

Artículo de revisión

Pasado, presente y futuro de la fisiología coronaria

Takayuki Warisawa^{a,b}, Christopher M. Cook^a, Yoshihiro J. Akashi^b y Justin E. Davies^{a,*}^a International Centre for Circulatory Health, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido^b Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japón

Historia del artículo:

On-line el 28 de mayo de 2018

Palabras clave:

Fisiología coronaria

Reserva fraccional de flujo

Cociente diastólico instantáneo sin ondas

RESUMEN

Es bien sabido que ocasionalmente una lesión coronaria angiográficamente aparentemente significativa podría no causar isquemia y viceversa. Por eso las decisiones terapéuticas basadas en un conocimiento de la fisiología coronaria son cada vez más importantes. El uso de la reserva fraccional de flujo (RFF), una herramienta útil para determinar en el laboratorio de hemodinámica las lesiones que se pueden beneficiar de revascularización, ha conseguido una indicación de clase IA en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Recientemente, el índice diastólico instantáneo sin ondas, de más facilidad de uso que la RFF, se considera equivalente a ella. En esta revisión se repasan y se profundiza en los conceptos de RFF e índice diastólico instantáneo sin ondas y se revisan las evidencias que justifican su uso, así como sus perspectivas futuras.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Past, Present and Future of Coronary Physiology

ABSTRACT

It is well known that the apparent significant coronary stenosis on angiography sometimes does not cause significant ischemia, and vice versa. For this reason, decision-making based on coronary physiology is becoming more and more important. Fractional flow reserve (FFR), which has emerged as a useful tool to determine which lesions need revascularization in the catheterization laboratory, now has a class IA indication in the European Society of Cardiology guidelines. More recently, the instantaneous wave-free ratio, which is considered easier to use than FFR, has been graded as equivalent to FFR. This review discusses the concepts of FFR and instantaneous wave-free ratio, current evidence supporting their use, and future directions in coronary physiology.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Coronary physiology

Fractional flow reserve

Instantaneous wave-free ratio

Abreviaturas

CABG: cirugía de revascularización aortoconaria

EC: enfermedad coronaria

ICP: intervención coronaria percutánea

iFR: cociente diastólico instantáneo sin ondas

RFF: reserva fraccional de flujo

SCA: síndrome coronario agudo

TMO: tratamiento médico óptimo

INTRODUCCIÓN

La fisiología coronaria tiene un papel establecido en el campo de la intervención coronaria. La reserva fraccional de flujo (RFF) ha permitido tratar a los pacientes con enfermedad coronaria (EC) de un modo más exacto y seguro que con la estimación visual angiográfica. Actualmente la RFF se utiliza mucho en todo el mundo (figura 1). Dada la evidencia acumulada durante los últimos 20 años, que incluye 3 grandes ensayos aleatorizados (DEFER, FAME y FAME 2¹⁻³), el uso de la RFF para la EC estable se recomienda en las guías de ESC/EACTS (*European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) y ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS (*American College of Cardiology/American Association for Thoracic Surgery/American Heart Association/American Society of Echocardiography/American Society of Nuclear Cardiology/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions/Society of Cardiovascular Computed Tomography/Society of Thoracic Surgeons*)⁴⁻⁶. Recientemente se ha introducido el cociente diastólico instantáneo sin ondas (iFR), que no requiere hiperemia⁷, como alternativa a la RFF. Cinco

* Autor para correspondencia: Imperial College London, Hammersmith Hospital, B Block South, 2nd floor, NHLI – Cardiovascular Science, Du Cane Rd, London W12 0NN, Reino Unido

Correo electrónico: justin.davies@imperial.ac.uk (J.E. Davies).

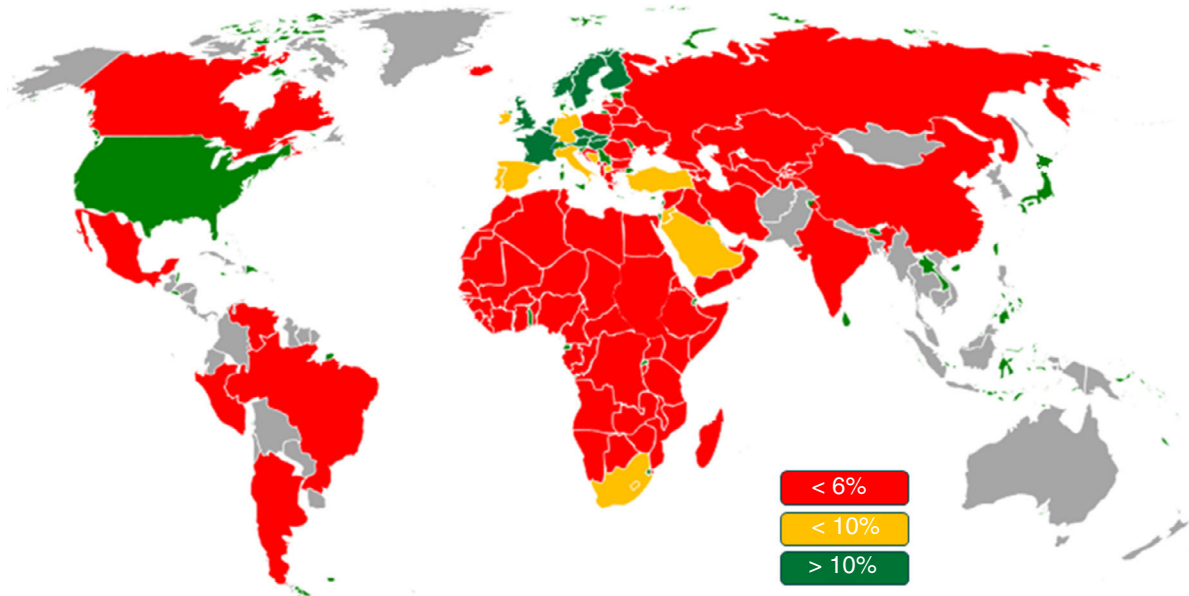


Figura 1. Uso de la reserva fraccional de flujo en diferentes partes del mundo en 2016. La reserva fraccional de flujo se utiliza actualmente en todo el mundo en la toma de decisiones; sin embargo, su frecuencia de uso en el laboratorio de cateterismo no es alta, a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas. Reproducido con permiso de Philips Volcano, informe de investigación de mercado del *Decision Resources Group*.

años después de su presentación inicial, 2 grandes ensayos aleatorizados, el DEFINE-FLAIR y el iFR-SWEDEHEART, han mostrado simultáneamente la no inferioridad del iFR en comparación con la RFF^{8,9}. Hoy el iFR se considera equivalente como modalidad diagnóstica para la cardiopatía isquémica en las versiones más recientes de las guías⁶. En este artículo de revisión se resume la evidencia existente sobre la fisiología coronaria, en especial respecto a estas 2 modalidades, y se comentan también las perspectivas futuras en este campo.

SITUACIÓN HISTÓRICA

Era previa a la RFF

Hace 40 años, Andreas Grüntzig llevó a cabo la primera intervención coronaria percutánea (ICP) del mundo¹⁰. Es más, también entonces se realizó el primer registro de la presión coronaria a través de la estenosis antes y después de la ICP (figura 2). Grüntzig midió el gradiente de presión transtenótico con un catéter guía lleno

