

# MENOS ANATOMÍA, MÁS FISIOLOGÍA. LA NUEVA REVOLUCIÓN DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO

## LESS ANATOMY, MORE PHYSIOLOGY. THE NEW REVOLUTION IN CORONARY INTERVENTIONISM

IGNACIO MANUEL CIGALINI<sup>1</sup>

### RESUMEN

La cardiopatía isquémica y sus complicaciones continúan siendo la principal causa de mortalidad en países industrializados. El intervencionismo coronario se ha convertido en una disciplina indispensable para el manejo de esta patología desde su desarrollo hace menos de 50 años.

Si bien su aporte inicial fue meramente diagnóstico al permitir la identificación de lesiones coronarias, el desarrollo posterior de métodos para restablecer el flujo coronario normal representó una verdadera revolución en esta disciplina. Sin embargo, la imposibilidad de valorar la repercusión funcional de las lesiones más allá de su configuración anatómica, asociada a las debilidades de la arteriografía que resultan de su visión endoluminal bidimensional, condujo al desarrollo de nuevas técnicas endovasculares como la reserva fraccional de flujo, el ultrasonido endovascular y la tomografía de coherencia óptica.

Estas nuevas tecnologías pueden influir en la decisión de revascularización coronaria, guiar el desempeño de las intervenciones coronarias percutáneas propiamente dichas y optimizar los resultados del procedimiento y conforman una nueva revolución en el intervencionismo.

El objetivo de esta monografía es realizar una revisión sistemática profunda del desarrollo de estas nuevas tecnologías, sus implicancias y las distintas indicaciones para su uso en la actualidad.

**Palabras clave:** reserva fraccional de flujo, ultrasonido endovascular, tomografía de coherencia óptica, cinecoronariografía, innovación tecnológica.

### ABSTRACT

Ischemic heart disease and its complications remain the leading cause of death in industrialized countries. Coronary intervention has become an essential discipline for the treatment of this disease.

Although its initial contribution was merely to diagnose coronary lesions, the further development of techniques to restore normal coronary flow represents a revolution in the field of cardiology.

However, due to the inability to assess the functional impact of lesions beyond their anatomical features, associated with the weakness of arteriography arising from the endoluminal and two-dimensional view, there are new endovascular techniques such as the fractional reserve flow, endovascular ultrasound and optical coherence tomography.

These new technologies can affect the decision of coronary revascularization, guide performance of percutaneous interventions and optimize the results of the procedure resulting in a new revolution in interventionism's field.

The purpose of this monograph is to perform a systematic review of the development of these new technologies, their implications and indications.

**Keywords:** fractional flow reserve, myocardial; ultrasonography, interventional; tomography, optical coherence; coronary angiography; inventions.

REVISTA CONAREC 2016;32(134):088-101 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

### INTRODUCCIÓN

A pesar de los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria a lo largo de los años, que han logrado incluso una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular (**Figura 1**), la cardiopatía isquémica y sus complicaciones continúan siendo la principal causa de mortalidad en países industrializados, con un aumento exponencial en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>.

Argentina no es la excepción (**Figura 2**); la enfermedad cardiovascular se mantiene como principal causa de muerte, que es responsable del 32% de ellas<sup>2</sup> a pesar de una disminución mayor del 30% en los últimos 20 años<sup>3</sup>.

Desde la descripción de la angina de pecho por Heberden en 1772<sup>4</sup>, tomó más de un siglo investigar las arterias coronarias y describir su

“osificación” y oclusión trombótica. Sin embargo, estas observaciones no se relacionaron con los síntomas de isquemia miocárdica sino hasta décadas después. Recién en 1879, el patólogo Ludvig Hektoen describió que el infarto de miocardio era causado por trombosis coronaria secundaria a cambios escleróticos en las arterias coronarias<sup>5</sup>.

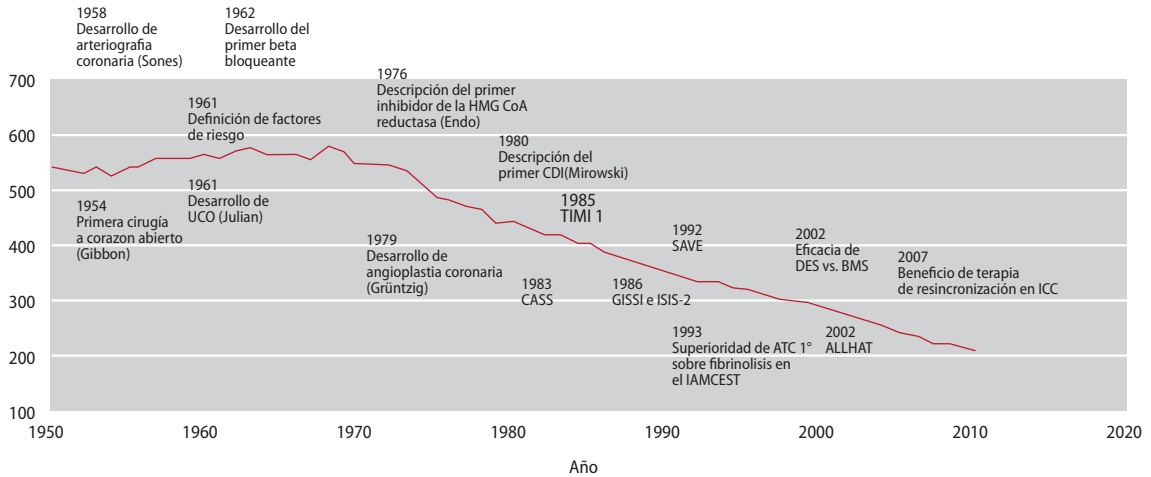
El desarrollo del cateterismo cardíaco por Forssmann en 1929<sup>6</sup> con posterior perfeccionamiento por Sones hacia la angiografía coronaria selectiva en el año 1958<sup>7</sup> permitió la identificación de lesiones coronarias y el ulterior desarrollo de métodos para restablecer el flujo coronario normal. La cirugía de revascularización miocárdica descrita por René Favalaro en 1969<sup>8</sup> y el posterior desarrollo de la angioplastia coronaria por Grüntzig en 1979<sup>9</sup> se presentaban como una solución ideal. En ese entonces, la resolución quirúrgica de los pacientes se decidía predominantemente a partir de hallazgos angiográficos, pues se conocía que el pronóstico de la enfermedad era peor cuanto mayor fuese el compromiso anatómico<sup>10</sup>. Sin embargo, en 1986 Gary Plotnick plantea en un artículo titulado *Coronary artery bypass surgery to prolong life?: less anatomy/more physiology*<sup>11</sup> la necesidad de evaluación funcional para determinar el monto isquémico basado en nuevos reportes que demostraban mejor correlación de mortalidad con datos aportados por pruebas funcionales con respecto a hallazgos angiográficos exclusivamente<sup>12</sup>. Estas observaciones se vieron refleja-

1. Residente de Cardiología, Sanatorio Güemes. CABA, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dr. Ignacio Manuel Cigalini | Av. Santa Fe 2534, 2º I, (C1425BGN) CABA, Rep. Argentina | [imcigalini@gmail.com](mailto:imcigalini@gmail.com)

El autor declara no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 29/12/2015 | Aceptado: 27/01/2016



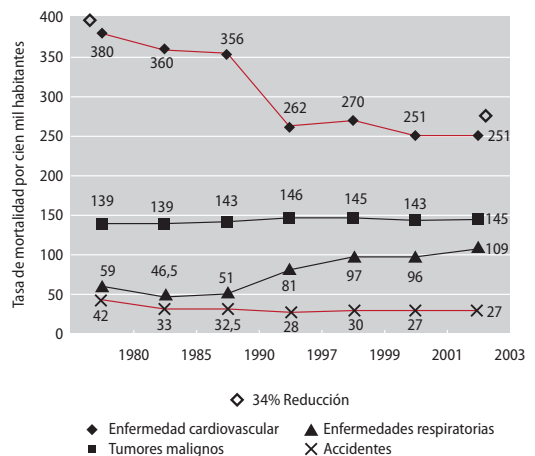
**Figura 1.** Línea de tiempo que demuestra la disminución de la mortalidad cardiovascular durante el siglo XX y el inicio del siglo XXI en relación con los avances más significativos de la ciencia. UCO: Unidad Coronaria. CRM: cirugía de revascularización miocárdica. HMG-CoA: 1-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A. CDI: cardiodesfibrilador implantable. ATC 1°: angioplastia coronaria primaria. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. DES: drug-eluting stents. BMS: bare-metal stents. ICC: insuficiencia cardíaca. CASS: Coronary Artery Surgery Study. TIMI 1: thrombolysis in myocardial infarction. GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. ISIS-2: Second International Study of Streptokinase in Myocardial Infarction. SAVE: Survival and Ventricular Enlargement ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Adaptado de: Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366:55.

das además en tres grandes ensayos aleatorizados prospectivos de la época, en los que la identificación de predictores de riesgo en pruebas no invasivas tuvieron mayor relevancia a la hora de estratificar riesgo e identificar pacientes con potencial beneficio quirúrgico en comparación con datos angiográficos solos<sup>13-16</sup>. El intervencionismo coronario no ha sido ajeno a estos hallazgos. Datos de estudios más recientes demostraron efecto nulo, en términos de reducción de muerte y/o infarto, de la angioplastia coronaria comparada con el tratamiento médico óptimo en pacientes con enfermedad coronaria estable<sup>17</sup>.

La arteriografía coronaria por sí sola presenta además muchas limitaciones: visión bidimensional de las arterias coronarias con importante variabilidad interobservador para definir extensión de lesiones<sup>18</sup>; difícil valoración de las características de la placa con imposibilidad de detectar lesiones vulnerables, teniendo en cuenta que la mayoría de los síndromes coronarios agudos suceden en lesiones angiográficamente no significativas<sup>19</sup>; correlación poco precisa con la repercusión funcional de la placa<sup>20</sup>; poca precisión para guiar implante de *stents* o detectar complicaciones del procedimiento, entre otras.

Se han diseñado distintos dispositivos endovasculares para contrarrestar estos defectos, logrando mayor aceptación y difusión técnicas de imagen endovascular como el ultrasonido endovascular (IVUS: *intra-vascular ultrasound*) y la tomografía de coherencia óptica (OCT: *optical coherence tomography*), y la medición de la reserva fraccional de flujo (FFR: *fractional flow reserve*). Estos procedimientos diagnósticos complementarios pueden influir en la decisión de revascularización coronaria, guiar el desempeño de las intervenciones coronarias percutáneas propiamente dichas y optimizar los resultados del procedimiento.

Sin embargo, estas técnicas se encuentran subutilizadas en la práctica contemporánea: el porcentaje de uso de IVUS y FFR durante intervenciones percutáneas coronarias en lesiones coronarias intermedias (40-70% de estenosis) son del 20,3% y del 6,1% según datos del *National Cardiovascular Data Registry* de Estados Unidos<sup>21</sup>. Datos del registro RAdAC en nuestro país describen un uso de IVUS del 0,7%,



**Figura 2.** Causas de mortalidad y sus tendencias en la Argentina para ambos sexos (tasa de mortalidad anual por cien mil habitantes. Periodo 1980-2003). Enf.: enfermedad. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006;74(5):297-303.

sin referencias al uso de FFR<sup>22</sup>. La tasa descrita del uso de IVUS como complemento a la angioplastia de tronco coronario izquierdo en el registro REMAR-T fue del 10,9%, aumentando al 15% cuando se utilizaban *stents* farmacoactivos<sup>23</sup>.

El objetivo de esta monografía es realizar una revisión sistemática profunda del desarrollo de estas nuevas tecnologías, sus implicancias y las distintas indicaciones para su uso en la actualidad. Se planteará inicialmente una breve narración de los grandes hitos que marcaron el camino del intervencionismo coronario para situar estos avances en el contexto histórico de esta "joven" subespecialidad de la Cardiología. Posteriormente se describirán aspectos técnicos pertinentes de cada uno de los procedimientos, su valoración en diferentes escenarios clínicos según datos extraídos de nuevos y contradictorios ensayos, y se repararán finalmente las recomendaciones de las últimas guías internacionales.

## METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se utilizaron artículos originales, revisiones, editoriales, guías y diferentes publicaciones buscadas a través de los portales de internet de la base de datos de la biblioteca de los Estados Unidos (PubMed), británica (Cochrane), bases de datos Latinoamericanas (LILACS, SciELO) y distintas revistas internacionales, incluyendo la revista de la Sociedad Argentina de Cardiología y la del Colegio Argentino de Cardiólogos Intervencionistas.

Una vez obtenido el material bibliográfico, se lo clasificó por fecha y relevancia. Se analizaron además las citas bibliográficas de ese material con lo cual se obtuvo nueva bibliografía.

El material presentado incluye una extensa revisión desde artículos históricos con las primeras descripciones del dolor anginoso hasta el presente, con datos actualizados de los últimos estudios publicados hallados a través de la metodología previamente descrita y que hayan sido considerados relevantes por el autor de este trabajo

## HISTORIA DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO

La primera realización de cateterismo en humanos la protagonizó el Dr. Forssmann, en Alemania, en 1929, al introducirse un catéter diseñado para sondaje urinario hasta las cavidades derechas del corazón a través de la vena antecubital. Su objetivo era conseguir un acceso seguro para el pasaje de drogas y material de contraste en reanimación cardíaca<sup>6</sup>. Sin embargo, el rechazo general de la comunidad médica lo indujo a abandonar estos estudios y a dedicarse finalmente a la Urología<sup>24</sup>. Gracias al desarrollo del método en la década de 1940 por Cournard y Richards para valorar presiones intracardíacas y estimar el gasto cardíaco<sup>25</sup>, en 1956 recibió junto a estos el Premio Nobel por el desarrollo del cateterismo derecho.

El desarrollo de la técnica Seldinger de acceso vascular sin necesidad de abordaje quirúrgico en 1953<sup>26</sup> y los avances en distintas áreas (por ejemplo, en el campo de la Radiología) permitieron la visualización real del corazón y la realización de angiografía coronaria. Inicialmente con visualización indirecta de la circulación coronaria mediante el aortograma, Mason Sones implementó la angiografía coronaria selectiva a partir de la cateterización coronaria accidental en la Cleveland Clinic en el año 1958<sup>7</sup>. Esta técnica fue de gran utilidad para el desarrollo de la cirugía de *bypass* coronario con injertos de vena safena que se gestaba a manos de René Favalaro en ese mismo centro<sup>8</sup>. Melvin Judkins sistematizó posteriormente la cinecoronariografía como la conocemos actualmente mediante abordaje femoral utilizando catéteres específicos en 1967<sup>27</sup>.

El tratamiento percutáneo de la enfermedad aterosclerótica ya se utilizaba para ese entonces en territorios periféricos. El mismo Judkins junto a Charles Dotter utilizaban catéteres de diámetro progresivamente mayor para dilatar mediante fuerza longitudinal una lesión a nivel de la arteria femoral superficial en 1964<sup>28</sup>. El reconocimiento de la necesidad de utilizar una fuerza radial de dilatación para optimizar resultados llevó al desarrollo de distintos balones, inicialmente de látex, hasta el desarrollo por Andreas Grüntzig de un balón con cloruro de polivinilo. Tras el éxito demostrado a nivel ilio-femoral, se exten-

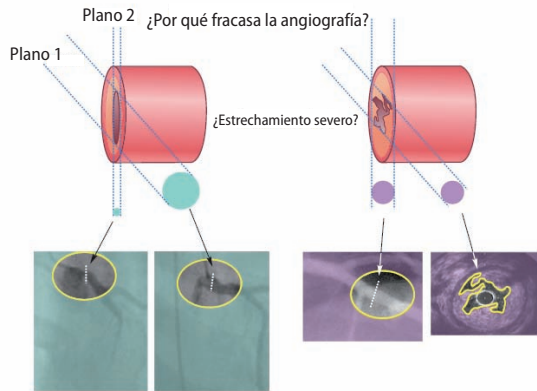
dió su uso a nivel renal, basilar y subclavio, hasta que finalmente en 1977 se utilizó como complemento de una cirugía de *bypass* para dilatación coronaria en forma retrógrada mediante arteriotomía distal. El mismo Grüntzig realizó pocos meses después la primera angioplastia percutánea con balón en un paciente consciente con anestesia local<sup>9</sup>, convirtiéndose en la primera gran revolución del intervencionismo cardiovascular.

A partir de las primeras descripciones de casos, y gracias al desarrollo de catéteres terapéuticos y guías de angioplastia, el método se popularizó. Sin embargo, las tasas de éxito distaban de ser ideales, con resultados descriptos que rondaban entre 63 y 72%<sup>29,30</sup>, registrándose además un número considerable de complicaciones tempranas graves, como infarto y requerimiento de revascularización quirúrgica de urgencia, así como tardías, especialmente determinadas por reestenosis posangioplastia cercanas al 30-50% al año<sup>31,32</sup>.

Fueron muchas las técnicas y dispositivos desarrollados para evitar el retroceso elástico de la arteria, sellar las disecciones y evitar la reestenosis por proliferación y migración de células musculares lisas en la capa íntima. Sin embargo, el *stent* coronario se erigió como el vencedor. Existe controversia sobre el origen del *stent* debido al desarrollo paralelo de diversos dispositivos. Podemos afirmar sin embargo que el término *stent* proviene del dentista Charles Thomas Stent, quien creó el "compuesto Stent" en 1856 para sellar el espacio vacío generado por el tratamiento de endoencías<sup>33</sup>. El primer implante de *stent* coronario en humanos fue realizado en 1986 por Jaques Puel<sup>34</sup>, quien posteriormente desarrolló con Ulrich Sigwart el WALLSTENT™, un *stent* autoexpandible de acero inoxidable<sup>35</sup>. Paralelamente, el radiólogo argentino Julio Palmaz junto a Richard Schatz desarrollaron un *stent* expandible con balón, el Palmaz-Schatz<sup>36</sup>, implantado por primera vez en Brasil en 1987 y que logró hasta un 94% de tasa inicial de éxito<sup>37</sup>.

La angioplastia coronaria con *stent* se convirtió en la segunda gran revolución del intervencionismo coronario. A partir de la década de 1990, el uso y la investigación científica en relación a los *stents* metálicos (BMS: *bare metal stent*) crecieron exponencialmente. Se demostró la superioridad del BMS frente a la angioplastia con balón en estudios aleatorizados como el STRESS<sup>38</sup> y BENESTENT<sup>139</sup> en términos de éxito angiográfico y reducción de eventos tempranos y alejados. Con el paso del tiempo, se desarrollaron *stents* metálicos con mejor diseño que aseguraron mejor flexibilidad, capacidad de cruce y radioopacidad y mejoraron navegabilidad y conformabilidad. La introducción de la aleación cromo-cobalto con mayor fuerza radial y visibilidad fue un claro ejemplo.

Si bien la reducción de la oclusión temprana o reestenosis tardía disminuyeron significativamente, no se logró eliminarlas por completo. El uso de doble antiagregación luego de la realización de la angioplastia con *stent* disminuyó en forma significativa la tasa de trombosis del *stent*<sup>40</sup>, y la asociación de aspirina con clopidogrel fue la opción más difundida por presentar mejor perfil de seguridad. Además, el reconocimiento del rol central de la mala aposición del *stent* en el desarrollo de trombosis temprana condujo a la investigación de métodos complementarios para asegurar un correcto implante. La utilización de técnicas de imagen endovascular como el IVUS y posteriormen-



**Figura 3.** La angiografía otorga imágenes bidimensionales de estructuras tridimensionales. La mayoría de las lesiones intermedias tienen forma ovalada con un diámetro mayor y otro menor, por lo que su severidad depende del plano de visión (Izq.). Otras lesiones (Der.) pueden aparecer permeables pero poco definidas en caso de pacientes con síndrome coronario agudo y accidente de placa solo identificables con imágenes endovasculares. Modificado de: Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:173-85.

te la OCT surgen como alternativas más que atractivas para guiar procedimientos endovasculares, especialmente para lesiones complejas. El desarrollo de nuevos *stents* liberadores de drogas (DES: *drug eluting stent*) surgidos para contrarrestar la reestenosis *intra-stent* han expandido la intervención percutánea a nuevas indicaciones, aunque el tratamiento endovascular de lesiones angiográficamente significativas en distintos cuadros de situación no siempre es superior al tratamiento médico óptimo. Inclusive, eventos coronarios agudos ocurren frecuentemente en placas ateroscleróticas no significativas por coronariografía<sup>19</sup>. Las limitaciones de la arteriografía que resultan de la valoración bidimensional exclusiva (**Figura 3**) junto a la incapacidad de discernir la estructura de la placa aterosclerótica asociadas a la imposibilidad de cuantificar la repercusión funcional de dichas lesiones coronarias llevaron al desarrollo de técnicas endovasculares complementarias, como la medición de la FFR y las previamente citadas técnicas de imagen endovascular. La valoración funcional de la lesión es un complemento que permitiría proporcionar una evaluación objetiva de la gravedad de la estenosis valorada por angiografía.

## RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO

Aunque la determinación de los gradientes de presión intracoronarios en las salas de cateterismo se realiza desde los comienzos de la práctica intervencionista, la información obtenida con este método se encontró muy cuestionada: el calibre de los catéteres utilizados producían diferentes grados de obstrucción al flujo y, en segunda instancia, no se cuantificaba el efecto de la microcirculación en las diferencias de presión<sup>41</sup>.

Las primeras descripciones del método fueron propuestas por Pijls, en 1993, sobre la base del concepto de que la proporción entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los flujos coronarios correspondientes a dichas presiones eliminando el efecto de la microcirculación por medio de la hiperemia farmacológica<sup>42</sup>. Podemos considerar el flujo coronario como compuesto por dos

compartimentos: uno de conductancia constituido por los vasos epicárdicos y uno de resistencia determinado por pequeños vasos, arteriolas (microcirculación) y capilares intramiocárdicos o sistema endotelial. A nivel de la microcirculación es donde se produce la capacidad de modificar el aporte sanguíneo a partir de la vasodilatación. Dicho fenómeno de autorregulación permite mantener el flujo sanguíneo constante a pesar de cambios de presión arterial o demandas metabólicas. Este aumento desde el nivel basal hasta el máximo flujo se denomina reserva de flujo coronario y puede representar un incremento de hasta el triple del valor de reposo en adultos sanos. Es por esta capacidad de autorregulación que la relación entre presión de perfusión y flujo coronario no es lineal, lo cual hace difícil la cuantificación funcional de estenosis epicárdicas. Sin embargo, un estado de hiperemia máximo inducido farmacológicamente reduciría al mínimo y haría constantes las resistencias microvasculares permitiendo una mejor cuantificación funcional de la lesión epicárdica.

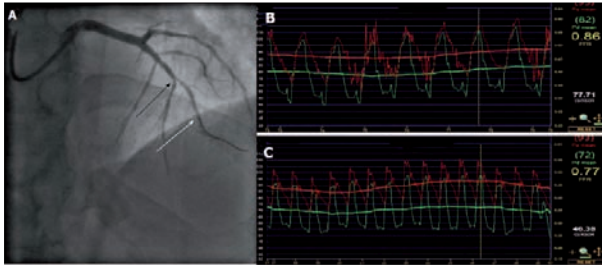
La FFR se basa entonces en la relación que existe entre: (1) la presión media posterior a la estenosis de la arteria coronaria a valorar y (2) la presión arterial media durante máxima hiperemia. Otorga un índice de conductancia epicárdica independiente de la microvasculatura y de cambios hemodinámicos inducidos por variaciones en la frecuencia cardíaca, la presión arterial o contractilidad miocárdica. Representa entonces la caída del porcentaje de flujo normal causado por la estenosis coronaria y su valor normal esperado, independientemente del vaso a estudiar, es de 1,0<sup>43</sup>.

## ASPECTOS TÉCNICOS

La guía de presión tiene 0,014 pulgadas, de aspecto y flexibilidad similares a las guías de angioplastia y puede ser utilizada para tal fin una vez terminada la medición de las presiones. Incorpora un transductor de presión a tres centímetros de la punta, existiendo en la actualidad modelos que permiten incluso análisis Doppler. La parte proximal de la guía se conecta a una consola para el análisis de la señal. Se cateteriza la coronaria con catéter guía 6 Fr y se administra nitroglicerina intracoronaria para abolir el tono vasomotor y minimizar los cambios en el diámetro luminal resultantes de vasodilatación mediada por flujo. Se debe calibrar el dispositivo una vez que se encuentre en el *ostium* de la coronaria a estudiar con el catéter guía para igualación de presiones. Una vez franqueada la lesión, se mide el gradiente de presión basal y se realiza posteriormente la hiperemia farmacológica con registro simultáneo de presiones aórticas a través del catéter guía y la presión coronaria postestenótica. Se realiza entonces el cálculo de la FFR mediante el cociente de ambas presiones.

Se utiliza para lograr máxima hiperemia la infusión de adenosina intracoronaria o endovenosa, prefiriéndose su infusión intracoronaria en pacientes con antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas. Otras drogas alternativas podrían ser nitroprusiato, papaverina o regadenoson.

Deben tenerse en cuenta dificultades que pueden producir mediciones erróneas, específicamente la calibración inadecuada, la obstrucción al flujo ocasionado por el catéter guía y el dampeo de presiones<sup>41,43</sup>.



**Figura 4.** FFR en una lesión angiográficamente intermedia de la descendente anterior. A. Proyección oblicua anterior derecha de cinecoronariografía que demuestra una lesión que impresiona moderada (flecha negra) y el catéter de presión en posición distal (flecha blanca). B. Medición de presiones en reposo que demuestra FFR de 0,86. C. FFR en máxima hiperemia de 0,77.

## APLICACIONES CLÍNICAS

### Validación del umbral de isquemia

Pijls et al.<sup>44</sup> realizaron en 1996 un estudio no aleatorizado con 45 pacientes consecutivos que presentaban dolor torácico de origen no aclarado asociado a estenosis moderada del tercio proximal de una arteria coronaria mayor (compromiso del 50% de la luz del vaso en cinecoronariografía). Se los sometió a pruebas de valoración funcional no invasivas que consistían en ergometría, SPECT y eco-estrés con dobutamina para luego compararlas con mediciones de FFR. Del total, 21 pacientes presentaron valores de FFR  $<0,75$  logrando demostrar isquemia miocárdica en al menos un estudio no invasivo. Estos pacientes fueron sometidos a revascularización por angioplastia o cirugía logrando la normalización de pruebas funcionales no invasivas. Por otro lado, 21 de los 25 pacientes restantes con FFR  $>0,75$  presentaron pruebas funcionales negativas no realizándose revascularización coronaria, con evolución favorable sin necesidad de revascularización en el seguimiento a 14 meses. No hubo necesidad de revascularización en los 14 meses de seguimiento. Estos resultados reportan una sensibilidad (S) del método del 88% con una especificidad (E) del 100% logrando un valor predictivo negativo del 88% y un valor predictivo positivo del 93% (Figura 4).

Se realizaron varios estudios para corroborar estos hallazgos, publicándose en 2007 un metaanálisis<sup>45</sup> que reunió información de 31 estudios que comparaban FFR con arteriografía coronaria cuantitativa y/o pruebas funcionales no invasivas (SPECT o eco-estrés con dobutamina). Considerando un valor de corte  $<0,75$ , se demostró baja concordancia comparado con cinecoronariografía (18 estudios; 1522 lesiones) con S del 78% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 67-86%) y E del 51% (IC95%: 40-61%), con mejores resultados al valorar extremos de obstrucción ( $<30\%$  y  $>70\%$ ) con un gran déficit al correlacionar lesiones intermedias. Al comparar con estudios no invasivos (21 estudios; 1249 lesiones), presentó mejor correlación, con S y E del 76% (IC95%: 69-82% y 71-81%, respectivamente). Sin embargo, lejos se encuentra de los valores reportados en el primer estudio desarrollado por Pijls.

### Valoración de lesiones intermedias

No cabe duda que la angioplastia en el contexto del síndrome coronario agudo disminuye la mortalidad<sup>46</sup>; sin embargo, en pacientes con angina crónica estable solo había demostrado mejoría sintomá-

tica sin repercusión en eventos duros<sup>17</sup>. Evidencia posterior demostró que la revascularización guiada por isquemia se asociaba a mejor pronóstico y resultados<sup>47</sup>.

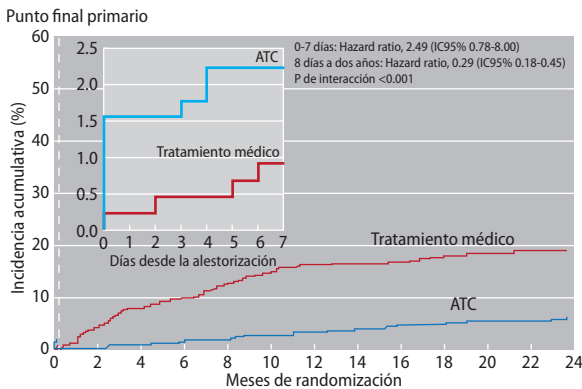
Si el FFR es mayor a 0,75 entonces el beneficio de revascularización debería ser cuestionable. Siguiendo ese concepto, el estudio DEFER<sup>48</sup> aleatorizó 325 pacientes en plan de angioplastia electiva de una lesión significativa nueva (compromiso angiográfico  $>50\%$ ) sin isquemia documentada (estudios negativos, inconclusos o no realizados). Se realizó FFR en todos los pacientes, en caso de FFR  $>0,75$  (n=181) fueron asignados aleatoriamente a realizar angioplastia (n=90) o a diferirla (n=91). Aquellos que presentaban FFR  $<0,75$  (n=144) fueron sometidos a angioplastia conformando el grupo control. No se evidenciaron diferencias significativas en la sobrevida libre de eventos ni en el porcentaje libre de angina a los 24 meses de seguimiento en el grupo angioplastia y el grupo diferido (83% vs. 88%; p=NS). En el seguimiento a 5 años<sup>49</sup>, la sobrevida libre de eventos se mantuvo sin diferencias en ambos grupos con un pronóstico excelente para estenosis funcionalmente no significativas. Presentaron una tasa de eventos cardiovasculares mayores de apenas el 1% anual, sin disminución con la realización de angioplastia.

La utilización de FFR adquiere especial relevancia en enfermedad de múltiples vasos, donde la identificación de aquellas lesiones funcionalmente significativas contribuiría a planificar la estrategia a seguir. En un reporte de Chamuleu et al.<sup>50</sup>, se analizaron con FFR lesiones intermedias de 107 pacientes con enfermedad multivaso sin isquemia miocárdica demostrada en estudios no invasivos, difiriendo su intervención. Al año de seguimiento, los pacientes que presentaron FFR  $<0,75$  tuvieron una tasa de eventos cardiovasculares mayores del 27% contra el 9% de aquellos que presentaron lesiones y FFR  $>0,75$  (p $<0,041$ ). El riesgo relativo del FFR de predecir eventos fue del 3,1 (IC95%: 1,1-8,9; p $<0,05$ ).

A partir de estos hallazgos se diseñó el FAME<sup>51</sup>, un gran estudio multicéntrico para determinar si el agregado de medición de FFR a la cinecoronariografía en pacientes con enfermedad de múltiples vasos presenta mejores resultados que la revascularización guiada por angiografía solamente. Se aleatorizaron 1005 pacientes en 20 centros de Estados Unidos y Europa con angina crónica estable a angioplastia con DES a lesiones angiográficamente significativas (n=496) o a angioplastia a aquellas lesiones con FFR  $<0,8$  (n=509). El número de lesiones significativas por paciente era de  $2,7\pm0,9$  en el grupo angiografía y de  $2,8\pm1,0$  en el grupo FFR utilizándose  $2,7\pm1,2$  y  $1,9\pm1,3$  stents por paciente respectivamente (p $<0,001$ ). Al año de seguimiento, el grupo angiografía presentó una tasa de eventos de 18,3% comparada con el 13,2% del grupo guiado por FFR, observándose una disminución estadísticamente significativa, sin diferencias en cuanto a libertad de síntomas. Esta diferencia se mantuvo en el seguimiento a dos años<sup>52</sup>, con una disminución significativa de mortalidad o reinfarcto (12,9% vs. 8,4%; p=0,02), sin diferencias en cuanto a necesidad de revascularización (12,7% vs. 10,6%; p=0,3). Además, lesiones diferidas por FFR  $>0,8$  presentaron muy baja tasa de complicaciones, con 0,2% de infarto y 3,2% de necesidad de revascularización a 2 años.

En vista de los buenos resultados obtenidos, se planteó el FAME 2<sup>53</sup>, un nuevo estudio multicéntrico más ambicioso con el objetivo de comparar angioplastia dirigida a lesiones con FFR  $<0,8$  con trata-





**Figura 5.** Incidencia acumulativa del compuesto de muerte, infarto no fatal o revascularización urgente. Hazard ratios se calcularon en forma separada considerando eventos dentro de los primeros 7 días y aquellos a partir del octavo día y hasta los 2 años de seguimiento. Torino P, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. FAME Study Investigators. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24.

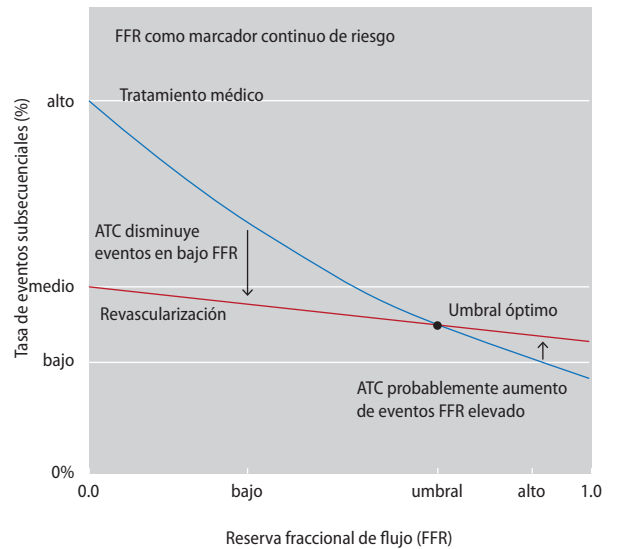
miento médico óptimo contra tratamiento médico óptimo sin revascularización en 1220 pacientes estables con enfermedad de múltiples vasos. Todos los pacientes debían contar con al menos una lesión hemodinámicamente significativa. El enrolamiento debió ser terminado en forma temprana por decisión del comité de seguridad al evidenciar un exceso de eventos primarios en el grupo de tratamiento médico. En el seguimiento a dos años (**Figura 5**), se registró una disminución significativa del compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización de urgencia en el grupo de intervención (8,1%) en comparación con el grupo de tratamiento médico (19,5%) con un *hazard ratio* (HR) de 0,39 (IC95%: 0,26-0,57), fundamentalmente a expensas de una disminución significativa de la tasa de revascularización de urgencia (4% vs. 16,3%;  $p < 0,001$ ). Si bien es posible que el conocimiento de la presencia de lesiones funcionalmente significativas haya podido influir en la decisión del médico o paciente para someterse a revascularización posterior, el infarto de miocardio o los cambios isquémicos electrocardiográficos que derivaron en intervención fueron menores en el grupo intervención (3,4% vs. 7,0%;  $p = 0,01$ ). Además, un análisis posterior a partir del octavo día de aleatorización demostró una reducción significativa del combinado de muerte o infarto de miocardio en el grupo intervención (4,6% vs. 8,0%;  $p = 0,04$ ).

Johnson et al.<sup>54</sup> publicaron posteriormente un metaanálisis que incluyó la valoración de 16.134 lesiones. Se evidenció un aumento significativo de eventos inversamente proporcional al valor de FFR, con un beneficio neto claro para revascularización en lesiones con FFR más bajos (**Figura 6**). La revascularización guiada por isquemia resultó en menos procedimientos de revascularización con una disminución de eventos del 20% (0,83; IC95%: 0,78-0,87) y mejoría en cuanto alivio de angina del 10% (1,10; IC95%: 1,03-1,17).

### Lesiones de tronco coronario izquierdo

El tronco coronario izquierdo es el segmento con mayor variabilidad interobservador por arteriografía y por ende podría beneficiarse de valoración funcional por FFR para determinar su severidad.

Bech et al.<sup>55</sup> valoraron la utilidad de la FFR para definir la conducta en 54 pacientes consecutivos con lesión de tronco coronario izquier-



**Figura 6.** La FFR potencialmente se relaciona en forma gradual con eventos subsecuentes. Valores normales (altos) indican buen pronóstico, donde los riesgos de revascularización igualan o exceden los potenciales beneficios. Valores bajos se relacionan con aumento de eventos con consecuente beneficio de terapia de revascularización. Johnson NP, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(16):1641-54.

do dudosa por angiografía. Veinticuatro pacientes (44%) presentaron  $FFR \geq 0,75$  decidiéndose tratamiento médico, mientras que los restantes 30 pacientes (56%) exhibieron  $FFR < 0,75$  y fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, los pacientes del grupo tratamiento médico presentaron una sobrevida del 100% y sobrevida libre de eventos del 76% comparadas con 97% y 83% del grupo quirúrgico, respectivamente.

Un estudio posterior de 51 pacientes con lesión de tronco coronario izquierdo de 40 al 80% tomó como punto de corte el valor de 0,80 de FFR para decidir conducta quirúrgica ( $n = 27$ ) o tratamiento médico ( $n = 24$ ). No se registraron diferencias en cuanto a sobrevida (81% vs. 100%) ni sobrevida libre de eventos (66% vs. 69%)<sup>56</sup>.

Por último, existe un nuevo estudio con 274 pacientes con lesión de tronco coronario izquierdo de entre 30 y 70% a quienes se les realizó FFR tomando como punto de corte 0,80, decidiendo conducta quirúrgica en valores inferiores contra tratamiento médico en valores mayores. A los 5 años de seguimiento el grupo diferido por FFR presentó una sobrevida del 89% y el grupo quirúrgico del 85% ( $p = NS$ ). Además, se encontró que la estenosis del 50% calculada por cinecoronariografía se correlacionaba significativamente con  $FFR < 0,80$ . Sin embargo, se encontraron discordancias con la FFR en el 29% de los casos: el 23% presentó  $FFR < 0,80$  con lesiones  $< 50\%$  mientras que el 6% restante presentaba  $FFR > 0,80$  con lesiones  $> 50\%$ <sup>57</sup>.

### Síndromes coronarios agudos

Debido a la disminución de la capacidad de hiperemia en el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) probablemente secundaria a embolización de trombo o placa, disfunción microvascular isquémica o atontamiento miocárdico, la medición de FFR en general otorga valores sobreestimados durante el episodio agudo<sup>58</sup>. Esta situación conlleva que incluso lesiones en el vaso culpable con compromiso de flu-

jo puedan presentar valores falsos negativos de FFR. Por lo tanto, la valoración del vaso culpable del IAMCEST por FFR en el contexto agudo no debería utilizarse.

Sin embargo, el uso de FFR para pacientes con IAMCEST reciente fue valorado por De Bruyne<sup>59</sup> al comparar FFR después de los 6 días del infarto con SPECT en 57 pacientes. La S y E de un valor de FFR >0,75 para detectar SPECT normal fue de 82% y 87%, respectivamente, con una concordancia del 85% ( $p < 0,001$ ). Además, la FFR pudo distinguir pacientes con SPECT positivo después de los 6 días del IAMCEST que podrían beneficiarse de la revascularización.

Una aplicación prometedora para la FFR es la valoración de lesiones no culpables en el contexto del IAMCEST. Ntalianis et al.<sup>60</sup> evaluaron la confiabilidad del FFR en valorar lesiones no culpables durante la angioplastia coronaria en 101 pacientes por infarto agudo de miocardio (75 IAMCEST) al compararla con mediciones realizadas a los 35±4 días. Los autores reportaron buena correlación sin cambios significativos entre ambas mediciones ( $0,77 \pm 0,13$  vs.  $0,77 \pm 13$ ;  $p = \text{NS}$ ) demostrando su potencial uso en este contexto. Se encuentra en curso el estudio COMPARE ACUTE<sup>61</sup> que asigna al azar pacientes con IAMCEST a revascularización de arteria culpable del infarto sola o asociada a angioplastia de múltiples vasos guiado por FFR. Datos preliminares de 408 pacientes demostraron que el 56,5% de las lesiones angiográficas significativas presentan FFR >0,80. Esta alta proporción de lesiones funcionalmente no significativas debería ser tomado en consideración a la hora de abordar estos pacientes. Restan todavía resultados definitivos para valorar efectividad del método.

El uso de FFR en síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) fue valorado solo en pequeños estudios. Leesar et al.<sup>62</sup> aleatorizaron 70 pacientes con SCASEST a estrategia precoz guiada por FFR ( $n=35$ ) o a realización de SPECT ( $n=35$ ) con posterior revascularización ante resultados anormales en estas pruebas. No se encontraron diferencias en la tasa de eventos primarios, pero el grupo guiado por FFR presentó una disminución significativa en el tiempo de internación, sin diferencias en cuanto al tiempo de procedimiento, exposición a radiación o utilización de contraste.

Un subanálisis de 328 pacientes del FAME<sup>63</sup> que ingresaron por SCASEST demostró que la utilización de FFR como guía a la revascularización condujo a una reducción del riesgo de eventos clínicos mayores a 2 años de seguimiento similar a la demostrada en pacientes con angina crónica estable (5,1% vs. 3,7%,  $p=0,92$ ). Además, el número de *stents* implantados se redujo ( $1,9 \pm 1,5$  vs.  $2,9 \pm 1,1$ ;  $p < 0,01$ ) en comparación con aquellos pacientes guiados por angiografía, sin aumento significativo de estancia hospitalaria o tiempo de procedimiento, con menor uso de material de contraste.

Recientemente se publicó el FAMOUS-NSTEMI, un estudio multicéntrico que aleatorizó a 350 pacientes con SCASEST con intención de tratamiento invasivo a valoración por angiografía o guiada por FFR. Se evidenció una disminución de revascularización con aumento consecuente de tratamiento médico en el grupo guiado por FFR sin diferencias significativas en cuanto a eventos clínicos a los 12 meses de seguimiento<sup>64</sup>.

### Lesiones especiales

Cuando el vaso presenta dos o más lesiones en serie, tanto el flujo como la presión intracoronaria pueden verse atenuados y dificultar

entonces la discriminación del aporte real de cada una de las lesiones por separado. La FFR es el único método que permite individualizar la contribución de cada lesión a diferencia de pruebas no invasivas como la ergometría, el SPECT o el eco-estrés. Debe existir sin embargo una separación de al menos 6 veces el calibre del vaso de referencia para permitir la realización de un *pullback* manual de la guía durante hiperemia máxima e ir obteniendo los diferentes valores de cada una de las lesiones. Posteriormente para el análisis se considera como presión de referencia la presión de la lesión proximal a la estenosis a estudiar.

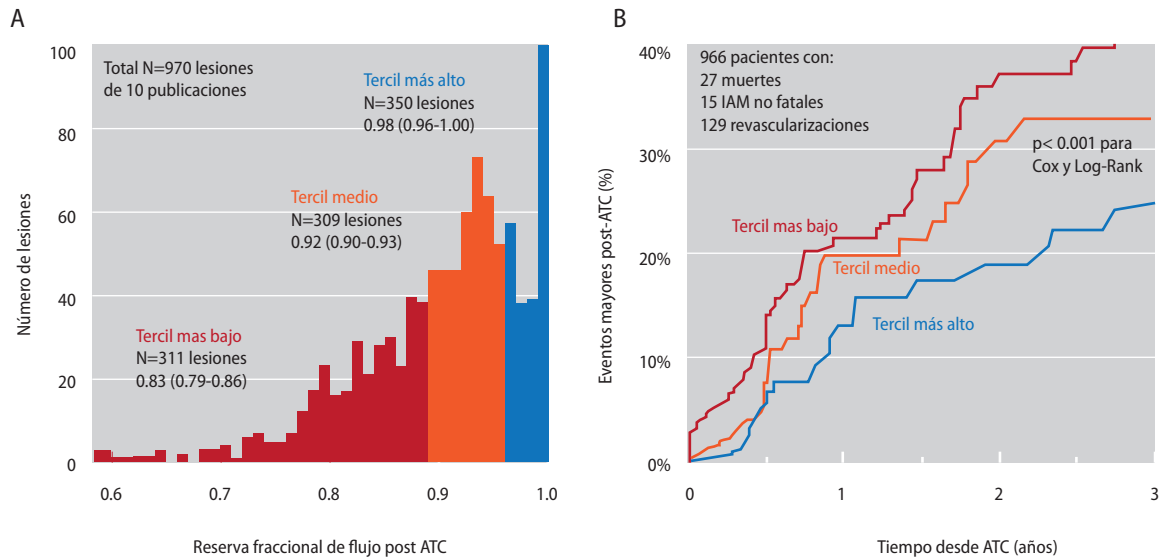
En el caso de lesiones difusas con leve compromiso luminal, las resistencias se hallan aumentadas con disminución progresiva de la presión y el consiguiente flujo coronario a pesar de falta de compromiso focal. En estos casos, se puede utilizar la FFR de forma similar a la valoración de lesiones en serie con el objetivo de encontrar un patrón de resalto o caída brusca de presión que eventualmente podría ser secundaria a compromiso focal, con buenos resultados con angioplastia posterior. En cambio, frente a un patrón de descenso gradual abogaría a favor de tratamiento médico o revascularización quirúrgica.

Las lesiones en bifurcación constituyen lesiones en general complejas para su evaluación por la superposición de imágenes asociada a la presencia de artefactos, especialmente el encarcelamiento del ramo colateral por un *stent* implantado en el vaso principal. Koo et al.<sup>65</sup> demostraron la factibilidad y seguridad de medición de FFR en 97 pacientes con angioplastia en bifurcación con compromiso posterior del vaso colateral por el implante del *stent* en el vaso principal. Se observó pobre correlación de la cuantificación angiográfica de la lesión con su repercusión funcional, con mediciones de FFR que sugerirían baja tasa de compromiso funcional global en este tipo de lesiones. Ninguna lesión <75% presentó FFR <0,75, y solo 27,4% de las lesiones >75% de estenosis residual presentaban significancia funcional. El mismo grupo de investigadores evaluó posteriormente el resultado de someter a 91 lesiones residuales funcionalmente significativas (FFR <0,75) luego de angioplastia en bifurcación a técnica de *kissing balloon*. Se lograron resultados comparables a 9 meses con pacientes sin lesión funcional residual inicial, con una tasa de reestenosis de sólo el 8%<sup>66</sup>.

La FFR parecería tener además un valor pronóstico a la hora de valorar lesiones en pacientes candidatos a cirugía de revascularización miocárdica. Se ha sugerido que el *bypass* a lesiones no significativas funcionalmente podría cumplir algún rol en la oclusión precoz de los puentes venosos. Botman et al.<sup>67</sup> realizaron FFR en lesiones intermedias de pacientes en plan quirúrgico con control angiográfico al año. Se encontró que aquellas lesiones con FFR >0,75 tenían un 21% de oclusión de puentes comparado con el 8,9% de lesiones con FFR <0,75, un aumento significativo ( $p > 0,001$ ) tanto para puentes venosos como arteriales. El mecanismo que se postula podría ser el bajo flujo a través del puente por competencia a través del vaso nativo que no presenta resistencia elevada.

### Valoración pronóstica luego de intervención percutánea

Si bien la FFR no aporta datos específicos sobre el correcto implante de los *stents*, el valor de FFR posterior al procedimiento podría presentar correlación pronóstica a largo plazo.



**Figura 7.** A. Histograma donde se observan valores de FFR posangioplastia (ATC) coloreado en terciles. B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier donde se evidencian eventos cardiovasculares mayores post-ATC según terciles de valores de FFR. Tanto pruebas de regresión logística de Cox como log rank tests demostraron significancia estadística ( $p < 0,001$ ). Johnson NP, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. Adaptado de: J Am Coll Cardiol 2014;64(16):1641-54.

Pijls et al.<sup>68</sup> efectuaron FFR posterior a angioplastia en 750 pacientes con seguimiento posterior de 6 meses. El 36% de los pacientes presentaron FFR  $>0,95$  con una tasa de eventos del 4,9% comparado con el 6,2% y 20,3% hallado en grupos con FFR entre 0,90 y 0,95 (32%) y  $<0,90$  (32%), respectivamente. La mayor tasa de eventos se evidenció en el 6% de los pacientes que presentaban FFR  $<0,8$  con un 29,5% ( $p < 0,001$ ). Luego de análisis multivariado, la FFR fue la variable independiente que mayor correlación demostró con eventos duros. Un metaanálisis publicado por Johnson et al.<sup>54</sup> confirmó, a través del análisis de 10 publicaciones con un total de 970 lesiones tratadas por angioplastia con medición de FFR inmediatamente posterior, la relación inversa entre dicho valor y el pronóstico alejado (HR=0,86; IC95%: 0,80-0,93) (**Figura 7**).

## ULTRASONIDO ENDOVASCULAR

El concepto de utilizar el ultrasonido mínimamente invasivo ha sido una opción atractiva desde el desarrollo de la ecografía misma. Ya en 1955, Wild y Reid desarrollaron una sonda ecográfica rectal para valorar la pared de la vejiga y detectar tumores<sup>69</sup>. El primer dispositivo endovascular fue utilizado en 1962; se trataba de una rudimentaria sonda para realizar ecografía intracardiaca modo A<sup>70</sup>. Este adelanto marcó el camino para el desarrollo posterior de la ecocardiografía transesofágica por Frazin en 1976<sup>71</sup> y la ecografía endovascular modo A, B y M. A partir de la década de los 80, se contaba ya con dispositivos intraarteriales para uso en humanos y animales. Desde su desarrollo, la tecnología endovascular se volvió más amigable gracias a mejoras en los catéteres y en la técnica de obtención de imágenes y su procesamiento a partir de diversas plataformas computarizadas.

## ASPECTOS TÉCNICOS

Los dispositivos IVUS actuales operan con ecografía modo B de alta resolución, utilizando frecuencias en un rango de 10 a 50 MHz, ob-

teniendo mayor resolución con frecuencias más altas a expensas de una disminución del campo de visión y de la profundidad de penetración. Este espectro variable en lo que se refiere a capacidad de visualización permite adaptarse para proveer imágenes exactas a diferentes territorios vasculares. En el territorio coronario se utilizan catéteres de 40-50 MHz que proveen una resolución de al menos 100  $\mu\text{m}$ , que permiten obtener imágenes de sección transversal de alta resolución logrando mediciones de la luz y las paredes del vaso.

Los catéteres IVUS pueden ser utilizados por accesos vasculares percutáneos estándar (5 Fr a 10 Fr) o por arteriotomía o venotomía en procedimientos abiertos, con largos de hasta 125 cm. Se desplaza sobre una guía de 0,014-0,035 pulgadas que permite mejor maniobrabilidad en la luz del vaso, especialmente en territorios tortuosos o a través de lesiones estenóticas.

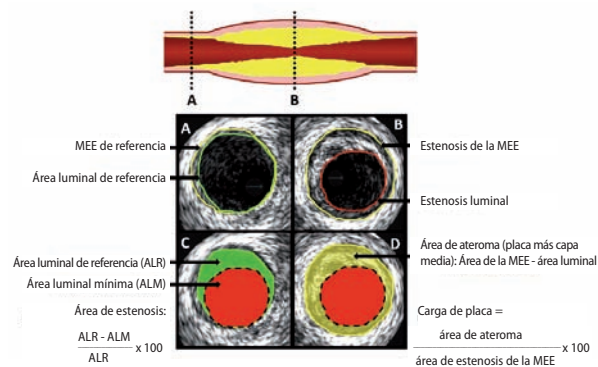
El posicionamiento preciso del catéter es esencial para una óptima visualización. Las mejores imágenes se consiguen cuando el catéter se encuentra paralelo al vaso y el ultrasonido se dirige en forma perpendicular a la superficie de su luz. Una posición excéntrica conllevaría un corte tangencial y un error en las mediciones<sup>69</sup>.

## APLICACIONES CLÍNICAS

### Valoración de lesiones intermedias

El IVUS provee dimensiones más exactas de la luz y del vaso demostrando mejor reproductibilidad para valorar la severidad de la placa aterosclerótica (**Figura 8**). Se han realizado entonces varios estudios para correlacionar datos anatómicos extraídos del IVUS con datos fisiológicos. Los primeros estudios realizados sugerían que un área luminal mínima  $\geq 4 \text{ mm}^2$  presentaba una precisión diagnóstica del 89% para valorar lesiones funcionalmente no significativas por reserva de flujo coronario en vasos epicárdicos distintos del tronco coronario izquierdo<sup>72</sup>, mientras que un área  $< 4 \text{ mm}^2$  se correlacionaba con isquemia valorada por SPECT<sup>73</sup>. Este valor de cohorte fue posteriormente va-





**Figura 8.** Medidas básicas del IVUS. A. Referencia proximal. B. Área de mayor estenosis representando en área luminal mínima. C. Cálculos de área de estenosis que compara el lumen de la estenosis con el lumen de la membrana elástica externa (MEE). Debido al remodelado arterial, no suele coincidir con el área de estenosis y por lo tanto no debería usarse para valorar la severidad de la estenosis. ALM: área luminal mínima. ALR: área luminal de referencia. Adaptado de McDaniel M, et al. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Interv 2011;4:1155-67.

lorado con FFR obteniendo buena correlación con valores  $<0,75^{74}$ . Además, pacientes con lesiones intermedias diferidos de tratamiento invasivo por presentar un área luminal  $\geq 4 \text{ mm}^2$  mostraron bajos eventos clínicos en el seguimiento<sup>75</sup>.

Sin embargo, los efectos hemodinámicos de una lesión no dependen sólo de su área luminal sino que de distintos factores como el largo de la lesión, ángulos y fuerzas de entrada y de salida, dimensiones de vaso de referencia, cantidad de miocardio irrigado por dicha arteria, etc. No es sorpresa entonces que distintos estudios posteriores hayan evidenciado distintos puntos de corte para correlacionar el área luminal mínima con compromiso hemodinámico.

La valoración de lesiones intermedias en el tronco coronario izquierdo es un capítulo aparte. Distintos estudios determinaron que un punto de corte de  $6 \text{ mm}^2$  tenía una correlación con FFR  $<0,75$  con S de 93% y E de 95%<sup>76</sup>. Además, otro estudio demostró que el área luminal mínima  $>6 \text{ mm}^2$  identificaba pacientes de bajo riesgo de desarrollar eventos clínicos al diferir la revascularización<sup>77</sup>.

### Guía de intervenciones percutáneas:

**IVUS en angioplastia con BMS.** Distintas características obtenidas por IVUS se han asociado a un aumento significativo de eventos adversos tras la angioplastia con BMS. Sin embargo, el área luminal mínima del *stent* es la que mejor se correlaciona con complicaciones en el seguimiento, demostrándose incluso una disminución del riesgo de reestenosis del 19% por cada aumento del área luminal mínima del *stent* de  $1 \text{ mm}^2$ .<sup>78</sup> Si bien se han propuesto distintos valores de corte, áreas mayores predicen menor tasa de reestenosis incluso ante el implante de *stents* más chicos desplegados en forma óptima. La subexpansión del *stent*, definida como un área de expansión inadecuada comparada con segmento adyacente de referencia, puede ser tratada con adecuada posdilatación, logrando mejor área luminal final. Si bien no hay una definición consensuada, los criterios utilizados en el MUSIC (**Tabla 1**)<sup>79</sup> son generalmente los más aplicados.

**Tabla 1.** Criterios por IVUS para determinar implante óptimo del *stent*.

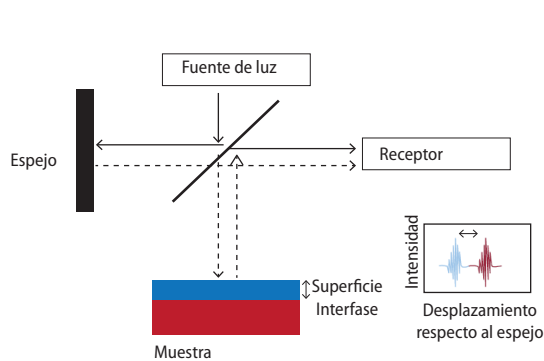
Criterios MUSIC	Criterios AVIO
Aposición completa del <i>stent</i>	Área mínima <i>poststent</i> $>70\%$ al área seccional del balón utilizado para posdilatar el <i>stent</i> .
Expansión adecuada del <i>stent</i> - AMS $\geq 90\%$ del promedio del área luminal de referencia o $\geq 100\%$ del segmento de referencia con el área mínima cuando el AMS es $<9 \text{ mm}^2$ - AMS $\geq 80\%$ del promedio del área luminal de referencia o $\geq 90\%$ del segmento de referencia con el área mínima cuando el AMS es $9 \text{ mm}^2$ .	Tamaño de balón no complaciente para posdilatación acorde al promedio de los diámetros máximo y mínimo de media a media en: - Extremo distal del <i>stent</i> . - Extremo proximal del <i>stent</i> . - Máxima estrechez <i>intra</i> stent.
Expansión simétrica del <i>stent</i> definida como diámetro luminal mínimo dividido el diámetro máximo $\geq 0,7$	

AMS: área mínima del *stent*. IVUS: ultrasonido endovascular. Elaboración propia con base en: McDaniel M, et al. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Interv 2011;4:1155-67.

El beneficio clínico del uso de IVUS como guía a la angioplastia con BMS es especialmente debido a reducciones en reestenosis y revascularización de vaso tratado sin beneficios significativos en mortalidad o infarto de miocardio. Un metaanálisis que reunió a 2193 pacientes de 7 estudios aleatorizados demostró una reducción de necesidad de revascularización de vaso tratado (13% vs. 18%;  $p<0,001$ ) comparado con angioplastia guiada solo por angiografía sin diferencias en cuanto a mortalidad (2,4% vs. 1,6%;  $p=0,18$ ) ni infarto de miocardio (3,6% vs. 4,4%;  $p=0,51$ )<sup>80</sup>. Estos resultados probablemente se relacionen con el uso más frecuente de posdilatación con balones más grandes y presiones mayores que producen un área luminal mínima *intra*stent mayor.

**IVUS en angioplastia con DES.** A diferencia de los beneficios hallados en la angioplastia con BMS, los primeros estudios aleatorizados no hallaron beneficios al utilizar IVUS como guía a la angioplastia con DES. Ni siquiera en el estudio AVIO<sup>81</sup>, un estudio realizado específicamente en lesiones complejas (largas, bifurcaciones, oclusiones crónicas o pequeños vasos) con un criterio más agresivo para definir expansión óptima del *stent* (**Tabla 1**). Se evaluaron 284 pacientes, logrando un diámetro luminal posprocedimiento mayor en el grupo guiado por IVUS ( $2,70 \pm 0,46 \text{ mm}$  vs.  $2,51 \pm 0,46 \text{ mm}$ ;  $p=0,002$ ). Sin embargo, en el seguimiento a 24 meses no se registraron diferencias en la tasa de eventos cardíacos mayores (16,9% vs. 23,2%), muerte cardiovascular (0% vs. 1,4%), infarto (7% vs. 8,5%) o revascularización de vaso tratado (9,2% vs. 11,9%) en el grupo guiado por IVUS comparado con el grupo guiado por angiografía, respectivamente.

Un metaanálisis posterior que reunió 24.849 pacientes de 3 estudios aleatorizados y 12 observacionales demostró una disminución significativa del número de eventos cardiovasculares mayores (OR=0,79; IC95%: 0,69-0,91;  $p=0,001$ ) en pacientes con intervenciones guiadas por IVUS en comparación con aquellos guiados solo por angiografía. Se evidenció además menor tasa de muerte por cualquier causa (OR=0,57; IC95%: 0,42-0,78;  $p<0,001$ ), revascularización de vaso tratado (OR=0,81; IC95%: 0,68-0,95;  $p=0,01$ ) y *stent* trombosis (OR=0,59; IC95%: 0,42-0,82;  $p=0,002$ )<sup>82</sup>.



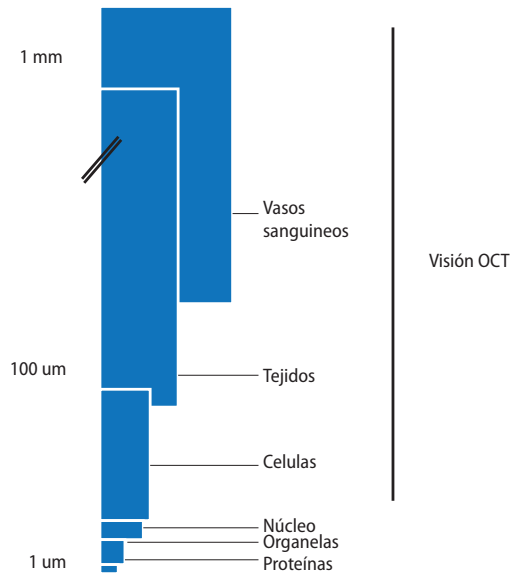
**Figura 9.** Esquema de obtención de imágenes con OCT. La luz se divide en dos haces: uno hacia la muestra y otro hacia un espejo. La misma imagen se obtiene al integrar las características de la luz reflejada en el receptor. Herrero-Garibi J, et al. Tomografía de coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(8):951-62.

Recientemente se presentaron los resultados del ADAPT-DES<sup>83</sup>, el estudio multicéntrico más grande de IVUS con DES a la fecha, que incluyó a 8583 pacientes. Al año de seguimiento, la angioplastia guiada por IVUS se asoció a menor tasa de *stent* trombosis definitiva o probable (0,6% vs. 1%; HR=0,40; IC95%: 0,21-0,73;  $p > 0,003$ ), infarto de miocardio (2,5% vs. 7,3%; HR=0,66; IC95%: 0,49-0,88;  $p = 0,004$ ) y combinado de eventos cardiovasculares mayores compuesto por muerte cardiovascular, infarto o *stent* trombosis (3,1% vs. 4,7%; HR=0,70; IC95%: 0,55-0,88;  $p = 0,002$ ). Estos beneficios fueron más evidentes en pacientes con síndromes coronarios agudos y lesiones complejas, aunque hubo una disminución significativa de eventos cardiovasculares mayores en todos los subgrupos, inclusive en pacientes con angina crónica estable o lesión de único vaso.

La incidencia de disecciones en los bordes del *stent* por IVUS luego del implante de DES es del 10% aproximadamente, de los cuales 40% no son detectadas por angiografía<sup>84</sup>. Disecciones de alto grado, definidas por un área luminal resultante  $< 4 \text{ mm}^2$  o un ángulo de disección  $\geq 60^\circ$ , se han asociado con aumento de *stent* trombosis temprana y por ende deben ser tratadas<sup>85</sup>. Sin embargo, disecciones de bajo grado o no visualizadas por angiografía no se asociarían con mayor número de eventos<sup>86</sup>.

**IVUS en situaciones especiales.** El desarrollo de eventos adversos potencialmente más dramáticos ante el implante subóptimo de *stents* durante angioplastia a tronco coronario izquierdo no protegido convierten al IVUS en una opción prometedora para guiar dicho procedimiento. Un subanálisis del registro MAIN-COMPARE<sup>87</sup> demostró que la angioplastia de tronco coronario izquierdo guiada por IVUS presentaba una tendencia a disminuir la mortalidad a 3 años (6% vs. 13,6%;  $p = 0,063$ ), con disminución significativa si se analizaba a pacientes con implante de DES (4,7% vs. 16%;  $p = 0,048$ ).

El impacto del IVUS en el abordaje de lesiones en bifurcación fue valorado en un estudio reciente donde se asoció con la obtención de mayores diámetros lumbales tanto del vaso principal como de su rama, con disminución significativa de la tasa de muerte o infarto de miocardio, en comparación con la estrategia guiada por angiografía sola (3,8% vs. 7,8%;  $p = 0,03$ )<sup>88</sup>. Además, la



**Figura 10.** Marco de visión de OCT. Herrero-Garibi J, et al. Tomografía de coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(8):951-62.

valoración por IVUS del área luminal mínima de la rama previo a la intervención puede predecir compromiso de la misma posterior al implante de *stent*. Valores  $\geq 2,4 \text{ mm}^2$  se correlacionan con un valor de FFR  $\geq 0,80$  posintervención, con un valor predictivo del 98%.

Se ha descrito además la utilización de IVUS para valoración de reestenosis *intrastent*, como guía en recanalización subintimal de lesiones oclusivas crónicas o en angioplastia a puentes venosos. No se cuenta por el momento con estudios de referencia para valorar resultados en las situaciones previamente descritas.

## TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Los principios fundamentales de OCT surgieron a partir de la reflectometría de baja coherencia unidimensional descrita a fines de la década del ochenta. Posteriormente se lograron imágenes bidimensionales al añadir la exploración transversal por *B-Scan*. Esta técnica fue perfeccionada y nombrada por Fujimoto para el estudio de la retina logrando rápida expansión a numerosas aplicaciones biomédicas y clínicas<sup>89</sup>.

### ASPECTOS TÉCNICOS

Es una técnica de imagen que utiliza la medición del reflejo de luz infrarroja basado en tomografía óptica interferométrica con una amplitud de onda de 1250 a 1350, logrando una penetración de 2-3 mm en el tejido pero con una resolución axial y lateral de escala micrométrica (**Figura 9**). Permite la caracterización precisa de la morfología y composición de la placa aterosclerótica inclusive a nivel celular en tiempo real. Su base es la interferometría de baja coherencia, técnica que consiste en combinar la luz proveniente de diferentes receptores para obtener una imagen de mayor resolución<sup>90</sup>.

La luz emitida por un sistema de OCT se divide en dos rayos: un rayo de muestra que se dirige hacia el objeto de interés y un rayo de referencia

que se dirige hacia un espejo. La combinación de ambas da lugar a un patrón de interferencia donde las áreas de la muestra que reflejan mucha luz crean mayor interferencia que las áreas que no reflejan. Las imágenes tomográficas pueden obtenerse entonces al combinar lateralmente una serie de estas exploraciones de profundidad axial (**Figura 10**).

Presenta mayor resolución que el IVUS pero menos poder de penetración. Es mejor en cuanto a definición de detalles finos en campos próximos alrededor de la luz y los *struts* de los *stents*, aunque pierde valor a la hora de visualizar el tamaño de la placa o determinar características del tejido.

Este método presenta también ciertas limitaciones y problemas. Dentro de los más frecuentes se encuentran: errores de medición por mal calibrado; atenuación en vasos de gran tamaño por falta de penetración; artefactos varios por presencia de células sanguíneas, rotación uniforme por tortuosidad proximal, saturación por reflexión en *struts* de los *stents*, plegamiento con reflexión fuera del campo de penetración del sistema, entre otros<sup>91,92</sup>.

## APLICACIONES CLÍNICAS

### Identificación de placa vulnerable

La placa vulnerable se caracteriza por ser una lesión heterogénea con un gran *core* lipídico recubierto por una delgada cubierta fibrosa compuesta por escasas células de músculo liso y una densa infiltración por macrófagos. Si bien la OCT no cuenta con la profundidad suficiente para cuantificar el *core* lipídico, su alta resolución permite la visualización precisa y cuantificación de la capa fibrosa. La presencia de una capa fibrosa fina es una característica esencial de la placa vulnerable.

Estudios con OCT han demostrado una amplia gama de patrones de ruptura de la capa fibrosa con una extensa variación en cuanto al espesor de la misma. A modo de ilustración, la OCT ha demostrado que un 93% de las placas culpables de síndromes coronarios agudos desencadenados tras ejercicio suceden en lesiones con capa fibrosa de 90  $\mu\text{m}$  de promedio mientras que el 57% de aquellos que inician en reposo suceden en capas de solo 50  $\mu\text{m}$ <sup>93</sup>.

Sin embargo, a pesar de su heterogeneidad, se ha mostrado que el espesor de la capa colágena por OCT es significativamente menor en pacientes con síndrome coronario agudo que en aquellos con angina crónica estable<sup>94</sup>. En este sentido, la OCT ha permitido objetivar además la potencial estabilización de la placa con el tratamiento con estatinas logrando mayor aumento de espesor de capa fibrosa, especialmente en pacientes con fibrosa basalmente más fina<sup>95</sup>.

### Valoración de lesiones intermedias

Son pocos los estudios que valoraron el potencial de la OCT en identificar significancia funcional de lesiones ateroscleróticas. Shiono et al.<sup>96</sup> realizaron FFR y OCT a 62 lesiones intermedias de 59 pacientes evidenciando que un área luminal mínima de 1,91  $\text{mm}^2$  (S=93,5% y E=77,4%), diámetro luminal mínimo de 1,35  $\text{mm}$  (S=90,3% y E=80,6%) y porcentaje luminal del área de estenosis >70% (S=96,8% y E=83,9%) fueron los valores de corte que correlacionaban con FFR <0,75.

Posteriormente Gonzalo et al.<sup>97</sup> compararon IVUS y OCT con FFR para determinar la precisión del OCT en identificar lesiones hemodinámicamente

significativas en 61 lesiones de 56 pacientes. Si bien tanto IVUS como OCT demostraron similar exactitud diagnóstica en detectar lesiones con FFR <0,80, la OCT fue especialmente superior en el subgrupo de lesiones con diámetro <3  $\text{mm}$ .

No se han desarrollado estudios aleatorizados prospectivos que demuestren disminución de eventos clínicos con este método.

### Guía de intervenciones percutáneas

La OCT provee una clara representación de los límites de la luz y el vaso con mayor sensibilidad comparado con el IVUS para evidenciar mala aposición de los *struts* (47% vs. 8%;  $p<0,001$ ), protrusión de placa (58% vs. 20%;  $p<0,001$ ) o disección de bordes de los *stents* (40% vs. 16%;  $p=0,005$ )<sup>98</sup>. Sin embargo, el impacto clínico de estos hallazgos todavía no fue valorado.

El CLI-OPCI<sup>99</sup> es un estudio retrospectivo observacional que evaluó a un total de 670 pacientes consecutivos sometidos a angioplastia comparando aquellos guiados por angiografía con quienes se utilizó OCT como complemento. En el grupo valorado por OCT se identificaron características adversas posimplante inmediato en el 34,7% de los pacientes requiriendo de intervención adicional en el momento. Al año de seguimiento, el grupo guiado por OCT presentó una disminución significativa de muerte cardiovascular o infarto agudo de miocardio tras análisis multivariado y análisis de puntuación de proyección ajustado (OR=0,49; IC95%: 0,25-0,96;  $p=0,037$ ).

Hasta la fecha, no se cuenta con estudios prospectivos aleatorizados que evalúen OCT como complemento de intervenciones coronarias.

## DISCUSIÓN

En el año 2013 la Sociedad Americana de Angiografía e Intervencionismo Cardiovascular redactó un consenso para el uso racional de FFR, IVUS y OCT<sup>100</sup>. En dicho escrito, se recomienda el uso de FFR para valorar lesiones intermedias en pacientes con enfermedad coronaria estable cuando pruebas evocadoras de isquemia no invasivas están contraindicadas, son discordantes, no diagnósticas o no están disponibles. El tratamiento de lesiones con FFR <0,80 se asocia con mejor control de síntomas y menor necesidad de revascularización de urgencia comparado con el tratamiento médico óptimo. Por el contrario, lesiones con FFR >0,80 se relacionan con ausencia de isquemia y pruebas funcionales negativas, y permiten diferir el procedimiento terapéutico con buen pronóstico alejado, incluso en lesiones del tronco coronario izquierdo.

Su utilización en pacientes con enfermedad multivascular ha demostrado mejorar los resultados y ahorra recursos al comparar con estrategia guiada por angiografía sola. Además, permitiría reclasificar estos pacientes al reconsiderar el número de lesiones significativas modificando el *score* SYNTAX y por ende su eventual estrategia de revascularización.

La medición de FFR al vaso culpable en el contexto agudo del IAMCEST o incluso de cualquier SCASEST no debería ser realizada debido a la pérdida de sensibilidad del método secundaria a una disminución de la capacidad de hiperemia del vaso. Sin embargo, la utilización de FFR en vasos no culpables para su even-

tual revascularización podría ser un terreno propicio para su desarrollo. Datos del COMPARE ACUTE<sup>61</sup> podrían ayudar a dilucidar esta hipótesis. Por el momento, el uso de rutina no se aconseja en nuevas guías.

El ultrasonido endovascular, por su parte, demostró ser una herramienta complementaria útil en la planificación de la estrategia de intervención y la optimización del implante del *stent*. La realización de IVUS previo a la angioplastia valora las dimensiones de la luz del vaso de referencia asociado a la longitud de la lesión para mejorar potencialmente la elección del *stent*. Además, la identificación de calcio superficial o gran contenido trombotico puede inducir al uso de estrategias complementarias como aterectomía rotacional o trombectomía mecánica con distinto enfoque de tratamiento antitrombótico, respectivamente. Incluso, la valoración posimplante del *stent* puede detectar complicaciones del procedimiento así como posicionamiento subóptimo del mismo que pueden ser rápidamente corregibles. Se ha demostrado en los distintos estudios seleccionados un beneficio neto a favor de angioplastia guiada por IVUS tanto con el uso BMS como con DES.

Finalmente, la introducción de la OCT presenta particular interés en su capacidad para determinar el grosor de la capa fibrosa, con potencial identificación de placa vulnerable e incluso la predicción de ruptura inminente. Además, la mejor resolución de este método podría asociarse a beneficios comparado a IVUS como guía frente a la angioplastia coronaria. Sin embargo, la falta de estudios aleatorizados prospectivos que demuestren mejoría en eventos clínicos, sin impacto probado en mortalidad, infarto, *stent* trombotico o reestenosis, dificultan su indicación. Se encuentra en marcha el estudio OPINION, primer estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, diseñado para determinar la no inferioridad de la OCT comparada con IVUS en pacientes estables con angioplastia electiva con DES.

Por último, los efectos hemodinámicos de una lesión no dependen solo de su área luminal sino también del largo de la lesión, ángulos y fuerzas de entrada y de salida, dimensiones de vaso de referencia, cantidad de miocardio irrigado por dicha arteria, etc. Esto explica la correlación limitada de ambos métodos con el compromiso funcional de la placa. Sin embargo, la poca variabilidad del tronco coronario en cuanto a longitud, diámetro y cantidad de miocardio irrigado explica la mejor correlación de FFR con IVUS en este tipo de lesiones. Se ha demostrado seguridad en diferir lesiones de tronco coronario izquierdo con área luminal mínima por IVUS >6 mm<sup>2</sup>. Además, un área luminal <6 mm<sup>2</sup> resulta clínicamente significativo con buena correlación con FFR <0,75 logrando mejoras con la intervención de la sobrevivida a un año.

## CONCLUSIONES

El intervencionismo coronario es una especialidad con menos de 50 años de vida desde la realización de la primera angioplastia coronaria. Sin embargo, durante su corto recorrido han surgido grandes avances que revolucionaron no solo a la cardiología sino también a la población en general al lograr una mejoría significativa en la cantidad y calidad de vida.

La angiografía por sí sola, considerada por mucho tiempo el *gold standard* para el diagnóstico y posterior planificación de la terapia de revascularización, no tiene la capacidad de valorar la repercusión funcional de las lesiones coronarias, el poder de identificar las características de las mismas ni valorar el correcto posicionamiento de los *stents*, especialmente en lesiones complejas.

La medición de la reserva fraccional de flujo es uno de los adelantos más relevantes de los últimos años, logrando un nuevo cambio de paradigma en la cardiología intervencionista moderna. Su alto impacto, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria estable de múltiples vasos, con capacidad incluso de disminuir los costos en salud al optimizar el uso de recursos, es más que alentador y ha llevado a su evaluación en distintos escenarios clínicos, incluso comprometiendo territorios especiales (como el tronco coronario izquierdo, lesiones en bifurcación, etc.). No solo se trata de un método diagnóstico, sino que su medición tiene además fuerte valor pronóstico. Las técnicas de imagen endovascular recientemente desarrolladas con capacidad de determinar la severidad real de la enfermedad por medio de la valoración geométrica de la luz del vaso como piedra angular, asociada a su facultad para discriminar los componentes del vaso logrando potencial detección de placa vulnerable, servir de guía para un correcto implante de *stent* o identificar rápidamente eventuales complicaciones del mismo, han demostrado tener efecto en puntos clínicos duros y comienzan a ganar su lugar en la práctica diaria. El avance hacia el diseño de nuevos dispositivos con mayor poder de resolución ha abierto la posibilidad de nuevos horizontes. Sin embargo, hasta la fecha no se disponen de estudios representativos para conocer su traducción en eventos clínicos.

En conclusión, la FFR es fundamentalmente útil para discernir cuándo hay que intervenir en particular a pacientes estables mientras que el IVUS y la OCT brindan información para planificar la intervención y optimizar los resultados del implante del *stent* propiamente dicho. En definitiva, después de décadas de tomar decisiones guiadas por angiografía, disponemos en la actualidad de métodos que nos permiten seleccionar pacientes de acuerdo con la detección de isquemia, interpretar mejor sus mecanismos fisiopatológicos y guiar las intervenciones para optimizar sus resultados. Una creciente carga de evidencia sostiene un significativo beneficio clínico de estas nuevas estrategias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nabel E, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366(1):54-63.
2. Indicadores Básicos 2005. Disponible en <http://www.deis.gov.ar/>
3. Sosa Liprandi M, Harwicz P, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006;74(5):297-303.

4. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions* 1772;(2):59-67.
5. Hektoen L. Embolism of the left coronary artery; sudden death. *Med News* 1892;(61):210.
6. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929;8:2085-7.
7. Cheng T. First selective coronary angiogram. 2003;107:E42.
8. Favalaro R, Effler D, Groves Lea. Direct myocardial revascularization by saphenous vein graft. Present operative technique and indications. *Annals of Thoracic Surgery*. 1970;(10):97-111.
9. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978; 1: 263.
10. Humphries J, Kuller L, Ross Rea. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings: a twelve-year study of 224 patients. *Circulation*. 1974;(49):489-97.
11. Plotnick G. Coronary Artery Bypass Surgery to Prolong Life?: *Less Anatomy/More Physiology*. *JACC*. 1986; 8(4):749-51.
12. Gohlke H, Samek L, Betz P, Roskamm H. Exercise testing provides additional prognostic information in angiographically defined subgroups of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1983;(68):979-85.
13. Detre K, Peduzzi P, Murphy Mea. Effect of bypass surgery on survival of patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*. 1981;(63):1329-38.
14. Group ECSS. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet*. 1982; 2: 1173-80.
15. Ryan T, Weiner D, McCabe Cea. Exercise testing in the Coronary Artery Surgery Study randomized population. *Circulation*. 1985;(72): V-31-8.
16. Weiner D, Ryan T, McCabe Cea. The role of exercise testing in identifying patients with improved survival after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1986;(8): 741-8.
17. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron D, Kostuk W, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *COURAGE Trial Research Group* *N Engl J Med*. 2007;(356): 1503-1516.
18. Zir L, Miller S, Dinsmore R, Gilbert J, Harthorne J. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976;(53): 627-632.
19. Libby Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;(104): 365-72.
20. White C, Wright C, Doty D, Hiratzka L, Eastham C, Harrison Dea. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. 1984;(310): 819-24.
21. Dantilo P, Prasad A, Honeycutt E, Wang T, Messenger J. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;(60): 2337-2339.
22. Fernández Pereira C, Scuteri A, Allin J, Martin R, Cherro A, Descalzo Ayc. Resultados intrahospitalarios de los pacientes con enfermedad coronaria tratados con angioplastia en el país. *Registro Argentino de Angioplastia Coronaria (RADAC)*. *Rev Arg Cardioangiol Interven*. 2013; 1: 49-58.
23. Leguizamón J, Valdívieso L, Méndiz O, Rodríguez A, Picabea E, Cura Fyc. Registro Multicéntrico Argentino de Angioplastia del Tronco de la Coronaria Izquierda no Protegido. (Estudio REMAR-T). *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista*. 2010; 1(2): 86-91.
24. Iqbal J, Gunn J, Serruys Coronary stents: historical development, current status and future directions. *British Medical Bulletin*. 2013; 106: 193-211.
25. Cournard A, Ranges H. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941; 46(462)-6.
26. Seldinger S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. *Acta Radiologica*. 1953; 39: 368-376.
27. Judkins M. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology*. 1967; 89: 815-824.
28. Dotter C, Judkins M. Transluminal Treatment of Arterioesclerotic Obstruction. Description of a new Technic and a Preliminary Report of its Application. *Circulation*. 1964; 30: 654-670.
29. Grüntzig A. Proceedings of the workshop on percutaneous transluminal coronary angioplasty. *National Institutes of Health*. 1980; 80: 9-13.
30. Vlietstra R, Holmes DJ, Smith H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: initial Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 1981; 56: 287.
31. Holmes DJ, Vlietstra R, Smith EA. Reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA): a report from de PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 77C-81C.
32. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, et al. Reestenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 616-623.
33. Roguin A. Stent: the man and word behind the coronary metal prosthesis. *Circulation Cardiovascular Interventions*. 2011; 4: 206-209.
34. Puel J, Joffre F, Rousseau Hea. Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. *Preliminary clinical study*. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1987;(80): 1311-2.
35. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *New Engl J Med*. 1987;(316): 701-6.
36. Schatz R, Palmaz J, Tio Fea. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*. 1987;(99): 450-7.
37. Schatz R, Baim D, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*. 1991;(83): 148-61.
38. Fischman D, Leon M, Baim Dea. The Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;(331): 495-501.
39. Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij Fea. The Benestent Study Group: A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;(331): 489-95.
40. Schomig A, Neumann F, Kastrati Aea. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;(334): 1084-9.
41. Migliaro G. Evaluación funcional invasiva de la enfermedad coronaria. *Revista Argentina de Cardioangiología*. 2010; 1(1): 35-45.
42. Pijls N, Van Son J, Kirkeide 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): 1354-1367.
43. Kern M, Lerman A, Bech J, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon W. Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Circulation*. 2006;(114): 1321-1341.
44. Pijls N, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort P, Bonnier H, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1996;(334): 1703-8.
45. Christou M, Siontisa 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): 450 - 456.
46. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*. 2006; 27(7): 779-788.
47. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes S, Thomson L, Germano G, Friedman J, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006; 13(6): 768-78.
48. Bech G, De Bruyne B, