

# ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR VS. RESERVA DE FLUJO FRACCIONAL: EN BÚSQUEDA DEL MEJOR MÉTODO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL TRONCO DE LA CORONARIA IZQUIERDA

## INTRAVASCULAR ULTRASOUND VS. FRACTIONAL FLOW RESERVE: SEARCHING FOR THE GOLD STANDARD FOR LEFT MAIN CORONARY ARTERY DISEASE EVALUATION

JUAN FRANCISCO RESSIA<sup>1</sup>

### RESUMEN

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte actualmente, y aunque la cinecoronariografía (CCG) es el *gold standard* para su evaluación, debido a la gran variabilidad inter- e intraobservador y a su limitada capacidad para predecir la importancia funcional de una lesión coronaria, se han propuesto métodos alternativos para su estudio y dirigir su tratamiento: la reserva de flujo fraccional (FFR) y la ecografía intravascular (IVUS). El FFR es un índice que representa la capacidad que puede tener una lesión coronaria para producir isquemia, teniendo como valores de corte <0,75 para detectar isquemia, y >0,80 para descartarla. El IVUS es un método complementario por imágenes que a través de un transductor ecográfico ubicado en la punta de un catéter, provee información anatómica complementaria sobre la luz y dimensiones de los vasos, del remodelado arterial y del monto de placa aterosclerótica y su composición, además de identificar la correcta colocación del *stent* y evaluar complicaciones periprocedimiento. Debido a los beneficios hallados con el uso de la IVUS y FFR en pacientes con enfermedad coronaria epicárdica, se postuló que esta mejoría de la evolución y pronóstico también podría ser aplicada a pacientes con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda (ETCI). La evidencia demuestra que la evaluación integral de la ETCI por IVUS y FFR permite una mejor aproximación tanto diagnóstica como terapéutica, a la vez que mejora resultados clínicos duros como morbilidad y mortalidad, comparado con la evaluación por CCG. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, serían necesarios estudios clínicos aleatorizados de mayor tamaño para la validación de estas recomendaciones.

**Palabras clave:** reserva del flujo fraccional miocárdico; ultrasonografía; arterias coronarias.

### ABSTRACT

Coronary artery disease is nowadays the main cause of mortality, and although coronary angiography [CAG] is the diagnostic gold standard, due to great inter and intra-observer variability to predict the functional severity of a lesion, alternative methods have been proposed for its evaluation and to lead the treatment: fractional flow reserve [FFR] and intravascular ultrasound [IVUS]. FFR is an index that represents the capacity of a coronary lesion to produce ischemia, taking as cutoff values <0.75 for the detection of ischemia, and >0.80 to dismiss it. IVUS is a complementary imaging study that through an echocardiographic transducer located at the end of a catheter, provides complementary anatomical information of the lumen and size of the vessels, arterial remodeling and plaque burden and its composition, in addition to identifying the correct stenting and evaluating periprocedural complications. Because of the benefits found with the use of IVUS and FFR in patients with epicardial CAD, it was postulated that this better clinical evolution and prognosis could also be applied to patients with left main coronary artery disease [LMCAD]. The evidence shows that a comprehensive evaluation of LMCAD with both IVUS and FFR provides a better diagnostic and therapeutic approach, at the same time that it improves hard clinical results such as morbidity and mortality, compared with CAG evaluation. However, despite of these findings, larger randomized clinical trials would be necessary in order to validate these recommendations.

**Keywords:** myocardial fractional flow reserve; ultrasonography; coronary arteries.

REVISTA CONAREC 2017;33(142):281-294 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Residente de cuarto año de Cardiología.

Hospital Juan A. Fernández, CABA.

✉ **Correspondencia:** Dr. Juan Francisco Ressa. Amenábar 2438 8° piso, depto. "B", C1428CQN CABA, Argentina. Mail: juanfrressia@gmail.com

Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Cerviño 3356, C1425AGP CABA, Argentina.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

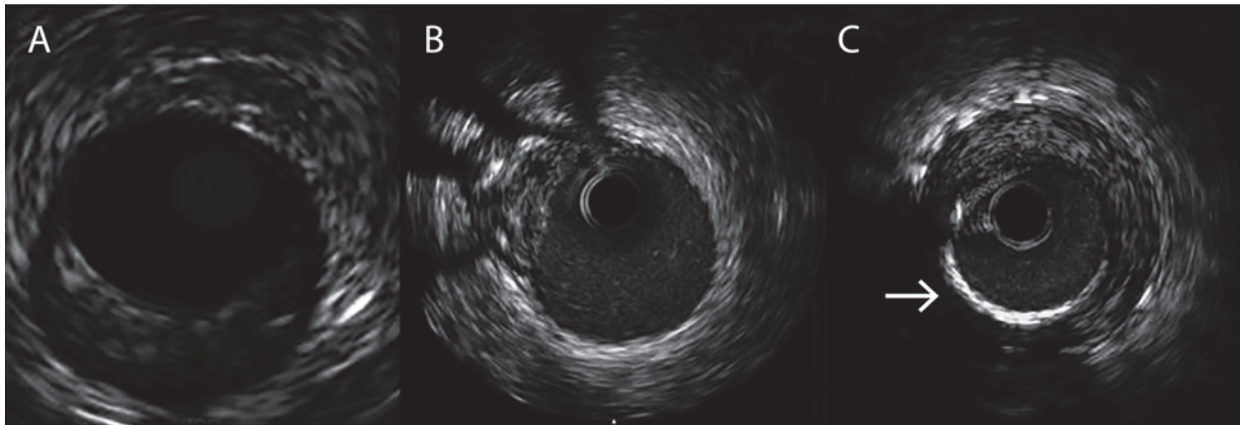
Recibido: 09/05/2017 | Aceptado: 10/10/2017

## INTRODUCCIÓN

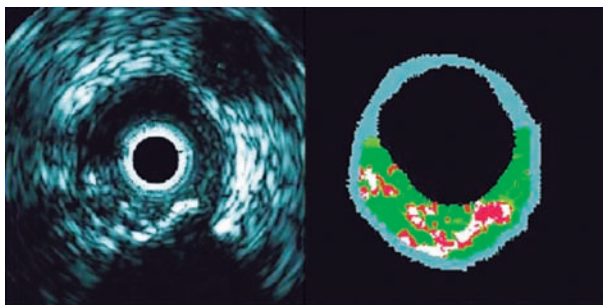
La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte a nivel mundial. Uno de los métodos más aceptados para su diagnóstico es la cinecoronariografía (CCG). La severidad de las obstrucciones a nivel del árbol coronario se determina por estimación visual, asistida o no por medición digital. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado una importante variabilidad intra- e interobservador, entre otras limitaciones del método<sup>1,2</sup>.

Debido a esto, a la evolución y pronóstico disímiles entre grupos con lesiones coronarias angiográficamente similares, en los últimos años se postuló que probablemente otros factores anatómicos y fisiológicos tuvieran impacto en la evolución y pronóstico.

Por lo tanto, se ha trabajado en métodos complementarios que asistan al diagnóstico correcto de la severidad y características anatómo-



**Figura 1.** Placas de ateroma vistas por IVUS: Placa hipoeocogénica (A), placa excéntrica mixta con zonas de calcificación definidas (B); y placa con importante calcificación en la superficie (C) (flecha, sombra acústica posterior a calcificación densa). Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna<sup>52</sup>.



**Figura 2.** Ejemplo de caracterización de la placa aterosclerótica mediante histología virtual por IVUS. A la izquierda, imagen convencional; a la derecha, imagen de histología virtual. Se puede apreciar una placa excéntrica con una composición principalmente fibrosa (verde) pero mostrando zonas intensamente calcificadas en su interior (blanco). En rojo se muestra el núcleo necrótico. Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna<sup>52</sup>.

funcionales de las lesiones coronarias, entre ellos, la ecografía intravascular (del inglés *Intra Vascular Ultrasound* [IVUS]) y la reserva de flujo fraccional (del inglés *Fractional Flow Reserve* [FFR]).

La utilidad del IVUS radica en: 1) la evaluación anatómica cuantitativa de la lesión; 2) la evaluación de las características y conformación de la placa; y 3) la guía del tratamiento de revascularización de una lesión, sea asistiendo la preparación de la placa (conjunto de procedimientos destinados a mejorar las condiciones de la placa previo a la angioplastia transluminal coronaria [ATC]) o al implante del *stent*. Por otro lado, el beneficio de la utilización de la FFR se basa en: 1) la evaluación funcional de las lesiones intermedias; 2) la evaluación de lesiones en vasos no responsables en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA); y 3) como método diagnóstico alternativo ante discordancias entre la anatomía y pruebas funcionales no invasivas (PFNI) previas.

Debido a que los beneficios provistos por FFR e IVUS en la evaluación de la EC tendrían un alto impacto en su tratamiento y pronóstico, en los últimos años se ha considerado el uso de ambos métodos para abordar aquellos pacientes con ETCI, por la alta morbilidad que presenta este subgrupo de pacientes.

En esta monografía se intenta realizar una puesta al día sobre la ETCI y la evaluación de la misma por IVUS y FFR, intentando determinar las ventajas y limitaciones de cada técnica, en pos de determinar el mejor enfoque terapéutico en este grupo de pacientes.

## ENFERMEDAD DEL TRONCO DE LA CORONARIA IZQUIERDA

### GENERALIDADES

La ETCI es un importante predictor de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EC, y su presentación puede ser oligosintomática, a veces impredecible, lo que la transforma en un gran desafío diagnóstico y terapéutico<sup>3</sup>.

### Anatomía normal:

El tronco de la coronaria izquierda (TCI) se extiende desde su origen en la aorta hacia su bifurcación en la arteria descendente anterior (ADA) y la arteria circunfleja (ACX). El diámetro promedio angiográfico de un TCI sano es de aproximadamente  $4,5 \pm 0,5$  mm en hombres y de  $3,9 \pm 0,4$  mm en mujeres<sup>4</sup>, y su longitud varía entre 2 a 40 mm<sup>5</sup>. La mayoría de los estudios muestra escasa correlación entre la longitud del TCI y el tamaño del corazón o la altura de los pacientes<sup>3</sup>.

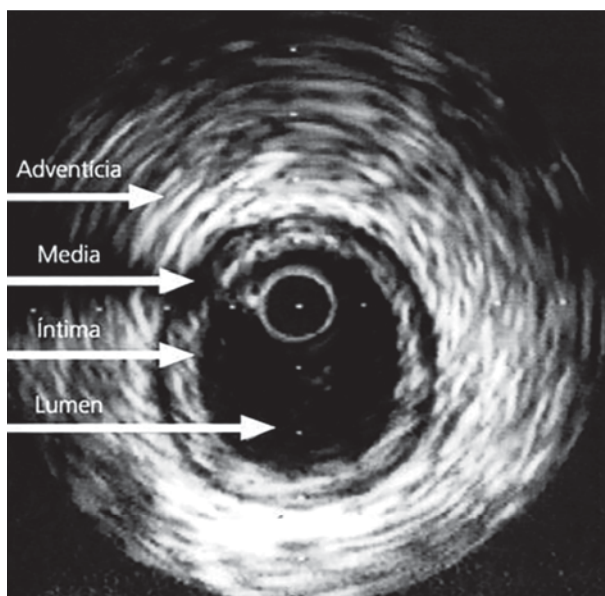
El TCI se divide en tres partes<sup>4</sup>: 1) el *ostium* u origen, el cual nace en el seno de Valsalva izquierdo, 2) la porción media o cuerpo, y 3) la porción distal o bifurcación. El *ostium* es el segmento anatómico que cuenta con la mayor proporción de músculo liso y fibras elásticas dentro del árbol vascular coronario<sup>6</sup>.

