo en su preparación.

### Eficacia

Según un metanálisis de 11 estudios ( $n = 587$ ), cuando se utilizaron dosis altas (120-600  $\mu\text{g}$ ) de adenosina ic, no se observó ninguna diferencia media significativa de la RFF comparado con la adenosina IV, que se infundió a una velocidad de entre 140 (la tasa de infusión más utilizada) y 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>8</sup>.

Hay incertidumbre en torno a cuál es la dosis óptima necesaria para lograr una hiperemia máxima con adenosina ic: por ejemplo, Leone et al.<sup>13</sup> y De Luca et al.<sup>20</sup> confirmaron que existe una relación dosis-respuesta entre los valores de la RFF y adenosina ic de hasta 600 y 720  $\mu\text{g}$ , respectivamente.

Adjedj et al.<sup>7</sup> sugirieron un rango inferior de dosis ic, permitiendo hasta un 98% de hiperemia máxima, lo cual representaría el mejor compromiso entre precisión diagnóstica y seguridad (ver "dosis estándar" en la [tabla 1](#)).

### Reacciones adversas

El bloqueo AV completo, aunque transitorio, es más habitual con dosis altas ( $> 100 \mu\text{g}$ ) de adenosina ic que con la infusión IV<sup>8</sup>. Por otro lado, las reacciones adversas sistémicas son más habituales con la adenosina IV<sup>8</sup>.

### Características de la hiperemia

Los tiempos para alcanzar el 100% de hiperemia con adenosina (ic e iv), papaverina y ATP fueron analizados en un estudio realizado por De Bruyne et al.<sup>9</sup> ( $n = 21$ ), que confirmaron que la adenosina iv tuvo el tiempo más largo, mientras que la fase de meseta de la hiperemia fue corta para la vía ic; es decir, esta vía no es la más adecuada para realizar maniobras de retirada de la guía de presión. Estas últimas son importantes para valorar la presencia de estenosis en tándem o aterosclerosis coronaria focal frente a difusa (esta última se asocia no solo a resultados subóptimos de la intervención coronaria percutánea [ICP] sino a más angina) y, en consecuencia, tomar decisiones en torno a la ICP<sup>21</sup>.

## Trifosfato de adenosina

El ATP es un trifosfato de nucleósido que consta de adenosina (formada por la base nitrogenada adenina y un azúcar ribosa) y 3 grupos fosfato unidos en serie. El ATP se une a los receptores purinérgicos tipo 2 y determina las subidas de calcio intracelular en el endotelio vascular, lo cual, indirectamente, estimula los canales  $K_{ir}$  del músculo liso. El ATP está disponible comercialmente en viales de 100 mg, lo cual facilita su administración y reduce costes comparado con la adenosina.

### Eficacia

Como se muestra, ha quedado demostrado que el ATP IV es menos potente que la papaverina<sup>11</sup>. La eficacia del ATP IV fue similar a la de la adenosina iv<sup>9</sup> y menor o similar a la del nicorandil<sup>10,17</sup> (ver sección "Nicorandil").

### Efectos adversos, características de la hiperemia

Son similares a los de la adenosina IV<sup>9,11</sup>.

## Nitroprusiato de sodio

### Eficacia

En un metanálisis de 7 estudios ( $n = 342$ ), el nitroprusiato de sodio (NPS) generó mediciones de RFF parecidas (diferencia media

**Tabla 1.** Características de los agentes hiperémicos

| Tipo de agente                 | Mecanismo de acción  | Necesidad de suspender la cafeína ≈ 24 h antes | Dosis estándar                                   | Vía de administración | Eficacia vasodilatadora | Principales efectos adversos   | Tiempo transcurrido hasta lograr la hiperemia máxima (seg)*   | Fase de meseta de la hiperemia (seg)*                                     | Agente de reversión                       |
|--------------------------------|--|--|--|-----------------------|-------------------------|--|---|---|---|
| <b>Papaverina</b>              | Bloqueo de AMPc y GMPc   | No   | [12 mg (DA), 8 mg (CD)] <sup>5</sup>             | ic                    | >                       | Taquiarritmia ventricular (fibrilación ventricular 1,7%) <sup>5</sup>  | Ligeramente por debajo de 50 seg [respecto a una dosis de 12 a 16 mg (DA), 8 a 12 mg (CD)] <sup>6</sup> | 44 [respecto a una dosis de 12 a 16 mg (DA), 8 a 12 mg (CD)] <sup>6</sup> | No  |
| <b>Adenosina</b>               | Estimulación no selectiva de los receptores P1 (A1, A2A, A2B y A3)                       | Sí   | 160 a 200 µg (DA), 60 a 100 µg (CD) <sup>7</sup> | ic                    | ≈                       | Bloqueo AV transitorio (completo 11,6%) <sup>8</sup>   | 15 [respecto a una dosis de 20 o 40 µg] <sup>9</sup>  | 21 [respecto a una dosis de 200 µg (DA)] <sup>7</sup>                     | No  |
|                                |  |  | 140 µg/kg/min <sup>8</sup>                       | iv                    | ≈                       | Bloqueo AV transitorio (completo 4,4%) <sup>8</sup><br>Dolor torácico<br>Disnea<br>Rubor<br>Náuseas <sup>8</sup> | [80 (VF), 112 (VP)] <sup>9</sup>  | 21 [respecto a una dosis de 200 µg (CD)] <sup>7</sup>                     | Dependiendo de la duración de la infusión |
| <b>Trifosfato de adenosina</b> | Estimulación de los receptores P2  | Sí   | 150 µg/kg/min <sup>10</sup>                      | iv                    | ≈                       | Bloqueo AV transitorio<br>Dolor torácico<br>Disnea<br>Rubor <sup>11</sup>  | [76 (VF), 104 (VP)] (respecto a una dosis de 140 µg/kg/min) <sup>9</sup>                                | Dependiendo de la duración de la infusión                                 | No  |
| <b>Nitroprusiato de sodio</b>  | Inducción de óxido nítrico   | No   | [50 o 100 µg o 0,6 µg/kg] <sup>12</sup>          | ic                    | ≈                       | Hipotensión sintomática (4%) <sup>13</sup>   | Alrededor de 15 [respecto a una dosis de 0,6 µg/kg] <sup>14</sup>                                       | 51 [respecto a una dosis de 0,6 µg/kg] <sup>14</sup>                      | No  |
| <b>Regadenosón</b>             | Estimulación selectiva del receptor P1 A2A   | Sí   | 400 µg <sup>15</sup>                             | iv                    | ≈                       | [Dolor torácico (20%)<br>Rubor (16%)<br>Cefalea (16%)<br>Disnea (4%)] <sup>16</sup>                              | 34-59 <sup>15</sup>   | 10-600 <sup>15</sup>  | Sí (150 mg de aminofilina bolus IV)       |
| <b>Nicorandil</b>              | Apertura de los canales de potasio sensibles al ATP<br><br>Introducción de óxido nítrico | No   | 2 mg <sup>4</sup>                                | ic                    | ≈                       | Dolor torácico/disnea (5%) <sup>10</sup>   | 17-18 <sup>17,18</sup>  | 27-32 <sup>17,18</sup>  | No  |
| <b>Nicardipino</b>             | Bloqueador de los canales de calcio  | No   | 200 µg <sup>19</sup>                             | ic                    | ≈                       | [Dolor torácico (10%)<br>Rubor (4%)] <sup>19</sup>   | 13 <sup>19</sup>  | 143 <sup>19</sup>   | No  |

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; AV: aurículoventricular; CD: coronaria derecha; DA descendente anterior; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; ic: intracoronario; iv: intravenoso; P: purinérgico; VF: vena femoral; VP: vena periférica.