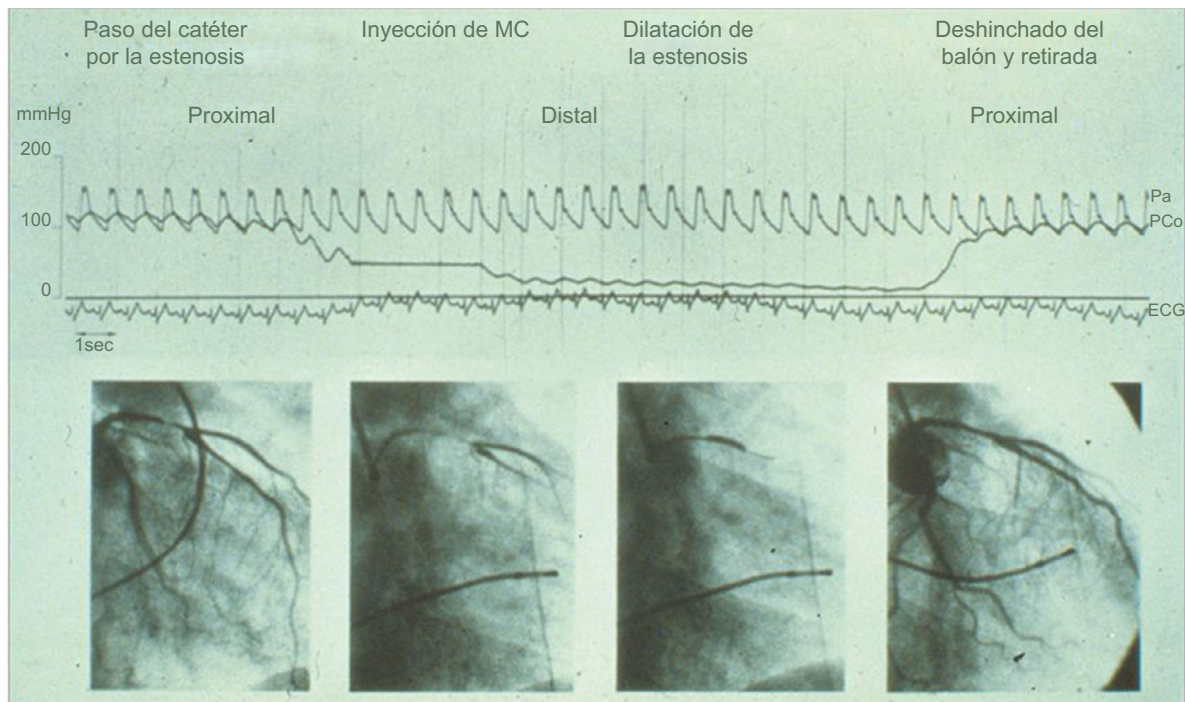


Figura 2. Primer caso de intervención coronaria percutánea. En 1979, se registró la presión coronaria a través de la estenosis antes y después de la angioplastia con balón en el primer caso de intervención coronaria. MC: medio de contraste; Pa: presión aórtica; PCo: presión coronaria. Reproducido con permiso de Grüntzig et al.¹⁰.

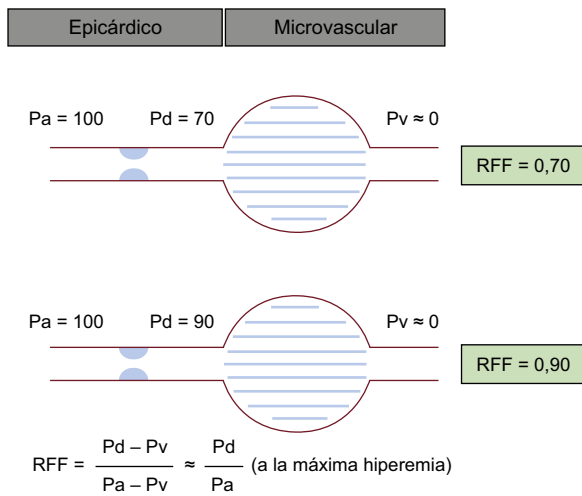


Figura 3. Esquema del concepto de RFF. Durante la hiperemia máxima, cabe presumir una relación directa entre la presión y el flujo coronarios, ya que se puede soslayar el efecto de la microcirculación. Pese a que en la estimación visual se da el mismo grado de estenosis, los casos ilustrados muestran unos valores de RFF totalmente diferentes. Pa: presión aórtica; Pd: presión distal; Pv: presión venosa central; RFF: reserva fraccional de flujo.

de líquido. A pesar de la introducción temprana en el campo de la ICP, el uso práctico de la fisiología coronaria en el laboratorio de cateterismo no se inició hasta finales de la década de los noventa, debido a cuestiones tecnológicas y teóricas. Dado que no se disponía de las guías de presión bien desarrolladas que se utilizan hoy, la presión coronaria se determinó durante años con el propio catéter, que no resultaba muy fiable debido al deterioro del flujo anterógrado inducido por el uso del catéter¹¹. La relación entre la presión coronaria y el flujo coronario fue objeto de una activa investigación tras la introducción del concepto de hiperemia¹². Finalmente, los avances tecnológicos y teóricos permitieron el desarrollo del concepto de RFF.

Concepto de RFF y evidencia

Pijls et al. describieron la RFF por primera vez en 1993¹³. El concepto de RFF se basa en la idea de que la hiperemia máxima

podría alcanzar una correlación lineal entre el flujo coronario y la presión coronaria, ya que la resistencia coronaria es estable y mínima durante la dilatación arterial máxima. La RFF se define como el cociente entre la presión distal (Pd) media y la presión aórtica (Pa) media durante la hiperemia máxima inducida por fármacos vasodilatadores. Por ejemplo, una RFF de 0,70 indica que el flujo coronario se reduce en un 30% respecto al normal, y una RFF de 0,90, que el flujo coronario solo se reduce en un 10% respecto al normal, debido a la existencia de estenosis (figura 3). Teniendo en cuenta la gravedad de la estenosis, el territorio y la viabilidad del miocardio y la perfusión colateral, la RFF permite determinar la trascendencia funcional de la EC. En un estudio relativamente pequeño, se propuso que el valor umbral para la detección de una isquemia significativa era 0,75, y se demostró un alto rendimiento diagnóstico de la RFF, con una sensibilidad del 88%, una especificidad del 100% y una exactitud del 93% en comparación con la ecocardiografía de estrés con dobutamina, la gammagrafía de perfusión miocárdica de estrés y el electrocardiograma de esfuerzo¹⁴. Posteriormente se realizaron numerosos estudios para comparar la RFF con las pruebas funcionales no invasivas, y se observó una correlación general aceptable¹⁵⁻²⁸ (tabla 1). Actualmente se considera que el mejor valor de corte para diferir la ICP en la práctica clínica es 0,80 tras la validación en múltiples ensayos aleatorizados prospectivos realizados con ese umbral^{2,3}.

Se resumen los 3 grandes ensayos aleatorizados que desempeñaron un papel muy importante en el establecimiento de la RFF:

Estudio DEFER

El estudio aleatorizado DEFER inicial se llevó a cabo para evaluar la seguridad de diferir la ICP guiándose por la RFF¹. En ese estudio se incluyeron pacientes con angina estable y una estenosis intermedia, pero con RFF > 0,75, y se les asignó aleatoriamente diferir (grupo de aplazamiento) o realizar (grupo de realización) la intervención. Después de esta publicación inicial, hoy se dispone de seguimientos a largo plazo y a más largo plazo de la cohorte del estudio DEFER a 5 años²⁹ y a 15 años³⁰. En la supervivencia sin eventos no hubo diferencias entre el grupo de aplazamiento y el grupo de realización. Los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes con una RFF > 0,75 se encontraban en una situación estable y segura y que, en estos casos, el implante de un *stent* no reduce el riesgo de eventos cardiacos en la EC sin una isquemia significativa.

Tabla 1

Estudios de la reserva fraccional de flujo comparada con pruebas funcionales no invasivas

Publicación	Comparación con pruebas no invasivas	Pacientes (n)	Mejor valor de corte	Exactitud (%)
Pijls et al. ¹⁵ , 1995	X-EKG	60	0,74	97
De Bruyne et al. ¹⁶ , 1995	MPS, X-EKG	60	0,66	87
Pijls et al. ¹⁴ , 1996	DSE, MPS, X-EKG	45	0,75	93
Bartunek et al. ¹⁷ , 1997	DSE	75	0,75	81
Caymaz et al. ¹⁸ , 2000	MPS	30	0,75	95
Abe et al. ¹⁹ , 2000	MPS	46	0,75	91
Chamuleau et al. ²⁰ , 2001	MPS	127	0,74	77
Yanagisawa et al. ²¹ , 2002	MPS	165	0,75	76
Seo et al. ²² , 2002	MPS	25	0,75	60
Morishima et al. ²³ , 2004	MPS	20	0,75	85
Kobori et al. ²⁴ , 2005	MPS	147	0,75	70
Hacker et al. ²⁵ , 2005	MPS	50	0,75	86
Krüger et al. ²⁶ , 2005	MPS	42	0,75	88
Samady et al. ²⁷ , 2006	DSE, MPS	48	0,78	92
Van de Hoef et al. ²⁸ , 2012	MPS	232	0,76	74

DSE: ecocardiografía de estrés con dobutamina; MPS: gammagrafía de perfusión miocárdica; X-EKG: electrocardiograma de esfuerzo.