### Variantes anatómicas y anomalías:

Aproximadamente en dos tercios de los pacientes, los segmentos distales se dividen en dos ramas (ADA y ACX), y en un tercio se divide en una trifurcación<sup>6</sup>, denominándose en general a la tercera rama "ramus". Más de tres ramas han sido reportadas solo en un 2,4% de los casos<sup>6</sup>, y menos de un 1% de los casos carece de TCI, naciendo la ADA y la ACX de un *ostium* común o de dos *ostium* separados, esta última situación conocida como "tronco en escopeta"<sup>6,7</sup>. Otra anomalía frecuente es el nacimiento de la ADA o de la ACX como una rama del seno coronario derecho o del seno no coronario, y en otros casos, como una rama de la arteria coronaria derecha (ACD).

### EPIDEMIOLOGÍA, CAUSAS Y ASOCIACIONES

Se define como ETCI severa a aquella con un diámetro de estenosis >50%, y se considera Enfermedad "equivalente de TCI" severa a aque-



**Figura 3.** Aspecto tomográfico de la arteria coronaria mostrado por el IVUS, evidenciándose las tres capas arteriales: íntima, media y adventicia. Es de notar que la capa más externa, la adventicia, aparece bien ecogénica al ultrasonido. Entre las capas media e íntima se encuentra una discreta placa aterosclerótica, que circunda toda la circunferencia del vaso. Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna<sup>22</sup>.

llas lesiones con diámetro de estenosis >70% localizadas en la región ostial de la ADA y ACX<sup>8</sup>.

### Epidemiología

La ETCI severa aparece en 5-7% de los pacientes que se realizan una CCG<sup>9</sup>, y en estos casos, más del 90% poseen lesiones epicárdicas asociadas<sup>10</sup>. Por otro lado, la prevalencia de ETCI significativa entre hombres mayores de 65 años sometidos a CCG fue del 11% entre los que tenían clase funcional (CF) II, del 13% en aquellos con CF III, y del 9% entre los pacientes con CF IV. En mujeres, estos porcentajes fueron del 0,7 y 12%, respectivamente<sup>11</sup>.

Las lesiones a nivel de la bifurcación fueron el hallazgo más encontrado (40% de los pacientes)<sup>12</sup>; las lesiones del cuerpo del TCI se vieron en un 24%; y las lesiones ostiales aisladas en <1% de los casos<sup>13</sup>.

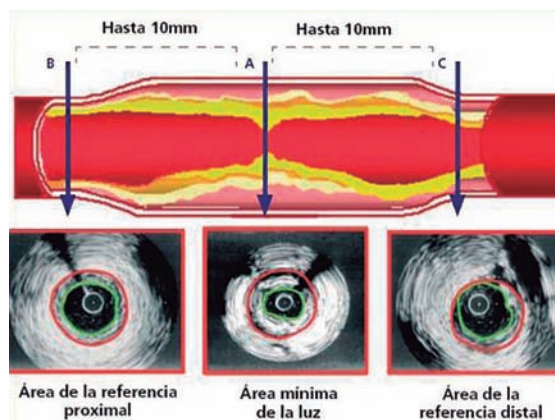
### Causas

La principal causa de ETCI es la aterosclerosis<sup>3</sup>. Las causas no ateroscleróticas de ETCI son muy raras, entre ellas, la sífilis terciaria (incidencia de 5/100.000) y la arteritis de Takayasu (incidencia de 2-3/1.000.000). La disección del TCI generalmente es traumática, mientras que la espontánea es rara, y mayormente ocurre en mujeres jóvenes en el periodo periparto o en el puerperio temprano<sup>14</sup>.

### Asociaciones

Se han identificado once características clínicas que predijeron enfermedad de tres vasos (E3V) o ETCI, entre ellos: angina típica, infarto agudo de miocardio (IAM) previo, edad, género, duración de los síntomas anginosos, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo), enfermedad carotídea y la frecuencia del dolor de pecho<sup>15</sup>.

Es de gran importancia la asociación entre la ETCI y la enfermedad carotídea. Esta última se presenta en casi un 40% de los pacientes que



**Figura 4.** Medidas cuantitativas: (A) Lugar de la lesión donde es calculada el área mínima de luz. En las referencias proximales (B) y distales (C), respectivamente. En rojo: área de membrana elástica externa; en verde: área de lumen arterial, en las referencias y en el lugar de la lesión (área mínima de luz). Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna<sup>22</sup>.

se realizan una CCG durante la evaluación de la angina y que poseen ETCI significativa, mientras que aparece en solo un 5% de los pacientes con enfermedad de un único vaso<sup>16</sup>. Es por esto que las guías de la AHA recomiendan, en todos aquellos pacientes a los que se les va a realizar una CRM por ETCI, la evaluación prequirúrgica para identificar enfermedad carotídea<sup>17</sup>.

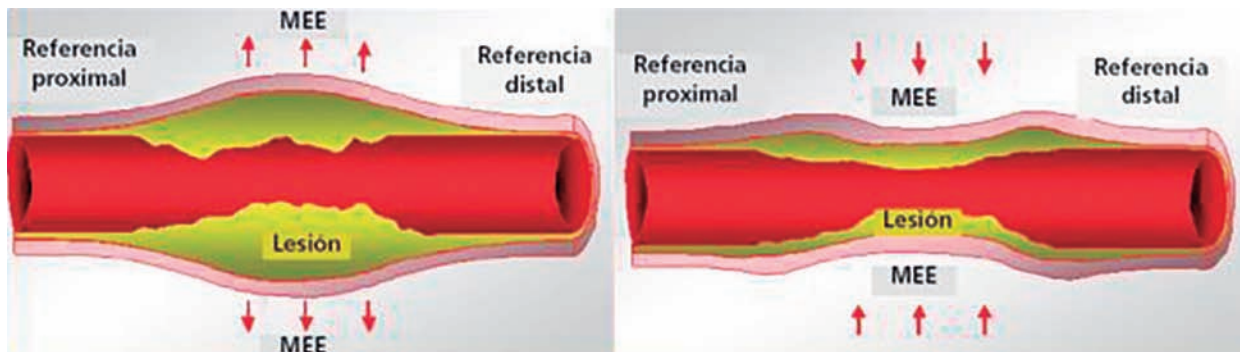
### FISIOPATOLOGÍA

Debido a los diferentes componentes estructurales con respecto al resto de la vasculatura coronaria, el TCI tiene una progresión de la enfermedad coronaria distintiva. El origen del TCI (*ostium*) y 2-4 mm proximales), al limitar con la aorta, podría ser susceptible a procesos fisiológicos o patológicos intrínsecos de la pared arterial aórtica. El TCI proximal carece de adventicia, mientras que alberga una gran proporción de células musculares lisas, la cual disminuye progresivamente a medida que avanzamos en el árbol coronario<sup>18</sup>. Es por este motivo que en el TCI las placas de ateroma predominan en ciertas localizaciones, de hasta un 90% continua desde la ADA o la ACX<sup>19</sup>.

Se postula además que quizás existan también diferencias en el estrés de cizallamiento (del inglés *shear stress* [SS]), la señal de mecanotransducción y la eventual cascada de eventos génicos dentro de la pared arterial del TCI, que podría diferir con respecto al resto de las arterias coronarias. Esto podría traducirse tanto a nivel estructural (proporciones distintas de los componentes de la pared arterial) como a nivel funcional (distinta predisposición para la formación de placas de ateroma), lo que podría conllevar un gran impacto a nivel clínico<sup>18</sup>.

### COMPORTAMIENTO

Agrandamientos compensatorios tienen lugar a nivel del TCI antes de que la enfermedad aterosclerótica disminuya la luz del vaso ("fenómeno de Glagov"), y esto se evidencia porque la luz no se compromete hasta que el área de la placa no sea >40% del área de sección transversal<sup>20</sup>. La progresión de la aterosclerosis en este segmento anatómico conlleva una pobre evolución, evidenciándose en un estudio de Puri et al. una tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) significativamente mayor que aquellos pacientes con ETCI no progresiva (23,1 vs. 14,1%; p=0,04)<sup>18</sup>.



**Figura 5.** En A se observa un aumento de MEE en el lugar de la lesión en relación a las referencias proximal y distal (remodelamiento positivo); en B ocurre disminución de MEE en el lugar de la lesión cuando son comparadas las referencias proximal y distal (remodelamiento negativo). MEE: membrana elástica externa. Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SO-LACI. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna*<sup>29</sup>.

## LIMITACIONES DE LA CCG PARA LA EVALUACIÓN DEL TCI

El TCI tiene características únicas: es un segmento corto, presenta ramas que pueden solaparse, tiene aterosclerosis difusa, a veces no se cuenta con un segmento normal de referencia, y pueden surgir errores secundarios a la colocación del catéter y a la inyección del contraste. Además, existe solo 41-59% de concordancia entre hemodinamistas durante su evaluación por CCG, según un subanálisis del CASS<sup>21</sup>.

Son varias las limitaciones de la CCG en la evaluación de lesiones intermedias del TCI, como la distribución no uniforme de las placas, ángulo de bifurcación ancho y ausencia de diámetro luminal de referencia<sup>22</sup>.

## MANEJO TERAPÉUTICO

La ETCl es una de las pocas lesiones coronarias en las que la revascularización disminuye las tasas de mortalidad de modo significativo en comparación con el tratamiento médico<sup>23</sup>. Cuando estos pacientes son tratados médicamente, suelen tener muy mal pronóstico, con una mortalidad de hasta un 50% a los 3 años<sup>4,5</sup>. En cambio, aquellos a quienes se les practica cirugía de revascularización miocárdica (CRM) tienen entre un 5 y 6% de mortalidad a los 5 años<sup>24</sup>.

El tratamiento estándar de la ETCl es la CRM. Sin embargo, en grupos seleccionados de estos pacientes es posible realizar la revascularización por ATC con tasas de morbimortalidad similares<sup>25-27</sup>.

## RESERVA DE FLUJO FRACCIONAL (FFR)

### INTRODUCCIÓN

La presencia de isquemia miocárdica está asociada con eventos cardíacos futuros, y la revascularización de las lesiones que causan isquemia puede mejorar tanto la clínica como el pronóstico de estos pacientes. La limitación de la CCG en la detección de lesiones productoras de isquemia, sobre todo en lesiones intermedias, es ampliamente conocida, y puede causar la revascularización innecesaria de lesiones funcionalmente no significativas, o contrariamente, la no revascularización de lesiones funcionalmente significativas. Por lo tanto, se ha generalizado en los últimos años el uso de métodos complementarios invasivos de imágenes y fisiológicos en las salas de hemodinamia<sup>28</sup>.