\* Si no se especifica, las características de la hiperemia se refieren a la dosis estándar del agente hiperémico.

ponderada: 0,00) a las de la adenosina ic (dosis de 50 a 300 µg) o iv (dosis estándar); en los estudios incluidos, el NPS también se administró en diferentes dosis (ver "dosis estándar" en la [tabla 1](#)), lo cual podría haber influido en su eficacia<sup>12</sup>.

#### Reacciones adversas

En el metanálisis, se observó un descenso significativo de las reacciones adversas asociadas al NPS<sup>12</sup>.

#### Características de la hiperemia

En 40 pacientes, la duración media de la fase de meseta fue más larga para 0,6 µg/kg de NPS (51 segundos) que para 60 µg de adenosina (28 segundos)<sup>14</sup>.

#### Regadenosón

##### Eficacia

En un metanálisis de 5 estudios (248 pacientes tratados mediante angiografía electiva) que comparó regadenosón con adenosina iv (normalmente la dosis estándar), la diferencia media entre las mediciones de la RFF fue de 0,001<sup>15</sup>.

##### Reacciones adversas

Se observó una mayor incidencia de bloqueos transitorios de la conducción AV, dolor torácico, disnea, hipotensión, enrojecimiento y cefalea asociados a la adenosina<sup>15</sup>. Cuando se revirtió el regadenosón mediante aminofilina IV, no se observaron efectos adversos<sup>22</sup>.

### Características de la hiperemia

Comparado con la adenosina IV, el regadenosón IV logró la hiperemia máxima unos 30 segundos antes. El menor tiempo hasta la RFF de los pacientes que recibieron regadenosón podría explicarse tanto por la dosis no ponderada de regadenosón IV como por su mayor vida media (de 2 a 4 minutos)<sup>15</sup>.

Por otro lado, la duración de la fase de meseta del regadenosón es variable, probablemente por el metabolismo del fármaco, lo cual es una limitación (que se suma a su elevado coste)<sup>15</sup>.

### Nicorandil

#### Eficacia

En una cohorte combinada de 429 pacientes, la eficacia hiperémica de un bolo ic de nicorandil de 2 mg fue similar a la infusión IV de 140 µg/kg/min de adenosina o 150 µg/kg/min de ATP: la diferencia media de la RFF fue de 0,002<sup>17</sup>.

En un estudio unicéntrico (n = 207), el nicorandil de 2 mg fue incluso más efectivo a la hora de lograr la hiperemia máxima que el ATP 150 µg/kg/min; una posible explicación sería la administración de ATP a través de una vía IV periférica<sup>10</sup>.

#### Reacciones adversas

El nicorandil no provocó bloqueo AV y se asoció a menos dolor torácico que la adenosina o el ATP<sup>17,18</sup>.

### Características de la hiperemia

El tiempo transcurrido hasta la RFF más baja fue menor que con la adenosina o el ATP IV<sup>17</sup>.

### Nicardipina

#### Eficacia

Cuando se comparó la nicardipina con una dosis estándar de adenosina ic en 159 pacientes, la RFF fue algo mayor con nicardipina (diferencia mediana de 0,02, p = 0,246). Por su parte, el índice de vasos con una RFF < 0,80 fue del 28,5% con nicardipina y del 32,1% con adenosina (p = 0,016)<sup>19</sup>.

#### Reacciones adversas

La nicardipina provocó menos dolor torácico y enrojecimiento que la adenosina en ausencia de bloqueo AV<sup>19</sup>.

### Características de la hiperemia

El tiempo transcurrido hasta la RFF más baja fue parecido en ambos fármacos y el tiempo de meseta de un bolo IC de nicardipina fue mucho mayor que con adenosina ic<sup>19</sup>.

### Resumen

Comparada con la administración IV, la administración ic de vasodilatadores requiere dosis (y costes) más bajas y una preparación más corta hasta alcanzar la eficacia máxima; la única desventaja es que es más difícil mantener la hiperemia máxima, algo importante durante las maniobras de retirada.

A fin de poder valorar con precisión la importancia funcional, se sugiere emplear una adenosina, ATP o nicorandil (en caso de ingesta de cafeína dentro de una ventana de oportunidad de 24 horas o en presencia de contraindicaciones para la adenosina o el ATP) como fármacos de primera línea y dejar la papaverina para casos dudosos (RFF entre 0,81 y 0,85)<sup>4</sup>. En cualquier caso, el nicorandil tiene la limitación de su baja disponibilidad<sup>17</sup>.

Tanto el nicorandil como el NPS son alternativas de primera línea válidas a la adenosina o al ATP gracias a su perfil de seguridad y eficacia y características de hiperemia máxima inducida. El NPS tiene una fase de meseta de hiperemia más larga que el nicorandil (aunque todavía no se han realizado comparativas directas a este respecto). Además, la dosis adecuada de NPS todavía no se ha establecido.

Aunque la papaverina tiene una alta eficacia, su perfil de seguridad es poco favorable por lo que resulta útil, sobre todo, en casos dudosos (RFF entre 0,81 y 0,85) en ausencia de factores de riesgo de taquiarritmia ventricular.

El regadenosón (debido a la duración variable de la hiperemia máxima y los costes) y la nicardipina (debido a su eficacia ligeramente menor) parecen alternativas menos válidas.

## INDICES DE PRESIÓN NO HIPERÉMICOS

Los NHPR se estudian con GP de 0,014 pulgadas o microcatéteres de presión (MP) y diferentes *softwares* en ausencia de agentes hiperémicos. Como son independientes de un estado de hiperemia estable, son útiles mientras se realizan maniobras de retirada.

Las definiciones de NHPR y algunas características de los dispositivos utilizados para calcularlos están disponibles en la [tabla 2](#).

El índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) es el más ampliamente investigado y valores de 0,89 fueron los que más se equipararon a una RFF ≤ 0,80<sup>30</sup>. Su precisión diagnóstica comparada con la RFF obtenida mediante GP será objeto de debate en la sección «Índice diastólico instantáneo sin ondas».

El cociente de presión coronaria distal a presión aórtica ( $P_d/P_a$ ) en reposo tiene un punto de corte de 0,91 para predecir la importancia funcional, mientras que los demás NHPR tienen el mismo punto de corte que el iFR (0,89); en estudios de análisis *post hoc*, estos valores fueron los mejores predictores del iFR mediante GP, casi siempre, con una precisión diagnóstica muy alta (algo menor, no obstante, para el cociente de presión diastólica [ $dPR$ ]<sub>micro</sub>), tal y como se muestra en las secciones "P<sub>d</sub>/P<sub>a</sub> en reposo" a "Cociente de resistencia constante".

### El índice diastólico instantáneo sin ondas

Comparado con la determinación de la RFF con adenosina, el iFR se asoció a muchos menos signos y síntomas adversos asociados a la intervención (30,8 frente al 3,1%), principalmente, dolor torácico o disnea<sup>31</sup> así como a intervenciones más cortas (en torno a 2-4 minutos de diferencia)<sup>31,32</sup>.

