

Decisiones clínicas basadas en técnicas de imagen (X)

Evaluación y guía terapéutica de las lesiones coronarias intermedias en el laboratorio de hemodinámica

Javier Botas

Servicio de Cardiología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

La evaluación de la severidad de las lesiones coronarias se realiza, desde hace 5 décadas, mediante angiografía de contraste. Sin embargo, esta técnica es muy limitada para detectar las lesiones intermedias capaces de inducir isquemia. Un elevado número de pacientes se somete a cateterismo cardíaco sin una evaluación precisa, no invasiva, de la perfusión coronaria mediante pruebas de detección de isquemia. Cabe esperar que, en los próximos años, esta tendencia se acentúe, a tenor de las actuales recomendaciones de las guías de tratamiento de los síndromes coronarios agudos, que favorecen un tratamiento invasivo precoz. Todo ello ha despertado el interés por disponer de nuevas técnicas capaces de evaluar la significación fisiológica de las lesiones intermedias en el laboratorio de hemodinámica. Esta puesta al día pretende repasar las alternativas de las que se dispone en la actualidad en el laboratorio para tratar de evaluar de una manera científica la significación fisiológica de las lesiones intermedias, así como sus ventajas y limitaciones.

Palabras clave: *Angiografía. Isquemia miocárdica. Lesiones coronarias. Reserva de flujo coronario. Reserva fraccional de flujo. Ultrasonidos intravasculares.*

Assessment and Therapeutic Guideline of Intermediate Coronary Lesions on the Catheterization Laboratory

Contrast angiography has been used for nearly five decades to evaluate the severity of coronary lesions. However, when attempting to distinguish between intermediate coronary lesions able or unable to produce ischemia, the technique has several limitations. A large number of patients undergo cardiac catheterization without prior evaluation of coronary perfusion by non-invasive tests. This number is likely to increase in the coming years, because current recommendations favor the invasive treatment of acute coronary syndromes. This has triggered marked interest in new diagnostic techniques capable of assessing the physiological significance of intermediate lesions in the catheterization room. This paper reviews the different techniques currently available for scientifically assessing the significance of such lesions. The advantages and limitations of each are discussed.

Key words: *Angiography. Myocardial ischemia. Coronary lesions. Coronary flow reserve. Fractional flow reserve. Intravascular ultrasound.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Una de las preguntas más comunes y difíciles de resolver adecuadamente cuando se examina una coronariografía de contraste es si determinada lesión es o no

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

significativa, si es capaz de producir isquemia y si requiere tratamiento. Se ha sugerido que se plantean dudas sobre la significación de las lesiones hasta en un 30% de las lesiones en las que se realiza angioplastia¹. Con frecuencia, la respuesta es diversa entre el grupo de observadores, de consenso difícil, y la discusión concluye con un reconocimiento general de las limitaciones de la técnica para la valoración de las lesiones intermedias (40-70% de estenosis por diámetro). Esta puesta al día pretende repasar algunas de las alternativas de las que se dispone hoy día en el laboratorio de hemodinámica para tratar de responder de una manera científica a esa incertidumbre, así como sus ventajas y limitaciones.

Correspondencia: Dr. J. Botas.
Servicio de Cardiología. Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 47. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: javbotas@jet.es

ABREVIATURAS

RFC: reserva de flujo coronario.
 rRFC: reserva de flujo coronario relativa.
 RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico.
 P/D: cociente de velocidad proximal y distal.
 RVDS: cociente de velocidad diastólica y sistólica.

PAPEL Y LIMITACIONES DE LA ANGIOGRAFÍA DE CONTRASTE EN LA VALORACIÓN DE LAS LESIONES INTERMEDIAS

La evaluación de la severidad de las lesiones coronarias se realiza, desde hace 5 décadas, mediante angiografía de contraste. Hace 45 años, por accidente, el Dr. F. Mason inyectó selectivamente en la arteria coronaria derecha de un paciente en el que se pretendía realizar una aortografía. En aquel entonces, 1958, se asumía, por semejanza con lo que se había señalado en el modelo experimental, que la consecuencia inmediata de la inyección selectiva sería el desencadenamiento de arritmias ventriculares malignas a causa de la inducción de una hipoxia asimétrica transitoria. La constatación de que se podía inyectar de manera selectiva de una forma razonablemente segura proporcionó una herramienta esencial para el estudio, en las últimas 5 décadas, de la historia natural de la enfermedad coronaria, así como para la comprensión de la relación entre los síndromes coronarios agudos y la complicación de la placa de ateroma y la introducción de diversos tratamientos, como la fibrinólisis o la angioplastia percutánea.

Los trabajos pioneros de Gould et al^{2,3} permitieron describir, en el modelo experimental, la relación entre la severidad anatómica de la estenosis y la resistencia que ésta induce al flujo sanguíneo. En el modelo experimental se acepta que hace falta una reducción mayor del 75% de la sección de corte del vaso (equivalente al 50% de estenosis por diámetro) para que se produzca una disminución del flujo sanguíneo coronario capaz de producir isquemia con el esfuerzo. Esta evidencia experimental se ha trasladado a la clínica, donde se ha generalizado la clasificación de las estenosis con un diámetro $\geq 50\%$ como significativas por su teórica capacidad para inducir isquemia. Sin embargo, en las últimas décadas se han hecho evidentes las múltiples limitaciones de la angiografía de contraste para la evaluación de la significación de las lesiones. Así, se ha constatado la falta de precisión de la estimación visual de la severidad de la estenosis respecto a las técnicas de cuantificación automática, especialmente en lesiones moderadas⁴, donde se tiende a infraestimar las lesiones infe-

riores al 40% y a sobrestimar aquellas $\geq 50\%$. También se ha observado la dificultad de distinguir entre las lesiones intermedias que producen o no isquemia⁵. Asimismo, se ha señalado la infraestimación del grado de enfermedad coronaria cuando se compara con la histología, lo que se ha atribuido a que la enfermedad suele ser difusa⁶ y a que la angiografía compara característicamente la severidad de la lesión con un segmento de referencia que se presume sano (porcentaje de estenosis por diámetro). Si el segmento de referencia también está enfermo, el grado de estenosis producido por la lesión lógicamente se infraestima. Este hecho se ha observado también *in vivo* casi como una constante con la disponibilidad de la ecografía intravascular⁷, que ha demostrado que menos del 10% de los segmentos de referencia considerados como normales realmente lo son, y que, de media, el 50% de la luz de estos segmentos de referencia están ocupados por placa.

Por otro lado, se sabe que la mayoría de los pacientes que se someten a una angiografía coronaria para la evaluación de un dolor torácico lo hacen sin que se haya realizado previamente una prueba no invasiva de detección de isquemia⁸, lo que dificulta la evaluación de la significación funcional de las lesiones. En la actualidad, esta tendencia se ha incrementado y cabe esperar que en los próximos años se acentúe aún más, a tenor de las actuales recomendaciones de las guías de tratamiento de los síndromes coronarios agudos, que favorecen un tratamiento invasivo precoz⁹.