La FFR es un índice confiable para determinar la implicancia funcional de una estenosis coronaria. Este se define como la fracción de flujo máximo miocárdico alcanzable en un territorio en presencia de una

lesión coronaria. La FFR permite, al guiar la terapéutica por isquemia, realizar una revascularización más fisiológica<sup>28</sup>.

### FISIOLOGÍA CORONARIA

El flujo coronario se compone de dos compartimentos, uno de conductancia (vasos epicárdicos) y otro de resistencia, el cual tiene dos componentes: 1) los pequeños vasos y arteriolas (que en conjunto conforman la microcirculación); y 2) los capilares intramiocárdicos o sistema endotelial. En la microcirculación tiene lugar la autorregulación, que es el proceso a través del cual un lecho vascular puede aumentar su aporte sanguíneo mediante vasodilatación, manteniéndose constante el flujo sanguíneo más allá de los cambios en la presión aórtica o en la demanda de oxígeno.

El aumento del flujo desde su nivel basal hasta su máximo caudal se denomina reserva coronaria (RC), que en condiciones máximas puede ser hasta tres veces mayor que el basal, en adultos sanos.

La perfusión coronaria/flujo coronario (Q) se produce durante la diástole y depende de: 1) la presión en la aorta (PAo) y 2) el grado de resistencia (R) que opone el vaso epicárdico, o sea:

$$Q = \frac{PAo}{R}$$

En ausencia de enfermedad coronaria la PAo se transmite completamente, pero en presencia de enfermedad de los vasos epicárdicos, las estenosis generan R al flujo, por lo que el lecho vascular debe dilatarse para poder mantener un adecuado flujo sanguíneo de acuerdo a las necesidades metabólicas. Si la estenosis es significativa, se agotará la RC, la presión de perfusión y el flujo coronario disminuirán, apareciendo isquemia.

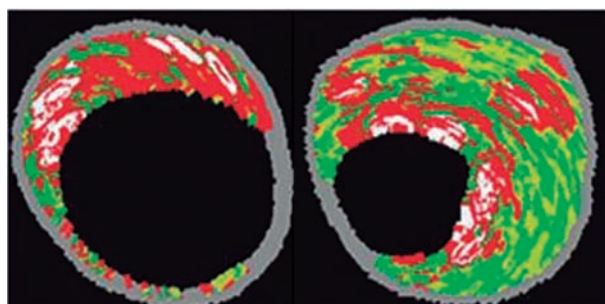
Sin embargo, la relación entre la presión de perfusión y el flujo coronario solo es lineal durante un estado de hiperemia (máxima vasodilatación de los lechos vasculares).

Considerando lo anterior, Pijls et al. propusieron en 1993 un modelo basado en el concepto de que la proporción entre dos presiones intracoronarias es igual a aquella entre los flujos coronarios producidos por dichas presiones. Este razonamiento es la base de la FFR<sup>29</sup>.

### DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Se define a la FFR como el índice de flujo máximo durante la hiperemia en una arteria con una estenosis y el flujo máximo de dicha arteria ante la ausencia de la estenosis, o sea:





FACF de bajo riesgo

FACF de alto riesgo

a. NC Confluente < 20%  
 b. Alguna evidencia de capa fibrosa  
 c. Ca++ < 5%  
 d. Carga de placa (*plaque burden*) < 50% en USIC o < 30% en angiografía

a. NC Confluente > 20%  
 b. Sin capa fibrosa  
 c. Ca++ > 5%  
 d. Remodelación + > 1.05  
 e. Carga de placa (*plaque burden*) > 50%

**Figura 6.** Se muestran los distintos tipos de fibroateroma de capa fina. FACF: fibroateroma de capa fina. Ca++: calcio. USIC: ultrasonografía intracoronaria. NC: núcleo necrótico. Modificado de Sousa A, et al. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna<sup>32</sup>.

$$FFR = \frac{Q1}{Q2}$$

(Q1: flujo máximo miocárdico distal en el lecho vascular de la arteria estenosada; Q2: flujo máximo en el mismo territorio ante ausencia de lesiones).

Pijls simplifica la ecuación, reemplazando al flujo máximo en el territorio de la arteria estenosada (Q1) por la presión máxima en dicha zona ("presión distal", [Pd]); y al flujo máximo en dicho territorio ante la ausencia teórica de lesión (Q2) la reemplazaremos por la presión distal máxima ante ausencia de lesión, que es igual a la presión proximal a la lesión, o sea, a la PAo. De esta manera:

$$FFR = \frac{Q1}{Q2} \rightarrow \frac{Pd}{PAo}$$

El rango de valores es el siguiente:

- 1 = arteria normal.
- $\geq 0,80$  = arteria con muy poca probabilidad de isquemia (sensibilidad [S]: 88%).
- $< 0,75$  = arteria isquémica (especificidad [E]: 100%).
- $0,75-0,80$  = zona gris

Para llevar a cabo el método, es menester la obtención de un estado de hiperemia máxima, el cual puede lograrse con la administración de distintos fármacos, pero debido a la amplia utilización y menor tasas de eventos adversos, el más utilizado hoy en día es la adenosina, tanto en protocolos de administración endovenosa (EV) como intracoronaria (IC).

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Se recomienda que la FFR se mida solamente con catéteres guía y no solo con catéteres diagnósticos, debido a que se logra una mayor luz libre intracatéter y, en caso de complicaciones del procedimiento (perforaciones o disecciones), permite el acceso inmediato con balones o stents para su resolución. Se recomienda el uso de catéteres

de 6 o 7 F, ya que si se usan catéteres más gruesos existe la posibilidad de generar amortiguación de la presión, lo cual puede elevar falsamente la FFR<sup>30</sup>.

Los pasos a seguir son:

- 1°: Cateterizar la coronaria con un catéter guía de 6 F.
- 2°: Se induce anticoagulación EV con heparina sódica a razón de aproximadamente 70 UI/kg, hasta alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT)  $\geq 250$  segundos.
- 3°: Se administra nitroglicerina (NTG) IC en dosis de 200  $\mu$ g para anular el tono vasomotor y minimizar los cambios en el diámetro luminal secundarios a vasodilatación mediada por flujo.
- 4°: Se introduce la guía de presión, y cuando esta se encuentra a la altura del *ostium* de la coronaria a evaluar, se toman los ceros con el catéter guía y con la guía de presión, proceso denominado también como "igualación de presiones".
- 5°: Se cruza la estenosis a evaluar con la guía de presión y se mide el gradiente de presión basal.
- 6°: Se induce hiperemia farmacológicamente.
- 7°: Se registran simultáneamente la PAo (mediante el catéter guía) y la presión intracoronaria distal (a través del extremo distal de la guía de presión).
- 8°: La consola calcula automáticamente la FFR.

## PUNTOS DE CORTE Y CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN

En un estudio en que se evaluaron pacientes con lesiones coronarias moderadas y dolor torácico, a los mismos se les realizó una ergometría, una cámara gamma, ecoestrés con dobutamina y una CCG. Posteriormente se compararon los resultados con los datos obtenidos por FFR. Se encontró que en aquellos pacientes con  $FFR < 0,75$  pudo demostrarse isquemia con alguna PFNI, las cuales posterior a la revascularización, volvieron a valores normales. Por otro lado, 88% de los pacientes con  $FFR > 0,75$  tuvieron pruebas funcionales negativas. En este estudio se obtuvo una S del 88%, una E del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 100%, un valor predictivo negativo (VPN) del 88%, y una precisión diagnóstica del 93%<sup>31</sup>.

Una  $FFR > 0,80$  se asocia a PFNI negativas con una exactitud diagnóstica del 95%. Cuando la FFR se encuentra entre 0,75 y 0,80, se la considera una zona gris, por lo que el juicio clínico y la experiencia del médico tratante cobran una mayor relevancia.

En un metaanálisis de 31 estudios se compararon los resultados de la FFR con los de CCG y PFNI. Se observó que la concordancia entre la FFR y la CCG era baja en lesiones moderadas (30-70%), no así en las leves y severas, con una concordancia del 95 y del 67%, respectivamente. Por otro lado, la FFR tuvo mayor concordancia con las PFNI, con S y E del 76%<sup>32</sup>.

La evidencia permite concluir que:

- Una  $FFR < 0,75$  se relaciona con isquemia miocárdica demostrada por PFNI positivas, y una  $FFR > 0,80$  se relaciona a la ausencia de isquemia miocárdica y a PFNI negativas.
- Una  $FFR > 0,75$  es un umbral seguro para diferir la revascularización de lesiones intermedias, con una tasa de eventos a 5 años similares a aquellos con  $FFR < 0,75$  en los que se realiza ATC, según el estudio DEFER<sup>33</sup>.

- Una FFR<0,75 es un fuerte predictor de EACM en pacientes con enfermedad de múltiples vasos (EMV)<sup>34</sup>.
- La revascularización completa con ATC es una opción comparable a aquella lograda con CRM en pacientes con EMV con lesiones funcionalmente significativas por FFR<sup>35</sup>.
- Una FFR>0,80 es un umbral seguro para diferir la revascularización en pacientes con EMV y realizar tratamiento médico, con una tasa de EACM a los 2 años similar que en aquellos con FFR<0,80 a los que se le realizó ATC, según el estudio FAME<sup>36</sup>.
- Una FFR>0,75 en pacientes con EMV candidatos a CRM fue un fuerte predictor de oclusión precoz de los injertos, en un estudio de Botman et al.<sup>37</sup>
- Si bien aún no se encuentra validado, una FFR>0,90 post-ATC podría predecir buen pronóstico a largo plazo<sup>38</sup>.

Como limitaciones de la técnica se encuentran:

- Obstrucción al flujo ocasionada por el catéter guía, lo cual puede limitar la hiperemia máxima.
- Calibración inadecuada.
- Amortiguación de presiones.

## APLICACIONES

### Detección de isquemia miocárdica

#### A. Lesiones intermedias.

Cuando una FFR es <0,75, la lesión se considera significativa y debería revascularizarse, mientras que si es >0,80, se cuestiona si existe un beneficio con la revascularización. Esto quedó demostrado en el estudio DEFER<sup>33</sup>, el cual no encontró diferencias significativas en un seguimiento de 5 años en la supervivencia libre de eventos ni en el porcentaje libre de angina entre pacientes con lesiones con FFR<0,75 que fueron revascularizadas con ATC y aquellos con FFR>0,75, a los que se trató medicamente.

