

# Índice derivado de la angiografía frente a reserva fraccional de flujo en lesiones coronarias intermedias. Revisión de metanálisis

Julio Ruiz-Ruiz<sup>a</sup>, Carlos Cortés-Villar<sup>a,b,\*</sup>, Clara Fernández-Cordón<sup>a</sup>, Mario García-Gómez<sup>a</sup>, Adrián Lozano-Ibáñez<sup>a</sup>, David Carnicero-Martínez<sup>a</sup>, Sara Blasco-Turrión<sup>a</sup>, Manuel Carrasco-Moraleja<sup>a,b</sup>, J. Alberto San Román<sup>a,b</sup> y Ignacio J. Amat-Santos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La evaluación y el tratamiento de las lesiones coronarias intermedias, definidas como aquellas que comprometen entre el 30 y el 90% de la luz del vaso, continúan representando un desafío clínico. Las técnicas de evaluación fisiológica (como la reserva fraccional de flujo [RFF]), los métodos que no requieren adenosina (como el índice instantáneo libre de ondas o el índice de ciclo completo en reposo) y las técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía (ADPAT) han transformado el panorama diagnóstico. Este metanálisis tuvo como objetivo revisar sistemáticamente y comparar el rendimiento diagnóstico de las ADPAT frente a la RFF en la evaluación de lesiones coronarias intermedias.

**Métodos:** Entre enero y febrero de 2024 se realizó una revisión sistemática de investigaciones comparativas entre RFF y ADPAT.

**Resultados:** Se incluyeron 27 estudios en el metanálisis, con un total de 4.818 pacientes y 5.440 vasos. En general, se observó una fuerte correlación entre las distintas ADPAT y la RFF ( $r = 0,83$ ; IC95%, 0,80-0,85), con un valor medio de ADPAT de 0,82 (IC95%, 0,81-0,83) y un valor medio de FFR de 0,83 (IC95%, 0,82-0,85). El área bajo la curva resumen para predecir una RFF significativa ( $\leq 0,80$ ) fue excelente, con un valor de 0,947. La sensibilidad global fue del 85% (IC95%, 81-87) y la especificidad fue del 93% (IC95%, 91-94). El valor predictivo positivo fue del 86% (IC95%, 83-88) y el valor predictivo negativo total fue del 92% (IC95%, 91-94).

**Conclusiones:** Las ADPAT muestran una buena correlación y concordancia con la RFF en la evaluación de lesiones coronarias intermedias. Sin embargo, debido a los resultados desfavorables observados en el estudio FAVOR III Europe1 con la revascularización guiada por el índice cuantitativo de flujo, su papel clínico se debe reconsiderar y posiblemente limitar a escenarios en los que no sea factible realizar una evaluación invasiva ni utilizar adenosina. Se requiere una evaluación adicional para confirmar su rendimiento diagnóstico en contextos clínicos más amplios.

Registrado en PROSPERO: CRD420251042828.

**Palabras clave:** Investigación clínica. Reserva fraccional de flujo. Angiografía/fluoroscopia. Metanálisis.

## Angiography-derived index versus fractional flow reserve for intermediate coronary lesions: a meta-analysis review

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Assessment and treatment of intermediate coronary lesions, defined as those which represent 30%-90% of the vessel lumen, remains a clinical challenge. Physiological evaluation techniques, such as fractional flow reserve (FFR), non-adenosine-based methods, such as instantaneous wave-free ratio or resting full-cycle ratio, and angiography-derived physiological assessment techniques (ADPAT) have transformed the diagnostic landscape. This meta-analysis aimed to systematically review and compare the diagnostic performance of ADPAT and FFR evaluating intermediate coronary lesions.

**Methods:** We conducted a systematic review of comparative research on FFR and ADPAT from January through February 2024.

**Results:** A total of 27 studies were finally included in the meta-analysis for a total of 4818 patients and 5440 vessels. Overall, a strong correlation between the different ADPAT and FFR was observed ( $r = 0.83$ ; 95%CI, 0.80-0.85), with a mean ADPAT value of 0.82; 95%CI, 0.81-0.83 and a mean FFR of 0.83; 95%CI, 0.82-0.85. The summary area under the curve for predicting significant FFR ( $\leq 0.80$ ) was excellent at 0.947. The overall sensitivity rate was 85% (95%CI, 81-87) with a specificity rate of 93% (95%CI, 91-94). The positive predictive value was 86% (95%CI, 83-88) with a total negative predictive value of 92% (95%CI, 91-94).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlos.cortes.villar@gmail.com](mailto:carlos.cortes.villar@gmail.com) (C. Cortés-Villar).

XX [@julioruiz](https://twitter.com/julioruiz) @carlos\_cortes\_V @ignamatsant

Recibido el 4 de febrero de 2025. Aceptado el 08 de mayo de 2025.

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

2604-73206 / © 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

**Conclusions:** ADPAT show good correlation and concordance with FFR for intermediate coronary lesion evaluation. However, due to unfavorable outcomes observed in the FAVOR III Europe trial<sup>1</sup> with quantitative flow ratio-guided revascularization, its clinical role should be reconsidered and potentially limited to scenarios where invasive assessment or adenosine use is not feasible. Further evaluation is warranted to confirm its diagnostic performance in broader clinical contexts.

Registered at PROSPERO: CRD420251042828.

**Keywords:** Clinical research. Fractional flow reserve. Angiographic/fluoroscopic. Meta-analysis.

## Abreviaturas

**ADPAT:** técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía. **AUC:** área bajo la curva. **QFR:** cociente de flujo cuantitativo. **RFF:** reserva fraccional de flujo. **uFR:** cociente de flujos basado en la ley de Murray.

## INTRODUCCIÓN

La evaluación y tratamiento de lesiones coronarias intermedias (aquellas en las que el porcentaje de estenosis por diámetro representa el 30-90% de la luz del vaso) sigue siendo todo un desafío a nivel clínico<sup>1</sup>. Durante los últimos 10 años, este campo ha experimentado cambios notables, principalmente gracias a los avances teóricos y tecnológicos en técnicas de evaluación fisiológica<sup>2,3</sup>.

Antes de la existencia de estas técnicas, la evaluación de las lesiones intermedias se basaba en el grado de estrechamiento relativo de la luz del vaso respecto a los segmentos sanos y era el operador quien, sin tener ningún conocimiento sobre su repercusión fisiológica, determinaba dicha reducción subjetivamente<sup>2</sup>. El desarrollo de los métodos de guía de presión, sumado a su validación y probada significación pronóstica (sobre todo en el contexto del síndrome coronario crónico) desde finales de 1990 hasta principios de la década de 2000<sup>4</sup>, ha provocado un avance sustancial en materia de evaluación de lesiones intermedias, lo cual, a su vez, ha posibilitado una clasificación más precisa en base a su relevancia clínica<sup>5</sup>.

