

Técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía: ¿todavía tienen cabida después de la publicación del ensayo FAVOR III Europe?

The role of angiography-derived physiological assessment techniques in the post-FAVOR III Europe era?

Adrián Jerónimo^{a,b} y Enrique Gutiérrez-Ibañez^{a,b,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIDC.M25000527>

En la actualidad, la coronariografía invasiva sigue siendo la principal técnica para la identificación de la enfermedad coronaria obstructiva. No obstante, su rendimiento diagnóstico es limitado, ya que no permite valorar la relevancia funcional de las estenosis intermedias¹. La introducción en la práctica clínica de la evaluación fisiológica mediante guías de presión fue posible gracias al desarrollo de la reserva fraccional de flujo (RFF)². Durante la década siguiente, la amplia evidencia acumulada al respecto permitió respaldar el beneficio de la RFF en la toma de decisiones sobre revascularización, lo cual, a su vez, favoreció su incorporación a las guías de práctica clínica³⁻⁵. No obstante, la adopción de la RFF ha sido limitada, debido al escepticismo hacia la fisiología coronaria, la necesidad de instrumentación coronaria, la infusión de adenosina y el mayor tiempo y costes que acarrea el procedimiento⁶. Estos desafíos propiciaron el desarrollo de varios índices no hiperémicos, que evitan tener que usar agentes hiperémicos, así como técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía (ADPAT), que no precisan adenosina ni el uso de guías coronarias. En los últimos años han surgido diversas modalidades de ADPAT para estimar la RFF combinando ecuaciones de dinámica de fluidos, modelos tridimensionales del árbol coronario y determinadas condiciones de flujo predefinidas⁷.

La mayoría de las ADPAT cuentan con estudios de validación que las comparan con la RFF y que muestran una buena precisión diagnóstica. Entre estas, el cociente de flujo cuantitativo (CFC) se ha evaluado en un mayor número de estudios, incluidos importantes ensayos clínicos con potencial estadístico para evaluar eventos cardiovasculares. En el ensayo aleatorizado FAVOR III China, la revascularización de estenosis intermedias guiada por CFC fue superior a la revascularización guiada por angiografía⁸, lo cual motivó una recomendación de clase I, nivel de evidencia B, para el uso del CFC en las guías europeas sobre el manejo del síndrome coronario crónico⁹. Sin embargo, cuando el ensayo aleatorizado FAVOR III Europe comparó el CFC frente a la RFF, el CFC no solo no logró demostrar la no inferioridad, sino que se asoció con una tasa significativamente más alta de eventos adversos, con un *hazard ratio* de 1,67 para el objetivo primario compuesto y 1,84 para el infarto de miocardio (IM)¹⁰. Estos hallazgos

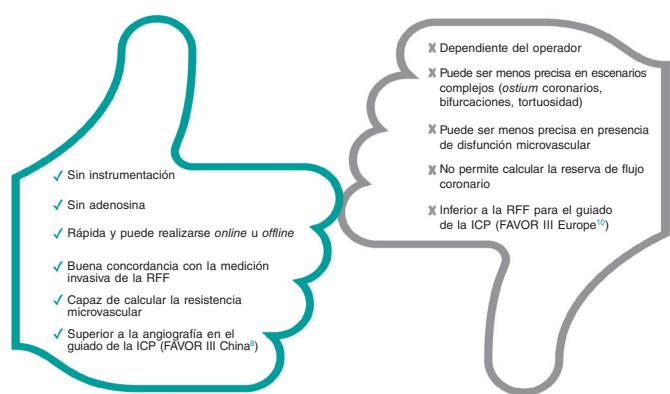


Figura 1. Ventajas y desventajas de las ADPAT. ADPAT: técnicas de evaluación fisiológica derivadas de la angiografía; ICP: intervención coronaria percutánea; RFF: reserva fraccional de flujo.

han generado preocupación en torno a la fiabilidad del CFC y su posible aplicabilidad como sustituto de la RFF en la práctica clínica habitual. La figura 1 muestra las ventajas y desventajas conocidas de las ADPAT.