La relativa insensibilidad de la angiografía de contraste para detectar las lesiones intermedias capaces de inducir isquemia, así como el elevado número de pacientes sin una evaluación precisa no invasiva de éstas, han despertado el interés por disponer de nuevas técnicas capaces de evaluar la significación fisiológica de las lesiones intermedias en el laboratorio de hemodinámica. A continuación revisaremos los 3 métodos más utilizados en la actualidad: la reserva de flujo coronario (RFC), evaluada por guía Doppler, la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF), evaluada por guía de presión, y la ecografía intravascular. Sin embargo, es necesario reseñar que disponer de técnicas de diagnóstico complementario no significa que se deba descuidar la realización de una angiografía cuidadosa, la cual, junto con los datos clínicos, es suficiente para valorar adecuadamente una parte sustancial de las lesiones coronarias.

ALGUNOS PRINCIPIOS DE FISIOPATOLOGÍA CORONARIA

Las bases fisiológicas sobre las que asienta el uso de sensores de flujo y de presión para la evaluación de la significación de las lesiones son sencillas. El flujo sanguíneo coronario en reposo se incrementa

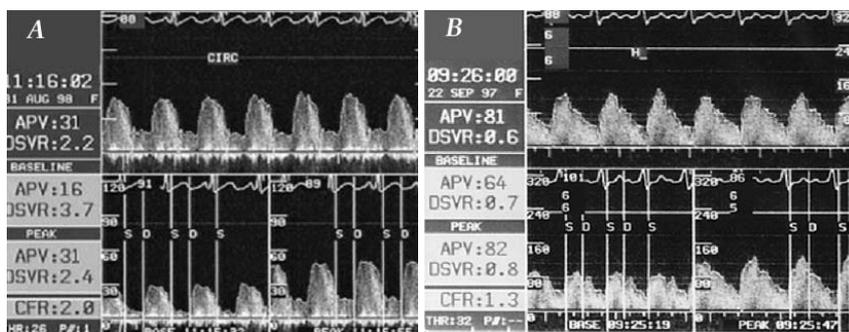


Fig. 1. Registros de velocidad de flujo coronario con guía Doppler. Los paneles superiores de cada figura, A y B, corresponden al registro de velocidad en tiempo real. Los paneles inferiores izquierdos de cada figura corresponden a la medición basal de velocidades y los paneles inferiores derechos a la velocidad tras hiperemia máxima con adenosina. El cociente de las velocidades medias pico (APV) en hiperemia y en situación basal es la reserva de flujo coronario (RFC). En A la RFC es de 2 y en B, de 1,3, lo que indica que la lesión evaluada es severa o que existe daño microvascular.

varios órdenes de magnitud en respuesta a las demandas de oxígeno del miocardio o de estímulos farmacológicos. En condiciones normales, la mayor parte de la resistencia al flujo se debe a las arteriolas precapilares, mientras que la inducida por las arterias epicárdicas es trivial. Una estenosis coronaria se considera significativa cuando es capaz de disminuir el flujo sanguíneo coronario y, por tanto, de inducir isquemia con el esfuerzo. Cuando una estenosis induce un aumento de la resistencia al flujo coronario en las arterias de conducción epicárdicas, la microvasculatura distal se dilata para mantener un flujo regional basal suficiente para cubrir la demanda miocárdica de oxígeno. Todo ello conlleva una serie de cambios en el flujo y la presión de la sangre.

Consecuencias en el flujo

Según la severidad de la estenosis, el flujo en reposo distal a la estenosis puede estar disminuido, aunque habitualmente suele ser suficiente para cubrir las necesidades metabólicas basales del miocardio. Un aumento del consumo de oxígeno miocárdico en estas circunstancias o un estímulo hiperémico artificial, producen aumento del flujo sanguíneo distal menor del esperable en esa región si no existiera la estenosis o en comparación con otra región sin estenosis.

Consecuencias en la presión

Una estenosis coronaria epicárdica capaz de incrementar la resistencia al flujo sanguíneo produce una pérdida de presión distal debida a la disminución de la energía cinética en fricción viscosa, turbulencia y separación de flujo¹⁰. Como consecuencia, se crea una diferencia, o gradiente, de presión antes y después de la estenosis. La diferencia de presión está directamente relacionada con el flujo sanguíneo y, en situación de hiperemia máxima con vasodilatación arteriolar coronaria máxima, la relación entre presión y flujo coronario es lineal.

RESERVA DE FLUJO CORONARIO EVALUADA POR GUÍA DOPPLER

Concepto

La RFC se define como el cociente entre el flujo sanguíneo coronario durante la hiperemia máxima y el flujo coronario basal. Asumiendo un área de corte arterial estable, la velocidad de la sangre es proporcional al flujo y, por tanto, la RFC puede estimarse midiendo la velocidad sanguínea en reposo y durante vasodilatación, con hiperemia máxima. En pacientes sin lesiones coronarias, la RFC es > 2 y puede llegar hasta 5. En pacientes jóvenes con unas arterias normales observadas mediante ecografía intravascular suele ser > 3, aunque en pacientes con dolor torácico y arterias angiográficamente normales suele ser algo menor, lo que sugiere una enfermedad microvascular o macrovascular no detectable por angiografía¹¹.

Técnica y uso clínico

La medición de la velocidad sanguínea intracoronaria se realiza mediante una guía similar a la de angioplastia (0,014 pulgadas, 175 cm de longitud) dirigible, con un transductor piezoeléctrico en la punta. La punta de la guía que contiene el transductor se posiciona distalmente a la estenosis, y la parte proximal se conecta a una consola para el análisis de la señal. El transductor emite y recibe ultrasonidos que rebotan en los hematíes que circulan por la arteria, y la diferencia entre las frecuencias de emisión y de retorno del ultrasonido permite calcular la velocidad de la sangre, de acuerdo con la expresión:

$$V = (F1 - F0) \times (C) / (2F0) \times \cos \varnothing$$

donde V es la velocidad de la sangre, F0 la frecuencia de transmisión del transductor, F1 la frecuencia de retorno, C la constante para la velocidad del sonido en la sangre y \varnothing el ángulo de incidencia de los ultrasonidos.

En los equipos actuales se utiliza el análisis espectral de las imágenes con la transformada rápida de Fourier (fig. 1) y la consola mide o calcula automáticamente diferentes parámetros de la velocidad de la

sangre. El cociente entre la velocidad sanguínea tras la administración de un estímulo vasodilatador máximo y la velocidad sanguínea basal define la RFC. El estímulo vasodilatador más utilizado es la adenosina, administrada en bolo intracoronario o en infusión intravenosa continua. Otros agentes farmacológicos, como la papaverina, también se han usado profusamente con anterioridad, aunque en la actualidad su empleo es más raro, en el caso concreto de la papaverina por su capacidad de inducir arritmias ventriculares. Se debe administrar nitroglicerina intracoronaria para normalizar el tono arterial antes de medir las velocidades. Se presume que el área de corte del vaso no varía sustancialmente entre el estado basal y la inducción de hiperemia máxima, por lo que es posible calcular el flujo coronario (ml/s) multiplicando la velocidad de la sangre (cm/s) por el área de corte arterial (cm²).