El método inicial desarrollado, y que todavía se considera el patrón de oro, es la reserva fraccional de flujo (RFF)<sup>5</sup>. Se trata de una técnica que calcula el flujo sanguíneo de una lesión coronaria midiendo las diferencias de presión<sup>6</sup>. Para realizar esta estimación entre presión y flujo, es necesario que el vaso coronario se encuentre en un estado de hiperemia máxima, lo cual se logra, principalmente, mediante la infusión de adenosina<sup>6</sup>. La RFF se define como significativa cuando la diferencia de flujo en la lesión es > 20% (RFF ≤ 0,80)<sup>6</sup>. Más allá de identificar, solo, aquellas lesiones que se benefician de la revascularización, la RFF ha demostrado una mejor supervivencia frente a la revascularización basada en la evaluación del estrechamiento relativo. Por si esto fuera poco, ha posibilitado la exclusión de lesiones donde la revascularización se considera innecesaria, reduciendo así las tasas de implante de *stent*, así como cualquier posible complicación asociada a esta intervención y al tratamiento antiagregante plaquetario<sup>7</sup>.

A pesar de los claros beneficios derivados del uso de la fisiología intracoronaria, el hecho de tener que contar con guías de presión invasivas, adenosina intravenosa (y sus posibles complicaciones correspondientes), el tiempo que acarrea la intervención y el rechazo inicial de los cardiólogos intervencionistas, puede haber lastrado la adopción de esta técnica de forma más generalizada<sup>8</sup>. Estas limitaciones desencadenaron la aparición de métodos no basados en la adenosina tales como el cociente instantáneo libre de ondas (iFR) o el cociente de reposo de ciclo completo (RFR)<sup>9,10</sup>. Estos métodos utilizan un momento determinado del ciclo cardíaco (el iFR emplea, por ejemplo, el periodo sin ondas diastólicas) en el que las

resistencias microvasculares son mínimas, permitiendo una correlación entre presiones y flujo sin necesidad de usar adenosina<sup>11,12</sup>. No obstante, a pesar de eliminar esta limitación, el uso de guías de presión sigue siendo un obstáculo<sup>8</sup>.

Paralelamente el desarrollo de estas técnicas sin adenosina, han ido apareciendo técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía (ADPAT) para la evaluación fisiológica de lesiones coronarias sin necesidad de guía ni adenosina. Estas técnicas, derivadas inicialmente de las empleadas en la evaluación de lesiones coronarias mediante tomografía computarizada<sup>13</sup>, se basan en la evaluación computacional de lesiones empleando la dinámica de fluidos en la coronariografía. Desde entonces, han ido surgiendo muchas otras opciones como el QFR, el cociente de flujos basado en la ley de Murray (uFR), la reserva fraccional de flujo del vaso (RFFv), la reserva fraccional de flujo calculada por angiografía (angio-RFF) y la reserva fraccional de flujo calculada por coronariografía (caRFF). Todas ellas han sido validadas y comparadas con el patrón oro de la RFF en estudios prospectivos comparativos directos de precisión diagnóstica<sup>14-20</sup>.

El objetivo de este artículo fue proporcionar una revisión de los diferentes estudios de validación de ADPAT frente a RFF y ofrecer un metanálisis sobre la precisión de cada opción, tanto colectiva como individualmente.

## MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de investigación comparada entre RFF y ADPAT entre los meses de enero y febrero de 2024. Para ello, se empleó la base de datos PubMed y se llevó a cabo una búsqueda de artículos sobre concordancia, acuerdo y precisión diagnóstica. Se llevaron a cabo multitud de búsquedas empleando el siguiente algoritmo: RFF/RFF permutada con cada herramienta comercializada (QFR, uFR, RFFv, angio-RFF y CaRFF) intentando evitar, en la medida de lo posible, la TC y artículos que versaran sobre el síndrome coronario agudo empleando los comandos "NO (TC) NO («síndrome coronario agudo») entre enero de 2012 y diciembre de 2023. Se siguieron las directrices de la declaración PRISMA y la revisión quedó registrada prospectivamente en el PROSPERO (Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas) con N° de registro CRD420251042828.

### Criterios de elegibilidad

Se identificaron un total de 4.580 términos a lo largo de todo el proceso de búsqueda. Tanto los términos como sus combinaciones

fueron seleccionados cuidadosamente por 2 operadores distintos para refinar la búsqueda de artículos comparadores de las principales ADPAT comerciales con la RFF. Los operadores también excluyeron cualquier artículo sobre angiotomografías computarizadas y aquellos en los que las comparativas se llevaron a cabo, principalmente, en el contexto del síndrome coronario agudo. Con estos criterios, se estableció un grupo inicial de estudios.

Posteriormente, se excluyeron 15 estudios en base a los criterios preespecificados, incluidos aquellos que especificaban la presencia de pacientes con estenosis aórtica concurrente o tratada, tenían  $> 25\%$  de pacientes diagnosticados de fibrilación auricular o implicaban evaluaciones fisiológicas derivadas de angiografía para lesiones coronarias realizadas durante los primeros 29 días posteriores al infarto agudo de miocardio (en la lesión culpable o en lesiones no culpables).

En aquellos casos en los que el tiempo transcurrido desde el infarto de miocardio hasta la evaluación angiográfica era inespecífico, también se excluyeron artículos cuando  $> 30\%$  de los pacientes habían recibido una coronariografía debido a un infarto agudo de miocardio.

También se excluyeron estudios con  $\geq 10\%$  de pacientes con revascularización quirúrgica previa y aquellos en los que la comparativa entre los métodos de evaluación fisiológica angiográfica y la RFF se realizó en injertos de arteria mamaria, arteria radial o vena safena.

Tras aplicar los criterios de selección, se eligieron inicialmente 29 artículos para el análisis. No obstante, 2 artículos (FAST [RFF virtual])<sup>21</sup> y el de Ai et al.<sup>22</sup> terminaron por ser excluidos porque no daban ni calculaban ningún dato de sensibilidad ni especificidad en sus respectivos análisis. Finalmente, el análisis incluyó un total de 27 artículos.