Estudio FAME

El segundo ensayo controlado y aleatorizado fue mayor que el DEFER. El estudio FAME se realizó para evaluar la efectividad de la ICP guiada por la RFF en comparación con la ICP con bajo guía angiográfica en pacientes con EC multivaso². En dicho ensayo, se aleatorizó a un total de 1.005 pacientes con estenosis $\geq 50\%$ del diámetro del vaso en al menos 2 de las 3 arterias coronarias epicárdicas principales a ICP con *stents* farmacoactivos (SFA) guiada por las determinaciones de la RFF o solo con guía angiográfica. El valor de corte utilizado para la toma de decisiones fue 0,80. Los autores llegaron a la conclusión de que la ICP guiada por la RFF redujo significativamente la tasa de eventos del objetivo combinado formado de muerte, infarto de miocardio no mortal y nueva revascularización a 1 año (el 13,2 frente al 18,3%; riesgo relativo = 0,72; intervalo de confianza del 95%, 0,54-0,96; $p = 0,02$). Después de este estudio, el valor de corte de RFF = 0,80 se ha utilizado a menudo para decidir entre realizar o diferir una ICP en la práctica clínica, aun cuando la RFF = 0,75 es el valor de corte definitivo para determinar si hay isquemia significativa o no, lo que ha generado luego el problema de la «zona gris de la RFF».

Estudio FAME 2

El tercer ensayo fue el estudio FAME 2, realizado para examinar si la ICP guiada por la RFF junto con un tratamiento médico óptimo (TMO) era superior al TMO solo o no³. Se planificó un seguimiento clínico a los 2 años para un total de 1.220 pacientes. Sin embargo, en el grupo de TMO, el evento adverso revascularización urgente se produjo con una frecuencia superior a la esperada, y el estudio se interrumpió prematuramente (seguimiento medio, 7 meses). Los autores llegaron a la conclusión de que la ICP guiada por la RFF junto con el TMO, en comparación con el TMO solo, redujo la necesidad de revascularización urgente a los pacientes con una EC estable e isquemia demostrada. Dado que el estudio se interrumpió antes de lo previsto, los investigadores no pudieron extraer ninguna conclusión respecto al objetivo clínico «duro» de los eventos muerte o infarto de miocardio.

SITUACIÓN ACTUAL

Con más de 20 años de investigaciones y experiencia clínica, la fisiología coronaria tiene ya un lugar establecido en el campo de las intervenciones percutáneas. Los resultados clínicos durante el seguimiento de 15 años del estudio DEFER y el de 5 años del estudio FAME han reforzado la idea de que la toma de decisiones

basada en la RFF es segura y lógica^{29,30}. Durante este periodo, los conocimientos y la evidencia relativa a la RFF se han enfrentado a más problemas específicos en diversas situaciones clínicas. Algunos de ellos se comentan en la primera parte de este apartado.

Utilidad de la RFF en la práctica clínica real

Enfermedad multivaso

Tras el inicio de la era de los SFA y la introducción de los SFA de nueva generación, hoy la ICP se realiza a menudo para la enfermedad multivaso. Sin embargo, los resultados clínicos a largo plazo de la ICP en la enfermedad de 3 vasos son menos satisfactorios de lo esperado pese a usarse los SFA más recientes cuando se utiliza la angiografía como guía para la revascularización^{31,32}. Por otro lado, en el estudio FAME, la ICP guiada por la RFF para la enfermedad multivaso alcanzó mejores resultados clínicos y, además, mostró que el número de *stents* utilizados por paciente era significativamente menor en el grupo en tratamiento guiado por la RFF ($1,9 \pm 1,3$ frente a $2,7 \pm 1,2$; $p < 0,001$)².

Aunque la gammagrafía de perfusión miocárdica se considera el patrón de referencia para la detección de la isquemia, varios estudios indicaron que había una discrepancia en los resultados en comparación con los de la RFF en la enfermedad multivaso^{33,34}. Esta discrepancia podría explicarse por el fenómeno de la isquemia equilibrada, en el que la prueba de estrés con gammagrafía muestra un resultado aparentemente normal como consecuencia de la reducción de la perfusión miocárdica en todos los territorios coronarios de los pacientes con una enfermedad multivaso. En consecuencia, se considera lógico evaluar la enfermedad multivaso con la RFF para la toma de decisiones respecto a la revascularización.

Es bien sabido que la evaluación fisiológica con la RFF reduce el número de vasos con enfermedad funcional y podría modificar también el tratamiento del paciente^{35,36} (figura 4). Recientemente, un registro multicéntrico de Japón ha indicado que se observó una reclasificación de la estrategia de tratamiento en alrededor del 40% de los pacientes con EC mediante la determinación de la RFF^{37,38} (figura 5).

Relación entre la RFF y las modalidades de diagnóstico por imagen intracoronaria

Se ha evaluado también la relación entre la RFF y las modalidades de diagnóstico por imagen intracoronaria³⁹⁻⁴⁷. Al comienzo de esta investigación, la ecografía intravascular (IVUS) mostró una buena correlación con la RFF³⁹. Sin embargo, estudios recientes indican que la exactitud en la predicción de una RFF

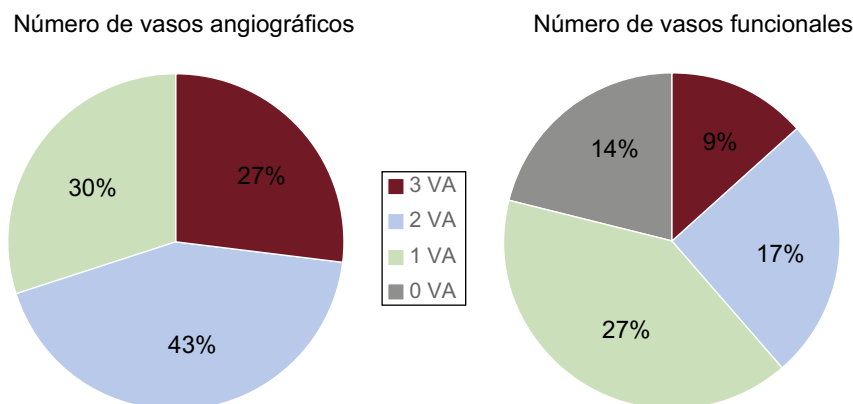


Figura 4. Número de vasos evaluados mediante angiografía y mediante reserva fraccional de flujo. El número de vasos afectados funcionalmente puede cambiar de manera notable respecto a la evaluación angiográfica inicial. VA: vaso afectado. Reproducido con permiso de Sant'Anna et al.³⁵.

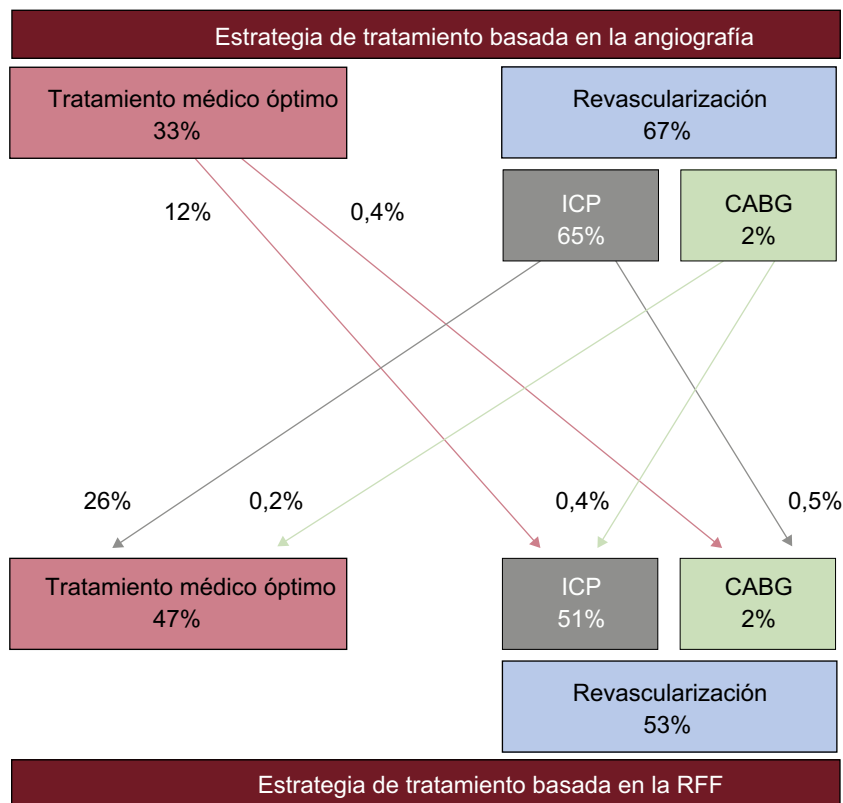


Figura 5. Resultados del registro CVIT-DEFER. La estrategia de tratamiento puede cambiar drásticamente con la evaluación funcional. CABG: cirugía de revascularización aortoconaria; ICP: intervención coronaria percutánea; RFF: reserva fraccional de flujo. Reproducido con permiso de Nakamura et al.^{37,38}.