También se han utilizado otros parámetros Doppler para valorar la severidad de las lesiones epicárdicas, como el cociente de velocidades proximal y distal (P/D) o el cociente de velocidad diastólica y sistólica (RVDS). En las arterias coronarias, el volumen de flujo sanguíneo y el área de corte arterial se reducen de forma proporcional a lo largo del vaso. De esta forma, para arterias con un diámetro > 2 mm, la velocidad en la parte distal del vaso es similar a la de la parte proximal y el cociente P/D, cercano a 1. En las estenosis significativas se observa un cociente P/D > 1,7¹². Asimismo, en las estenosis significativas se altera el normal predominio del flujo diastólico con respecto al sistólico, y el RVDS, que normalmente es > 2, se reduce a valores cercanos a la unidad¹³. Por desgracia, tanto el P/D como el RVDS presentan una variabilidad y una falta de especificidad elevadas que hacen que sean muy poco utilizados en la práctica clínica¹⁴.

Limitaciones

Por su propia definición, las circunstancias que alteran el flujo coronario basal o disminuyen el máximo grado de hiperemia pueden alterar la RFC. Una característica de la RFC es que depende de las condiciones

hemodinámicas. Así, por ejemplo, la taquicardia incrementa el flujo sanguíneo basal¹⁵, por lo que es un factor a tener en cuenta en los estudios seriados. Asimismo, factores que aumentan el consumo de oxígeno, como la anemia o el hipertiroidismo, o los cambios en las condiciones de carga o contractilidad, pueden alterar el flujo sanguíneo basal. Wieneke et al¹⁶ han propuesto un factor de corrección para tener en cuenta el flujo sanguíneo basal y la edad del paciente, en lo que se conoce como RFC corregida.

La RFC evalúa conjuntamente los componentes epicárdico coronario y microvascular. Una RFC > 2 indica la normalidad de ambos componentes, mientras que las estenosis en las arterias epicárdicas o la disfunción de la microvasculatura alteran la reserva de flujo. Así, se ha descrito una RFC anormal en pacientes con hipertensión esencial o estenosis aórtica con unas arterias epicárdicas angiográficamente normales, así como en pacientes diabéticos o en situaciones de isquemia aguda o crónica^{17,18}. Asimismo, después de un infarto agudo de miocardio, el daño microvascular puede hacer disminuir la RFC, independientemente de la existencia de una estenosis epicárdica¹⁹. Para intentar separar el componente epicárdico del microvascular y poder evaluar de una forma más directa la severidad de la estenosis epicárdica, sin factores de confusión, se ha sugerido el uso de la RFC relativa (rRFC). La rRFC es el cociente de la RFC en la arteria con la estenosis a evaluar y la RFC en una arteria de referencia sin estenosis. Suponiendo que la respuesta de la microvasculatura al estímulo hiperémico es similar en los 2 territorios estudiados, el cociente refleja la repercusión de la lesión epicárdica en el flujo sanguíneo coronario. El valor normal de rRFC se sitúa entre 0,75 y 1^{20,21}. Lógicamente, la rRFC no se puede usar en pacientes con enfermedad de 3 vasos, en los que no se puede obtener una RFC de referencia. Asimismo, tampoco es utilizable en pacientes en los que se sospeche que la respuesta microvascular no es homogénea en los distintos territorios miocárdicos, como en enfermos con disfunción ventricular segmentaria, infarto de miocardio, etc.

TABLA 1. Estudios comparativos de pruebas de detección de isquemia y reserva de flujo coronario medida por Doppler

Autor	Año	Número de pacientes	Prueba de referencia	Punto de corte RFC	Sensibilidad	Especificidad
Miller et al ²²	1994	27	Adenosina/dipiridamol MIBI	< 2,0	81	96
Joye et al ²³	1994	30	Talio de esfuerzo	< 2,0	94	95
Heller et al ²⁴	1997	100	Talio de esfuerzo	< 1,8	89	92
Duffy et al ²⁶	2001	43	Ecografía de esfuerzo	RFC < 2,0 rRFC < 0,75	80 100	93 76
El-Shafei et al ²¹	2001	48	Talio de esfuerzo	RFC < 2,0 rRFC < 0,75	71 63	83 88
Chamuleau et al ²⁸	2001	127	Dipiridamol MIBI	RFC < 2,0 rRFC < 0,65	54 48	75 85

MIBI: perfusión sestamibi; RFC: reserva de flujo coronario; rRFC: RFC relativa.

Validación en la valoración de lesiones intermedias (tabla 1)

Varios estudios han valorado la utilidad de la medición de la RFC por Doppler en la evaluación de las lesiones intermedias. En un estudio pionero, hace ya una década, Miller et al²² compararon la RFC con técnicas de perfusión con isótopos en 27 pacientes con lesiones intermedias (30-70% de estenosis por diámetro). Los 14 pacientes con una RFC < 2 determinada por Doppler presentaban isquemia reversible en el estudio con isótopos, mientras que 10 de los 13 pacientes con una RFC > 2 tenían un estudio normal. La concordancia entre las 2 técnicas era del 89%. Joye et al²³, en 30 pacientes con lesiones intermedias, también encontraron una excelente correlación entre estas 2 técnicas, con una sensibilidad y especificidad del 94 y 95%, respectivamente. Desafortunadamente, estudios más recientes, realizados en cohortes más amplias de pacientes y comparados con estudios de perfusión con isótopos o con ecocardiografía de estrés^{24-26,21}, han señalado una concordancia menor con los resultados de la RFC, con un rango entre el 72 y el 84%.

Como se ha mencionado con anterioridad, se ha estudiado también el valor de la rRFC en un intento de eliminar la dependencia de la RFC de la respuesta microvascular. Baumgart et al²⁷ estudiaron la relación entre la RFC, la rRFC, la RFF (véase el apartado siguiente) y el porcentaje de estenosis por área mediante ultrasonidos en 24 lesiones. La RFF y la rRFC presentaron una buena correlación con el porcentaje de estenosis por área ($r = 0,89$ y $r = 0,79$, respectivamente; $p < 0,0001$). Asimismo, existía una buena correlación entre la RFF y la rRFC ($r = 0,91$; $p < 0,0001$), pero no con la RFC absoluta ($r = 0,33$; $p = \text{NS}$), lo que subraya la importante dependencia de este parámetro de la microvasculatura, así como la potencial mayor utilidad de la rRFC en la valoración de las lesiones epicárdicas. Estudios más recientes, como el de Chamuleau et al²⁸, han encontrado una menor concordancia en los resultados de la prueba de perfusión con dipiridamol-MIBI con la RFC y la rRFC en pacientes con enfermedad de 2 vasos (76 y 78%, respectivamente), aunque también es conocida la menor precisión de los isótopos en la localización de las lesiones responsables en pacientes con enfermedad multivascular²⁹.

RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO MIOCÁRDICO EVALUADA POR GUÍA DE PRESIÓN

Concepto

La RFF se define como la relación entre el máximo flujo coronario al miocardio en presencia de una este-

nosis, dividido por el máximo flujo coronario que existiría en ese vaso si no hubiera esa estenosis^{30,31}. Es decir, la fracción del flujo coronario máximo que puede ser transportado por ese vaso estenótico. En situación de hiperemia máxima, con vasodilatación arteriolar coronaria máxima, la relación entre presión y flujo coronario es lineal, lo que permite calcular la RFF. En la práctica clínica, este cálculo implica simplemente dividir la presión media distal a la estenosis por la presión aórtica media en situación de hiperemia máxima inducida mediante un estímulo farmacológico. En arterias normales sin estenosis y, por tanto, sin descenso de la presión, la RFF es, lógicamente, igual a 1. Algunos autores han sugerido realizar el cálculo de la RFF sólo con el gradiente producido durante la diástole, dado que la mayor parte del flujo sanguíneo coronario se produce durante esta fase del ciclo; sin embargo, la superioridad clínica de este parámetro sobre la RFF *convencional* no está demostrada³².