Dos artículos fueron divididos e incluidos como ítems distintos en el análisis ya que mostraron 2 cohortes analizadas distintas en sus estudios: el artículo de Smit et al.<sup>23</sup> que comparó el QFR con la RFF en 2 cohortes: una con y la otra sin diabetes mellitus y el de Zuo et al.<sup>24</sup> que dividió a los pacientes en 2 cohortes en función de si el vaso estaba, o no, muy calcificado. La uFR se comparó con la RFF en cada grupo. Cada cohorte fue incluida en nuestro análisis. Por último, el estudio de Emori et al.<sup>25</sup> "Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessing myocardial ischemia in prior myocardial infarction", presentaba 2 cohortes distintas basadas en la presencia de infarto de miocardio previo ( $\geq 30$  días desde la coronariografía). Aunque una cohorte describía el contexto de un síndrome coronario agudo, esta sí cumplía con nuestros criterios de inclusión, lo cual nos llevó, finalmente, a incluir ambas cohortes en el análisis final.

## Análisis estadístico y metodológico

La homogeneidad entre los estudios se comprobó utilizando el estadístico QH. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad de esta prueba, valores  $p < 0,10$  se consideraron significativos a nivel estadístico. Para superar esta limitación, también se calculó el estadístico I<sup>2</sup>, que mide la proporción de la variación total de los estudios explicada por la heterogeneidad y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se empleó un modelo de efectos aleatorios para todos los casos utilizando el método combinado de DerSimonian Laird. En presencia de heterogeneidad, se realizaron análisis de metaregresión para explorar las fuentes de heterogeneidad (figura 1 del material adicional). La presencia de sesgo de publicación se evaluó empleando el gráfico en embudo de Deek (figura 2 del material adicional).

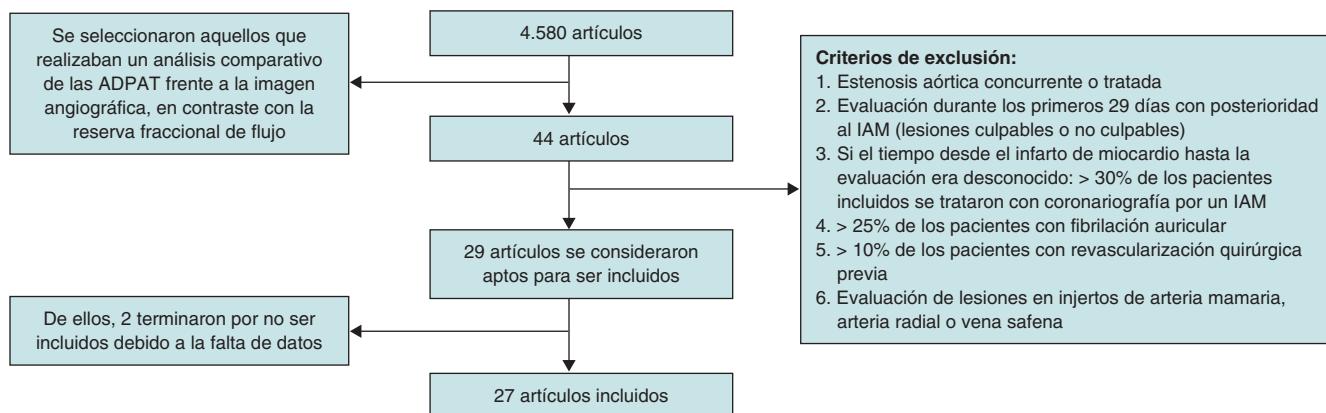
A partir de los valores descritos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, precisión y número de vasos evaluados, se construyeron todas las tablas de  $2 \times 2$  para el punto de corte de 0,8 de las pruebas. Luego, se emplearon estos datos para extraer estimaciones conjuntas de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, función de verosimilitud positiva y función de verosimilitud negativa<sup>26</sup>.

Los intervalos de confianza de la sensibilidad y especificidad se calcularon empleando el método de distribución F para calcular los límites de confianza exactos para la proporción binomial ( $x/n$ ). También se calculó la curva ROC resumida (SROC) a partir de la cual se obtuvieron todos los puntos de sensibilidad y 1-especificidad y se ajustó la curva de regresión ponderada utilizando el Modelo de Moses. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman entre sensibilidad y especificidad para evaluar la *odds ratio* diagnóstica constante (función de verosimilitud positiva y función de verosimilitud negativa) empleando una SROC simétrica<sup>27</sup>. El área bajo la curva (AUC) se calculó mediante la integración numérica de la ecuación de la curva utilizando el método del trapecio. También se aplicaron técnicas de remuestreo (*bootstrap*) para el AUC calculada a partir de múltiples SROC. Se proporcionaron tanto los valores  $p$  de *Bootstrap* resultantes como los IC95% del AUC para realizar las comparativas de muestras relacionadas de los diferentes métodos (tabla 1 del material adicional). También se proporcionó un método diagnóstico de influencia basado en el AUC mediante la realización de análisis de sensibilidad de validación cruzada dejando uno fuera (tabla 2 del material adicional). Los coeficientes de correlación de Pearson se transformaron en valores  $z$  de Fisher para calcular la varianza. Asimismo, se realizó un metanálisis y se calculó el IC95% (figura 3 del material adicional). Se empleó el Nomograma de Fagan (figura 4 del material adicional) para calcular gráficamente cómo el resultado de una prueba diagnóstica alteraba la probabilidad de que un paciente tuviera, o no, una enfermedad. Se evaluó la aplicabilidad y el riesgo de sesgo con la versión modificada de la herramienta QUADAS-2<sup>28</sup> (figura 5A-B del material adicional). Todos los análisis se realizaron utilizando los paquetes de software estadístico R (v4.2.0; R Core Team 2022) R dmetatools (1.1.1; Noma H 2023), R mada (0.5.11; Sousa-Pinto 2022) y R TeachingDemos (2.13; Greg Snow 2024).

## RESULTADOS

Por último, se consideraron válidos para su inclusión un total de 27 artículos, tal y como muestra la figura 1. De todos estos, se incorporaron al análisis un total de 4.818 pacientes y 5.440 vasos. Tanto las características de la población como los factores de riesgo cardiovascular promedio se muestran en la tabla 1, destacando la existencia de 3.189 (66,18%) pacientes con hipertensión, 2.438 (50,6%) con dislipemia y 1.263 (26,2%) con diabetes. Se debe mencionar que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran varones (un 68,86% de la muestra).