significativa mediante el área luminal mínima (ALM) en la IVUS fue de aproximadamente un 60–70%, lo cual no se considera satisfactorio en la práctica clínica (tabla 2). Esta discrepancia podría explicarse por el hecho de que las evaluaciones con el ALM sola no tienen en cuenta el diámetro del vaso diana, la longitud de las lesiones y el flujo colateral^{44,45}. La tomografía de coherencia óptica ha surgido como nueva modalidad invasiva de diagnóstico por la imagen que aporta una resolución mejor que la de la IVUS y una evaluación más precisa de la luz del vaso y el borde del *stent*⁴⁸. Sin embargo, su correlación con una RFF significativa también ha sido escasa y los valores de corte del ALM que predecían mejor una RFF significativa tendieron a ser menores que los de la IVUS^{46,47} (tabla 2). Así pues, la IVUS y la tomografía de coherencia óptica no podían ser una alternativa a la RFF y actualmente debe optarse por el uso complementario de técnicas de imagen intracoronaria y evaluación funcional.

Rama lateral enjaulada

La ICP de una lesión en bifurcación sigue planteando un verdadero reto, pero la RFF ha aportado un conocimiento útil en estos casos. Koo et al.^{49,50} utilizaron la RFF para evaluar la rama lateral enjaulada tras el implante de un *stent* a través de las lesiones en bifurcación. Aunque se observó estenosis angiográfica en muchos de los casos, menos de una tercera parte de estas lesiones del *ostium* con estenosis > 75% del diámetro presentaron una RFF < 0,75. Los autores señalaron que no era necesaria una intervención adicional para la rama lateral enjaulada si el flujo sanguíneo coronario estaba conservado. Hoy este conocimiento se ha ampliado a las lesiones en bifurcación de la principal izquierda, que son una de las cuestiones más difíciles en la ICP y respalda la viabilidad del implante de *stents* a través de la principal izquierda⁵¹.

Tabla 2

Correlación en los estudios de la reserva fraccional de flujo y las modalidades de diagnóstico por imagen

Publicación	Número de lesiones	Valor de corte de la RFF	Modalidad	AML (mm ²)	Exactitud (%)
Takagi et al. ³⁹ , 1999	51	0,75	IVUS	3,0	84
Briguori et al. ⁴⁰ , 2001	53	0,75	IVUS	4,0	64
Kang et al. ⁴¹ , 2011	236	0,80	IVUS	3,4	68
Koo et al. ⁴² , 2011	267	0,80	IVUS	2,75	67
Ben-Dor et al. ⁴³ , 2012	205	0,80	IVUS	3,09	70
Kang et al. ⁴⁴ , 2012	784	0,80	IVUS	2,4	69
Waksman et al. ⁴⁵ , 2013	367	0,80	IVUS	3,07	64
Gonzalo et al. ⁴⁶ , 2012	61	0,80	OCT	2,36	66
Shiono et al. ⁴⁷ , 2012	62	0,75	OCT	1,91	85

AML: área luminal mínima; IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; RFF: reserva de flujo fraccional.

Tabla 3
Propiedades de varios agentes hiperémicos

Agentes hiperémicos	Tipo de inyección	Dosis	Tiempo transcurrido hasta alcanzar la hiperemia máxima	Duración	Ventajas	Efectos adversos y otros inconvenientes
Adenosina/ATP	i.v.	140-150 µg/kg/min	2-3 min	1-2 min	Seguro	Molestias en el pecho y rubefacción facial (30-70%), caída de la presión arterial, BAV (muy raro), contraindicación en el asma
Adenosina/ATP	i.c.	ACI: ≥ 80 µg ACD: ≥ 4 µg	5-10 s	5 s	Respuesta rápida	BAV (raro) No permite la retirada debido a la corta duración*
Papaverina	i.c.	ACI: 12-20 mg ACD: 8-12 mg	15 s	30-60 s	Respuesta rápida	Prolongación del intervalo QT, <i>torsade des pointes</i> (0,5%)
Nicorandil	i.c.	2 mg	15 s	20-30 s	Respuesta segura y rápida	FV (excepcionalmente rara) Coste elevado*

ACD: arteria coronaria derecha; ACI: arteria coronaria izquierda; ATP: adenosina 5'-trifosfato; BAV: bloqueo auriculoventricular; FV: fibrilación ventricular; i.c.: inyección intracoronaria; i.v.: inyección intravenosa.

* Otros inconvenientes.

Agentes hiperémicos

Se dispone de varios agentes hiperémicos. La inyección intravenosa (i.v.) de adenosina, en especial a través de una vía venosa central, es el patrón de referencia, y el fármaco actúa en un plazo de 1-2 min, crea un grado estable de hiperemia máxima y es relativamente seguro como forma de estrés farmacológico^{52,53}. Durante la inyección de adenosina, los pacientes perciben a menudo una molestia en el tórax o en la garganta. La inyección intracoronaria (i.c.) de adenosina puede aplicarse con seguridad y se dispone también de otros agentes hiperémicos, como el adenosina 5'-trifosfato (i.v. o i.c.), la papaverina (i.c.) y el nicorandil (i.c.)⁵⁴⁻⁵⁶. La diferencia entre los diversos agentes hiperémicos se resume en la [tabla 3](#).

Efectos en la economía médica

También es sabido que la introducción de la RFF en la práctica clínica tiene sentido económico, ya que el estudio FAME demostró que la ICP guiada por la RFF permitía un ahorro de 675 dólares por paciente en tiempo de intervención y un ahorro > 2.000 dólares por paciente y año, al tiempo que alcanzaban unos resultados clínicos preferibles⁵⁷. Muy recientemente, se ha demostrado la favorable relación coste-efectividad de la ICP guiada por la RFF en el seguimiento de 3 años del ensayo FAME 2, en el que se puso de manifiesto que la ICP en pacientes con una EC estable y una RFF reducida era ventajosa en comparación con el TMO solo, ya que proporcionaba una mejora de los resultados clínicos y de la calidad de vida, sin que hubiera un aumento de los costes⁵⁸.

Limitaciones de la RFF

Aunque, como se ha indicado, el uso de la RFF en la práctica clínica tiene muchas ventajas, implica también algunos problemas.

Baja tasa de aplicación

A pesar de las recomendaciones claras de las guías clínicas, la RFF no se utiliza con la frecuencia esperada ([figura 1](#)). Entre las posibles razones de la baja tasa de aplicación, estarían el tiempo necesario para realizar las mediciones de la RFF, el carácter invasivo adicional de la guía en la angiografía coronaria, los efectos adversos de los agentes hiperémicos, los costes asociados con la

adenosina, la molestia sufrida por el paciente, las contraindicaciones y la falta de reembolso⁵⁹.

Diferencia en la respuesta a los fármacos

Aunque la adenosina (i.v.) es el patrón de referencia para obtener la hiperemia, en estudios previos se han observado diversos tipos de respuesta a la adenosina (i.v.), lo cual puede dificultar la determinación de la RFF real, aparte del valor mínimo de Pd/Pa^{60,61}, y se sabe también que algunos pacientes no responden bien a la adenosina.