Técnica y uso clínico

Los gradientes de presión inducidos por una estenosis se han medido desde hace años en la sala de hemodinámica. Se utilizaron con profusión para valorar la significación de lesiones intermedias, así como el resultado de la angioplastia con balón^{33,34}. Posteriormente fueron abandonados porque los propios catéteres de angioplastia utilizados para la medición de los gradientes producen una cierta obstrucción al flujo y porque todavía no se conocía que esta relación entre presión y flujo sólo alcanza su verdadero sentido en situación de hiperemia máxima y no en reposo, ya que el gradiente de presión, lógicamente, depende del flujo. En el momento actual, para el cálculo de la RFF se utilizan guías de 0,014 pulgadas, de aspecto y manejabilidad similares a las guías utilizadas para la angioplastia convencional. La guía lleva incorporado un transductor de presión cerca de su punta, que se introduce distalmente a la lesión a estudiar; la parte proximal se conecta a una consola para el análisis de la señal. Después de obtener un registro basal de presiones, se aplica un estímulo hiperémico con el propósito de obtener una vasodilatación máxima, y se calcula la RFF como el cociente entre la presión media distal a la estenosis, medida mediante la guía de presión, y la presión media proximal a la lesión, medida con el catéter guía (fig. 2). Se acepta que una lesión es capaz de inducir isquemia cuando su RFF es < 0,75^{35,36}. Además, la medición de la presión distal al balón inflado, por ejemplo durante un procedimiento intervencionista, refleja la presión de enclavamiento, lo que permite evaluar la circulación colateral. También es posible evaluar estenosis secuenciales múltiples. La RFF calculada con la presión media distal a la más distal de las estenosis refleja el deterioro del flujo inducido

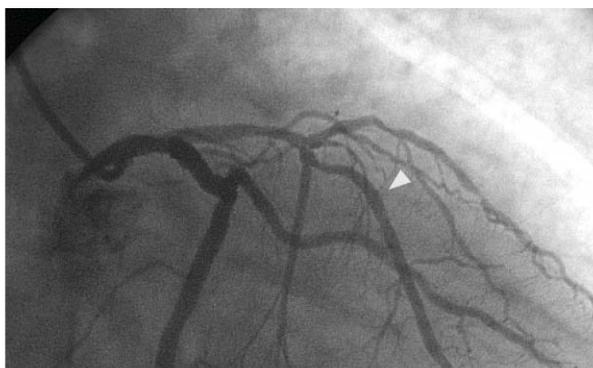
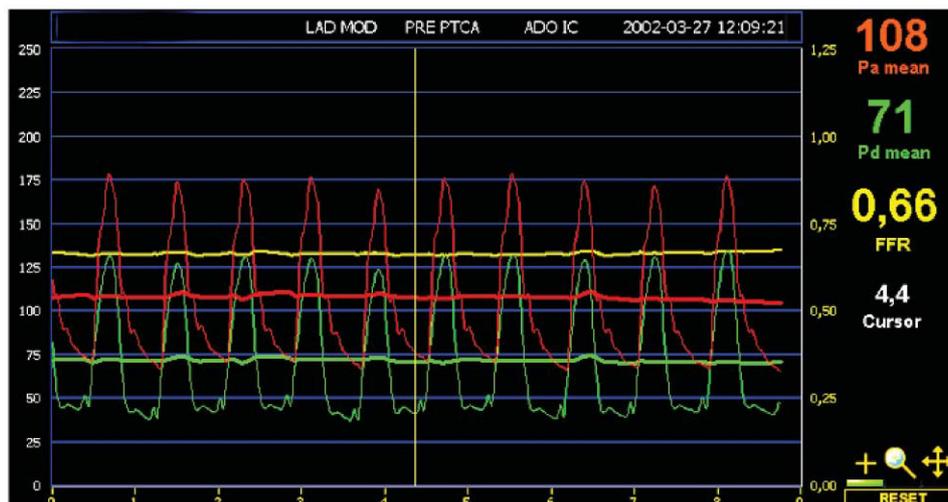


Fig. 2. Proyección oblicua anterior derecha donde se observa una lesión intermedia en el tercio medio de la descendente anterior después de una rama septal bien desarrollada. Existe también otra lesión ligera proximal a la rama septal. Tras colocar el transductor de la guía de presión distal a la estenosis (cabeza de flecha) e inducir hiperemia máxima con adenosina intravenosa, se registra una presión media de 71 mmHg en el transductor de la guía de presión y de 108 mmHg a través del catéter guía. En cuanto a la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF), el cociente entre las dos es 0,66, lo que indica que la lesión es significativa.



por la totalidad de las lesiones. Es posible también calcular la contribución de cada una de ellas por separado a la disminución de la RFF, aunque de una forma considerablemente más complicada en la que, además, es preciso ocluir la arteria para determinar la presión de enclavamiento^{37,38}. Por último, también es posible evaluar la significación de un segmento difusamente enfermo pero sin ninguna lesión localizada que claramente sea más severa en la angiografía. Para ello, se mantiene una situación de hiperemia máxima con una infusión intravenosa de adenosina mientras se realiza una retirada cuidadosa del transductor a lo largo de todo el segmento arterial. La existencia de una RFF < 0,75 medida en la parte más distal de la arteria y que disminuye de forma gradual a lo largo de todo el trayecto del vaso demuestra la severidad de la estenosis de éste, así como la inexistencia de una lesión localizada que se pueda beneficiar de una dilatación percutánea. En resumen, la guía de presión proporciona una gran cantidad de información sobre la fisiopatología de la arteria coronaria estudiada y su uso ha sido validado en muchas de las situaciones clínicas con las que nos encontramos habitualmente.

Limitaciones

El cálculo de la RFF se basa en la presunción de la relación lineal entre presión y flujo coronario cuando la hiperemia es máxima. Si no se consigue una hiperemia máxima, el gradiente de presión estaría infraestimado y se sobrestimaría la RFF, por lo que las lesiones con significado fisiológico podrían ser consideradas no significativas. El límite de 0,75 ha sido validado por De Bruyne y Pijls con el uso de papaverina intracoronaria y adenosina intravenosa en pacientes seleccionados, estables, con enfermedad de un vaso y con función ventricular izquierda normal^{35,36,39}. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios de hemodinámica utilizan como estímulo vasodilatador la adenosina intracoronaria, administrada a través del catéter guía, por su sencillez y rapidez, aunque aún no se ha aclarado de forma definitiva la dosis que realmente es capaz de inducir una vasodilatación máxima⁴⁰. Una de las ventajas de esta técnica es que existe un límite categórico, 0,75, para considerar la lesión como capaz de inducir isquemia. Sin embargo, como siempre en biología, este límite es, probablemente, demasiado rígido, y se tiende a aceptar en la actualidad una zona gris entre 0,75 y 0,80. Por último, otra limitación es que, en caso de disfun-

ción microvascular, como puede ocurrir después de un infarto, o en pacientes diabéticos o con hipertrofia ventricular izquierda, puede no lograrse la hiperemia máxima y, por tanto, sobrestimarse la RFF. A pesar de ello, se ha señalado que estos vasos probablemente no se beneficiarían de una revascularización, ya que las lesiones no producirían isquemia, aun con la máxima vasodilatación alcanzable.