#### B. Enfermedad de múltiples vasos.

En un reporte de Chamuleu et al. tomaron un grupo de pacientes con EMV, les realizaron SPECT, y posteriormente se pospuso la revascularización en aquellos con resultado negativo. A estos mismos pacientes, se les realizó luego FFR, y aquellos con un valor <0,75 tuvieron un riesgo relativo de 3,1 para predecir EACM vs. aquellos con un valor >0,75, en un seguimiento a 1 año. **Ante valores de FFR <0,75 puede predecirse eventos cardíacos en pacientes con EMV<sup>34</sup>.**

En un estudio de Botman et al. se comparó la revascularización completa por CRM o por ATC en pacientes con EMV con FFR<0,75. A los 2 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de supervivencia libre de eventos entre ambos grupos. **Se propuso que la revascularización completa con ATC es una opción comparable a aquella lograda con CRM en pacientes con EMV con lesiones significativas por FFR<sup>35</sup>.**

En el estudio FAME<sup>36</sup> se tomaron pacientes con EMV y se realizó ATC con *stents* liberadores de drogas (del inglés *Drug Eluting Stents* [DES]) guiada por CCG o por FFR (con valores <0,80). En el grupo guiado por FFR hubo una disminución significativa de la tasa de EACM en el pri-

mer año de seguimiento, que a los dos años se equiparó con la del grupo guiado por CCG; por otro lado, la tasa de supervivencia libre de angina fue similar en ambos grupos durante el seguimiento completo.

#### C. Lesiones en tándem y enfermedad difusa.

Cuando un vaso posee dos o más lesiones en su recorrido, tanto el flujo como la presión intracoronaria pueden atenuarse por la primera lesión o viceversa, dificultando la identificación del aporte individual de cada lesión al compromiso funcional de dicha arteria. La FFR es el único estudio complementario que posibilita el estudio individual por lesión, a diferencia del resto de las PFNI (la ergometría aporta información por paciente; y el ecoestrés y el SPECT aportan información sobre territorios).

La enfermedad difusa con leve compromiso de la luz es la forma más frecuente de presentación de la aterosclerosis, y aunque en esta situación no existan compromisos focales, las resistencias se encuentran aumentadas y existe disminución progresiva de la presión, y por ende, del flujo coronario.

La presión tiene dos comportamientos totalmente distintos al momento de realizar la maniobra de retirada manual de la guía: 1) cuando se evidencia un patrón con resalto o caída brusca de la presión, se presume compromiso **focal**, y se trata con ATC; 2) cuando el compromiso es **difuso**, el descenso de la presión a lo largo del vaso es gradual, y se prefiere tratar mediante CRM o tratamiento médico.

#### D. Lesiones en bifurcación.

La superposición de los vasos dificulta la evaluación de las lesiones de bifurcación, particularmente en el caso de una rama colateral que queda encarcelada posterior a la ATC en la rama madre.

#### E. Permeabilidad de los puentes coronarios.

Aunque las guías actualmente recomiendan en pacientes con EMV la revascularización por CRM de todas las lesiones con obstrucción >50%, se ha propuesto que quizás este enfoque puede conllevar la revascularización de lesiones que funcionalmente no son significativas (que no producen isquemia), y esto podría estar relacionado a la oclusión precoz de los puentes venosos. En un estudio de Botman et al, en el cual se evidencio que en pacientes con lesiones intermedias que iban a ser tratados con CRM, entre aquellas lesiones revascularizadas con FFR<0,75 se encontraban ocluidos los puentes en un 8,9% vs. un 21% de los puentes de las lesiones con FFR>0,75, en un control por CCG al año, con una diferencia significativa ( $p<0,001$ )<sup>37</sup>.

#### F. Valoración pronóstica luego de una ATC.

Si bien la FFR no aporta información específica sobre la correcta implantación de un *stent*, se observó que la FFR>0,90 post-ATC podría predecir buen pronóstico a largo plazo<sup>38</sup>.

### LIMITACIONES DE LA FFR

- Lesiones en tándem y ramas colaterales. Una de las limitaciones de la FFR es que, ante lesiones en serie, la lesión distal va a reducir artificialmente el gradiente de presión a través de la lesión proximal, lo cual conlleva a una sobreestimación de la FFR de la misma. Contrariamente, una lesión proximal, al dismi-

nir la presión antes de la lesión distal, subestima la FFR de la misma. Incluso aunque pudiésemos subsanar esta limitación, el otro factor que puede alterarnos la medición de la FFR es la presencia de ramas laterales<sup>39</sup>.

- Enfermedad microvascular y disfunción del ventrículo izquierdo. Algunas condiciones se asocian a anomalías microvasculares, como hipertensión arterial (HTA), hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), falla del ventrículo izquierdo, diabetes e hiperlipidemia. La perfusión microvascular alterada puede originarse por: 1) reducción de la densidad de capilares, y por 2) una vasoreactividad alterada secundaria a disfunción endotelial. Se postula que las publicaciones originales que validaron la FFR fueron obtenidos sin analizar por subgrupos a los pacientes con alteración microvascular, siendo en algunos casos excluidos. Debido a esto, se considera que en estas poblaciones, la FFR pierde precisión<sup>39</sup>.
- SCA/IAM. En este contexto, prevalecen los cambios de la microvasculatura, los cuales no ocurren solamente secundarios a embolización de material trombotico, restos de placa o agregados plaquetarios/de fibrina, sino también por cambios inflamatorios, los cuales producen gran edema de las paredes arteriales y vasoconstricción a nivel de todo el árbol vascular coronario. Por esto, no se recomienda la utilización de la FFR en el momento agudo de un SCA. En infartos previos ( $\geq 6$  días), la resistencia microvascular del miocardio infartado es inversamente proporcional al monto de miocardio viable. Debido a esto, puede utilizarse la FFR y el mismo valor umbral de  $<0,75$  para lesiones epicárdicas más allá de 6 días posterior al evento agudo, sin embargo la sensibilidad y especificidad de estas mediciones son menores que para miocardio no infartado<sup>40</sup>.

### APORTES A LA EVALUACIÓN DEL TCI

- Definir la conducta terapéutica en lesiones intermedias del TCI (revascularización o tratamiento médico)<sup>41-43</sup>.
- La evaluación de lesiones en el TCI con lesiones epicárdicas concomitantes<sup>44-46</sup>. Se nombra la importancia de este hecho debido a que las lesiones aisladas del TCI (sin lesiones epicárdicas concomitantes), solo ocurren en  $<10\%$  de los casos<sup>47</sup>. Debido a que la enfermedad coronaria es un proceso difuso, casi siempre existe algún tipo de placas distales a una obstrucción del TCI. Ejemplos de esta influencia: 1) Lesión de ADA concomitante con lesión del TCI: al reducirse el árbol vascular coronario que irriga el TCI por la lesión de la ADA, la FFR del TCI es sobreestimada<sup>45</sup>; y 2) Oclusión de ACD: al generarse circulación colateral heterocoronaria al territorio de la ACD desde el territorio izquierdo, aumenta el árbol vascular irrigado por el TCI, lo cual subestima el valor de la FFR de una lesión del TCI<sup>45</sup>.
- Definir la necesidad de realizar revascularización de una rama enarbolada posterior a la ATC a TCI y ADA o ATC a TCI y ACX<sup>48</sup>.

### ESTUDIOS QUE JUSTIFICAN EL USO DE FFR A NIVEL DEL TCI

- En un trabajo de Bech et al. se tomaron pacientes con ETCI: se realizó CRM a aquellas lesiones con  $FFR < 0,75$ , y se trataron médicamente las lesiones con  $FFR > 0,75$ . En un seguimiento a tres años, no se hallaron diferencias significativas en la clase funcional ni en la sobrevida libre de eventos<sup>41</sup>.

- En un estudio de Lindstaedt et al, se reclutaron pacientes con lesiones del TCI entre 40-80% y realizaron CRM en aquellos con  $FFR < 0,75$  y tratamiento médico en aquellos con  $FFR > 0,80$  (aquellos con  $FFR 0,75-0,80$  fueron tratados de acuerdo a características individuales de los pacientes). Se determinó que en un seguimiento a 4 años no hubo diferencias significativas a nivel de mortalidad ni de sobrevida libre de eventos entre ambos grupos<sup>42</sup>.
- Hamilos et al. observaron que en pacientes con lesiones del TCI entre 30-70% (fueron a CRM aquellos con  $FFR < 0,80$  y a tratamiento médico aquellos con  $FFR > 0,80$ ), no hubo diferencias significativas en la sobrevida en un seguimiento a 5 años entre ambos grupos<sup>43</sup>.
- Según lo reportado en un modelo animal de Young et al, solo una lesión severa y proximal de la ADA podría influir artificialmente la FFR verdadera (FFRV) del TCI. Las lesiones proximales de la ADA tenían mayor efecto en la FFR aparente del TCI que las lesiones medias<sup>44</sup>.
- En un estudio de Park et al. se observó que la discrepancia entre la CCG y la FFR fue significativamente menor a nivel del TCI (vs. no TCI) ( $40\%$  vs.  $16\%$ ;  $p=0,001$ ). Debido a las discrepancias entre los hallazgos por CCG y FFR, la CCG no puede predecir de modo preciso la FFR, considerándose a este último más confiable que la severidad angiográfica de una estenosis para determinar la implicancia funcional de la misma<sup>49</sup>. Otros factores que influyen el impacto funcional de una lesión son: 1) Edad: para un determinado porcentaje de obstrucción, los pacientes más añosos pueden tener un  $>FFR$  que los jóvenes. Esto podría explicarse por la atenuación de la respuesta vasodilatadora a la adenosina que se va adquiriendo con la edad; 2) Localización: las lesiones aisladas de TCI fueron más frecuentemente no significativas ( $<50\%$ ) pero con compromiso funcional ( $FFR < 0,80$ ) vs. las lesiones no TCI, esto podría explicarse porque como este vaso irriga un gran monto miocárdico, un mismo porcentaje de obstrucción luminal podría ser más importante a nivel funcional. **Es por esto que la FFR debería considerarse para lesiones aisladas no significativas de TCI con sospecha de angina**; 3) Ruptura de placa: esta condición se asocia a reducción de la FFR en lesiones aisladas de TCI. En teoría, un lumen irregular produce una mayor resistencia al flujo y pérdida de la energía del fluido, resultado en mayor caída de la presión y disminución de la FFR<sup>49</sup>.

## ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR (IVUS)

### INTRODUCCIÓN

El IVUS provee información anatómica complementaria sobre la luz y dimensiones de los vasos, del remodelado arterial, del monto y composición de la placa aterosclerótica, y permite además identificar la correcta/incorrecta colocación del *stent* y/o evaluar complicaciones periprocedimiento.

Este método posibilita la correcta evaluación del área de sección transversal en todos los segmentos del vaso estudiado, la identificación de placas de ateroma (**Figura 1**) en distintas etapas evolutivas, y permite también la identificación de los distintos componentes de la placa<sup>50</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

El objetivo del IVUS es la adquisición de imágenes tomográficas del interior de las arterias coronarias, mediante la utilización de un catéter que en su extremo posee un transductor ecográfico.