Lesiones en tándem

Las lesiones en tándem se definen por la presencia de 2 lesiones, cada una con estenosis > 50%, en la misma arteria coronaria y separadas por un segmento angiográficamente normal. En las lesiones en tándem, la RFF resulta con frecuencia engañosa para el cardiólogo intervencionista, ya que cada estenosis influye en el flujo sanguíneo hiperémico y, por consiguiente, no puede conocerse el gradiente de presión exacto de cada estenosis antes de tratarla⁶². Aunque se han propuesto ecuaciones para predecir la RFF de cada lesión por separado⁶³, su uso no resulta práctico porque la determinación de la presión enclavada requiere el hinchado de un balón en el vaso distal ([figura 6](#)). La intervención

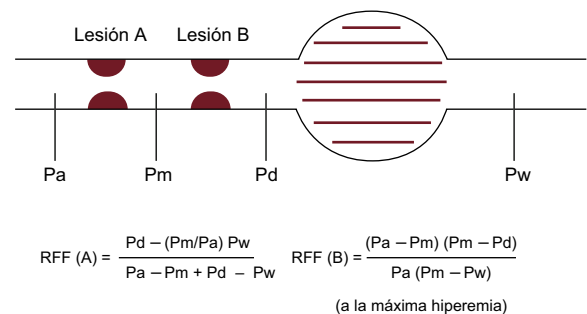


Figura 6. Esquema del concepto de RFF en las lesiones en tándem. Existen ecuaciones para la predicción de la RFF de cada lesión por separado, pero son complicadas. Pa: presión aórtica; Pd: presión distal; Pm: presión coronaria entre 2 lesiones; Pw: presión coronaria enclavada; RFF: reserva fraccional de flujo.

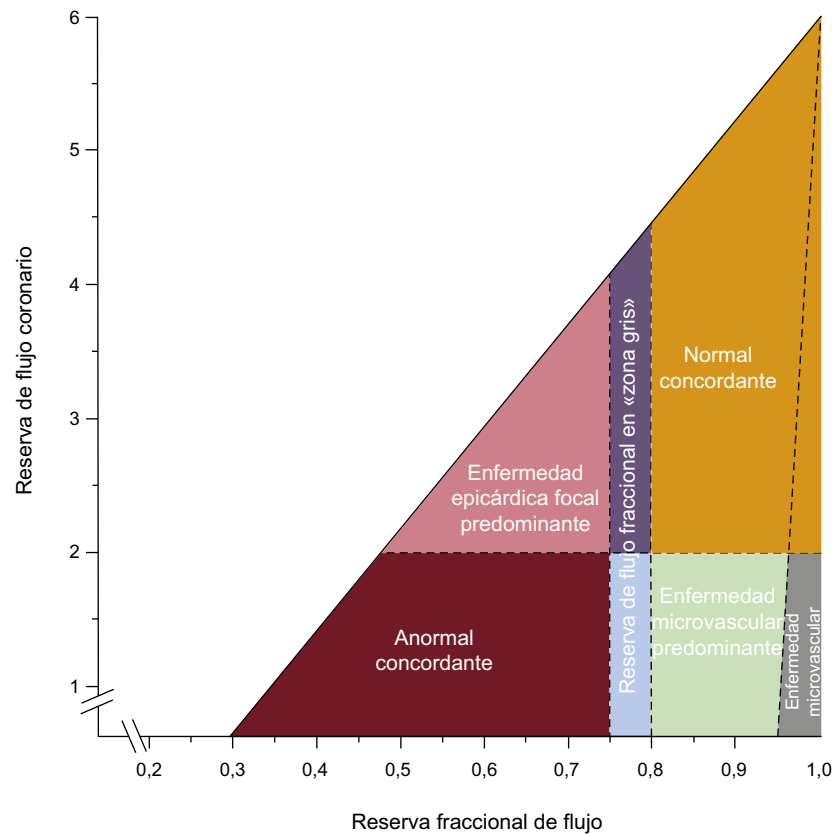


Figura 7. Diagrama conceptual de la relación entre la reserva fraccional de flujo y la reserva de flujo coronario. Hay una discrepancia entre ellas. Reproducido con permiso de Van de Hoef et al.⁶⁷.

práctica debe basarse en una estrategia en etapas: después de haber implantado un *stent* en la estenosis de mayor gradiente, debe repetirse el registro de retirada para determinar si debe desplegarse un segundo *stent* y dónde hacerlo⁶⁴, y esto resulta laborioso y pesado a la mayoría de los cardiólogos intervencionistas.

Discrepancia entre la RFC y la RFF

Aunque se sabe que la exactitud diagnóstica de la RFF y de la reserva de flujo coronario (RFC) para la EC es equivalente, los resultados de la RFF y de la RFC no concuerdan en un 30–40% de los casos de EC⁶⁵; se ha propuesto que este fenómeno tiene su origen en la diferente distribución de la afección epicárdica y microvascular⁶⁶ (figura 7). Se demostraron las consecuencias adversas de la discrepancia entre la RFF y la RFC en comparación con los casos en que la RFF y la RFC eran normales, y se observó que ello era atribuible principalmente a los casos con RFF normal y RFC anormal, mientras que la discrepancia con RFF anormal y RFC normal se asociaban predominantemente con un resultado clínico equivalente en comparación con los casos de RFF y RFC concordantes⁶⁷.

Zona gris de la RFF

No se sabe cuál es la mejor forma de abordar el tratamiento de las lesiones con una RFF en la zona gris, definida como la RFF entre 0,75 y 0,80, ya que en estudios anteriores se han obtenido resultados contradictorios en estos pacientes^{68,69}. Sería lógico tomar las decisiones basándose en un criterio clínico multilateral para cada paciente concreto con la RFF situada en la zona gris, utilizando otras modalidades de imagen de perfusión, teniendo en

cuenta las características anatómicas, los antecedentes del paciente y la relación riesgo-beneficio de la ICP.

La era del iFR está a la vuelta de la esquina

Más recientemente, ha surgido un gran interés por los gradientes en reposo, dadas las muchas limitaciones de la RFF que se han comentado. Es de destacar que el iFR se introdujo como alternativa a la RFF en 2012⁷ y ha mostrado un rendimiento diagnóstico equivalente al de la RFF en varios estudios realizados con técnicas invasivas y no invasivas en un corto tiempo^{70–74}. Además, la ICP guiada por el iFR fue no inferior a la ICP guiada por la RFF por lo que respecta a los eventos adversos cardiovasculares en un seguimiento de 1 año en 2 grandes ensayos multicéntricos aleatorizados distintos^{8,9}, que condujeron a la inclusión del iFR en las guías clínicas como un método equivalente al de la RFF en Estados Unidos⁶.

Concepto

El iFR se mide en la parte media o tardía del periodo diastólico, de resistencia coronaria baja y constante, denominada periodo sin ondas, y la presión media durante ese periodo se obtiene en una posición distal a la lesión y se indexa respecto a la Pa simultánea⁷. En este periodo, la presión y la velocidad del flujo tienen una relación lineal entre ellas, lo cual permite utilizar el índice basado solo en la presión para evaluar la gravedad de la lesión coronaria. Además, el aislamiento de la determinación de la presión en el periodo sin ondas elimina la interacción entre el miocardio y la microcirculación coronaria en la sístole y al comienzo de la diástole, durante las cuales la compresión de la microcirculación aumenta la resistencia intracoronaria^{75,76} (figura 8).