Validación en la valoración de lesiones intermedias (tabla 2)

La correlación entre la RFF y los resultados de pruebas de detección no invasiva de isquemia en lesiones intermedias ha sido objeto de un cuidadoso estudio^{28,32,35,36,41}. En un estudio pionero, Pijls et al³⁶ midieron la RFF en 45 pacientes con estenosis coronarias intermedias en los que se realizó una prueba de esfuerzo, una prueba de perfusión coronaria con isótopos y una ecocardiografía de estrés. La totalidad de los 21 pacientes con RFF < 0,75 tenía evidencia de isquemia en al menos una de las pruebas no invasivas practicadas. En 21 de los 24 pacientes con RFF ≥ 0,75 no se indujo isquemia en ninguna de las pruebas no invasivas realizadas. La sensibilidad, especificidad y concordancia de la RFF fueron del 88, el 100 y el 93%, respectivamente. Sobre la base de estos resultados, se estableció el valor de 0,75 como límite para considerar que una lesión puede producir isquemia. Con posterioridad, en otras series se han reseñado resultados similares, con sensibilidades en torno al 90% y una concordancia > 90%^{32,41}.

Hay que reseñar que algunos datos apoyan que es seguro no realizar una intervención en lesiones con una RFF > 0,75⁴²⁻⁴⁷. Bech et al⁴⁶ estudiaron a 325 pacientes remitidos para angioplastia sin evidencia de isquemia a los que midió la RFF. Los pacientes con una RFF > 0,75 fueron aleatorizados a realizar (n = 90) o no realizar la angioplastia (n = 91). En los 144 pacientes con una RFF < 0,75 se llevó a cabo la angioplastia. La supervivencia libre de eventos fue similar en los pacientes de ambos grupos (el 92 frente al 89% a los 12 meses y el 89 frente al 83% a los 24 meses) y significativamente mayor que en el grupo con una RFF < 0,75 en los que la intervención se realizó directamente. Estos resultados sugieren

que el cálculo de la RFF ayuda a identificar a los pacientes que se benefician de la revascularización.

USO COMBINADO DEL GRADIENTE DE PRESIÓN Y EL FLUJO CORONARIO PARA LA PREDICCIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA LESIÓN

Recientemente se ha sugerido que la combinación de los datos de presión y de flujo o velocidad de la sangre obtenidos mediante la guía de presión y la guía Doppler puede proporcionar una información superior a la de cualquiera de las técnicas por separado. Meuwissen et al⁴⁸ subrayaron, tras realizar una prueba de perfusión con isótopos en 151 pacientes con angina, que el mejor predictor de la presencia de un defecto reversible de perfusión era el índice de resistencia de la estenosis durante hiperemia. Es bien conocida la relación curvilínea entre flujo y gradiente de presión y, por tanto, parece lógico que la predicción de la severidad de la lesión basada en ambas variables y no solamente en una de ellas sea más precisa. Este índice normaliza el gradiente de presión por la velocidad o flujo coronario y, por tanto, puede resolver alguna de las condiciones en las que el flujo sea inadecuadamente alto (falso positivo de la RFF) o bajo (falso negativo de la RFF). Es previsible que en un futuro cercano existan transductores de velocidad y presión montados sobre la misma guía que hagan factible su uso en la práctica clínica diaria. Asimismo, se han desarrollado guías de presión, capaces también de medir la temperatura, con las que es posible medir el flujo coronario por termodilución, aunque todavía no están comercialmente disponibles⁴⁹.

EVALUACIÓN POR ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

Las múltiples limitaciones de la angiografía de contraste, esencialmente su incapacidad para visualizar de forma directa la placa de ateroma, así como proporcionar solamente una representación bidimensional de la silueta de la luz del vaso, impulsaron el desarrollo de técnicas alternativas de imagen como los ultrasonidos intracoronarios. El desarrollo de es-

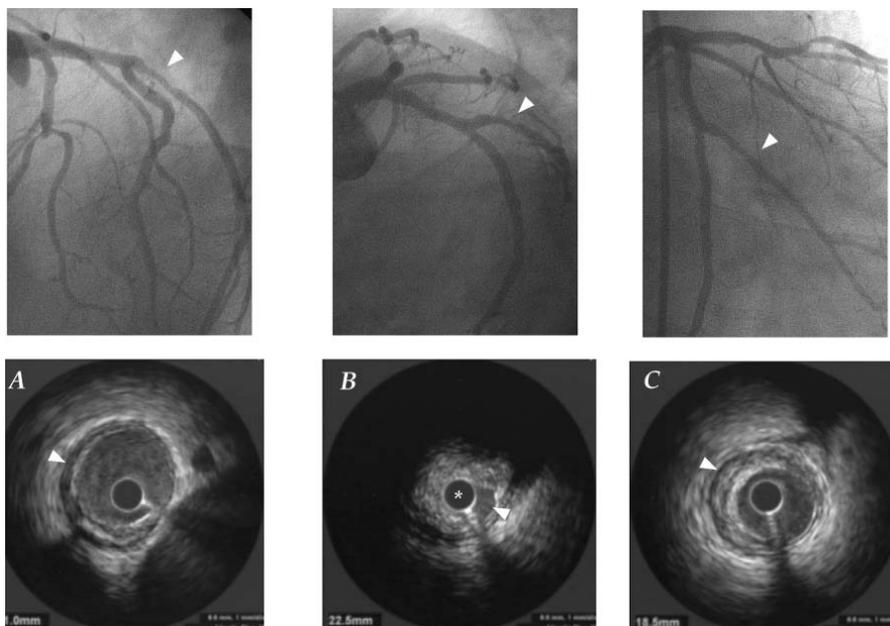
TABLA 2. Estudios comparativos de pruebas para detección de isquemia y reserva fraccional de flujo miocárdico

Autor	Año	Número de pacientes	Prueba de referencia	Punto de corte RFF	Sensibilidad	Especificidad
De Bruyne et al ³⁵	1995	60	Prueba de esfuerzo ECG	< 0,72	100	87
Pijls et al ³⁶	1996	45	4 pruebas ^a	< 0,75	88	100
Bartunek et al ⁶⁰	1999	37	Eco de esfuerzo/dobutamina	< 0,68	95	90
Fearon et al ⁴¹	2000	10	Talio de esfuerzo	< 0,75	90	100
Chamuleau et al ²⁸	2001	127	Dipiridamol MIBI	< 0,75	65	80

MIBI: perfusión sestamibi; Eco: ecocardiografía; ECG: electrocardiograma; RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico.

^aPrueba de esfuerzo, perfusión con talio, ecocardiografía con dobutamina y angiografía cuantitativa.