En un artículo recientemente publicado en *REC: Interventional Cardiology*, Ruiz-Ruiz et al. presentan un metanálisis sobre la precisión combinada e individual de los software de ADPAT más frecuentemente empleados en la evaluación funcional de estenosis intermedias¹¹. Tras aplicar criterios de elegibilidad, se seleccionaron 27 estudios, que incluyan más de 4.800 pacientes y más de 5.400 vasos analizados. Aunque la angina estable fue la indicación más frecuente, aproximadamente un tercio de los pacientes presentaba síndrome coronario agudo, siendo en su mayoría, angina inestable. En más de la mitad de los casos, el vaso objetivo fue la descendente anterior. Las modalidades de ADPAT incluyeron principalmente CFC (42,6% de los vasos), la RFF derivada de la angiografía (15,5%) y la RFF vascular (12,0%).

* Autor para correspondencia

Correo electrónico: egutibanes@gmail.com [E. Gutiérrez-Ibañez].

X @AdrianJeronimoB

Los principales resultados del metanálisis sugieren un buen rendimiento diagnóstico de las distintas ADPAT frente a la RFF. Tanto la sensibilidad global, como el valor predictivo positivo fueron en torno al 85%, mientras que la especificidad total y el valor predictivo negativo superaron el 90%, lo cual pone de manifiesto el potencial de estas técnicas para identificar estenosis funcionalmente no significativas y diferir la revascularización. El área bajo la curva para predecir una RFF significativa fue considerable (0,947). No obstante, la calidad de la evidencia sobre cada software ADPAT fue desigual y el metanálisis incluyó una gran proporción de estudios fundamentales, lo cual impide que los resultados sean verdaderamente representativos de una población de pacientes del mundo real. Además, se establecieron varios criterios de exclusión, tales como una prevalencia de la revascularización quirúrgica previa > 10%, fibrilación auricular > 25% o infarto de miocardio > 30% si no se especificaba el tiempo entre el evento y la evaluación fisiológica, lo que indica que los estudios incluidos son altamente seleccionados y pueden no reflejar con precisión la práctica clínica habitual.

En cualquier caso, estos datos sobre la precisión diagnóstica de las ADPAT son alentadores. Para el índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR), obtenido mediante guía de presión, se alcanzó un área bajo la curva y valores predictivos positivos y negativos muy similares a los descritos para las ADPAT en este metanálisis¹², lo cual sugiere un valor clínico comparable, razón por la cual los resultados negativos del ensayo FAVOR III Europe fueron tan inesperados. Está bien establecido, tanto para la RFF como para el iFR, que buena parte del beneficio clínico de la revascularización guiada por fisiología deriva de diferir intervenciones coronarias innecesarias¹³. Asimismo, la ventaja del CFC sobre la angiografía en el ensayo FAVOR III China se asoció con un menor número de lesiones tratadas en el grupo guiado por CFC⁸. No obstante, los datos del FAVOR III Europe cuestionaron la capacidad del CFC para diferir tantas revascularizaciones como la RFF. En este ensayo, los valores medios del CFC fueron inferiores a los de la RFF, lo que supuso que un 20% más de pacientes en el grupo de CFC fueran revascularizados¹⁰. Por otro lado, la inexactitud bien podría ir en ambos sentidos: un subanálisis *post hoc* del estudio reveló que diferir la revascularización mediante CFC se asoció a peores resultados, sobre todo en términos de revascularización no programada¹⁴, lo cual sugiere que el exceso de eventos en el grupo de CFC del ensayo FAVOR III Europe podría atribuirse tanto a falsos positivos como a falsos negativos. En cuanto a la reproducibilidad del análisis con CFC, un subestudio preespecificado del ensayo comparó las mediciones realizadas por los investigadores con las repetidas por parte del laboratorio central, documentando una discrepancia cercana al 30%, incluyendo valores de CFC tanto significativos como no significativos¹⁵. Se debe mencionar que el estudio incluyó un riguroso protocolo de formación y certificación para todos los investigadores implicados en la realización de análisis de CFC.

Claramente, aún no se ha escrito la última palabra sobre estas técnicas. Si nuestro objetivo es predecir y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, tanto la disfunción microvascular como la vulnerabilidad de la placa de ateroma son 2 factores a tener en cuenta. El primero no solo modifica el riesgo de eventos cardiovasculares, sino que también influye en la precisión de las mediciones de las ADPAT¹⁶. El segundo es un factor determinante de eventos coronarios adversos, que puede requerir una revascularización percutánea incluso en lesiones fisiológicamente no significativas^{17,18}, algo que no se puede estimar con precisión mediante una técnica angiográfica. En este sentido, el uso de imagen intracoronaria para valorar tanto la vulnerabilidad de la placa como su relevancia fisiológica mediante algoritmos específicos resulta prometedor^{19,20}. Otra cuestión importante, aún sin resolver, es el rendimiento de la fisiología (de cualquier tipo) en escenarios clínicos distintos del síndrome coronario crónico. Las guías de práctica

clínica actuales de la Sociedad Europea de Cardiología no recomiendan el uso de la RFF en el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST porque la evidencia a este respecto es contradictoria. Además, tampoco se han realizado ensayos clínicos con otros índices fisiológicos en este contexto. Se debe mencionar que el IAM con y sin elevación del segmento ST representa más de la mitad de las revascularizaciones que se realizan en la mayoría de los centros con programas de angioplastia primaria en nuestro entorno. El ensayo en curso VULNERABLE¹⁸ debería arrojar luz sobre la cuestión de si la fisiología coronaria es suficiente para diferir de forma segura las lesiones no culpables en el IAM con elevación del ST o si, por el contrario, se precisa un abordaje más proactivo para la detección y tratamiento de las placas vulnerables. A la espera de los resultados de este y otros ensayos, esfuerzos integradores como el metanálisis de Ruiz-Ruiz et al.¹¹ pueden ayudarnos a ampliar nuestros conocimientos y nuestra experiencia en el ámbito de las ADPAT.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886-895.
- Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional Flow Reserve. *Circulation.* 1995;92:3183-3193.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-224.
- Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014;35:2831-2838.
- 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.
- Demir OM, Schrieken C, Curio J, Rahman H. Behavioural determinants impacting the adoption rate of coronary physiology. *Int J Cardiol.* 2021;330: 12-14.
- 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.
- 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.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45:3 415-3537.
- 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.
- Ruiz-Ruiz J, Cortés-Villar C, Fernández-Cordón C, et al. Angiography-derived index versus fractional flow reserve for intermediate coronary lesions: a meta-analysis review. *REC Interv Cardiol.* 2025. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M25000523>.
- 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. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1392-1402.
- Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, et al. Safety of the Deferral of Coronary Revascularization on the Basis of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve Measurements in Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11: 1437-1449.

14. Andersen BK, Holm NR, Mogensen L淮南, et al.; on behalf of the FAVOR III Europe Study Team. Coronary revascularisation deferral based on quantitative flow ratio or fractional flow reserve: a post hoc analysis of the FAVOR III Europe trial. *EuroIntervention*. 2025;21:e161-e170.
15. Kristensen SK, Holm MB, Maillard L, et al. Re-analysis and quality assessment of QFR in the FAVOR III Europe trial. The REPEAT-QFR study. In: EuroPCR 2025; 2025 May 20-23; Paris, France. Disponible en: <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2025/EuroPCR/How-coronary-physiology-may-help-in-guiding-treatment-of-NSTEMI>. Consultado 9 Sep 2025.
16. Mejia-Renteria H, Lee JM, Choi K, et al. Coronary microcirculation assessment using functional angiography: Development of a wire-free method applicable to conventional coronary angiograms. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98:1027-1037.
17. Park S-J, Ahn J-M, Kang D-Y, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;403:1753-1765.
18. Gómez-Lara J, López-Palop R, Rúmiz E, et al. Treatment of functionally nonsignificant vulnerable plaques in multivessel STEMI: design of the VULNERABLE trial. *REC Interv Cardiol*. 2024. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M24000468>.
19. Yu W, Tanigaki T, Ding D, Wu P, Du H, Ling L, Huang B, Li G, Yang W, Zhang S, et al. Accuracy of Intravascular Ultrasound-Based Fractional Flow Reserve in Identifying Hemodynamic Significance of Coronary Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14:e009840.
20. Jeremias A, Maehara A, Matsumura M, et al. Optical Coherence Tomography-Based Functional Stenosis Assessment: FUSION—A Prospective Multicenter Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024;17:e013702.