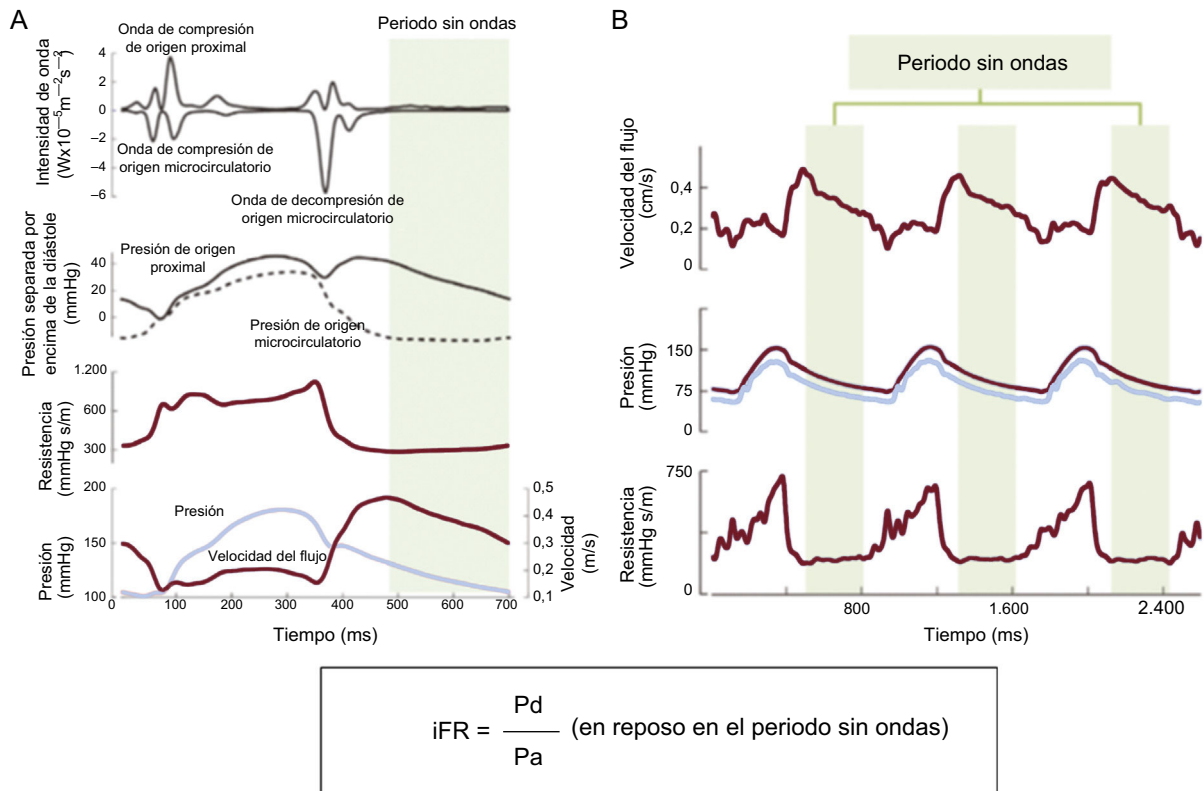


Figura 8. Esquema del concepto del periodo sin ondas y el iFR. A: el sombreado verde resalta el periodo sin ondas de la diástole, ya que las múltiples ondas diferentes que se propagan a partir de los extremos proximal y distal del vaso están inactivas. B: los registros de la velocidad del flujo (línea superior), la presión proximal (azul claro) y la presión distal (púrpura) y la resistencia instantánea (línea inferior) muestran la estabilidad del periodo sin ondas de un latido a otro. iFR: cociente diastólico instantáneo sin ondas; Pa: presión aórtica; Pd: presión distal. Reproducido con permiso de Nijjer et al.⁷⁶. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Tabla 4
Comparación del cociente diastólico instantáneo sin ondas y la reserva fraccional de flujo en la evaluación de la isquemia

Publicación	Modalidad	N	Exactitud diagnóstica del AUC para la RFF (%)	Exactitud diagnóstica del AUC para el iFR (%)	p
Sen et al. ⁷⁰ , 2013	REH	51	92	92	NS
Sen et al. ⁷¹ , 2013	REH	120	82	89	< 0,01
Petraco et al. ⁷² , 2014	RFC	216	67	74	< 0,01
Van de Hoef et al. ⁷³ , 2015	MPS	85	63	62	NS
Hwang et al. ⁷⁴ , 2017	PET	115	70	74	NS

AUC: área bajo la curva; iFR: cociente diastólico instantáneo sin ondas; MPS: gammagrafía de perfusión miocárdica; NS: no significativo; PET: tomografía por emisión de positrones; REH: resistencia de la estenosis en hiperemia; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo.

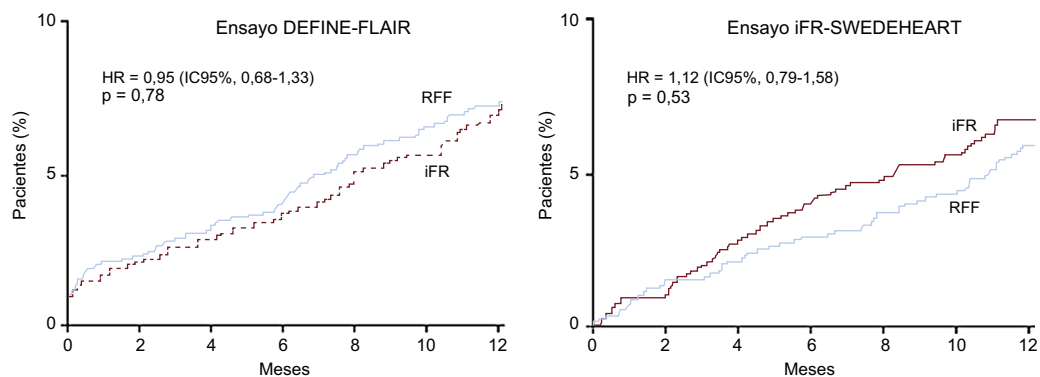


Figura 9. Resultados de los estudios DEFINE-FLAIR e iFR-SWEDEHEART. Las curvas de Kaplan-Meier de ambos ensayos muestran la no inferioridad del iFR respecto a la RFF en los acontecimientos adversos cardiacos mayores a los 12 meses. IC95%: intervalo de confianza del 95%; iFR: cociente diastólico instantáneo sin ondas; RFF: reserva fraccional de flujo. Reproducido con permiso de Davies et al.⁸ y Götberg et al.⁹.

Validación

Tras la introducción del iFR, varios estudios llegaron a la conclusión de que se observaba concordancia con la RFF en aproximadamente un 80% de los casos, y también mostraron que la detección del periodo sin ondas era necesaria para realizar la medición⁷⁷⁻⁷⁹. Tras estas comparaciones del iFR con la RFF, se realizaron una serie de estudios adicionales de comparación del iFR, la RFF y otros parámetros de referencia de la isquemia (tabla 4). En estos estudios se observó no solo un rendimiento diagnóstico equivalente del iFR⁷⁰⁻⁷⁴, sino también la posibilidad de una correlación mayor entre el iFR y la función microvascular en comparación con la observada con la RFF^{71,72}.

Evidencia clínica establecida

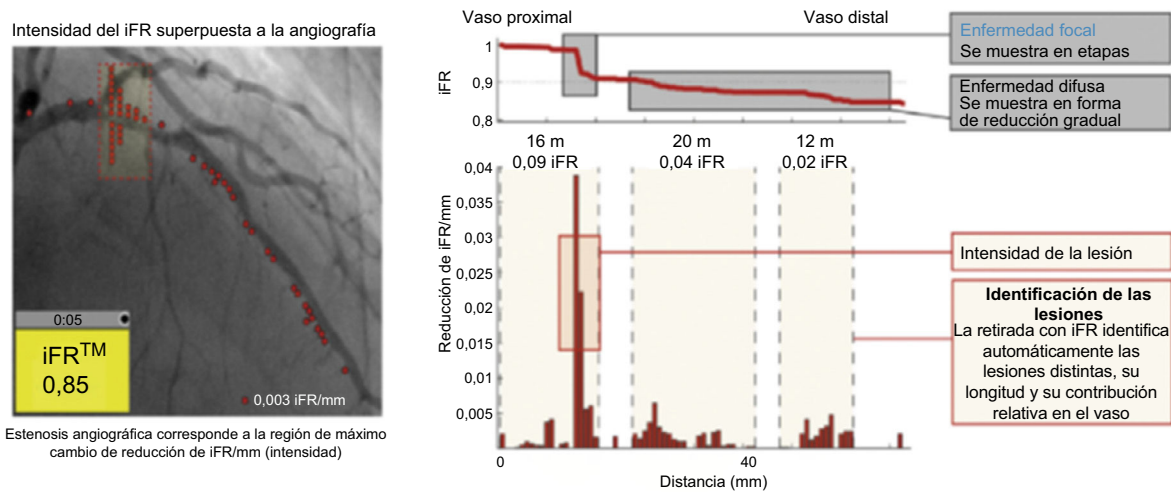
Muy recientemente se ha descrito la efectividad del iFR como guía para la ICP en comparación con la RFF en el estudio DEFINE-FLAIR y el estudio iFR-SWEDEHEART, que hasta la fecha son los mayores ensayos clínicos aleatorizados realizados en el campo de la fisiología coronaria^{8,9}. Se aleatorizó en relación 1:1 a más de 4.500 pacientes de 2 estudios diferentes a ICP guiada por el iFR o ICP guiada por la RFF, tomando como valores de corte para la revascularización un iFR ≤ 0,89 y una RFF ≤ 0,80. El objetivo