De acuerdo al tipo de material sobre el que inciden las ondas de ultrasonido, retornan hacia el transductor con una intensidad mayor o menor. A su vez, este último convierte la energía sonora en impulsos eléctricos, los cuales se amplifican, procesan, digitalizan y transforman en una imagen con diferentes grados de color ceniza, la cual es proyectada en un monitor de video.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

- 1º: Se posiciona una guía metálica dirijible de 0,014 pulgadas, en forma descendente de la lesión.
- 2º: Se conecta al equipo un catéter de ultrasonido, el cual será posicionado en el interior de los vasos a estudiar, generando imágenes de 360 grados por el eje longitudinal.
- 3º: Mediante un transductor miniatura en su extremo se producen 700 a 1800 rotaciones por minuto, generando la imagen.
- 4º: Se inyecta intermitentemente solución fisiológica para facilitar el posicionamiento del catéter y disminuir la incidencia de distorsión de imágenes.
- 5º: Todas las evaluaciones por IVUS son realizadas posterior a la administración EV de heparina en dosis de 100 UI/kg y NTG intracoronaria en dosis de 200 µg, para evitar espasmos coronarios e inducir vasodilatación máxima, respectivamente.
- 6º: El IVUS es fijado en una plataforma móvil y es traccionado a través de un equipo automático a una velocidad constante de 0,5 mm/seg, después de ser posicionado 10 mm distal a la lesión a estudiar.
- 7º: Se graban y archivan las imágenes en un CD-ROM o DVD-ROM, para poder realizar análisis de las imágenes tanto durante el procedimiento como posteriormente en programas específicos de computadora.

Una modalidad especial del IVUS es la llamada "histología virtual", la cual realiza un análisis de la señal de dispersión de radiofrecuencia, permitiendo así una mejor caracterización de la composición de la placa aterosclerótica. Los distintos componentes de la placa se visualizan en cuatro colores: blanco (tejido cálcico), verde claro (tejido fibrolipídico), verde oscuro (tejido fibroso), y rojo (tejido inflamatorio y/o necrótico) (**Figura 2**).

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

### Datos cualitativos

Lo primero a realizar para hacer el análisis cualitativo de las imágenes es localizar la adventicia, la cual nos servirá como referencia para reconocer los distintos componentes de la placa. La adventicia es la capa más externa y se identifica por ser ecogénica, debido a la gran cantidad de colágeno que la constituye. Posteriormente, pueden ser valoradas las otras capas visualmente (**Figura 3**).

Las placas ateroscleróticas se dividen en cuatro tipos morfológicos básicos:

- Placa lipídica: ecolúcida, o sea, brilla menos que la adventicia y tiene aspecto heterogéneo.
- Placa fibrótica: ecogénica (más que la adventicia), pero no produce sombra acústica, como las placa calcificadas.
- Placa calcificada: placa muy ecogénica, refleja más ultrasonido que la adventicia y produce sombra acústica posterior libre de ecos.
- Placa mixta: aquella que posee más de uno de alguno de los tres componentes (fibrosis, lípido o calcio) en una misma placa.

Las placas también pueden clasificarse como vulnerables por la presencia de lagos lipídicos y/o capa fibrótica fina o de rotura reciente (inestables), por la presencia de trombos y/o ulceraciones.

- Lagos lipídicos: concentración de depósitos lipídicos hipoeocóicos, que aparecen como áreas negras al ultrasonido.
- Capa fibrótica fina: adelgazamiento de la capa de cobertura, lo cual sucede en placas hipoeocóicas.
- Ulceraciones: recesos en la placa que se inician en el borde de la íntima con el lumen, sin acompañarse de remodelamiento positivo de la membrana elástica externa en el lugar cuando es comparado con las referentes.
- Trombo: masa intraluminal, ecolúcida, con apariencia lobulada o pediculada.
- La detección del fibroateroma de capa fina (FACF) como entidad responsable de la placa vulnerable es aquella que presenta un espesor intimal <65 micrones, lo cual está por debajo del límite de resolución del IVUS. Sin embargo, se han descrito dos criterios que se asocian al diagnóstico de FACF, y estos son: 1) la presencia de un core necrótico >10% en ausencia de tejido fibroso circundante; y 2) la presencia de una carga de placa >40%.

### Datos cuantitativos

- Lugar de lesión: zona más crítica de la lesión coronaria, o sea, aquella con menor área luminal encontrada a lo largo de la barradura automática del catéter de ultrasonido (**Figura 4**).
- Referencia proximal: lugar donde se encuentra la mayor área luminal proximal a la lesión, distando hasta 10 mm de la estenosis, sin presencia de ramas secundarias.
- Referencia distal: lugar donde se encuentra la mayor área luminal distal a la lesión, distando hasta 10 mm de la estenosis, en ausencia de ramas secundarias.

En cada uno de estos segmentos se miden las áreas del vaso:

- Área total del vaso o área de la membrana elástica externa (MEE): área delimitada por la transición entre la media y la adventicia, expresada en mm<sup>2</sup>.
- Área del lumen arterial: área delimitada por la sangre y la íntima, medida tanto a nivel de la lesión como en las áreas de referencia.
- Área de la luz de referencia (ALR): promedio entre las áreas de las luces de referencia proximal y distal, expresada en mm<sup>2</sup>.
- Área luminal mínima (ALM): delimitada por la transición entre la menor luz en el sitio de lesión y la capa íntima.
- Área de placa + promedio: diferencia entre las áreas de la MEE y el ALM, expresada en mm<sup>2</sup>.



- Porcentaje de la luz del vaso ocupado por la placa: razón entre el área de la placa + promedio y el área de la MEE multiplicada por 100, expresada en forma porcentual.
- Porcentaje de obstrucción del área luminal mínima: diferencia entre el área de luz de referencia y el ALM multiplicado por 100 y dividido por el área de la luz de referencia, expresada en forma porcentual.
- Diámetro luminal máximo: a partir del delineamiento del ALM, se obtiene su mayor diámetro, expresado en mm.
- Diámetro luminal mínimo (DLM): a partir del delineamiento del ALM, se obtiene su menor diámetro, expresado en mm.
- Remodelamiento arterial: aumento o disminución del área de la MEE en las referencias, que acompaña al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Se clasifica en (**Figura 5**):
  - Remodelado positivo: definido cuando el área de la MEE en el sitio de lesión es mayor que el área de la MEE en el sitio de referencia.
  - Remodelado negativo: definido cuando el área de la MEE en el sitio de lesión es menor que el área de la MEE de referencia.
- Extensión de la lesión.

## PUNTOS DE CORTE Y CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN

### Expansión óptima del *stent*.

El implante óptimo con expansión adecuada de los *stents* es uno de los principales factores predictores de buen pronóstico a corto y largo plazo posterior al implante del *stent*.

En un subanálisis del estudio SIRIUS<sup>51</sup>, un área mínima del *stent* (AMS) >4,5 mm<sup>2</sup> (en vasos de referencia con DLM <2,8 mm) fue un predictor positivo a largo plazo posimplante de DES con sirolimus.

### Guía de la revascularización y predictores de evolución.

No existe consenso sobre parámetros de IVUS que indiquen la intervención o no en lesiones dudosas de TCI, pero el porcentaje de estenosis >50%, un DLM <2,8 mm y un ALM <6 mm<sup>2</sup> han sido considerados criterios satisfactorios para la indicación de ATC o CRM<sup>52</sup>.

## APLICACIONES

Se dividen en: A) preintervención; B) como guía del tratamiento endovascular; C) investigación; D) casos especiales.

### A) Preintervención

- 1) Evaluación del tamaño del vaso y de las características de la placa. El IVUS proporciona información sobre los diámetros de referencia de la luz, la longitud de la lesión, y el tamaño apropiado del *stent*. También se evalúa la complicación de la placa, la presencia de calcio denso que pueda sugerir algún tratamiento previo a la angioplastia, etc.
- 2) Evaluación de lesiones intermedias. Las lesiones intermedias son aquellas que tienen un porcentaje de obstrucción de alrededor de 50 a 69%, en las cuales no se logra establecer con precisión su severidad y su implicancia funcional no ha sido evaluada aún por PFNI. Si bien el estudio complementario para evaluar este tipo de lesiones es la FFR, el IVUS también podría utilizarse para dicho fin.

En vasos epicárdicos un ALM >4 mm<sup>2</sup> o un DLM >2 mm descarta la presencia de enfermedad coronaria generadora de isquemia. Un ALM <2,4 mm<sup>2</sup> predice una FFR <0,80 con una S y E del 90 y 60% respectivamente; por otro lado, ante lesiones con un ALM 2,4-4 mm<sup>2</sup>, si no hubiese disponibilidad de PFNI, debería considerarse una área de estenosis >60-70%, la carga de placa >80% y la longitud de la lesión >20 mm como otros parámetros accesorios para definir la revascularización.

En TCI un ALM >6 mm<sup>2</sup> o un DLM >2,8 mm permiten diferir de manera segura una intervención. En aquellas lesiones con ALM entre 4,5-6 mm<sup>2</sup>, otros métodos, como FFR o Cámara Gamma, deberían ser evaluados. Por otro lado, las lesiones con ALM <4,5 mm<sup>2</sup> se correlacionan con isquemia miocárdica e indican la revascularización coronaria<sup>53</sup>.

- 3) Evaluación de lesiones dudosas y morfologías inusuales. Es útil en la evaluación de lesiones ostiales, de la bifurcación, vasos tortuosos, ruptura de placa, disecciones coronarias por ATC, defectos de relleno intraluminal, etc.
- 4) Evaluación de la enfermedad vascular postrasplante<sup>54</sup>.

### B) Como guía del tratamiento endovascular

Optimización de la colocación del *stent*. Los parámetros a tener en cuenta son:

- 1) Expansión: Este parámetro se refiere al índice que se obtiene del cociente entre la menor área del *stent* y el área luminal del segmento de referencia. No hay consenso sobre cuál es el valor que mejor define la óptima expansión del *stent*. Varias definiciones fueron propuestas.

Con los *stents* no farmacológicos (del inglés *bare metal stent* [BMS]) debe conseguirse un área del *stent* >6,5-7,5 mm<sup>2</sup>. Para vasos pequeños, el área del *stent* debe ser >90% del área luminal del segmento de referencia distal, o >80% del promedio del área entre los segmentos de referencia proximal y distal. Para el TCI, el área del *stent* debe ser >8,7 mm<sup>2</sup>. Por otro lado, para los *stents* liberadores de drogas (del inglés, *drug eluting stent* [DES]), el área del *stent* debe ser >5-5,5 mm<sup>2</sup>.<sup>55-58</sup> La subexpansión del *stent* es uno de los principales factores relacionados tanto a reestenosis como a trombosis aguda y subaguda.

- 2) Aposición: La aposición es el contacto directo de los *struts* del *stent* con la pared de la arteria. La aposición incompleta o mala aposición se define como la separación de al menos uno o más de los *struts* de la pared de la arteria en ausencia de la emergencia de una rama. Una correcta aposición supone una mejor endotelización. En la era del DES, la correcta aposición asegura la adecuada entrega de la droga. Existen situaciones en las que la correcta aposición es sumamente dificultosa, como en el caso de lesiones ulceradas, lesiones muy calcificadas o aneurismas. La mala aposición del *stent* puede ser aguda o tardía. La presentación aguda es aquella que se diagnostica con IVUS inmediatamente posterior a la colocación del *stent*, y tiene una frecuencia del 10%. La mala aposición que no fue correctamente tratada puede resol-

ver espontáneamente o persistir en el tiempo, en cuyo caso se conoce como crónica. Aquellos casos que presentan mala aposición del *stent* en el seguimiento reciben la denominación de mala aposición del *stent* tardía adquirida. Este fenómeno es hasta 4 veces más frecuente entre los DES que entre los BMS<sup>59</sup>.