El iFR es el único índice que permite el corregistro de ecografía intravascular (IVUS) con angiografía, lo cual ayuda en el estudio de las estenosis.

#### Precisión diagnóstica

Los resultados concordantes entre el iFR y la RFF fueron del 79,4 al 88,2% en 3 estudios (n total = 1.259)<sup>33,35</sup>.

**Tabla 2.** Definiciones del NHPR y características de los dispositivos

| Tipo de NHPR                 | Definición  | Periodo de cálculo  | Dispositivo (última versión) | Fabricante                         | Localización del sensor (desde la punta)* | Tipo de sensor                                   | Coregistro (angiografía e IVUS)                |
|------------------------------|---|---|------------------------------|------------------------------------|---|--|--|
| iFR                          | Cociente medio $P_d/P_a$ <sup>23</sup>                | Subciclo diastólico (periodo libre de ondas) que comienza en el punto 25% de la diástole y termina 5 ms antes del final de la misma <sup>23</sup>                                     | GP: OmniWire                 | Philips (Países Bajos)             | 3 cm                                      | Piezoeléctrico (con bandas conductoras)          | Sí (para IntraSight 7 Platform vía SyncVision) |
| Cociente $P_d/P_a$ en reposo | Cociente $P_d/P_a$ medio <sup>24</sup>                | Ciclo cardiaco completo <sup>24</sup>   | GP/MP                        | Tecnología no propietaria          | NA  | NA   | NA   |
| dPR                          | Cociente $P_d/P_a$ medio <sup>25</sup>                | Diástole completa que comienza en el nadir de la muesca dicrótica y termina 50 ms antes de la aparición del siguiente latido <sup>25</sup>  | GP: OptoWire Deux            | OpSens Medical (Canadá)            | 3,5 cm                                    | Óptico   | No   |
| RFR                          | Cociente $P_d/P_a$ filtrado más bajo <sup>26</sup>    | Ciclo cardiaco completo <sup>26</sup>   | GP: PressureWire X           | Abbott (Estados Unidos)            | 3 cm                                      | Piezoeléctrico                                   | No   |
| DFR                          | Cociente $P_d/P_a$ medio (en 5 latidos) <sup>27</sup> | Subciclo diastólico que comienza cuando la $P_a$ es inferior a la $P_d$ media y con una $P_a$ en caída <sup>27</sup>  | GP: Comet II                 | Boston Scientific (Estados Unidos) | 3 cm                                      | Óptico   | No   |
| dPR <sub>micro</sub>         | Cociente $P_d/P_a$ medio (en 5 latidos) <sup>28</sup> | Punto diastólico dentro de la diástole a medio camino entre el pico de una forma de onda y el de la siguiente forma de onda <sup>28</sup>   | MP: Navvus II                | ACIST (Estados Unidos)             | 5 mm                                      | Óptico   | No   |
| cRR                          | Cociente $P_d/P_a$ medio <sup>29</sup>                | Subciclo diastólico (periodo libre de ondas) identificado calculando la derivada temporal del cociente $P_d/P_a$ y hallando el periodo más largo cuando es igual a cero <sup>29</sup> | MP: TruePhysio Insight       | Lifetech (China)                   | ~ 2,5 mm                                  | Sistema mecánico microeléctrico piezorresistente | No   |

cRR: cociente de resistencia constante; DFR: cociente libre de hiperemia diastólica; dPR: cociente de presión diastólica; GP: guía de presión; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS: ecografía intravascular; MP: microcatéter de presión; NA: no aplicable; NHPR: cociente de presión no hiperémico;  $P_a$ : presión aórtica;  $P_d$ : presión coronaria distal; RFR: cociente del ciclo cardiaco completo en reposo.

\* Para GP, el sensor se encuentra en una posición proximal a la parte radiopaca.

Tanto las mediciones hiperémicas (RFF) como en reposo (NHPR) se pueden emplear para valorar la importancia de las estenosis, incluso cuando la RFF se estudia durante el flujo hiperémico, que disminuye a medida que se agrava la estenosis con la consiguiente subida del gradiente de presión transtenótica (GPT) y descenso de la RFF, mientras que los NHPR se estudian cuando el flujo coronario está en reposo, algo que se mantiene en aquellas estenosis que van empeorando progresivamente (más allá de un punto crítico de estenosis, también se espera que disminuya el flujo en reposo)<sup>36</sup>. No obstante, el mantenimiento del flujo en reposo se debe a un descenso compensatorio de la resistencia microvascular a expensas de la presión coronaria distal, que disminuye a medida que aumenta el GPT; en consecuencia, el GPT va aumentando a medida que se va agravando la estenosis tanto en las mediciones hiperémicas como en reposo<sup>36</sup>.

Ciertos factores pueden influir en el flujo hiperémico y/o en reposo y explican las discordancias observadas, al menos en parte. Se observó discordancia entre la RFF y el NHPR (una RFF alta y un iFR o cociente del ciclo cardiaco completo en reposo [RFR] bajo) en condiciones capaces de arrojar valores de la RFF más altos por una menor capacidad de vasodilatación secundaria a la

disfunción microvascular coronaria (DMC): diabetes mellitus en tratamiento con insulina, tasa de filtrado glomerular estimada más baja, edad avanzada (por su relación con las comorbilidades antes mencionadas) y fibrilación auricular (por su asociación con la edad avanzada o una frecuencia cardiaca más alta)<sup>33</sup>. Se observó una discordancia similar (RFF alta y iFR bajo) pues el flujo coronario en reposo aumenta paralelamente a la frecuencia cardiaca, con la frecuencia cardiaca alta o en ausencia de uso de bloqueadores beta<sup>34</sup>, lo cual arroja valores más bajos del iFR. Otras causas de discrepancia entre una RFF alta y un iFR bajo podrían ser la estenosis aórtica grave y el infarto de miocardio (IM).

El otro tipo de discordancia (RFF baja e iFR alto) se ve potencialmente influido por una reserva de flujo coronario (RFC) alta: en la estenosis del tronco común izquierdo (TCI) y la descendente anterior proximal el género masculino puede provocar una mayor variación del flujo coronario entre las condiciones de reposo e hiperemia y, en consecuencia, una mayor discordancia<sup>34,35</sup>.

Ambas discordancias son más habituales en estenosis intermedias (41-70%) que en leves o graves<sup>34,35</sup>.

### Evaluación en condiciones clínicas o angiográficas específicas

**Estenosis aórtica:** los pacientes con un defecto grave pueden tener respuestas atenuadas a la hiperemia secundarias a una hipertrofia miocárdica, a una presión alta de llenado diastólico del ventrículo izquierdo y a la DMC. En este contexto, el iFR parece más fiable, aunque podría verse reducido por una mayor demanda de oxígeno y el flujo coronario en reposo secundario a la hipertrofia<sup>33</sup>.

**Diabetes mellitus:** esta patología está asociada a la DMC y puede influir en la fiabilidad de los valores de la RFF, por lo que en estos pacientes se opta por emplear el NHPR<sup>33</sup>. Por otro lado, en el ensayo DEFINE-FLAIR, realizado entre pacientes diabéticos, la revascularización guiada por iFR y RFF se asoció a un riesgo similar de reacciones adversas.