principal, que fue la combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal y revascularización no programada en 1 año, se produjo en los estudios DEFINE-FLAIR e iFR-SWEDEHEART en el 6,8 y el 6,7% de los pacientes de los grupos de iFR y el 7,0 y el 6,1% de los de los grupos de RFF. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la ICP guiada por iFR era no inferior a la ICP guiada por la RFF por lo que respecta al riesgo de eventos cardiovasculares a 1 año (figura 9). Además, en los grupos de iFR, el número de estenosis funcionalmente significativas y las tasas de revascularización fueron inferiores, la duración de la intervención fue menor y hubo un porcentaje más bajo de pacientes que sufrieron síntomas adversos asociados con la intervención.

Resumen de la fisiología coronaria actual

En la práctica clínica actual, se prefiere la RFF debido a la evidencia que se ha generado respecto a ella a lo largo de años, mientras que el iFR tiende a preferirse por las ventajas adicionales y por la emergencia de nuevas pruebas. Las guías clínicas las han considerado equivalentes⁶. Los datos del estudio SYNTAX II, recientemente publicado, indican que la aplicación de la fisiología coronaria a la técnica de la ICP, tanto si se usa la RFF como si se

A Registro de la retirada con iFR: iFR en el vaso



B Predicción del resultado del iFR tras la ICP

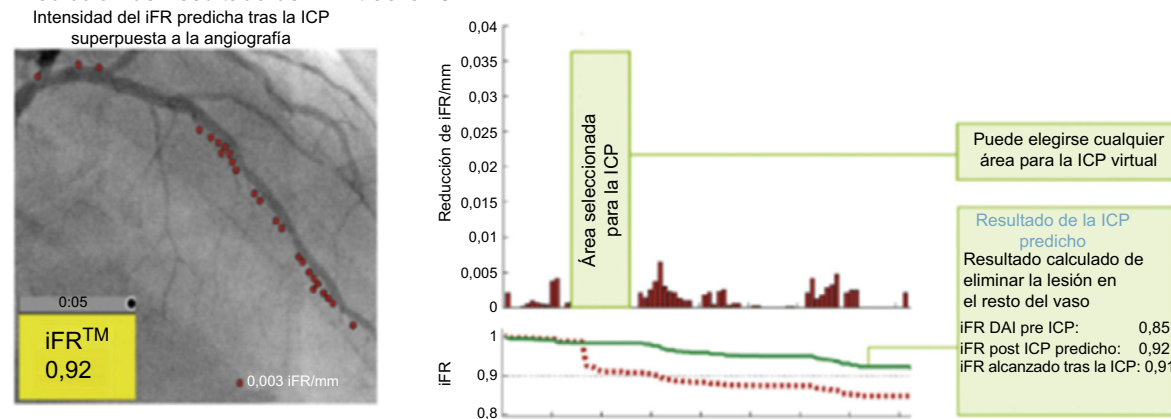


Figura 10. Caso representativo del estudio de retirada con iFR. A: el registro conjunto de la línea de retirada con iFR junto con la coronariografía permite identificar una pérdida de presión a lo largo de todo el trayecto del vaso y diferencia la enfermedad focal de la difusa. B: la intervención coronaria percutánea (ICP) virtual calcula el resultado del iFR esperado tras la ICP para el área elegida para esta. DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; iFR: cociente diastólico instantáneo sin ondas. Reproducido con permiso de Nijjer et al.⁸⁴.

emplea el iFR, podrán mejorar los resultados clínicos en los pacientes con enfermedad de 3 vasos⁸⁰.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Fisiología coronaria en el SCA

Una de las cuestiones de interés actual en este campo es el de la interrogación fisiológica de las lesiones no culpables en el síndrome coronario agudo (SCA). Dos ensayos recientes respaldan el empleo de la revascularización de arterias no relacionadas con el infarto guiada por la RFF. El ensayo DANAMI-3-PRIMULTI demostró que la revascularización completa en etapas guiada por la RFF antes del alta hospitalaria conduce a una reducción significativa de las futuras revascularizaciones en el seguimiento a 1 año, en comparación con la ICP solo de la arteria relacionada con el infarto⁸¹. De manera análoga, los investigadores del ensayo *Compare-Acute* examinaron si el tratamiento guiado por la RFF mejoraba los resultados en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad multivaso, con objeto de evaluar los beneficios aportados por la revascularización en el contexto del tratamiento agudo de lesiones no relacionadas con el infarto⁸². Las revascularizaciones guiadas por la RFF en el momento de la ICP primaria produjeron una tasa menor de eventos cardiovasculares de la variable de valoración combinada a 1 año, principalmente por la reducción de las revascularizaciones posteriores. Sin embargo, dada la falta de un grupo de comparación fisiológico, no pudo determinarse el potencial pleno de la fisiología coronaria aplicada al SCA, y esto es algo que deberá evaluarse en futuros estudios. Además, es importante señalar que la evaluación fisiológica invasiva de la arteria no relacionada con el infarto en el SCA no es un proceso benigno. Se produjeron eventos adversos graves en un 0,2% de la población del ensayo *Compare-Acute*, como disección de la arteria coronaria con oclusión vascular posterior, infarto de miocardio y muerte. La relación riesgo-beneficio de la introducción adicional de una guía en lesiones no culpables o de la inducción de hiperemia en un SCA no está clara y requiere más estudio.

Como guía para la CABG

No se dispone de datos objetivos respecto al uso de la fisiología coronaria como guía para la cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG). Solo un estudio ha mostrado que la tasa de oclusión fue significativamente mayor en la angiografía a 1 año cuando la derivación se aplicó a estenosis que no eran funcionalmente significativas, lo que indica que la fisiología coronaria podría aportar mejores resultados en la CABG, al igual que en el campo de la ICP⁸³. Serán necesarios ensayos prospectivos aleatorizados que se centren en los objetivos clínicos «duros» para investigar las ventajas de la CABG guiada por RFF/iFR.

Potencial del iFR

Por lo que respecta a la frecuencia de uso, el iFR se utilizará de manera más amplia cuando se presenten los resultados clínicos a más largo plazo de los estudios DEFINE-FLAIR e iFR-SWEDEHEART.

Como consecuencia de la aplicación del índice en reposo, un estudio reciente ha señalado que el iFR podría resolver una de las limitaciones de la RFF: la interrelación hemodinámica entre las estenosis de las lesiones en tándem durante la hiperemia⁶³. La utilidad de la cartografía de la presión intracoronaria, que permite identificar los segmentos que contribuyen en mayor medida a producir el deterioro hemodinámico causado por las

lesiones difusas o en tándem, y la predicción del iFR después de un implante de *stent* virtual, se demostró en el estudio de retirada con iFR⁸⁴ (figura 10). Esta tecnología está más avanzada y deberá validarse en un futuro próximo. Sin embargo, para utilizar al máximo esta tecnología, es imprescindible una mejora en las propiedades de la guía de presión, de manera que dicha guía pueda usarse como guía de ICP en las intervenciones realizadas en la práctica clínica real.

Aplicación de la dinámica de fluidos computarizada

Recientemente se ha introducido el concepto de la dinámica de fluidos computarizada para combinar las técnicas de imagen coronarias con la fisiología coronaria, y se han desarrollado varias modalidades prometedoras. La RFF basada en la tomografía computarizada cardíaca ha alcanzado un alto rendimiento diagnóstico en varios estudios multicéntricos prospectivos, en comparación con la angiografía por tomografía computarizada⁸⁵⁻⁸⁷, y se han señalado ventajas en cuanto a calidad de vida y resultados económicos, en comparación con la práctica clínica convencional⁸⁸. El cociente de flujo cuantitativo, que es una RFF basada en la angiografía coronaria cuantitativa tridimensional, permitiría determinar la lesión hemodinámicamente significativa sin utilizar una guía de presión ni hiperemia⁸⁹. La RFF virtual derivada de la tomografía de coherencia óptica permitiría determinar la relación entre la morfología y la fisiología coronarias⁹⁰. Estas tecnologías tienen como objetivo indicar el valor simulado de la RFF a partir solo de las imágenes coronarias, aprovechando las ventajas que aportan las propiedades específicas de cada modalidad.