#### 3) Simetría:

La expansión del *stent* debe ser simétrica, considerando una relación entre el DLM y el diámetro luminal máximo  $>0,7$ .

#### 4) Disecciones o placa residual en los bordes del *stent*.

Las disecciones que se presentan tanto en la entrada como en la salida del *stent* y que producen una reducción de la luz menor de  $4 \text{ mm}^2$  o con un ángulo  $>60^\circ$ , se asocian a trombosis aguda. La presencia de placas residuales no cubiertas por el *stent* con un ALM  $<4 \text{ mm}^2$  y carga de placa  $>70\%$  se asocian a trombosis del *stent*, por lo que se postula que la placa residual no debe ser superior al  $50\%$ <sup>60-62</sup>.

### C) Con fines de investigación

Los cambios en las características de las placas y el volumen de aterosclerosis son parámetros utilizados para definir la progresión o regresión de la placa, tanto en la evolución natural de la enfermedad como al evaluar la respuesta al tratamiento médico.

### D) Casos especiales

Revascularización de un TCI crónicamente ocluido: un TCI con oclusión crónica total (OCT) es raro de encontrar; según la fuente, tiene una prevalencia del  $0,04-0,4\%$ <sup>63</sup>. Se piensa que esta prevalencia podría estar explicada porque la enfermedad del TCI suele ser sintomática, permitiendo que los pacientes puedan ser diagnosticados y tratados antes de que la enfermedad progrese tanto. Sin embargo, existen casos de OCT del TCI asintomáticos para angina, incluso en pacientes no diabéticos, como han publicado Rainieri et al.<sup>64</sup>

### LIMITACIONES

- Subutilización: quizás debido a que varios de los avances en la ATC guiada por CCG fueron incorporadas a la práctica cotidiana gracias a los hallazgos del IVUS, se hace dificultoso demostrar los beneficios clínicos puros de guiar la ATC a través de este método.
- Requiere distintos valores de ALM para TCI y no TCI, debido a que el umbral óptimo de ALM para predecir isquemia es variable de acuerdo al tamaño del vaso.
- Costos: es una técnica costosa y de poca o nula disponibilidad en la mayoría de los centros.

### APORTES A LA EVALUACIÓN DEL TCI

Existen tres factores anatómicos que comprometen la valoración por CCG del TCI, los cuales son: 1) la dificultad para visualizar de modo preciso el TCI por opacamiento de la cúspide aórtica; 2) la pequeña extensión del TCI; y 3) la presencia de bifurcación o trifurcación, que puede ocultar la parte distal del TCI.

No existe consenso sobre parámetros de IVUS que indiquen la intervención o no en lesiones dudosas de TCI, pero el porcentaje de estenosis  $>50\%$ , un DLM  $<2,8 \text{ mm}$  y un ALM  $<6 \text{ mm}^2$  han sido considerados criterios satisfactorios para la indicación de ATC o CRM<sup>52</sup>.

Debido a la extrema gravedad que implican los eventos adversos relacionados con la colocación subóptima del *stent* en ETCI, guiar la revascularización del TCI con IVUS podría ser beneficioso vs. guiada por CCG. Según un estudio de Kang et al, existió una tendencia a menor mortalidad a 3 años en revascularización del TCI guiada por IVUS vs. guiada por CCG ( $6\%$  vs.  $13,6\%$ ;  $p=0,063$ )<sup>65</sup>.

### Subexpansión y reestenosis del *stent*

La subexpansión del *stent* (SDS) se define según el segmento que estemos analizando, siendo de  $<5 \text{ mm}^2$  en ACX ostial,  $<6,3 \text{ mm}^2$  en ADA ostial,  $<7,2 \text{ mm}^2$  en el polígono de confluencia (PDC) (zona donde confluyen la ADA y ACX, según la descripción de Radmcharitar<sup>66</sup>) y  $<8,2 \text{ mm}^2$  en TCI proximal al PDC. La reestenosis *intra*stent (RIS), definida como una disminución del diámetro  $\geq 50\%$  que ocurre dentro del *stent* o hasta a  $5 \text{ mm}$  proximales y distales al mismo, puede ocurrir dentro de cualquiera de estos 4 segmentos<sup>65</sup>.

En un seguimiento angiográfico a 9 meses realizado por Kang et al. se observó que la RIS angiográfica se produjo en un  $46\%$  de los pacientes con subexpansión de al menos 1 segmento, pero solamente en un  $6\%$  de los pacientes con buena expansión en todos los sitios. Tanto el TCI, el PDC, la ADA ostial y la ACX ostial tuvieron menores AMS en aquellas lesiones con RIS que ante ausencia de la misma. **De esto se desprende que la subexpansión del *stent* es una de las principales causas de RIS<sup>65</sup>.**

Sin embargo, es la neoaterosclerosis la principal responsable de RIS. Esta se define como la proliferación neointimal (por dentro de los *struts* del *stent*) que con el tiempo sufre cambios en su estructura, pasando de estar formada por mayoría de células musculares lisas a poseer un gran predominio de células espumosas cargadas de lípidos (con o sin formación de un *core* lipídico), aumento de la proporción de calcio, y cambios en la matriz extracelular de la placa, entre ellos, la disminución del colágeno de tipo III y un aumento del colágeno de tipo I. Este proceso puede, además de generar RIS, producir eventos tardíos agudos *intra*stent, como la trombosis tardía del *stent* (TTS) (aquella que sucede entre 1 mes y un año posterior a la ATC), o la trombosis muy tardía del *stent* (TMTS) (aquella que sucede 1 año o más luego de la ATC).

La neoaterosclerosis es más frecuente y precoz con el uso de DES de primera generación vs. BMS (generalmente posterior a 5 años post-ATC). Según un estudio de Nakazawa et al, en un seguimiento de hasta 72 meses, se halló una incidencia de neoaterosclerosis en un  $31\%$  de las lesiones tratadas con DES vs.  $16\%$  en aquellas tratadas con BMS ( $p<0,001$ ). Los predictores independientes de neoaterosclerosis identificados por regresión logística múltiple hallados en este trabajo son: menor edad ( $p=0,001$ ), mayor tiempo de implante del *stent* ( $p=0,001$ ), uso de *stents* liberadores de sirolimus ( $p=0,001$ ), uso de *stents* liberadores de paclitaxel ( $p=0,001$ ) y lesiones inestables (como FACF, algunas con incluso mayor inestabilidad que otras) (**Figura 6**) o ruptura de placa ( $p=0,004$ )<sup>67</sup>.

### ESTUDIOS QUE JUSTIFICAN EL USO DE IVUS A NIVEL DEL TCI

- En un estudio de Kang et al. se evaluó el área del *stent* por IVUS para predecir RIS en pacientes con ETCI tratados con ATC

con DES. Se observó que aquellos pacientes con subexpansión del *stent* tuvieron tasas significativamente mayores de RIS y de EACM en un seguimiento a 2 años. Es por esto que se recomienda el uso de IVUS como asistencia a ATC de TCl para disminuir los eventos clínicos a largo plazo<sup>65</sup>.

- En un estudio de Rainieri et al. se concluyó que en pacientes con lesiones complejas, entre ellas, la OCT de TCl, se recomienda la utilización de IVUS para guiar la revascularización y para asistir al implante del *stent*<sup>64</sup>.
- En un estudio de Mc Daniel et al. se observó que mientras menores eran los tamaños del *stent* utilizado en ATC a TCl, mayores eran las tasas de EACM en el seguimiento. Debido al riesgo significativo de RIS y trombosis del *stent*, sería razonable el uso de IVUS para la selección del tamaño apropiado del *stent* y para detectar y tratar precozmente complicaciones periprocedimiento<sup>68</sup>.

## EVALUACIÓN INTEGRADA DEL TCl CON IVUS Y FFR

No existe otro sitio en el árbol vascular coronario que tenga tanta variabilidad interobservador para determinar el porcentaje de obstrucción luminal como el TCl. Por ello se recomiendan el IVUS y la FFR ante lesiones intermedias (30-49%) del mismo<sup>69</sup>.

Estudios recientes de IVUS demostraron el compromiso ateroesclerótico difuso del TCl *per se* compromete también sus ramas divisoras (ADA y ACX). Las placas se extienden desde el TCl a la ADA y a la ACX en un 90 y 62% de los casos, respectivamente, lo que sugiere que la bifurcación del TCl no puede considerarse y tratarse como una lesión única. La conducta a seguir es la realización de FFR a nivel de la ADA y de la ACX, y, si los valores son  $<0,80$ , se sugiere ATC<sup>70</sup>.

Las lesiones aisladas del TCl son muy raras, ya que generalmente se asocian a enfermedad en la ADA y o ACX. **Por esto se recomienda la reevaluación de la FFR de la ETCl posterior a la intervención de cualquiera de sus ramas**<sup>70</sup>.

Debido a que la evaluación de la severidad por CCG de ETCl no es precisa, ha habido intentos de correlacionar los hallazgos del IVUS con la FFR. Si bien la correlación de los hallazgos observados por ambos métodos dentro del árbol vascular epicárdico es modesta, a nivel del TCl existe un mayor nivel de concordancia. En un estudio de Kang et al. realizado en pacientes con lesiones aisladas moderadas del TCl se observó que el parámetro de IVUS que mejor predijo una FFR  $<0,80$  fue un ALM  $<4,8$  mm<sup>2</sup> (S 89%, E 83%, área bajo la curva [ABC] 0,90;  $p<0,001$ ), con una precisión diagnóstica del 86%. Por otro lado, un ALM  $<4,1$  mm<sup>2</sup> fue el mejor predictor de una FFR  $<0,75$  (S 95%, E 83%, ABC 0,92;  $p<0,001$ ), con una precisión diagnóstica del 87%. De aquellos pacientes con ALM  $\geq 6$  mm<sup>2</sup>, un 93% tuvieron una FFR  $\geq 0,80$ , y el 100% tuvieron FFR  $\geq 0,75$ . **Se concluye que podrían considerarse un ALM  $<4,8$  mm<sup>2</sup> como un criterio útil para predecir FFR  $<0,80$ , y un ALM  $\geq 6$  mm<sup>2</sup> para descartar FFR  $<0,75$** <sup>71</sup>.

En un estudio de Jasti et al, el diámetro luminal mínimo (DLM) fue significativamente mayor por IVUS que por CCG cuantitativa ( $p<0,001$ ). Mientras que los parámetros de IVUS fueron significativamente mayores en aquellos con FFR  $\geq 0,75$ , un DLM  $<2,8$  mm tuvo la mayor S, E y precisión diagnóstica (93%, 98% y 96%, respectivamente), para prede-

cir una FFR  $<0,75$ , y en segunda instancia, un ALM  $<5,9$  mm<sup>2</sup>, con una S, E y precisión diagnóstica del (94%, 95% y 94%, respectivamente), en orden de jerarquía. **Tanto el DLM  $<2,8$  mm<sup>2</sup> y el ALM  $<5,9$  mm<sup>2</sup> se consideraron parámetros seguros y superiores a la CCG para predecir una FFR  $<0,75$  e indicar la revascularización del TCl**<sup>72</sup>.

Debido a que la CCG subestima y sobreestima la severidad de la lesión a nivel del TCl, **se recomienda, en casos de ETCl intermedia, la revascularización del TCl guiada por FFR**, sobre todo a nivel ostial y en el cuerpo<sup>70</sup>.

**En casos de ETCl distal debería realizarse una FFR de ambas ramas.** A su vez, hay que tener en cuenta que estenosis en la ADA o ACX van a incrementar artificialmente las mediciones de la FFR en el TCl<sup>87</sup>. Por ende, la revascularización de dichas lesiones epicárdicas desenmascararía la verdadera implicancia fisiológica de las lesiones en el TCl. Además, si recanalizamos una lesión de la ACD, la FFR del TCl aumentaría también, ya que aumenta el flujo/perfusión relativos del territorio izquierdo al restablecerse la perfusión del territorio de la ACD por dicha arteria al revascularizarla<sup>73</sup>.

El umbral para la detección de isquemia en ETCl intermedia no está claro: según Fassa et al.<sup>74</sup>, el límite inferior normal del ALM es 7,5 mm<sup>2</sup>; según Kang et al.<sup>75</sup>, un ALM  $<4,8$  mm<sup>2</sup> fue el que mejor predijo una FFR  $<0,80$ , aunque en un estudio de Jasti et al.<sup>72</sup> se utilizó un ALM  $<6$  mm<sup>2</sup> como umbral para la revascularización (considerándolo equivalente a FFR  $<0,75$ ).

En aquellos pacientes con FFR 0,75-0,80, los expertos recomiendan el uso de IVUS. Además, si se elige la ATC como método de revascularización de ETCl, se recomienda la utilización de IVUS durante el procedimiento.

Para lesiones distales o de la bifurcación de TCl, debemos intentar obtener la mayor dimensión luminal posible posterior a la intervención, con objetivos de AMS  $>8,5$  mm<sup>2</sup> en región proximal de TCl y PDC, y  $>5,5$  mm<sup>2</sup> en el origen de ADA o ACX, según León et al.<sup>76</sup>.

Debido a que la ATC con 1 *stent* tiene tasas más favorables de eventos a largo plazo vs. ATC con 2 *stents* en lesiones de la bifurcación del TCl, se prefiere usar la técnica con 1 *stent*; es por esto que fue la técnica de elección en hasta un 60% en un estudio de Kim et al.<sup>77</sup>. Si posterior a ATC de TCl a ADA tenemos una ACX con compromiso  $>50\%$ , debemos considerar una FFR previo a una eventual terapéutica en dicho vaso<sup>70</sup>.

## DISCUSIÓN

La EC es la principal causa de muerte en el mundo actual, y si bien la CCG es uno de los estándares para su evaluación, debido a la gran variabilidad interobservador y a su limitada capacidad de predecir la implicancia funcional de una lesión coronaria, se propusieron métodos alternativos para su estudio.

Entre ellos, se encuentra la FFR, que permite realizar la evaluación funcional durante la permanencia del paciente en la sala de cateterismo, sin necesidad de realizarle al paciente otros estudios funcionales ni un nuevo cateterismo, posibilitando diferir la ATC en ese momento, si la misma no estuviese indicada.

Por otro lado, se encuentra el IVUS, el cual permite analizar una evaluación anatómica y morfológica con mucha mayor precisión que la CCG, e incluye la pared arterial en su análisis. Además, permite asistir la ATC.

Se postula que a través de la utilización de FFR y IVUS es posible la optimización de los resultados clínicos en la evaluación y tratamiento de la EC mediante diversos mecanismos: 1) evaluar la fisiología coronaria y guiar la revascularización por isquemia (FFR); y 2) caracterizar la anatomía coronaria y las características de la placa, mejorar los resultados de la ATC, y detectar precozmente eventuales complicaciones periprocedimiento y resolverlas inmediatamente (IVUS).

Entre los pacientes con EC, se pone énfasis en aquellos con ETCl, debido a su mayor morbimortalidad, y con muy mal pronóstico cuando el mismo no es revascularizado y solamente es tratado médicamente o es librado a su evolución natural.

Si bien el tratamiento estándar en la ETCl significativa es la CRM, es cada vez mayor la proporción de estos pacientes a la que se le realiza una ATC, obteniendo resultados similares en grupos seleccionados. Debido a los beneficios hallados con el uso de IVUS y FFR en pacientes con EC epicárdica, se postuló que la mejoría de la evolución y pronóstico también podría aplicarse a pacientes con ETCl.

Mediante IVUS se pudo lograr una mejor aproximación visual de la ETCl y resolver varias de las limitaciones de la CCG. Además, su uso permitió una mejor caracterización anatómica, y probablemente funcional, ya que se postula que existiría correlación entre el IVUS y la FFR: DLM <2,8 mm (S 93% y E de 98%) y ALM <5,9 mm<sup>2</sup> (S 93% y E 95%) fueron los parámetros que mejor se correlacionaron con una FFR <0,75; mientras que un ALM >6 mm<sup>2</sup> clasifica a los pacientes como de bajo riesgo de eventos adversos si se pospone la revascularización, lo que permitiría (si en el futuro se validaran estos valores de corte), considerarlo un método confiable para descartar isquemia y predecir buen pronóstico. Sin embargo, no hay consenso sobre cuál es el mejor umbral para identificar isquemia, ya que, de acuerdo a los distintos autores, el valor de ALM para predecir una FFR <0,75 varía entre <4,8-7,5 mm<sup>2</sup>, por lo que serían necesarios más estudios aleatorizados con un seguimiento a largo plazo para arribar al umbral óptimo.

El uso del IVUS permitió alcanzar un mejor perfil de eventos, y permitió determinar: las características anatómicas basales que se asociaron a mayor tasa de eventos, la evolución anatómica favorable (cuando estos pacientes son sometidos al tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular), la optimización de la ATC, y la resolución de situaciones especiales (como la revascularización de una OCT), etc.

La importancia de la FFR es que permite un enfoque fisiológico/funcional de las lesiones, revascularizando solo aquellas que son capaces de producir isquemia, lo cual tiene implicancias pronósticas muy favorables, tanto por disminuir las complicaciones asociadas a lesiones con estenosis significativas pero funcionalmente normales (FFR >0,80) que son revascularizadas (atrofia del injerto o reestenosis del *stent*) como minimizando el porcentaje de pacientes con lesiones angiográficamente no severas aunque funcionalmente significativas en que se pospone indebidamente la revascularización. Estos beneficios se extrapolan a la ETCl, disminuyendo las tasas de eventos al realizar revascularización guiada por isquemia.

La FFR permite una mejor evaluación de las lesiones en tándem, un mejor abordaje de la EC de la bifurcación del TCI, diferir de modo seguro la revascularización de ETCl con FFR >0,80 (con tasas de even-

tos similares a aquellas lesiones con FFR <0,80 sometidas a CRM), y un mejor enfoque de la ETCl con lesiones epicárdicas asociadas (las cuales predominan) y la implicancia de las mismas sobre la fisiología del TCI y la conveniencia o no de su revascularización, factores previamente desconocidos.

Se recomienda:

- Park et al. proponen ante una FFR <0,80 en ADA o ACX, la revascularización del TCI sin requerir la medición de FFR del mismo, mientras que si la FFR de ambas ramas es >0,80, la lesión del TCI es insignificante a nivel funcional<sup>26</sup>.
- El uso de IVUS y FFR en lesiones intermedias del TCI permite disminuir la variabilidad interobservador existente por CCG<sup>78</sup>.
- Daniels et al, en aquellas lesiones del TCI que concomitantemente poseen lesiones epicárdicas con una FFR<0,65, proponen la realización de IVUS en el TCI y revascularizar aquellas lesiones con ALM <6 mm<sup>2</sup><sup>46</sup>.
- El uso de IVUS ante lesiones del TCI con FFR 0,75-0,80, y revascularizar la obstrucción coronaria ante un DLM <2,8 mm o un ALM <5,9 mm<sup>2</sup><sup>69</sup>.
- Fearon et al. recomiendan la realización de IVUS ante lesiones del TCI con FFR 0,80-0,85<sup>79</sup>.
- En lesiones de bifurcación del TCI en que se realice ATC desde TCI a ADA, si posterior al procedimiento se genera una lesión encarcelada en la ACX con un porcentaje ≥50%, se recomienda la realización de FFR a la ACX para guiar su revascularización<sup>70</sup>.

Se recomienda el uso integral de IVUS y FFR para evaluación de la ETCl, ya que la evidencia demuestra que los pacientes evaluados con este enfoque tienen mejor pronóstico en su evolución.

Sin embargo, quedan dudas sobre el umbral óptimo para predecir una implicancia funcional por FFR, que aún no queda claro. Por otro lado, tampoco hay consenso sobre los parámetros de IVUS que podrían predecir isquemia. Por esto, serían necesarios nuevos estudios clínicos randomizados que permitan responder estos interrogantes que, al día de la fecha, la evidencia aún no puede responder.

## CONCLUSIÓN

La evidencia demuestra que la evaluación integral de la ETCl con IVUS y FFR permite una mejor aproximación tanto diagnóstica como terapéutica en comparación con la evaluación por CCG.

Sin embargo, aún existen discrepancias entre los autores con respecto a cuál es el valor umbral óptimo para determinar isquemia por FFR. Debido a esto, serían necesarios nuevos estudios clínicos aleatorizados, tanto para arribar al umbral isquémico óptimo por FFR, como también determinar cuáles son los parámetros por IVUS que mejor se correlacionan con el mismo.

## AGRADECIMIENTOS

Les agradezco profundamente a mi familia, a mis seres queridos, y a todos los que colaboraron tanto logística como anímicamente con la confección de esta monografía. Sin ellos, nada de esto habría sido posible.



## BIBLIOGRAFÍA

- Banerjee S, Crook AM, Dawson JR, Timmis AD, Hemingway H. Magnitude and consequences of error in coronary angiography interpretation (the ACRE study). *Am J Cardiol.* 2000;85(3):309-14.
- Desmet W, Willems JL, Vrolix M, van Lierde J, Byttebier G, Piessens J. Intra- and interobserver variability of a fast on-line quantitative coronary angiographic system. *Int J Card Imaging.* 1993;9(4):249-56.
- Chikwe J, Kim M, Goldstone AB, Athanasios AFT. Current diagnosis and management of left main coronary disease. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2010;38(4):420-30.
- Dodge Jr JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation.* 1992;86(1):232-46.
- James TN. Anatomy of coronary arteries. New York: Paul B Hober; 1961;12-18.
- Baroldi G, Scomazzoni G. Coronary circulation in the normal and the pathological heart. Washington, DC: US Government Printing Office. 1967;5-90.
- Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990;21(1):28-40.
- Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, Jacobs AK, Kern MJ, King 3rd SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113(7):166-286.
- Stone P, Goldschlager N. Left main coronary artery disease: review and appraisal. *Cardiovasc Med.* 1979;4:165-177.
- Shiomi H, Morimoto T, Hayano M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Tazaki J. Comparison of Long-Term Outcome After Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2012;110(7):924-32.
- Yazdani S, Ladich E, Virmani R. Pathology of Myocardial Ischemia, Infarction, Reperfusion, and Sudden Death. En: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's the heart. (2011, 13<sup>o</sup> edition) New York: McGraw-Hill Education/Medical.
- Jonsson A, Ivert T, Svane B, Liska J, Jakobsson K, Hammar N. Classification of left main coronary obstruction—feasibility of surgical angioplasty and survival after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Surg.* 2003;11(6):497-505.
- Thompson R. Isolated coronary ostial stenosis in women. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5):997-1003.
- Atay Y, Yagdi T, Turkoglu C, Altintig A, Buket S. Spontaneous dissection of the left main coronary artery: a case report and review of the literature. *J Card Surg.* 1996;11(5):371-5.
- Pryor DB, Shaw L, Harrell Jr FE, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med.* 1991;90(5):553-62.
- Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke.* 1999;30(5):1002-7.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004;110(14):340-437.
- Puri R, Wolski K, Uno K, Kataoka Y, King KL, Crowe TD, et al. Left Main Coronary Atherosclerosis Progression, Constrictive Remodeling, and Clinical Events. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2013;6(1):29-35.
- Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi SY, Tsujita K, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):105-112.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettsis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316(22):1371-5.
- Cameron A, Kemp HG Jr., Fisher LD, Gosselin A, Judkins MP, Kennedy JW, et al. Left main coronary artery stenosis: angiographic determination. *Circulation.* 1983;68(3):484-9.
- Porto I, Dato I, Todaro D, Calabrese M, Rigattieri S, Leone AM, et al. Comparison of two and three dimensional quantitative coronary angiography to intravascular ultrasound in the assessment of intermediate left main stenosis. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1600-7.
- Taylor H, Deumite N, Chaitman B, Davis K, Killip J, Rogers W. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation.* 1989;79(6):1171-9.
- Taggart D, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB, Guyton RA, Mack MJ, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis: stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(9):885-892.
- Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TD, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.
- Park SJ, Ahn J-M, Kang SJ. Unprotected Left Main Percutaneous Coronary Intervention: Integrated Use of Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(6):45-56.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72.
- Bon-Kwon Koo. The Present and Future of Fractional Flow Reserve. *Circ J.* 2014;78(5):1048-54.
- Pijls N, Van Son J, Kirkeeide R, De Bruyne B, Gould K. 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;97(4):1354-67.
- Blows LJ, Redwood SR. The pressure wire in practice. *Heart.* 2007;93(4):419-22.
- Pijs N, De Bruyne B, Peels K, van der Voort P, Bonnier H, Bartunel J, et al. Measurements of fractional Flow Reserve to assess the Functional Severity of Coronary Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
- Chrisou M, Siontis G, Katritsis D, Ioannidis J. Meta-Analysis of Fractional flow Reserve Versus Quantitative Coronary Angiography and Noninvasive Imaging for Evaluation of Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):450-6.
- Bech G, De Bruyne B, Pijls N, Muinck E, Hoorntje J, Escaned J, et al. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34.
- Chamuleu S, Meuwissen M, Van Eck-Smit B, Koch K, Tio R, Tijssen J, et al. Usefulness of Fractional Flow Reserve for Risk Stratification of patients with Multivessel Coronary Disease and an Intermediate Stenosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):377-80.
- Botman K, Pijls N, Bech J, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, et al. Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Multivessel Disease? A tailored Approach Based on Coronary Pressure Measurement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(2):184-91.
- Torino P, De Bruyne B, Pijls N, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
- Botman C, Schomberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, et al. Does Stenosis Severity of Native Vessels Influence Bypass Graft Patency? A Prospective Fractional Flow reserve Guided Study. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2093-7.
- Pijls N, Klaus V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon W, et al. Fractional Flow Reserve (FFR) Post Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurements after stenting predicts adverse outcome at follow up: a multicenter registry. *Circulation.* 2002;105(25):2950-4.
- Valgimigli M, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Vaina S, De Jaegere P, De Feyter P, et al. Plaque Composition in the Left Main Stem Mimics the Distal But Not the Proximal Tract of the Left Coronary Artery Influence of Clinical Presentation, Length of the Left Main Trunk, Lipid Profile, and Systemic Levels of C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):23-31.
- Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, Morishima T, Hida S, Tanaka N, et al. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):699-702.
- Bech G, Droste H, Pijls N, De Bruyne B, Bonnier H, Michels H, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart.* 2001;86(5):547-52.
- Lindstaedt M, Zazar A, Gerding A, Fritz M, Holland Letz T, Mugge A, et al. Clinical outcome in patient with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J.* 2006;152(1):1-9.
- Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long Term Clinical Outcome After Fractional Flow Reserve Guided Treatment in patient With Angiographically Equivocal Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circulation.* 2009;120(15):1505-12.
- Young AS, Daniels D, De Bruyne B, Kim HS, Ikeno F, Lyons J, et al. Fractional Flow Reserve Assessment of Left Main Stenosis in the Presence of Downstream Coronary Stenoses. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):161-5.
- Kern MJ. When Does a Left Anterior Descending Stenosis Alter Flow Across a Left Main Segment? Interpreting Left Main Fractional Flow Reserve With Downstream Obstruction (Editorial). *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):128-30.
- Daniels DV, Van 't Veer M, Pijls NHJ, Van Der Horst A, Young AS, De Bruyne B, et al. The Impact of Downstream Coronary Stenoses on Fractional Flow Reserve Assessment of Intermediate Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2012;5(10):1021-5.
- Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1630-5.
- Nam CW, Hur SH, Koo BK, Doi JH, Cho YK, Park HS, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Left Circumflex Ostial Intervention After Left Main Cross-over Stenting. *Korean Circ J.* 2011;41(6):304-7.

49. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC. Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:1029–36.
50. Mantziari A, Ziakas A, Stavropoulos G, Styliadis IH. Clinical applications of intravascular ultrasound (IVUS): experience from an academic high volume centre of Northern Greece. *Hippokratia*. 2011;15(1):60-63.
51. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stent versus standard stent in patients with stenosis in native coronary artery (SIRIUS trial). *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
52. Sousa A, Berrocal D, Abizaid A, Martínez Ríos M, Sousa E. *Intervenciones Cardiovasculares SOLACI*. (2009, 2a. ed.) Bogotá: Distribuna.
53. De la Torre Hernandez J, Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al. Perspective application of predefined intravascular Ultrasound criteria of assessment of intermediate Left main coronary artery lesions: Results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):351-8.
54. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of Transplants recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56.
55. Yoon Hyuck Jun. Optimization of Stent Deployment by Intravascular Ultrasound. *Korean J Intern Med*. 2012;27(1):30-38.
56. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the Drug Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):421-9.
57. De Ribamar Costa J, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Sano K, Kimura M, et al. Intravascular ultrasound assessment of drug eluting stent expansion. *Am Heart J*. 2007;153(2):297-303.
58. Chieffo A, Latib A, Caussin C, Presbitero P, Galli S, Menozzi A, et al. A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography-guided stent implantation in complex coronary lesions: the AVIO trial. *Am Heart J*. 2013;165(1):65-72.
59. Hassan A, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JW, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug eluting stent compared with bare metal stent implantation and associates with late thrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1172-80.
60. Liu X, Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, Weisz G, Dangas GD, et al. Intravascular ultrasound assessment of the incidence and predictors of edge dissections after drug eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(10):997-1004.
61. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary interventions in pre drug eluting stent era. *AM J Cardiol*. 2011;107(3):374-82.
62. Okabe T, Mintz GS, Buch AN, Roy P, Hong YJ, Smith KA, et al. The Potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug eluting stent deployment. *Am J Cardiol*. 2007;100(4):615-20.
63. Greenspan M, Iskandrian AS, Segal BL, Kimbiris D, Bemis CE. Complete occlusion of the left main coronary artery. *Am Heart J*. 1979;98(1):83-86.
64. Rainieri De Caterina A, Cuculi F, Banning AP. Intravascular ultrasound-guided revascularization of a chronically occluded left main coronary artery. *Indian heart journal*. 2013;65(2):194-7.
65. Kang SJ, Ahn JM, Song H, Kim WJ, Lee JY, Park DW, et al. Comprehensive Intravascular Ultrasound Assessment of Stent Area and Its Impact on Restenosis and Adverse Cardiac Events in 403 Patients With Unprotected Left Main Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):562-9.
66. Ramcharitar S, Onuma Y, Aben JP, Consten C, Weijers B, Morel MA, et al. A novel dedicated quantitative coronary analysis methodology for bifurcation lesions. *Eurointervention*. 2008;3(5):553-7.
67. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22.
68. McDaniel MC, Douglas JS Jr. Stent Area by Intravascular Ultrasound and Outcomes in Left Main Intervention With Drug-Eluting Stents Small Stents, More Events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):542-4.
69. Puri R, Kapadia SR, Nicholls SJ, Harvey JE, Kataoka Y, Tuzcu M. Optimizing Outcomes During Left Main Percutaneous Coronary Intervention With Intravascular Ultrasound and Fractional Flow Reserve The Current State of Evidence. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2012;5(7):697-707.
70. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006;114(18):1955-61.
71. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, Song HG, Kim WK, Park DW, et al. Intravascular Ultrasound-Derived Predictors for Fractional Flow Reserve in Intermediate Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4(11):1168-74.
72. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110(18):2831-6.
73. Hoole SP, Heck PM, Epstein AC, Clarke SC, West NE, Dutka DP. Elective coronary stenting increases fractional flow reserve in other arteries due to an increase in microvascular resistance: clinical implications for assessment of multivessel disease. *J Interv Cardiol*. 2010;23(6):520-7.
74. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Intravascular ultrasound guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):204-11.
75. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, Mintz GS, Kim WJ, Park DW, et al. Validation of intravascular ultrasound derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):65-71.
76. Leon MB. How to improve upon the left main cohort results from SYNTAX. 8th Annual Chronic Total Occlusion and Left Main Coronary Intervention Summit. 2011, New York, NY.
77. Kim WJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, et al. Comparison of single- versus two-stent techniques in treatment of unprotected left main coronary bifurcation disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(6):775-82.
78. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schaliq MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation*. 2003;107(1):62-7.
79. Fearon WF. The case for FFR (rather than IVUS) to assess borderline left main stenosis: 14-6. Presented at: 8th Annual CTO Summit and Left Main Coronary Interventions Course. 2011, New York, NY.