Trece de los artículos seleccionados tenían un diseño prospectivo. El vaso más estudiado fue la descendente anterior (2.921; 53,69%), seguida de la coronaria derecha (1.075; 19,61%) y la circunfleja izquierda (772; 14,2%). También se analizaron 89 troncos comunes izquierdos (el 1,6% de todos los vasos estudiados). La angiografía se realizó principalmente por angina estable (2.483; 51,53%). Se debe mencionar que, aunque 1.475 (30,61%) angiografías estuvieron motivadas por el síndrome coronario agudo, solo 333 (6,9% del total) se realizaron en un contexto del infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, las 1.142 restantes se realizaron en un contexto de angina inestable. Las indicaciones para el cateterismo cardiaco se muestran en la tabla 2. La descendente anterior fue el vaso más estudiado en un total de 2.921 pacientes



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los artículos seleccionados y criterios de exclusión. ADPAT: técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía; IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Características basales de los pacientes (n = 4.818)	
Características (cohorte en las que estos datos estuvieron disponibles)	( $\pm$ IC95%) o %
Media de edad (26 cohortes)	66,4 $\pm$ 1,3
Varones (26 cohortes)	3.318 (68,9%)
IMC medio (kg/m <sup>2</sup> ) (17 cohortes)	26 $\pm$ 0,8
Hipertensión (25 cohortes)	3.189 (66,2%)
Diabetes (25 cohortes)	1.263 (26,2%)
Dislipemia (21 cohortes)	2.438 (50,6%)
FEVI media (%) (10 cohortes)	59,6 $\pm$ 3,3
Fumador previo o actual (23 cohortes)	1.406 (29,2%)
IAM previo (20 cohortes)	566 (11,7%)
ICP previo (20 cohortes)	1.314 (27,3%)
CABG previo (13 cohortes)	47 (1%)

CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; IAM, infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal.

Los datos expresan valor medio y la desviación estándar en todos los estudios.

(el 53,7% de todos los estudios). Las proporciones para otros vasos están disponibles en la [tabla 3](#).

El QFR<sup>15-17,23,25,29-34</sup> (QAngio XA 3D QFR, Medis Medical Imaging System; Países Bajos) fue el software más utilizado con un total de 13 cohortes de pacientes de 11 artículos para un total de 1.987 pacientes y 2.315 vasos, lo que supone un 41,2 y 42,6% del total, respectivamente. La correlación entre el QFR y la RFF fue excelente con un  $r = 0,82$  (IC95%, 0,77-0,877). La tasa de sensibilidad global del QFR fue del 84% (IC95%, 80-88) y la tasa de especificidad del 90% (IC95%, 87-93). El valor predictivo positivo fue del 81% (IC95%, 77-84) y el valor predictivo negativo total del 92% (IC95%, 90-94). El AUC de esta técnica fue de 0,937.

La segunda técnica más estudiada, con un total de 5 artículos, fue la angio-RFF<sup>14,35-38</sup> (Cathworks FFRangio, Israel), donde esta tecnología se empleó en 696 pacientes y 841 vasos (14,4 y 15,45% del total, respectivamente). La tasa de sensibilidad global de angio-RFF

**Tabla 2.** Indicaciones para el cateterismo cardíaco

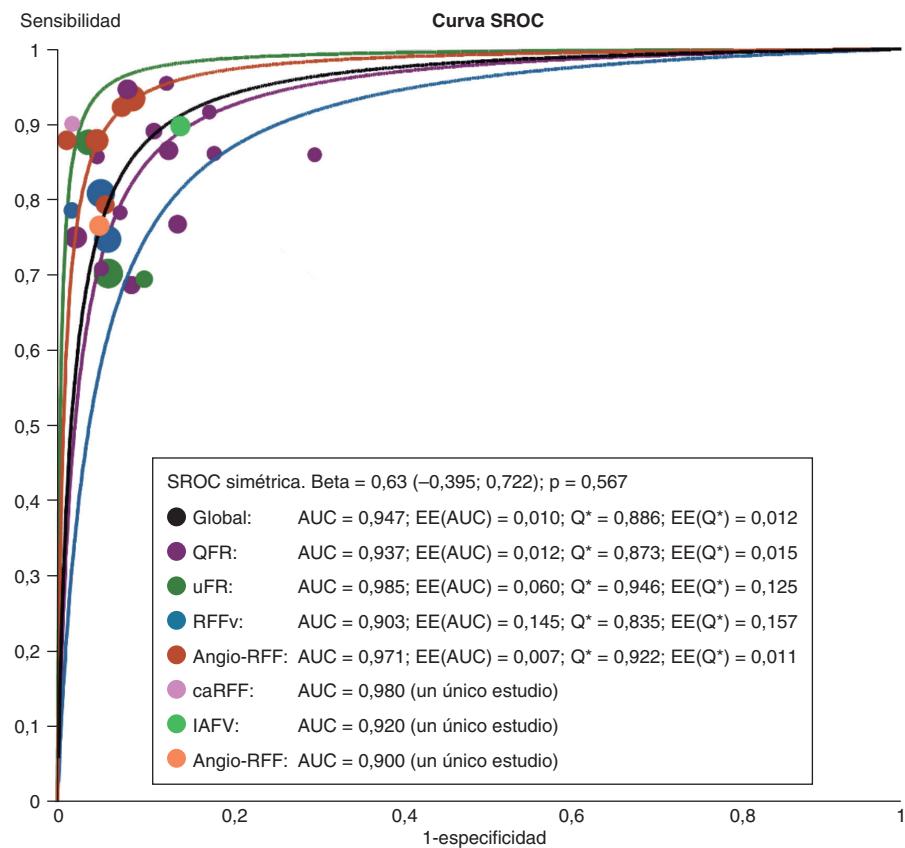
Indicación para cateterismo cardíaco (%)	(%)
Isquemia silenciosa	323 (6,8)
Angina estable	2.483 (51,5)
Síndrome coronario agudo	1.475 (30,6)
Angina inestable	1.142 (23,7)
IAM	333 (6,9)
IAMSEST	204 (4,2)
IAMCEST	13 (0,3)
Subtipo de IAM no especificado	116 (2,4)
Otros	127 (2,6)

IAM, infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

**Tabla 3.** Número de estudios por vaso realizados en los diferentes estudios

Características del vaso (n = 5.440)	(%)
Tronco común izquierdo	89 (1,7)
Descendente anterior	2.921 (53,7)
Rama diagonal	52 (1)
Ramo intermedio	54 (1)
Circunfleja izquierda	772 (14,2)
Rama obtusa marginal	108 (2)
Coronaria derecha	1.075 (19,8)
Rama posterolateral	7 (0,1)
Rama interventricular	8 (0,15)

fue del 90% (IC95%, 83-94) y la tasa de especificidad del 95% (IC95%, 91-97). El valor predictivo positivo fue del 90% (IC95%, 85-93) y el valor predictivo negativo total del 94% (IC95%, 91-96).



**Figura 2.** Curvas ROC resumidas (SROC) e índice  $Q^*$  para los análisis de subgrupo de la reserva fraccional de flujo calculada por coronariografía (caRFF) mediante software; IAFV: índice de anatomía fraccional del vaso; QFR: cociente de flujo cuantitativo; RFF: reserva fraccional de flujo; RFFv: reserva fraccional de flujo del vaso; uFR: cociente de flujos basado en la ley de Murray.

Por otro lado, la RFFv (Pie Medical Imaging, Países Bajos) mostró una excelente correlación con la RFF en los 3 estudios incluidos<sup>20,39,40</sup>, aportando 647 pacientes y 663 vasos al análisis (el 13,42% de los pacientes y el 11,96% de los vasos). Las tasas medias de sensibilidad y especificidad fueron del 82 (IC95%, 72-89) y 0,94% (IC95%, 89-97), respectivamente. El valor predictivo positivo resumido fue del 89% (IC95%, 82-93) y el valor predictivo negativo resumido del 91% (IC95%, 86-94).

Tras su reciente validación en 2022, la uFR (AngioPlus, Pulse Medical Imaging Technology, China) solo está avalada por 2 artículos<sup>19,24</sup>, uno de los cuales incluye 2 cohortes basadas en calcificación de vasos. La uFR tuvo tasas de sensibilidad del 80 (IC95%, 69-87) y especificidad de 0,94% (IC95%, 89-97), respectivamente. El valor predictivo positivo resumido fue del 85% (IC95%, 79-90) y el valor predictivo negativo resumido del 91% (IC95%, 87-94).

Solo se incluyó 1 artículo de CaRFF (Flashangio, Rainmed Ltd., China)<sup>18</sup>.

El análisis incluyó 2 herramientas no comercializadas, VFAI<sup>41</sup> y AngioRFF<sup>42</sup>, que no se estudiaron por separado. Ambas se compararon con la RFF una única vez.

En líneas generales, se observó una fuerte correlación entre las diferentes ADPAT y RFF ( $r = 0,83$ , IC95%, 0,80-0,85), con un valor medio de ADPAT de 0,82 (IC95%, 0,81-0,83) (todas las ADPAT establecieron un valor  $\leq 0,80$  para la significación de la lesión) y valores medios de la RFF de 0,83 (IC95%, 0,82-0,85).

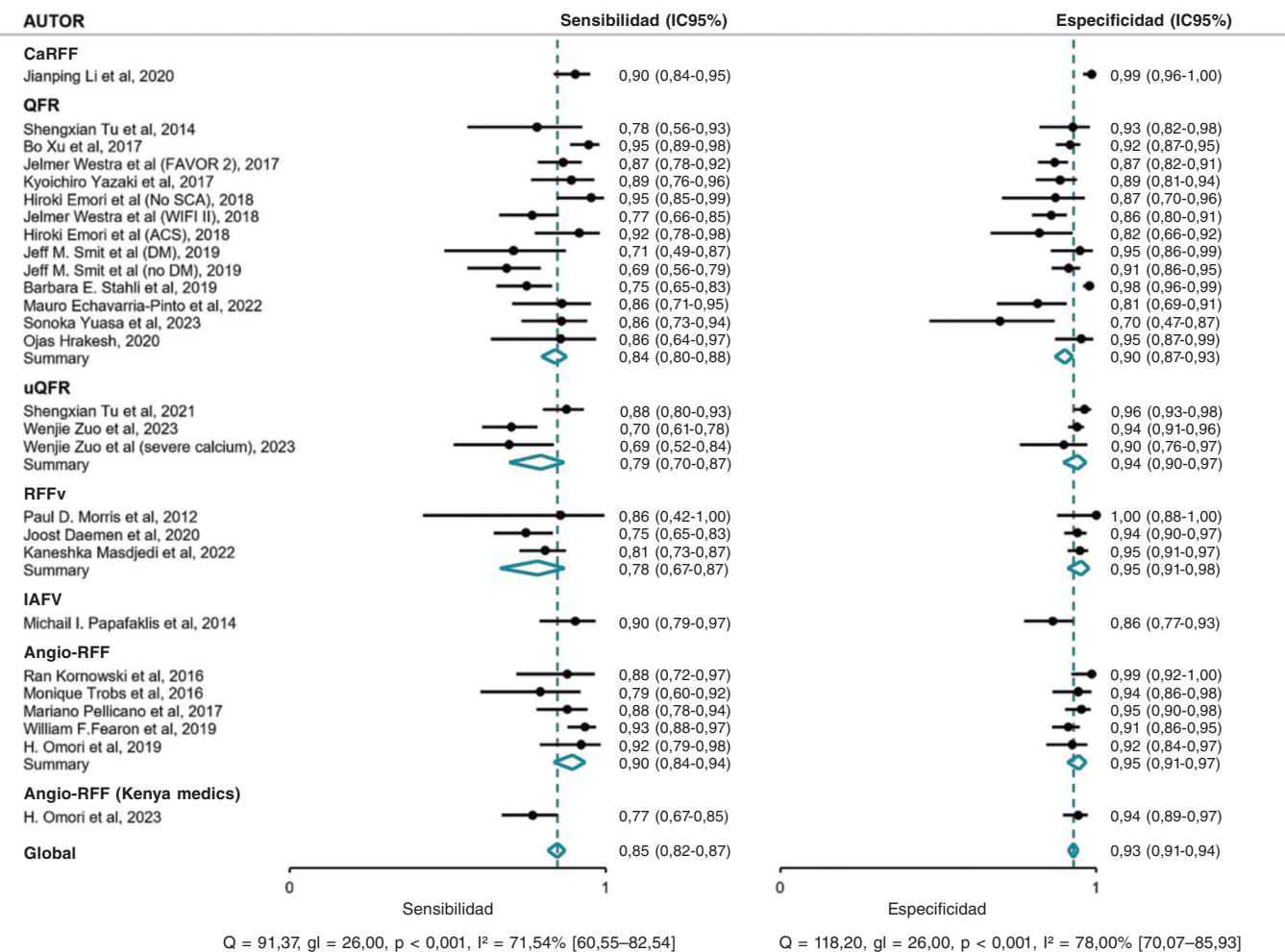
El AUC resumido para predecir una RFF significativa ( $\leq 0,80$ ) fue excelente, con un valor de 0,947. La SROC para las distintas ADPAT se muestra en la figura 2.

Las tasas globales de sensibilidad y especificidad fueron del 85 (IC95%, 81-87) y 93% (IC95%, 91-94), respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 86% (IC95%, 83-88) y el valor predictivo negativo total del 92% (IC95%, 91-94). Los principales valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las ADPAT comercialmente disponibles se muestran en la figura 3 y figura 4.

## DISCUSIÓN

### Principales hallazgos

Nuestros hallazgos más importantes fueron: *a/* Las ADPAT son un método fiable y práctico para evaluar la significación fisiológica de lesiones coronarias intermedias, lo cual coincide con lo descrito en la literatura<sup>44-46</sup>. Las ADPAT concuerdan, de manera consistente, con el actual patrón de oro (RFF) en lo referente a los valores medios y clasificación de las lesiones, sin necesidad de fármacos vasodilatadores ni guías de presión; *b/* Al resumir las capacidades diagnósticas de cada ADPAT a partir de los estudios incluidos, se pudo realizar la primera comparativa directa de varios métodos angiográficos de evaluación de lesiones coronarias. Se presentaron las principales opciones comercialmente disponibles y sus respectivas precisiones diagnósticas en relación con la RFF. También, se proporcionó una visión general de estas técnicas; *c/* También se



**Figura 3.** Diagramas de bosque y estadísticas resumidas para las estimaciones de sensibilidad y especificidad de un metanálisis de la RFF a través de diferentes índices, utilizando un modelo de efectos aleatorios. caRFF: reserva fraccional de flujo calculada por coronariografía; IAFV: índice de anatomía fraccional del vaso; RFF: reserva fraccional de flujo; RFFv: reserva fraccional de flujo del vaso; uFR: cociente de flujos basado en la ley de Murray. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a: Xu et al.<sup>16</sup>, 2017; Fearon et al.<sup>36</sup>, 2019; Yuasa et al.<sup>33</sup>, 2023; Morris et al.<sup>39</sup>, 2013; Westra et al.<sup>29</sup>, 2018; Echavarria-Pinto et al.<sup>31</sup>, 2022; Stähli et al.<sup>34</sup>, 2019; Omori et al.<sup>35</sup>, 2019; Westra et al.<sup>17</sup>, 2018; Li et al.<sup>18</sup>, 2020; Pellicano et al.<sup>14</sup>, 2017; Emori et al.<sup>25</sup>, 2018; Tu et al.<sup>15</sup>, 2014; Zuo et al.<sup>24</sup>, 2024; Tu et al.<sup>19</sup>, 2021; Omori et al.<sup>42</sup>, 2023; Hrakesh et al.<sup>32</sup>, 2020; Kornowski et al.<sup>37</sup>, 2016; Masjedi et al.<sup>20</sup>, 2022; Tröbs et al.<sup>38</sup>, 2016; Yazaki et al.<sup>30</sup>, 2017; Smit et al.<sup>23</sup>, 2019; Daemen et al.<sup>43</sup>, 2022 y Papafaklis et al.<sup>41</sup> 2014.

incluyeron métodos innovadores, como la uFR, basada en la Ley de Murray y se ofreció un abordaje único al emplear una única proyección para calcular la significación de la lesión, superando, así, una importante limitación de las técnicas actuales que suelen requerir proyecciones específicas y una cierta calidad de imagen.

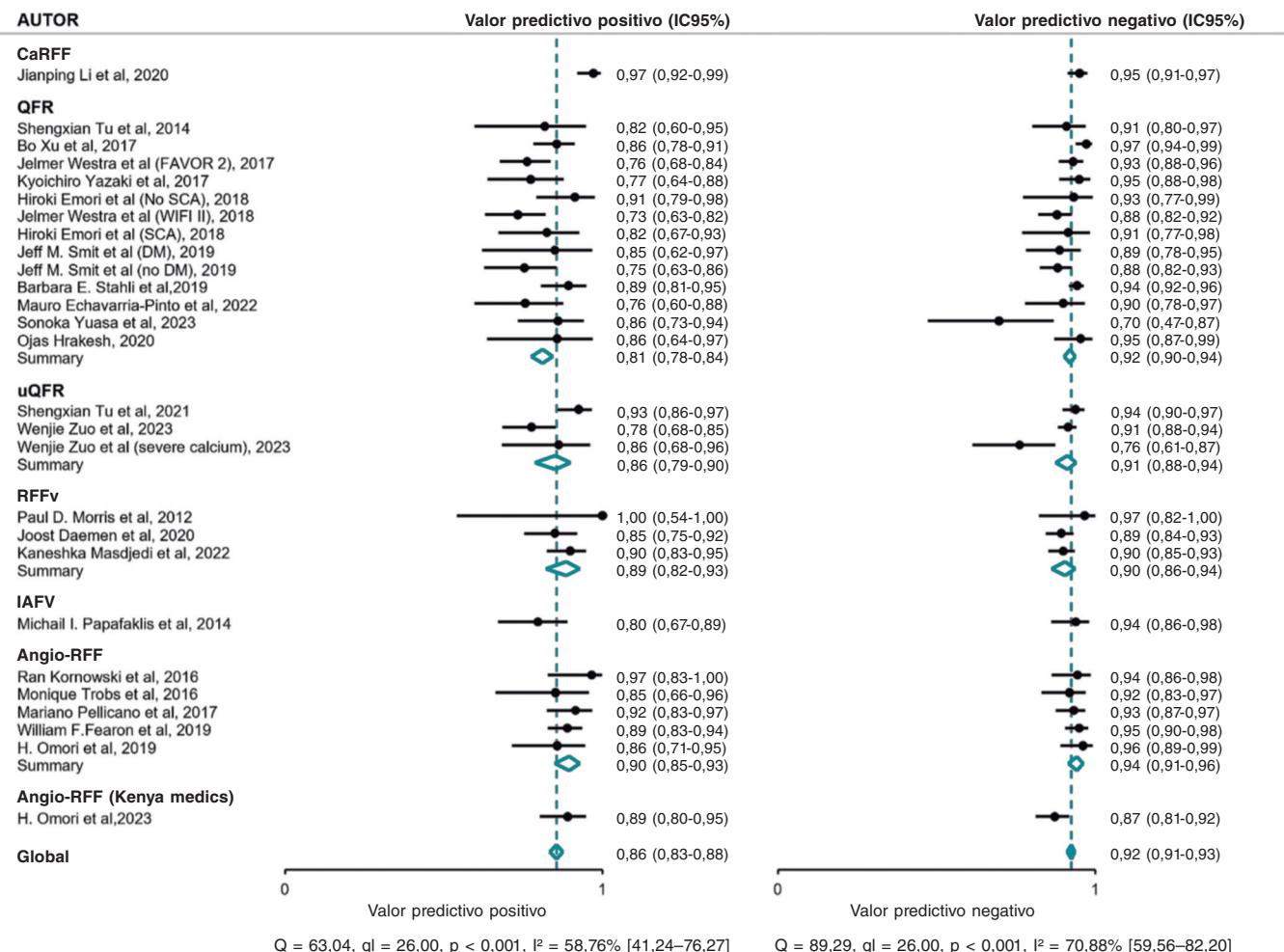
Los resultados generales confirmaron que las diferentes ADPAT son un método apropiado para la valoración de lesiones coronarias intermedias al confirmarse la estrecha relación que existe con la RFF. Correlación que se hizo extensiva a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, tal y como se muestra en la figura 4. Se debe mencionar que los estudios mostraron homogeneidad sin discrepancias significativas en su ponderación dentro del análisis, tal y como se pudo observar con las técnicas de remuestreo empleadas.

Según el análisis comparativo, aunque las ADPAT muestran una sensibilidad y valores predictivos positivos adecuados con respecto a la significación de la lesión, su especificidad y valor predictivo negativo superan el 90%. Esta alta especificidad permite a las ADPAT identificar con mayor precisión las lesiones fisiológicamente no significativas, evitando así revascularizaciones innecesarias.

Desde un punto de vista técnico, llamo la atención que los resultados se obtuvieran principalmente de estudios de la descendente anterior (53,6%), con un único estudio dedicado al tronco común izquierdo. A pesar de esto, los troncos comunes izquierdos contribuyeron, en un número importante (1,66%), al análisis general, mostrando una eficiente clasificación de las lesiones significativas (AUC = 0,82) e indicando la viabilidad de aplicar herramientas en este contexto.

El QFR fue la herramienta más incluida en el análisis en 13 de 27 cohortes. A pesar de múltiples validaciones frente a la RFF en diversos contextos, la mayoría de los estudios coinciden entre sí, lo cual confirma la correlación existente entre el QFR y la RFF.

Al comparar los resultados obtenidos entre las diferentes herramientas, se observaron diferencias mínimas; por su parte, tanto la angio-RFF como la CaRFF arrojaron resultados algo superiores a los de otros métodos. No obstante, se debe mencionar que los resultados de la CaRFF se basan, solo, en artículos de validación y, al tener en cuenta solo estudios de validación, los resultados entre las distintas herramientas son muy similares.



**Figura 4.** Diagramas de bosque y estadísticas resumidas para calcular el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de un metanálisis de la RFF a través de diferentes índices, utilizando un modelo de efectos aleatorios. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a: caRFF: reserva fraccional de flujo derivada de angiografía coronaria; IAFV: índice de anatomía fraccional del vaso; IC95%: intervalo de confianza del 95%; QFR: cociente de flujo cuantitativa; RFF: reserva fraccional de flujo; uRFF: cociente de flujos basado en la ley de Murray; vRFF: reserva fraccional de flujo del vaso. Xu et al.<sup>16</sup>, 2017; Fearon et al.<sup>36</sup>, 2019; Yuasa et al.<sup>33</sup>, 2023; Morris et al.<sup>39</sup>, 2013; Westra et al.<sup>29</sup>, 2018; Echavarria-Pinto et al.<sup>31</sup>, 2022; Stähli et al.<sup>34</sup>, 2019; Omori et al.<sup>35</sup>, 2019; Westra et al.<sup>17</sup>, 2018; Li et al.<sup>18</sup>, 2020; Pellicano et al.<sup>14</sup>, 2017; Emori et al.<sup>25</sup>, 2018; Tu et al.<sup>15</sup>, 2014; Zuo et al.<sup>24</sup>, 2024; Tu et al.<sup>19</sup>, 2021; Omori et al.<sup>42</sup>, 2023; Hrakesh et al.<sup>32</sup>, 2020; Kornowski et al.<sup>37</sup>, 2016; Masdjedi et al.<sup>20</sup>, 2022; Tröbs et al.<sup>38</sup>, 2016; Yazaki et al.<sup>30</sup>, 2017; Smit et al.<sup>43</sup>, 2019; Daemen et al.<sup>42</sup>, 2022 y Papafaklis et al.<sup>41</sup>, 2014.

Aunque se suele estudiar el QFR, sus resultados podrían precisar una validación más sólida al ser pocos los artículos publicados sobre angio-RFF, sobre todo, en el contexto del síndrome coronario crónico en grupos de pacientes como aquellos con enfermedad del tronco común izquierdo o diabetes.

Aunque las ADPAT se han validado frente a la RFF en diferentes escenarios clínicos tales como la estenosis aórtica grave, la fibrilación auricular o las lesiones coronarias no culpables en el contexto del síndrome coronario agudo, la inclusión de estos escenarios en nuestro análisis podría sesgar los resultados por las variaciones descritas en las características del estudio y las singulares características de cada enfermedad que influyen en la evaluación de la lesión.

La limitación de este estudio es haber incluido a un gran número de importantes estudios para cada herramienta analizada que no se realizaron bajo condiciones clínicas del mundo real. En consecuencia, la aplicabilidad de sus resultados podría ser limitada, tal y como demostró un reciente estudio de salas de hemodinámica independientes que comparó los 5 principales índices no hiperémicos con la RFF en condiciones del mundo real<sup>47</sup>.

Aunque el estudio demostró la buena correlación que existe entre los índices y la RFF, no se lograron los niveles de precisión diagnóstica descritos en los principales estudios.

En este sentido, el QFR se ha estudiado, recientemente, frente a la RFF en el estudio FAVOR III Europe<sup>1</sup> que incluyó a un total de 2.000 pacientes aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento de lesiones intermedias guiado por QFR o RFF. Los resultados revelaron que el grupo guiado por QFR tuvo tasas más altas de mortalidad, infarto de miocardio y revascularización no programada a los 12 meses.

Aunque estos hallazgos podrían parecer desalentadores, no contradicen los resultados de nuestro estudio, en el que los índices no hiperémicos demostraron un rendimiento superior a la angiografía convencional en la clasificación funcional de las lesiones. En este sentido, su uso sigue siendo valioso en escenarios clínicos en los que la evaluación invasiva con una guía de presión o el uso de adenosina no es viable ni está contraindicada.

Se debe mencionar que, aunque en la actualidad el QFR es el índice no hiperémico más utilizado, es el único estudiado en ensayos

clínicos con resultados clínicos más importantes frente a la RFF. Todavía falta por investigar otras herramientas con resultados prometedores en este contexto.

## CONCLUSIONES

Se han confirmado notables correlaciones y concordancias entre las ADPAT y la RFF. Estas técnicas también han demostrado ser capaces de clasificar de forma precisa lesiones consideradas significativas por el patrón de oro (la RFF) empleado en la actualidad. No obstante, los resultados del estudio FAVOR III Europe<sup>1</sup> confirman que la revascularización guiada por QFR frente a RFF se asocia a tasas más altas de mortalidad, infarto de miocardio y revascularización no programada. En este sentido, se debe volver a analizar el papel que tienen, en la actualidad, las ADPAT.

En este contexto, el uso del QFR podría ser más apropiado cuando la evaluación invasiva con una guía de presión no resulta viable o la adenosina está contraindicada. Además, debido a las singulares características de otros escenarios clínicos, futuras revisiones para evaluar la precisión diagnóstica de este índice están más que justificadas.

## FINANCIACIÓN

C. Cortés-Villar es beneficiario de una beca Contrato Río Hortega concedida por el Instituto de Salud Carlos III con código CM22/00168.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de conformidad con las directrices de práctica clínica establecidas en la Declaración de Helsinki en materia de investigación clínica. Asimismo, ha sido aprobado por los comités de ética del hospital de referencia (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) y otros centros participantes. También se tuvieron en cuenta los posibles sesgos relacionados con el sexo y el género de acuerdo con las recomendaciones hechas por las guías SAGER.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó inteligencia artificial en la redacción de este texto.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J. Ruiz-Ruiz y C. Cortés-Villar participaron en el diseño del estudio, análisis de datos, redacción del manuscrito y revisión crítica. C. Fernández-Cordón y M. García-Gómez contribuyeron, también, a la recogida de datos y análisis de los resultados. A. Lozano-Ibáñez y D. Carnicero-Martínez contribuyeron a la recogida de datos. S. Blasco-Turrión y M. Carrasco-Moraleja contribuyeron al análisis estadístico. J.A. San Román-Calvar e I.J. Amat-Santos realizaron la revisión final cuya versión definitiva aprobaron a efectos de publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## MATERIAL ADICIONAL

 Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000527>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen BK, Sejr-Hansen M, Maillard L, et al. Quantitative flow ratio versus fractional flow reserve for coronary revascularisation guidance [FAVOR III Europe]: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2024;404:1835-1846.
2. Patil CV, Beyar R. Intermediate coronary artery stenosis: Evidence-based decisions in interventions to avoid the oculostenotic reflex. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2000;3:195-206.
3. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33:87-94.
4. De Bruyne B, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NHJ. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: In vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:119-126.
5. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2019;55:4-90.
6. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2011;365:213-224.
7. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
8. Johnson NP, Koo BK. Coronary Psychology: Do You Believe? *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1492-1494.
9. De Waard GA, Di Mario C, Lerman A, Serruys PW, Van Royen N. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularisation: Physiological framework, validation and differences from fractional flow reserve. *Euro-Intervention*. 2017;13:450-458.
10. Svannerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: The Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018;14:806-814.
11. Davies JE, Sen S, Debbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824-1834.
12. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813-1823.
13. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*. 2012;308:1237-1245.
14. Pellicano M, Lavi I, De Bruyne B, et al. Validation study of image-based fractional flow reserve during coronary angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:E005259.
15. Tu S, Barbato E, Köszei Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: A fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:768-777.
16. Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3077-3087.
17. 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.
18. 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.
19. 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(S2):1040-1047.
20. Masdjeni 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.
21. Masdjeni 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*. 2021;16:591-599.
22. Ai H, Zheng N, Li L, et al. Agreement of Angiography-Derived and Wire-Based Fractional Flow Reserves in Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:654392.
23. Smit JM, El Mahdoui M, van Rosendael AR, et al. Comparison of Diagnostic Performance of Quantitative Flow Ratio in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2019;123:1722-1728.

24. Zuo W, Sun R, Xu Y, et al. Impact of calcification on Murray law-based quantitative flow ratio for physiological assessment of intermediate coronary stenoses. *Cardiol J*. 2024;31:205-214.
25. Emori H, Kubo T, Kameyama T, et al. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessing myocardial ischemia in prior myocardial infarction. *Circ J*. 2018;82:807-814.
26. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. 2001;323:157.
27. Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat Med*. 2002;21:1237-1256.
28. Whiting PF, Reitsma JB, Leeflang MMG, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-536.
29. Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio during Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1-8.
30. Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, et al. Applicability of 3-dimensional quantitative coronary angiography-derived computed fractional flow reserve for intermediate coronary stenosis. *Circ J*. 2017;81:988-992.
31. Echavarria-Pinto M, Van de Hoef TP, Pacheco-Beltran N, et al. Diagnostic agreement of quantitative flow ratio with fractional flow reserve in a Latin-American population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38:1423-1430.
32. Hrakesh O, Hay M, Lim RY, et al. Comparison of diagnostic performance between quantitative flow ratio, non-hyperemic pressure indices and fractional flow reserve. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10:442-452.
33. Yuasa S, Lauri FM, Mejia-Renteria H, et al. Angiography-derived functional assessment of left main coronary stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023;101:1045-1052.
34. Stähli BE, Erbay A, Steiner J, et al. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Int J Cardiol*. 2019;279:12-17.
35. 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.
36. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T, et al. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Angiography. *Circulation*. 2019;139:477-484.
37. Kornowski R, Lavi I, Pellicano M, et al. Fractional Flow Reserve Derived From Routine Coronary Angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2235-2237.
38. Tröbs M, Achenbach S, Röther J, et al. Comparison of Fractional Flow Reserve Based on Computational Fluid Dynamics Modeling Using Coronary Angiographic Vessel Morphology Versus Invasively Measured Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2016;117:29-35.
39. Morris PD, Ryan D, Morton AC, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: Modeling the significance of coronary lesions. Results from the VIRTU-1 (VIRTUal fractional flow reserve from coronary angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:149-157.
40. Neleman T, Masjedi K, Van Zandvoort LJC, et al. Extended Validation of Novel 3D Quantitative Coronary Angiography-Based Software to Calculate vFFR: The FAST EXTEND Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:504-506.
41. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: Comparison with pressure wire - fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2014;10:574-583.
42. Omori H, Kawase Y, Mizukami T, et al. Diagnostic Accuracy of Artificial Intelligence-Based Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Using Pressure Wire-Based Fractional Flow Reserve as a Reference. *Circ J*. 2023;87:783-790.
43. Scoccia A, Tomania M, Neleman T, Groenland FTW, Planté ACZ des, Daemen J. Angiography-Based Fractional Flow Reserve: State of the Art. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:667-678.
44. Cortés C, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, et al. Quantitative flow ratio—Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:807-814.
45. Faria D, Hennessey B, Shabbir A, et al. Functional coronary angiography for the assessment of the epicardial vessels and the microcirculation. *EuroIntervention*. 2023;19:203-221.
46. Leone AM, Campo G, Gallo F, et al. Adenosine-Free Indexes vs. Fractional Flow Reserve for Functional Assessment of Coronary Stenoses: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2020;299:93-99.
47. Ninomiya K, Serruys PW, Kotoku N, et al. Anonymous Comparison of Various Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Software With Pressure-Derived Physiological Assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:1778-1790.