**Enfermedad del TCI:** la discordancia fue aún mayor (25,0%) en un reciente estudio de pacientes con enfermedad aislada del TCI o con TCI y enfermedad secundaria concomitante (36,2%). Datos previos sugieren que tanto la RFF como el iFR pueden ayudar a guiar la decisión de revascularizar o diferir lesiones del TCI; ante la presencia de resultados discordantes, solo se puede considerar realizar una IVUS y diferir la lesión del TCI cuando el área luminal mínima es > 6 mm<sup>2</sup><sup>37</sup>.

**IM:** comparado con pacientes con angina estable, las arterias no relacionadas con el infarto (ANRI) de un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST subagudo/infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMSEST/IAMCEST) mostraron un mayor flujo en reposo, una menor RFC y un flujo hiperémico mantenido. Además, el índice de resistencia microcirculatoria (IRM) derivado de las guías de presión-temperatura no aumentó. En consecuencia, el flujo coronario en reposo más alto de pacientes con IM podría ser el resultado de mecanismos compensatorios neurohumorales desencadenados por el daño miocárdico agudo<sup>38</sup>.

Según el primer estudio, estos hallazgos avalan el uso de la RFF en el IM subagudo<sup>38</sup>, si bien otro estudio informó un descenso significativo de la RFF en ANRI en IAMCEST desde la fase aguda hasta transcurrido 1 mes seguimiento (diferencia media = 0,02; p = 0,001) y un mayor IRM agudo<sup>39</sup>. En este mismo contexto, el iFR fue aumentando con el paso del tiempo, aunque sin significación estadística (diferencia media = 0,01; p = 0,12)<sup>39</sup>.

Al final, ambos métodos pueden verse alterados en pacientes con IAMCEST puesto que tanto la RFF como el iFR pueden infravalorar y subestimar, respectivamente, la gravedad de la lesión. Las guías europeas de 2023 recomendaron que las ICP de ANRI de pacientes con IAMCEST deberían basarse en la gravedad angiográfica puesto que la estrategia de guiado mediante RFF no suele reducir el riesgo de reacciones adversas, mientras que en pacientes con SCASEST, la estrategia de guiado mediante RFF ofrece datos más favorables que en pacientes con IAMCEST, razón por la cual una valoración invasiva funcional de las ANRI podría tenerse en cuenta durante la intervención índice<sup>40</sup>.

**Lesiones en tándem:** estas lesiones también son motivo de discordancia entre el NHPR y la RFF, ya que los índices se pueden usar por igual para valorar dichas lesiones. Por su parte, la RFF calcula mejor el GPT en otro tipo de lesiones, mientras que el NHPR se ve menos influido por la interacción entre estenosis seriadas<sup>21</sup>. La retirada de la guía otorga un GPT a cada lesión constitutiva de lesiones en tándem. Además, tratar la lesión con el GPT más alto y luego volver a valorar la otra lesión es un abordaje razonable<sup>21</sup>.

### Datos de resultados

Dos grandes ensayos aleatorizados (DEFINE-FLAIR, n = 2.492; iFR-SWEDEHEART, n = 2.037) confirmaron la no inferioridad de una estrategia de ICP guiada por iFR frente a una guiada mediante RFF durante un seguimiento a 1 y 5 años, si bien el iFR mostró tasas de revascularización más bajas con valores de p casi significativos<sup>31,32</sup>.

El índice de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) fue del 18,6 (iFR) frente al 16,8% (RFF) (p = 0,63) a los 5 años en pacientes diferidos con angina estable (n = 611) o lesiones no culpables de SCA (angina inestable y IAMSEST, n = 297). No se han observado diferencias significativas en los índices de eventos a largo plazo entre la angina estable y el SCA<sup>41</sup>.

Las lesiones diferidas con discordancia iFR-RFF no mostraron un mayor riesgo de eventos adversos a los 5 años<sup>42</sup>.

Asimismo, las lesiones diferidas con resultados discordantes entre el NHPR (iFR, dPR, RFR) y la RFF tuvieron un mayor riesgo de eventos asociados al vaso a los 5 años que aquellas con resultados negativos concordantes, pero no un mayor riesgo que las lesiones revascularizadas<sup>43</sup>. En pacientes con resultados discordantes, se recomendó un seguimiento meticuloso con tratamiento médico intensivo<sup>43</sup>.

Post-ICP: un iFR  $\geq 0,95$  (n = 500) tras el despliegue exitoso del *stent* se asoció a un descenso significativo del objetivo compuesto de muerte cardiaca, IM espontáneo o revascularización del vaso diana por motivos clínicos a 1 año comparado con un iFR más bajo<sup>44</sup>.

### Cociente $P_d/P_a$ en reposo

#### Precisión diagnóstica

El cociente  $P_d/P_a$  en reposo se calcula durante todo el ciclo cardiaco, lo cual provoca una mayor resistencia microvascular y, en consecuencia, un menor gradiente de presión y, potencialmente, una menor sensibilidad que el periodo diastólico libre de ondas del iFR<sup>36</sup>. No obstante, su precisión diagnóstica fue alta (93,0%) comparada con la del iFR (n = 627)<sup>24</sup>.

#### Datos de resultados

Tanto el cociente  $P_d/P_a$  en reposo como el iFR mostraron asociaciones similares con el riesgo de MACE a 2 años (1,5% para cocientes  $P_d/P_a$  negativos y 1,6% para valores de iFR negativos; n = 375)<sup>45</sup>.

Post-ICP: un cociente  $P_d/P_a \leq 0,96$  tras el despliegue del *stent* resultó el mejor predictor de MACE a 30 meses (n = 574)<sup>46</sup>.

### Cociente de presión diastólica (guía de presión)

#### Precisión diagnóstica

La precisión diagnóstica fue de, aproximadamente, el 97,0% en un estudio realizado por Van't Veer et al. (n = 197)<sup>25</sup>.

#### Datos de resultados

El estudio realizado por Lee et al.<sup>43</sup> con una muestra de 435 pacientes mostró un índice de eventos asociados al vaso similares a los 5 años para valores negativos del dPR (7,9%) y iFR (8,0%), así como de la RFF (7,7%).

Post-ICP: no disponible.

## Cociente del ciclo cardiaco completo en reposo

### Precisión diagnóstica

Tal y como se muestra en la [tabla 2](#), el RFR se calcula durante todo el ciclo cardiaco. Como el RFR se detectó fuera de la diástole en el 12,2% de los casos, según los autores, podrían pasarse por alto lesiones de cierta importancia midiendo el NHPR solo durante la diástole<sup>26</sup>. No obstante, la precisión diagnóstica del RFR frente a la del iFR fue del 97,4% en el ensayo VALIDATE-RFR (n = 504)<sup>26</sup>, similar a la de otros NHPR diastólicos como el dPR y el cociente diastólico libre de hiperemia.

### Datos de resultados

En el mismo estudio de Lee et al.<sup>43</sup>, un RFR negativo arrojó un porcentaje similar (8,1%) de eventos adversos.

Post-PCI: no hay datos disponibles; el ensayo en curso PICIO (NCT04417634) analizará el RFR en este contexto.

## Cociente diastólico libre de hiperemia

### Precisión diagnóstica

La precisión diagnóstica se situó en el 97,6% en el estudio de Johnson et al. (n = 833)<sup>27</sup>.

### Datos de resultados

En 926 pacientes, el fracaso de la lesión diferida (muerte cardiaca, IM, nueva revascularización) a los 3 años fue similar para un cociente diastólico libre de hiperemia (6,8%), iFR (6,9%), dPR (6,9%), RFR (7,1%) y RFF (5,9%) negativos<sup>47</sup>.

Post-ICP: no disponible.

## Cociente de presión diastólica calculado con microcatéter (dPR<sub>micro</sub>)

### Precisión diagnóstica

En un estudio realizado por Arashi et al.<sup>28</sup> (n = 161), el dPR<sub>micro</sub> arrojó un sesgo medio de -0,028 y una precisión diagnóstica del 82,2% frente al iFR medido con GP; comparado con los demás NHPR, este valor más bajo podría haberse visto influido por el área transversal en el sitio de la lesión del MP Navvus que es mayor que la GP, (y también comparado con el MP TruePhysio), lo cual habría sobrevalorado las estenosis.

### Datos de resultados

Los datos solo están disponibles en un contexto post-ICP: un dPR<sub>micro</sub> ≤ 0,89 se asoció a una mortalidad cardiaca mucho más alta a los 2 años en 735 pacientes (se debe mencionar que, debido al limitado número de eventos, el análisis de las características operativas del receptor no pudo identificar un valor de corte óptimo y, por lo tanto, los autores tomaron deliberadamente el umbral isquémico aceptado de 0,89)<sup>48</sup>.

## Cociente de resistencia constante

### Precisión diagnóstica

La precisión diagnóstica fue del 97% con un sesgo medio de -0,0001 frente al iFR calculado mediante GP en un resumen proporcionado por Li et al. (n = 86)<sup>29</sup>.

## Datos de resultados

Todavía no hay datos de resultados disponibles. El ensayo en curso SUPREME II (NCT05417763) valorará las implicaciones del cociente de resistencia constante post-ICP.

## Resumen

Entre los NHPR, el iFR es del que más evidencia tenemos. Además, se mostró no inferior a una estrategia de ICP guiada por RFF durante un seguimiento largo con menos síntomas adversos asociados a la intervención y tiempos de intervención más cortos. No obstante, el cociente  $P_d/P_a$  en reposo, dPR (GP), RFR, cociente diastólico libre de hiperemia y cociente de resistencia constante mostraron una precisión diagnóstica muy alta comparados con el iFR, por lo que podrían usarse para reemplazar el iFR.

En cambio, se han mostrado resultados discordantes entre los NHPR y la RFF en un porcentaje no desdeñable de casos. Los pacientes con resultados discordantes arrojaron peores resultados que aquellos con resultados negativos concordantes y aunque se recomienda un seguimiento meticuloso con tratamiento médico intensivo, la revascularización de lesiones discordantes no termina de estar clara.

## ÍNDICES ANGIOGRÁFICOS

Los índices angiográficos no requieren el uso de GP ni MP ni hiperemia inducida por fármacos, lo cual evita los posibles riesgos de lesión coronaria y efectos adversos. Tampoco se ven limitados por el *drift* de la presión (la diferencia entre la igualación inicial de presión y la verificación final), que se asocia a cambios en el sensor de presión (por ejemplo, por variaciones de temperatura) y provoca nuevas mediciones con ambos sistemas de GP y MP.

Los índices angiográficos comparten el mismo valor de corte que la RFF (0,80); todos los sistemas proporcionan una traza virtual de retirada que muestra los valores del vaso o vasos interrogados.

En la actualidad, se han evaluado los siguientes índices: reserva fraccional de flujo vascular (RFFv), cociente de flujo cuantitativo (CFC), RFF calculada por angiografía (angio-RFF), RFF derivada de la dinámica de fluidos-presión computacional (caRFF), RFF basada en angiografía no invasiva (accuRFF<sub>angio</sub>) y CFC basado en la ley fractal de Murray (CFCμ).

Estos índices se calculan empleando diferentes *softwares* mediante la reconstrucción tridimensional (3D) de las coronarias basándose en 1 o más imágenes angiográficas y en el cálculo de la velocidad del flujo coronario según la presión aórtica y el análisis del recuento de fotogramas. Es necesario medir la presión aórtica para los índices RFFv, angio-RFF, accuRFF<sub>angio</sub> y caRFF; en este último caso, se requiere un transductor de presión especializado (FlashPressure, RainMed Medical, China) que se conecta al catéter guía. La [tabla 3](#) muestra otros destalles al respecto. La precisión diagnóstica (comparado con la RFF calculada con GP) y los datos de resultados se muestran a continuación.

Tanto las lesiones aortostiales como la superposición significativa de vasos son criterios de exclusión para todos los índices porque dificultan el análisis con *software*.

## Reserva fraccional de flujo vascular

### Precisión diagnóstica

En el estudio multicéntrico FAST II (n = 334, 39 IAMSEST), la precisión diagnóstica alcanzó el 90% frente a una RFF ≤ 0,80 en un laboratorio central independiente y ciego<sup>58</sup>.

**Tabla 3.** Características de los índices angiográficos

| Tipo de índice*                | Proveedor de software   | Base de la reconstrucción 3D   | Recuento de fotogramas requerido | Necesidad de un input de presión aórtica      | Tipo de reconstrucción 3D | Análisis simultáneo de vaso principal y ramas laterales | Tiempo de cálculo (minutos) | Verificación de un índice para analizar la microcirculación*                         | Verificación de un índice para diferenciar enfermedad focal y difusa (método cuantitativo)* |
|--------------------------------|---|--|----------------------------------|---|---------------------------|---|-----------------------------|--|---|
| <b>RFFv</b>                    | Pie Medical Imaging (Países Bajos)                                      | 2 proyecciones con, al menos, 30° de separación a 15 fotogramas/s (finalmente, 7,5) <sup>49,50</sup> | No                               | Sí  | 1 único vaso              | No  | No informado                | No   | No  |
| <b>CFC</b>                     | Medis Medical Imaging (Países Bajos) / Pulse Medical Technology (China) | 2 proyecciones con, al menos, 25° de separación a 15 fotogramas/s (finalmente, 7,5) <sup>49,51</sup> | Sí (para CFC)                    | No  | 1 único vaso              | No  | 5 <sup>52</sup>             | Sí:<br>– Angio-IRM<br>– IMR <sub>angio</sub><br>– A-IRM<br>– Angio-IRM no hiperémico | Sí:<br>– QVP<br>– CFC-PPG   |
| <b>angio-RFF</b>               | CathWorks (Israel)  | ≥ 2 proyecciones con, al menos, 30° de separación a 10 fotogramas/s <sup>53</sup>                    | No                               | Sí  | Multi-vaso                | Sí  | 9,6 <sup>54</sup>           | No   | No  |
| <b>caRFF</b>                   | RainMed Medical (China)   | ≥ 2 proyecciones con, al menos, 30° de separación a 15 fotogramas/s <sup>55</sup>                    | Sí                               | Sí (con transductor de presión especializado) | 1 único vaso              | No  | 4,5 <sup>55</sup>           | Sí:<br>– caIRM   | Sí:<br>– angio-RFF basada en PPG  |
| <b>accuRFF<sub>angio</sub></b> | ArteryFlow Technology (China)   | 2 proyecciones con, al menos, 25° de separación a 15 fotogramas/s <sup>56</sup>                      | Sí                               | Sí  | 1 único vaso              | No  | 4,3 <sup>56</sup>           | Sí:<br>– accuIRM   | No  |
| <b>μ CFC</b>                   | Pulse Medical Imaging Technology (China)                                | 1 proyección a 15 fotogramas/s <sup>57</sup>   | Sí                               | No  | 1 único vaso              | Sí  | 1,1 <sup>57</sup>           | Sí:<br>– RMA   | No  |

accuRFF<sub>angio</sub>: RFF basada en angiografía no invasiva; angio-RFF: reserva fraccional de flujo calculada por angiografía; caRFF: reserva fraccional del flujo derivada de la dinámica de presión-flujo computacional; IRM: índice de resistencia microcirculatoria; PPG: gradiente de presión en retirada; CFC: cociente de flujo cuantitativo; PPG: gradiente de presión en retirada derivado del CFC; CFD: cociente de flujo cuantitativo; QVP: retirada virtual del CFC; RFFv: reserva fraccional de flujo vascular; RMA: resistencia microvascular angiográfica; CFCμ: CFC basado en la ley fractal de Murray.

\* Todos los índices de la lista no precisan guía.

La precisión se mantuvo en subgrupos específicos como los de pacientes con diabetes, bifurcaciones, calcificaciones moderadas o graves y lesiones tortuosas (el subanálisis del IAMSEST no está disponible)<sup>58</sup>. La precisión diagnóstica de la RFFv  $\leq 0,80$  a la hora de identificar lesiones del TCI con un área luminal mínima en la IVUS  $< 6,0 \text{ mm}^2$  fue buena (sensibilidad y especificidad del 98% y 71,4%, respectivamente)<sup>59</sup>.

#### Datos de resultados

Los datos de resultados solo están disponibles tras la ICP: los valores más bajos ( $\leq 0,93$ ) de la RFFv se asociaron a un riesgo mucho mayor de fracaso del vaso diana (FVD) a los 5 años de seguimiento ( $n = 748$ )<sup>60</sup>.

#### Cociente de flujo cuantitativo

En la actualidad, el CFC es el índice del que más evidencias se tienen. El CFC se calculó a partir de 3 modelos: CFCcon flujo fijo (CFCf), con flujo de adenosina (CFCa) y con flujo de contraste (CFCc), respectivamente; este último se calcula sin inducir hipereimia empleando la velocidad del flujo de contraste a través de la estenosis calculada mediante el análisis del recuento de fotogramas<sup>51</sup> que es automático en la última versión del software.

#### Precisión diagnóstica

Tanto el CFCc como el CFCa mostraron una concordancia similar con la RFF y una precisión más alta que el CFC<sup>51</sup>. La precisión diagnóstica global fue del 87% en el metanálisis realizado por Westra et al.<sup>61</sup> ( $n = 819$ )

En el registro multicéntrico de Choi et al.<sup>62</sup> ( $n = 452$ ), la precisión diagnóstica del CFCc no se vio reducida en los vasos no culpables en el SCA ( $n = 153$ ) mientras que en el de Lee et al.<sup>63</sup> ( $n = 915$ ), fue menor en los vasos no culpables del grupo con IAM ( $n = 103$ ) que en los del grupo con angina (92,4 frente al 96%), aunque sin significación estadística. Una posible explicación sería que su cálculo se basa en el análisis del recuento de fotogramas, lo cual podría verse afectado por la DMC transitoria de las arterias tanto relacionadas como no relacionadas con el infarto<sup>63</sup>.

En el metanálisis de Westra et al.<sup>61</sup>, la diabetes, capaz también de provocar DMC, mostró una capacidad estadísticamente significativa de predecir valores del CFC, como mínimo, 0,10 por debajo de la medición correspondiente de la RFF, si bien la precisión diagnóstica del CFCc no varió en el subgrupo de diabetes del registro de Choi et al.<sup>62</sup>.

Aunque la precisión se mantuvo en bifurcaciones y lesiones calcificadas y tortuosas<sup>63</sup>, se redujo o mantuvo en lesiones en tándem en 2 estudios diferentes<sup>63,52</sup>.



La concordancia fue aceptable (90,7%) en lesiones intermedias del TCI<sup>64</sup>.

La concordancia numérica entre CFC y RFF se vio afectada negativamente por una RFF baja<sup>61</sup>; asimismo, en el caso de valores RFF  $< 0,75$  y  $CFC \leq 0,85$ , la precisión se vio reducida (91,2%) en el registro de Lee et al.<sup>63</sup> lo cual sería indicativo de dificultades a la hora de precisar lesiones más graves con el CFD<sup>61</sup>.

#### Datos de resultados

En un extenso ensayo aleatorizado multicéntrico ( $n = 3.825$ ) (FAVOR III China) de pacientes tratados con ICP (el 63,5% con SCA), el objetivo compuesto de muerte por cualquier causa, IM o revascularización motivada por la isquemia a 1 año se redujo significativamente en el grupo guiado por CFC frente al guiado por angiografía (5,8 frente al 8,8%)<sup>65</sup>.

Post-ICP: los valores de corte del CFC post-ICP para predecir el objetivo compuesto orientado al vaso al cabo de 1 y 3 años variaron de 0,89 a 0,94 en una reciente revisión sistemática<sup>66</sup>.

#### RFF derivada de coronariografía

En la RFF derivada de coronariografía se analiza todo el árbol coronario, incluidas las ramas laterales (RL), lo cual permite obtener valores de la RFF a lo largo de cada vaso. No obstante, esto suele alargar los tiempos de cálculo comparado con índices con un abordaje por vaso (tabla 3).

#### Precisión diagnóstica

En un análisis conjunto de 5 estudios ( $n = 588$ , 59 IAMSEST), la precisión diagnóstica fue del 93% por parte de operadores ciegos y consistente en lesiones no culpables de IAMSEST, pacientes diabéticos, bifurcaciones, vasos moderada o gravemente calcificados o tortuosos y lesiones en tándem<sup>67</sup>.

Para lesiones con valores de RFF entre 0,75 y 0,85, la precisión fue algo menor (85,5%)<sup>67</sup>.

#### Datos de resultados

En una cohorte de 536 pacientes (aproximadamente el 50% con SCA), el tratamiento guiado por angio-RFF del grupo diferido mostró un índice de MACE al año del 2,5%, datos que coinciden con los previamente informados empleando la RFF<sup>68</sup>.

Post-ICP: no disponible.

#### RFF derivada de la dinámica de fluidos-presión computacional

#### Precisión diagnóstica

En el ensayo multicéntrico FLASH-FFR la precisión diagnóstica de pacientes con angina estable o inestable ( $n = 328$ ) fue del 95,7% según un laboratorio central independiente y ciego<sup>55</sup>.

La precisión diagnóstica de la caRFF fue menor (89,9%) en 119 vasos con valores de RFF entre 0,75 y 0,85<sup>55</sup>.