CONCLUSIONES

La fisiología coronaria está adquiriendo cada vez más importancia para los actuales cardiólogos intervencionistas, gracias a una abundante evidencia y un prometedor futuro en desarrollo. La evidencia acumulada hasta la fecha parece indicar que «debe usarse RFF/iFR para una mejor ICP». Las nuevas tecnologías que se están desarrollando en este campo están generando también mucho interés.

CONFLICTO DE INTERESES

T. Warisawa y C.M. Cook han recibido pagos por consultoría de Philips. J.E. Davies ha recibido subvenciones de investigación de Philips y AstraZeneca y pagos por consultoría de Medtronic, Philips y ReCor Medical y posee patentes relativas a la tecnología de iFR, que se han licenciado a Philips.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-2934.
2. 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.
3. 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.
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery. *Preventive Cardiovascular*

- Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44-e164.
6. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ANSC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2212-2241.
 7. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392-1402.
 8. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824-1834.
 9. Götzberg 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.
 10. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-68.
 11. Serruys PW, Wijns W, Reiber JH, et al. Values and limitations of transstenotic pressure gradients measured during percutaneous coronary angioplasty. *Herz*. 1985;10:337-342.
 12. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol*. 1993;71:41D-53D.
 13. 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;87:1354-1367.
 14. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-1708.
 15. Pijls NHJ, Gelder BV, der Voort PV, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92:3183-3193.
 16. 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.
 17. Bartunek J, Van Schuerbeek 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;79:478-481.
 18. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, et al. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol*. 2000;12:345-350.
 19. 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;102:2365-2370.
 20. Chamuleau SA, Meuwissen M, Van Eck-Smit BL, 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;37:1316-1322.
 21. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, et al. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J*. 2002;66:1105-1109.
 22. Seo JK, Kwan J, Suh JH, et al. Early dipyridamole stress myocardial SPECT to detect residual stenosis of infarct related artery: comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Korean J Intern Med*. 2002;17:7-13.
 23. Morishima T, Chikamori T, Hatano T, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A. Correlation between myocardial uptake of technetium-99m-sestamibi and pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *J Cardiol*. 2004;43:155-163.
 24. Kobori Y, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A. Usefulness of fractional flow reserve in determining the indication of target lesion revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:355-360.
 25. Hacker M, Rieber J, Schimidt R, et al. Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. *J Nucl Cardiol*. 2005;12:645-654.
 26. Krüger S, Koch KC, Kaumanns I, et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy in stent restenosis. *Eur J Intern Med*. 2005;16:429-431.
 27. Samady H, Lepper W, Powers ER, et al. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2187-2193.
 28. Van de Hoef TP, Nolte F, Damman P, et al. Diagnostic accuracy of combined intracoronary pressure and flow velocity information during baseline conditions: adenosine-free assessment of functional coronary lesion severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:508-514.
 29. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-2111.
 30. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36:3182-3188.
 31. Yoshizaki T, Naganuma T, Kobayashi T, et al. Long-term follow-up of first generation versus new-generation drug-eluting stents in three-vessel coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18:492-496.
 32. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, et al. Safety and Efficacy of Everolimus-Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:751-762.
 33. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:307-314.
 34. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:896-902.
 35. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2007;99:504-508.
 36. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCORD Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:248-255.
 37. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Prevalence of visual-functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014;29:300-308.
 38. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Modification of treatment strategy after FFR measurement: CVIT-DEFER registry. *Cardiovasc Interv Ther*. 2015;30:12-21.
 39. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation*. 1999;100:250-255.
 40. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, 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;87:136-141.
 41. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, et al. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:65-71.
 42. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:803-811.
 43. Ben-Dor I, Torguson R, Deksis T, et al. Intravascular ultrasound lumen area parameters for assessment of physiological ischemia by fractional flow reserve in intermediate coronary artery stenosis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012;13:177-182.
 44. Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Usefulness of minimal luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2012;109:947-953.
 45. Waksman R, Legutko J, Singh J, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:917-923.
 46. Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, et al. Morphometric assessment of coronary stenosis relevance with optical coherence tomography: a comparison with fractional flow reserve and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1080-1089.
 47. Shiono Y, Kitabata H, Kubo T, et al. Optical coherence tomography-derived anatomical criteria for functionally significant coronary stenosis assessed by fractional flow reserve. *Circ J*. 2012;76:2218-2225.
 48. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:509-518.
 49. Koo BK, Kang HJ, Yoon TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:633-637.
 50. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2008;29:726-732.
 51. Kang SJ, Ahn JM, Kim WJ, et al. Functional and morphological assessment of side branch after left main coronary artery bifurcation stenting with cross-over technique. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:545-552.
 52. Di Segni E, Higano ST, Rihal CS, Holmes Jr DR, Lennon R, Lerman A. Incremental doses of intracoronary adenosine for the assessment of coronary velocity reserve for clinical decision making. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54:34-40.
 53. Pijls NH. Fractional flow reserve to guide coronary revascularization. *Circ J*. 2013;77:561-569.
 54. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877-1883.
 55. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986;73:444-451.
 56. Jang HJ, Koo BK, Lee HS, et al. Safety and efficacy of a novel hyperaemic agent, intracoronary nicorandil, for invasive physiological assessments in the cardiac catheterization laboratory. *Eur Heart J*. 2013;34:2055-2062.
 57. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122:2545-2550.
 58. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-

- Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial. *Circulation*. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907>.
59. Götberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1379–1402.
 60. Tarkin JM, Nijjer S, Sen S, et al. Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: Results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:654–661.
 61. Echavarría-Pinto M, Petraco R, Van de Hoef TP, et al. Fractional flow reserve and minimum Pd/Pa ratio during intravenous adenosine infusion: very similar but not always the same. *EuroIntervention*. 2016;11:1013–1019.
 62. Hirota M, Iwasaki K, Yamamoto K, et al. Coronary pressure measurement to identify the lesion requiring percutaneous coronary intervention in equivocal tandem lesions. *Coron Artery Dis*. 2006;17:181–186.
 63. 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;101:1840–1847.
 64. Kim HL, Koo BK, Nam CW, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1013–1018.
 65. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:291–297.
 66. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:193–202.
 67. Van de Hoef TP, Van Lavieren MA, Damman P, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:301–311.
 68. Courtis J, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:541–548.
 69. Lindstaedt M, Halilcavusogullari Y, Yazar A, et al. Clinical outcome following conservative vs revascularization therapy in patients with stable coronary artery disease and borderline fractional flow reserve measurements. *Clin Cardiol*. 2010;33:77–83.
 70. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1409–1420.
 71. Sen S, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Francis DP, Davies J. Instantaneous wave-free ratio numerically different, but diagnostically superior to FFR? Is lower always better? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:566.
 72. Petraco R, Van de Hoef TP, Nijjer S, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:492–502.
 73. Van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2015;11:914–925.
 74. Hwang D, Jeon KH, Lee JM, et al. Diagnostic performance of resting and hyperemic invasive physiological indices to define myocardial ischemia: validation with ¹³N-ammonia positron emission tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:751–760.
 75. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, et al. Evidence of a dominant backward-propagating “suction” wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2006;113:1768–1778.
 76. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Davies JE. Advances in coronary physiology. *Circ J*. 2015;79:1172–1184.
 77. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013;9:91–101.
 78. Berry C, van 't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (Verification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1421–1427.
 79. Jeremias A, Maehara A, Généreux P, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1253–1261.
 80. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38:3124–3134.
 81. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3–PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665–671.
 82. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–1244.
 83. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2093–2097.
 84. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1386–1396.
 85. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1989–1997.
 86. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–1245.
 87. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–1155.
 88. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2315–2323.
 89. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2024–2035.
 90. Seike F, Uetani T, Nishimura K, et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography-Derived Virtual Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2017;120:1772–1779.