Fig. 3. A pesar de múltiples proyecciones angiográficas, la lesión de la primera rama marginal es de significación dudosa. Sin embargo, valorada por ecografía intravascular (B) se objetiva que el transductor (*) está abrazado por la placa de ateroma y sólo queda una pequeña luz residual a las 5 pm (cabeza de flecha), lo que constituye una lesión significativa. Obsérvese que existe un cierto grado de ateromatosis difusa con afección de los segmentos proximal (A) y distal (C) a la estenosis (cabeza de flecha).



tos sistemas ha sido posible gracias a la miniaturización de los transductores, que en la actualidad son < 1 mm de diámetro, lo que permite introducirlos fácilmente en el interior de las arterias coronarias. Los principios sobre los que se asienta la obtención de imágenes son iguales a los de cualquier otro dispositivo ultrasónico de imagen. Los ultrasonidos se generan por uno o varios pequeños transductores e interrogan la circunferencia del vaso, obteniendo una imagen tomográfica, de corte arterial. Una pequeña parte de las ondas emitidas se refleja de nuevo en la pared hacia el transductor, fundamentalmente en las interfaces de tejidos, con distinta impedancia acústica. La magnitud de los ultrasonidos reflejados depende de la diferencia en la impedancia acústica de los dos tejidos adyacentes. A mayor ecogenicidad, mayor capacidad de reflejar los ultrasonidos y, por tanto, más brillante es su representación en la imagen. La alta frecuencia a la que operan los transductores intracoronarios (30-40 MHz) les confiere una excelente resolución espacial, es decir, una gran capacidad de discriminar entre objetos muy cercanos en la imagen obtenida. La resolución espacial axial, es decir, en la dirección del haz de ultrasonidos, es del orden de 80-150 μm , y la resolución lateral, o sea, la perpendicular al haz de ultrasonidos y al catéter, de unas 200-250 μm ^{50,51}. De esta forma, es posible obtener imágenes muy detalladas de la luz y la pared arteriales o de la lesión en estudio, incluyendo un cierto grado de caracterización tisular. La evaluación tomográfica que realiza esta técnica permite efectuar un análisis mucho más detallado de la severidad de la lesión (fig. 3), así como evaluar la existencia de enfermedad difusa, una de las causas más frecuentes de infraestimación de las lesiones por angiografía.

Técnica

Existen 2 sistemas de ultrasonidos comercialmente disponibles para su uso intracoronario: mecánico y de estado sólido. En el caso del sistema mecánico, un solo transductor rota a 1.800 prm por medio de un cable externo, interrogando la circunferencia del vaso. El transductor está dentro de una vaina protectora que impide su contacto con la pared arterial. En los sistemas de estado sólido múltiples pequeños transductores, hasta 64 en los sistemas modernos, están montados de forma circunferencial sobre el catéter e interrogan cada uno a un sector de la circunferencia arterial. Los catéteres se introducen en el interior de las arterias coronarias enhebrados en una guía de angioplastia de forma análoga a la de un catéter-balón, interrogando la lesión en estudio mediante una retirada manual o automática a velocidad constante. Como en el caso de la guía de presión o la guía Doppler, hace falta anticoagular al paciente con 5.000-10.000 U de heparina y se debe utilizar nitroglicerina intracoronaria de forma sistemática para evitar el espasmo de la arteria. Las imágenes que se obtienen se almacenan en un soporte digital o en una cinta de vídeo para su posterior análisis. La superior definición de la información anatómica que proporcionan los ultrasonidos permite entender y resolver muchas de las imágenes ambiguas desde el punto de vista angiográfico.

Limitaciones

Los ultrasonidos proporcionan una información anatómica muy superior a la de la angiografía de contraste, pero no ofrecen una información funcional de la severidad de la lesión. Su principal limita-

TABLA 3. Estudios comparativos de pruebas de detección de isquemia y ecografía intracoronaria

Autor	Año	Número de pacientes	Prueba de referencia	Punto de corte ecografía	Sensibilidad	Especificidad
Nishioka et al ⁵⁵	1999	70	Perfusión con isótopos	< 4 mm ²	88	90
Takagi et al ⁵⁶	1999	51	RFF < 0,75	< 3 mm ²	83	92
Briguori et al ⁵⁷	2001	53	RFF < 0,75	Carga placa > 60%	92	89
				≤ 4 mm ²	92	56
				Carga placa > 70%	100	68
				DLM ≤ 1,8 mm	100	66

DLM: diámetro luminal mínimo; RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico.

ción, pues, en la valoración de la severidad de las lesiones es que ésta se infiere de sus características anatómicas y no se valora directamente. Existe un riesgo inherente a cualquier instrumentación de un vaso coronario. El riesgo de acontecimientos adversos es pequeño, menos del 0,3% de complicaciones mayores, y se relaciona fundamentalmente con la evaluación de lesiones severas durante procedimientos intervencionistas^{52,53}.

Validación en la valoración de lesiones intermedias (tabla 3)

Una serie de estudios ha intentado encontrar un punto de corte para calificar una lesión como significativa y potencialmente capaz de inducir isquemia. Los estudios han intentado validar los ultrasonidos comparándolos con distintos patrones de referencia invasivos y no invasivos. Abizaid et al⁵⁴ estudiaron la relación entre el área luminal mínima evaluada por ecografía y la RFC evaluada por Doppler en 73 pacientes. En su estudio, un área luminal mínima < 4 mm² tenía una concordancia del 89% con una RFC < 2. Nishioka et al⁵⁵ estudiaron los hallazgos de la ecografía intravascular con los de perfusión miocárdica evaluada por isótopos en 70 pacientes con una mayoría de lesiones intermedias. De nuevo, un área luminal mínima por ecografía ≤ 4 mm² tenía una sensibilidad del 88% y una especificidad del 90% para predecir defectos de perfusión en la prueba de imagen con isótopos. Otros parámetros ultrasónicos, como la carga de placa, es decir, la fracción del área del vaso ocupada por placa, obtenían datos de especificidad y sensibilidad algo inferiores, aun-

que en el rango del 80-90%.

También se ha investigado la relación entre los parámetros ecográficos y la RFF medida por guía de presión. Takagi et al⁵⁶ encontraron en 51 lesiones, la mitad angiográficamente intermedias, una buena correlación entre la RFF y el área luminal mínima ($r = 0,79$; $p < 0,0001$) y la carga de placa ($r = -0,77$; $p < 0,0001$). Utilizando un criterio de corte de 3 mm² de área luminal mínima, la sensibilidad de las imágenes con ultrasonidos para detectar una RFF < 0,75 fue del 83% y la especificidad, del 92%. Asimismo, al emplear como criterio de significación la presencia de una carga de placa > 60%, la sensibilidad de los ultrasonidos para detectar lesiones significativas por la RFF fue del 92% y la especificidad del 89%. Sin embargo, en una serie más reciente, Briguori et al⁵⁷ han señalado concordancias menores. En esta serie de 53 lesiones, todas moderadas, la sensibilidad del criterio de área luminal mínima ≤ 4 mm² para detectar lesiones significativas de acuerdo con el resultado de la RFF fue del 92%, pero su especificidad fue del 56%. El criterio de > 70% de carga de placa tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 68%. Estos autores proponen la utilización combinada de una carga de placa > 70% y un diámetro luminal mínimo ≤ 1,8 mm, que en su estudio alcanzaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 76%.

Se ha evaluado la utilidad de alguno de estos criterios, no ya para predecir los hallazgos de isquemia en las pruebas funcionales, sino para predecir la aparición de eventos clínicos adversos en el seguimiento. Abizaid et al⁵⁸ reseñaron que un área luminal mínima ≥ 4 mm² o un diámetro luminal mínimo ≥ 2 mm predecían una baja incidencia de muerte o infarto de mio-

TABLA 4. Comparación de distintas técnicas para la evaluación de las lesiones intermedias

Técnica	Valor normal absoluto	Valor límite de la normalidad	Utilidad en enfermedad multivaso	Independiente de la microcirculación	Independiente de condiciones hemodinámicas
RFC	No	2	Sí	No	No
rRFC	Sí (1,0)	0,65-0,8	No	Sí	No
RFF	Sí (1,0)	0,75	Sí	Sí	Sí
Ecografía intracoronaria	No	3-4 mm ² , carga placa > 70%	Sí	Sí	Sí

RFC: reserva de flujo coronario; rRFC: RFC relativa; RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico. Adaptada de Kern MJ⁶¹.

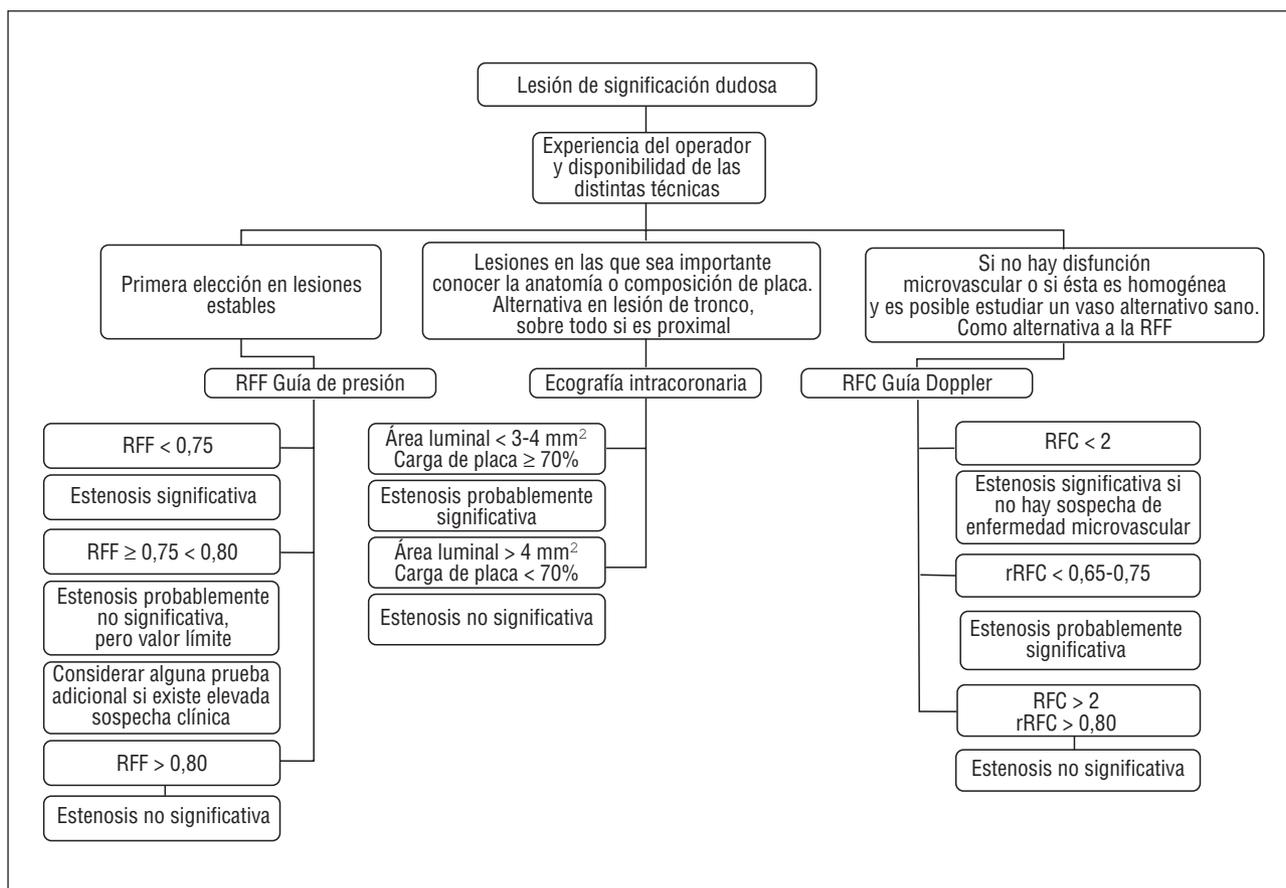


Fig. 4. Un algoritmo de utilización de las diferentes pruebas de diagnóstico intracoronario para la evaluación de lesiones intermedias. RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico; RFC: reserva de flujo coronario; rRFC: reserva de flujo coronario relativa.

cardio, del 2% en los 13 meses posteriores. Los autores sugieren que siguiendo estos criterios se puede no realizar la intervención con buenos resultados clínicos.

¿CUÁNDO UTILIZAR UNA U OTRA TÉCNICA? VENTAJAS Y DESVENTAJAS (tabla 4)

El uso de la RFC presenta varias limitaciones. Es una variable dependiente de las condiciones hemodinámicas, lo que disminuye su reproducibilidad potencial. Además, aunque se considera normal por encima de 2, este límite no es un claro punto de corte y varía de paciente a paciente. Es necesario ser meticuloso en la colocación de la guía Doppler, ya que el centrado del transductor en la arteria es esencial para la obtención de una señal adecuada. Por último, la RFC evalúa conjuntamente el componente epicárdico coronario y el componente microvascular. Por ello, los pacientes con una alteración microvascular (p. ej., hipertrofia miocárdica, diabetes) pueden tener una RFC anormal, aun sin tener lesiones epicárdicas significativas. Si esta afección es difusa se puede utilizar la rRFC para determinar la severidad de la estenosis epicárdica. Lógicamente, esto no es posible en pacientes con enfermedad de 3 vasos y, en cualquier caso, es necesario disponer e instrumentar un

vaso distinto del que queremos evaluar.

Tanto la RFC por Doppler como la RFF por guía de presión sólo son adecuadamente evaluadas si se alcanza hiperemia máxima. Si no se logra, el gradiente de presión a través de la estenosis se infraestima y la RFF se sobrestima. Al contrario, la RFC se infraestima en ausencia de máxima hiperemia. Por ello, es esencial inducir una máxima vasodilatación. Por desgracia, en la práctica clínica, la mayor parte de los estudios se realizan con administración de adenosina intracoronaria, en aras de una mayor rapidez y comodidad, en vez de con adenosina intravenosa, que es el método con el que se ha validado la técnica. Las dosis idóneas para administración intracoronaria todavía son objeto de debate y, probablemente, las utilizadas sean claramente inferiores a las necesarias para inducir una vasodilatación máxima⁴⁰. La RFF también se encuentra afectada por la presencia de enfermedad microvascular debido a la necesidad de obtener una hiperemia máxima. En el caso de daño microvascular, la RFF se sobrestimarán. Sin embargo, seguirá proporcionando información útil, ya que un valor > 0,75 implica la ausencia de isquemia de ese miocardio. La RFF tiene la enorme ventaja de poseer un límite más categórico de normalidad, 1, y de inducción de isquemia, 0,75. Se puede medir en pacientes con en-

fermedad multivaso y toma en consideración la presencia de circulación colateral. Sin embargo, su uso no está validado y es razonable que sea menos útil en las lesiones responsables de síndromes inestables, donde factores dinámicos como la trombosis o cambios en el tono arterial desempeñan un papel importante. La principal limitación de la ecocardiografía intracoronaria es la de proporcionar sólo información anatómica y, a través de ella, estimar la significación funcional de la lesión. Ésta no siempre se correlaciona bien con la anatomía y, de hecho, no existe un claro punto de corte contrastado por completo que sea universalmente utilizable. Sin embargo, una de sus ventajas es que, al proporcionar un gran detalle anatómico, de carácter tomográfico, es capaz de resolver muchas de las imágenes ambiguas de la angiografía y facilitar la comprensión de sus causas, así como de orientar el tratamiento intervencionista en caso necesario. Por último, la interpretación de las imágenes, particularmente en casos dudosos, requiere un nivel de conocimiento de la técnica que representa una barrera para algunos hemodinamistas.

La experiencia del operador con las distintas técnicas es importante a la hora de decidir cuál de ellas utilizará para evaluar una lesión intermedia. Todas deben ser realizadas con especial meticulosidad si se quiere obtener una información fiable y ninguna está exenta de complicaciones, aunque su incidencia sea muy baja. Como consideración general, por todo lo expuesto, la guía de presión es, en el momento actual, la herramienta más útil para la valoración de lesiones de significación dudosa en el seno de lesiones estables (fig. 4). De hecho, su uso ha aumentado considerablemente en los últimos años en nuestro país, aunque sigue siendo limitado⁵⁹. En el caso de lesiones en las que pueda ser especialmente útil entender su anatomía o composición para planear una intervención, la ecografía intravascular puede ser una buena alternativa si la experiencia del operador es adecuada.

Hay que reseñar, sin embargo, que el uso de métodos diagnósticos intracoronarios para la evaluación de lesiones angiográficamente dudosas sigue siendo bajo en nuestro país⁵⁹. Su empleo se encuentra limitado por el tiempo adicional que indudablemente precisa, por el coste añadido que implica, en ocasiones por la falta de experiencia del operador, y también por la facilidad actual para el tratamiento de este tipo de lesiones. Esto último favorece que con frecuencia se traten incluso en un tiempo menor del requerido para su evaluación o que se difiera la decisión para evaluar clínicamente su repercusión en el paciente, con la confianza de poder abordarlos con facilidad en caso de ser necesario. Ante la epidemia creciente de pacientes que llegan a la sala de hemodinámica sin que se les hayan realizado pruebas no invasivas de detección de isquemia, quizá ha llegado el momento de que cada laboratorio se sienta cómodo con al menos una de estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:613-20.
2. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
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. Fleming RM, Kirkeeide RL, Smalling RW, Gould KL. Patterns in visual interpretation of coronary arteriograms as detected by quantitative coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:945-51.
5. Marcus ML, Harrison DG, White CW, Hiratzka LF. Assessing the physiological significance of coronary obstruction in man. *Can J Cardiol* 1986;(Suppl A):A195A-9A.
6. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91:350-6.
7. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically «normal» coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1479-85.
8. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87:1489-97.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
10. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-53.
11. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1154-60.
12. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:449-58.
13. Segal J, Kern MJ, Scott NA, King SB 3rd, Doucette JW, Heuser RR, et al. Alterations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:276-86.
14. Gaster AL, Korsholm L, Thayssen P, Pedersen KE, Haghfelt TH. Reproducibility of intravascular ultrasound and intracoronary Doppler measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:449-58.
15. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319-30.
16. Wieneke H, Haude M, Ge J, Altmann C, Kaiser S, Baumgart D, et al. Corrected coronary flow velocity reserve: a new concept for assessing coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1713-20.
17. Brush JE Jr, Cannon RO 3rd, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988;319:1302-7.
18. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:775-83.
19. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pat-

- hophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987;76:1183-9.
20. Van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, Peters RJ, De Winter RJ, Schotborgh CE, et al. Hyperemic coronary flow after optimized intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1899-906.
 21. El-Shafei A, Chiravuri R, Stikovac MM, El-Badry MA, Donohue TJ, Bach RG, et al. Comparison of relative coronary Doppler flow velocity reserve to stress myocardial perfusion imaging in patients with coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:193-201.
 22. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-60.
 23. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichel N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:940-7.
 24. Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997;96:484-90.
 25. Verberne HJ, Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Schroeder-Tanka JM, van Royen EA. Functional assessment of coronary artery stenosis by doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with (99m)Tc MIBI SPECT. *Heart* 1999;82:509-14.
 26. Duffy SJ, Gelman JS, Peverill RE, Greentree MA, Harper RW, Meredith IT. Agreement between coronary flow velocity reserve and stress echocardiography in intermediate-severity coronary stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:29-38.
 27. Baumgart D, Haude M, Goerge G, Ge J, Vetter S, Dages N, et al. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998;98:40-6.
 28. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-22.
 29. Travin MI, Katz MS, Moulton AW, Miele NJ, Sharaf BL, Johnson LL. Accuracy of dipyridamole SPECT imaging in identifying individual coronary stenoses and multivessel disease in women versus men. *J Nucl Cardiol* 2000;7:213-20.
 30. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-67.
 31. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013-22.
 32. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-70.
 33. Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, Cox WR, Douglas JS Jr, King SB, et al. Measurement of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1986;73:1223-30.
 34. Ellis SG, Gallison L, Grines CL, Langburd AB, Bates ER, Walton JA Jr, et al. Incidence and predictors of early recurrent ischemia after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:263-8.
 35. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
 36. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
 37. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000;101:1840-7.
 38. Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000;102:2371-7.
 39. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. Useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-93.
 40. Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001;104:1917-22.
 41. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, et al. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2000;86:1013-4.
 42. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-87.
 43. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:841-7.
 44. Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:82-7.
 45. Gruberg L, Kapeliovich M, Roguin A, Grenadier E, Markiewicz W, Beyar R. Deferring angioplasty in intermediate coronary lesions based on coronary flow criteria is safe: comparison of a deferred group to an intervention group. *Int J Cardiovasc Intervent* 1999;2:35-40.
 46. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-34.
 47. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, Van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:377-80.
 48. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, Van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;106:441-6.
 49. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482-6.
 50. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
 51. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiology

- logical insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
52. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksch W, Caracciolo E, Cohn JM, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91: 623-30.
 53. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38:238-41.
 54. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Walsh CL, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:423-8.
 55. Nishioka T, Amanullah AM, Luo H, Berglund H, Kim CJ, Nagai T, et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1870-8.
 56. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999;100:250-5.
 57. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001;87:136-41.
 58. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999;100:256-61.
 59. Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Augé JM. Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología del año 2000. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1426-38.
 60. Bartunek J, Van Schuerbeeck E, de Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997;79:478-81.
 61. Kern MJ. Coronary physiology revisited practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101: 1344-51.