#### Datos de resultados

En un pequeño estudio unicéntrico ( $n = 69$ ), los resultados a 12 meses mostraron que diferir la ICP guiada por caRFF resulta seguro

(en el 3,4% de los pacientes se revascularizó el vaso diana) y comparable a datos previos sobre diferimiento de la ICP guiada por RFF<sup>69</sup>.

Post-ICP: en un grupo de 136 pacientes, unos valores de caRFF post-ICP más bajos ( $< 0,90$ ) se asociaron a una incidencia más alta del FVD a los 9 meses<sup>70</sup>.

#### RFF basada en angiografía

#### Precisión diagnóstica

En un estudio observacional unicéntrico de 300 pacientes con angor estable, la precisión de accuRFF<sub>angio</sub> fue del 93,7%<sup>56</sup>.

#### Datos de resultados

No disponibles (ensayos en curso).

#### Cociente de flujo cuantitativo basada en la ley de fractal de Murray

El CFC $\mu$  emplea la ley fractal de bifurcación de Murray para reconstruir el tamaño de referencia del vaso, así como una única imagen angiográfica (con el consiguiente ahorro de tiempo) para generar valores tanto a lo largo del vaso principal como de sus RL.

#### Precisión diagnóstica

La precisión diagnóstica a nivel de los vasos del CFC $\mu$  en la identificación de lesiones con valores de RFF  $\leq 0,80$  fue del 93,0% en 330 vasos principales en 306 pacientes (presentación principal: angina estable/inestable); la precisión diagnóstica no se valoró en las RL<sup>57</sup>.

#### Datos de resultados

Al cabo de 3 años, el índice de FVD en 288 pacientes con verdaderas bifurcaciones coronarias a tratamiento mediante abordaje provisional sin tratamiento de las RL fue del 29,2% en el grupo con valores de CFC $\mu$   $< 0,8$  en las RL frente al 10,8% del grupo con valores de CFC $\mu$  en las RL  $\geq 0,8$  ( $p < 0,05$ )<sup>71</sup>.

Post-ICP: en un grupo de 169 pacientes, los valores de CFC $\mu$   $\leq 0,89$  tras el tratamiento de la reestenosis intrastent con un balón farmacocactivo fueron el mejor valor de corte para predecir el objetivo final compuesto orientado al vaso a 1 año y se asoció a un riesgo 6 veces mayor<sup>66</sup>.

#### Resumen

Los índices angiográficos son una alternativa válida a la RFF en lo que a concordancia clínica se refiere. No obstante, algunas características angiográficas no se han investigadas. Comparado con la RFF y aunque la precisión diagnóstica fue buena, se observó una tendencia hacia una menor precisión en la zona límite de la RFF. La falta de comparativas directas con el tratamiento guiado por la RFF en los resultados y la reproducibilidad fueron variables.

En cuanto a esto último, la reproducibilidad inter e intraobservador del CFC fue de alta a poca entre los operadores entrenados observándose una notable variabilidad en los valores de RFFv entre operadores inexpertos y expertos. En cambio, los valores de la RFF pudieron obtenerse una y otra vez en otros estudios ya publicados con una imprecisión casi nula<sup>72</sup>.

Los autores coincidieron en señalar la importancia de adherirse a los procedimientos operativos estándar y proporcionar *feedback* y formación continua para lograr unos cálculos precisos<sup>72</sup>.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

En nuestra opinión, los problemas más importantes que todavía hay que abordar son la necesidad de realizar ICP en lesiones con valores discordantes de NHPR/RFF y la comparativa entre índices angiográficos frente a índices basados en la RFF a la hora de guiar el tratamiento. El valor de estos índices se establecerá más a fondo en los siguientes ensayos que se están llevando a cabo en la actualidad: FAST III (NCT04931771), LIPSIASSTRATEGY (NCT03497637), FAVOR III Europe Japan trial (NCT03729739), FLASH-RFF II (NCT04575207), NCT05209503 y NCT05202041 y ALL-RISE (NCT05893498) que analizarán el riesgo de eventos adversos empleando RFFv, CFC, caRFF, accuRFF<sub>angio</sub> y angio-RFF frente a la revascularización guiada por RFF.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado ningún sistema de inteligencia artificial en la preparación de este trabajo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

F. Vergni, G. Fiore, F. Pellone y M. Luzzi contribuyeron al diseño de este estudio. F. Vergni colaboró en su redacción y edición. F. Vergni, G. Fiore, F. Pellone y M. Luzzi revisaron el estudio y aprobaron su versión final a efectos de publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.
- Van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J*. 2015;36: 3312-3319.
- Van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39:120-125.
- Matsumoto H, Mikuri M, Masaki R, et al. Feasibility of intracoronary nicorandil for inducing hyperemia on fractional flow reserve measurement: Comparison with intracoronary papaverine. *Int J Cardiol*. 2020;314:1-6.
- Nakayama M, Tanaka N, Yamashita J, Iwasaki K. Confirmation of maximal hyperemia by the incremental dose of intracoronary papaverine. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35:371-378.
- Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, et al. Duration of Hyperemia With Intracoronary Administration of Papaverine. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10:e018562.
- Adjedj J, Toth GG, Johnson NP, et al. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8: 1422-1430.
- Rigattieri S, Biondi Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Meta-Analysis of Head-to-Head Comparison of Intracoronary Versus Intravenous Adenosine for the Assessment of Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2017;120:563-568.
- De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877-1883.
- Ishibuchi K, Fujii K, Otsuji S, et al. Utility and Validity of Intracoronary Administration of Nicorandil Alone for the Measurement of Fractional Flow Reserve in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *Circ J*. 2019;83: 2010-2016.
- Nishi T, Kitahara H, Iwata Y, et al. Efficacy of combined administration of intracoronary papaverine plus intravenous adenosine 5'-triphosphate in assessment of fractional flow reserve. *J Cardiol*. 2016;68:512-516.
- Solernó R, Pedroni P, Mariani J, Sarmiento R. Comparison of sodium nitroprusside and adenosine for fractional flow reserve assessment: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:765-770.
- Leone AM, Porto I, De Caterina AR, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine vs intracoronary sodium nitroprusside vs intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato vs Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:402-408.
- Wang X, Li S, Zhao X, Deng J, Han Y. Effects of intracoronary sodium nitroprusside compared with adenosine on fractional flow reserve measurement. *J Invasive Cardiol*. 2014;26:119-122.
- Gill GS, Gadre A, Kanmanthareddy A. Comparative efficacy and safety of adenosine and regadenoson for assessment of fractional flow reserve: A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol*. 2022;14:319-328.
- Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4: 1085-1092.
- Lee JM, Kato D, Oi M, et al. Safety and efficacy of intracoronary nicorandil as hyperemic agent for invasive physiological assessment: a patient-level pooled analysis. *EuroIntervention*. 2016;12:e208-e215.
- Jang HJ, Koo BK, Lee HS, et al. Safety and efficacy of a novel hyperemic agent, intracoronary nicorandil, for invasive physiological assessments in the cardiac catheterization laboratory. *Eur Heart J*. 2013;34:2055-2062.
- Roongsangmanoon W, Wongsoasup A, Angkananard T, Rattanajaruskul N, Jirapatthamrong S. Comparison of efficacy and safety of intracoronary nicardipine and adenosine for fractional flow reserve assessment of coronary stenosis. *Int J Cardiol*. 2022;356:1-5.
- De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1079-1084.
- Ilic I, Timcic S, Odanovic N, Otasevic P, Collet C. Serial stenosis assessment-can we rely on invasive coronary physiology. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1172906.
- Edward JA, Lee JH, White CJ, Morin DP, Bober R. Intravenous regadenoson with aminophylline reversal is safe and equivalent to intravenous adenosine infusion for fractional flow reserve measurements. *Clin Cardiol*. 2018;41: 1348-1352.
- Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392-1402.
- Kobayashi Y, Johnson NP, Zimmermann FM, et al. Agreement of the Resting Distal to Aortic Coronary Pressure With the Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2105-2113.
- Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3088-3096.
- Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018;14:806-814.
- Johnson NP, Li W, Chen X, et al. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs the instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J*. 2019;40: 2585-2594.
- Arashi H, Kobayashi Y, Price MJ, et al. ACIST-FFR Study Investigators. Diagnostic Accuracy of Nonhyperemic Pressure Ratios Using a Pressure Sensing Microcatheter: The ACIST-FFR Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1272-1275.
- Li C, Yang J, Dong S, et al. Constant resistance ratio: a new resting index validated by iFR using a pressure microcatheter [abstract]. In: PCR 2020;2020 June 25-27; 1st e-Course.
- Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:824-833.

31. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376:1824-1834.
32. Götberg M, Berntorp K, Rylance R, et al. 5-Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:965-974.
33. Zdzierak B, Zasada W, Krawczyk-Ożóg A, et al. Comparison of Fractional Flow Reserve with Resting Non-Hyperemic Indices in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10:34.
34. Dérimay F, Johnson NP, Zimmermann FM, et al. Predictive factors of discordance between the instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94:356-363.
35. Lee JM, Shin ES, Nam CW, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol.* 2017;245:63-68.
36. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J.* 2016;37:2069-2080.
37. Kayaert P, Coeman M, Ghafari C, et al. iFR/FFR/IVUS Discordance and Clinical Implications: Results From the Prospective Left Main Physiology Registry. *J Invasive Cardiol.* 2023;35:E234-E247.
38. Mejía-Rentería 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.
39. 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.
40. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44:3720-3826.
41. Berntorp K, Rylance R, Yndiegn T, et al. Clinical Outcome of Revascularization Deferral With Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve: A 5-Year Follow-Up Substudy From the iFR-SWEDEHEART Trial. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028423.
42. Lee SH, Choi KH, Lee JM, et al. Physiologic Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Discordance Between FFR and iFR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2018-2031.
43. Lee JM, Lee SH, Hwang D, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Nonhyperemic Pressure Ratios: Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016818.
44. Patel MR, Jeremias A, Maehara A, et al. 1-Year Outcomes of Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful PCI: DEFINE PCI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:52-61.
45. Lee JM, Park J, Hwang D, et al. Similarity and Difference of Resting Distal to Aortic Coronary Pressure and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2114-2123.
46. Hakeem A, Ghosh B, Shah K, et al. Incremental Prognostic Value of Post-Intervention Pd/Pa in Patients Undergoing Ischemia-Driven Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2002-2014.
47. Ahn JM, Ali ZA, Svanerud J, et al. IRIS FFR: prognostic performance of five resting pressure-derived indexes of coronary physiology [abstract]. In: TCT 2018; 2018 September 21-25; San Diego, United States.
48. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Neleman T, et al. Prognostic value of post-percutaneous coronary intervention diastolic pressure ratio. *Neth Heart J* 2022;30:352-359.
49. Jin C, Ramasamy A, Safi H, et al. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio (QFR) and vessel fractional flow reserve (vFFR) estimated retrospectively by conventional radiation saving X-ray angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:1491-1501.
50. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, et al. Validation of a three-dimensional quantitative coronary angiography-based software to calculate fractional flow reserve: the FAST study. *EuroIntervention.* 2020;16:591-599.
51. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2024-2035.
52. Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009603.
53. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T, et al. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Angiography. *Circulation.* 2019;139:477-484.
54. Omori H, Witberg G, Kawase Y, et al. Angiogram based fractional flow reserve in patients with dual/triple vessel coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019;283:17-22.
55. Li J, Gong Y, Wang W, et al. Accuracy of computational pressure-fluid dynamics applied to coronary angiography to derive fractional flow reserve: FLASH FFR. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1349-1356.
56. Li C, Leng X, He J, et al. Diagnostic Performance of Angiography-Based Fractional Flow Reserve for Functional Evaluation of Coronary Artery Stenosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:714077.
57. Tu S, Ding D, Chang Y, Li C, Wijns W, Xu B. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessment of coronary stenosis significance from a single angiographic view: A novel method based on bifurcation fractal law. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97 Suppl 2:1040-1047.
58. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention.* 2022;17:1498-1505.
59. Tomaniak M, Masdjedi K, van Zandvoort LJ, et al. Correlation between 3D-QCA based FFR and quantitative lumen assessment by IVUS for left main coronary artery stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97:E495-E501.
60. Neleman T, Scoccia A, Masdjedi K, et al. The prognostic value of angiography-based vessel fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention: The FAST Outcome study. *Int J Cardiol.* 2022;359:14-19.
61. Westra J, Tu S, Campo G, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: An individual patient-data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94:693-701.
62. Choi KH, Lee SH, Lee JM, et al. Clinical relevance and prognostic implications of contrast quantitative flow ratio in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2021;325:23-29.
63. Lee KY, Hwang BH, Kim MJ, et al. Influence of lesion and disease subsets on the diagnostic performance of the quantitative flow ratio in real-world patients. *Sci Rep.* 2021;11:2995.
64. Lopez-Palop R, Carrillo P, Leithold G, et al. Accuracy of the angiography-based quantitative flow ratio in intermediate left main coronary artery lesions and comparison with visual estimation. *Int J Cardiol.* 2023;383:8-14.
65. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021;398:2149-2159.
66. Terentes-Printzios D, Gkini KP, Oikonomou D, et al. Prognostic Value of Post-PCI Angiography-Derived Fractional Flow Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Pers Med.* 2023;13:1251.
67. Witberg G, De Bruyne B, Fearon WF, et al. Diagnostic Performance of Angiogram-Derived Fractional Flow Reserve: A Pooled Analysis of 5 Prospective Cohort Studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:488-497.
68. Witberg G, Bental T, Levi A, et al. Clinical Outcomes of FFRangi-Guided Treatment for Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:468-470.
69. Chandan Deepak Bhavnani, Alan Yean Yip Fong, Keng Tat Koh, et al. Performance and 12-month Outcomes of a Wire-free Fractional Flow Reserve System for Assessment of Coronary Artery Disease. *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology* 2022;1:e28.
70. Zhou Z, Zhu B, Fan F, et al. Prognostic Value of Coronary Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Immediately After Stenting. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:834553.
71. Kan J, Ge Z, Nie S, et al. Clinical prognostic value of a novel quantitative flow ratio from a single projection in patients with coronary bifurcation lesions treated with the provisional approach. *AsiaIntervention.* 2023;9:114-123.
72. Westra J, Sejr-Hansen M, Koltowski L, et al. Reproducibility of quantitative flow ratio: the QREP study. *EuroIntervention.* 2022;17:1252-1259.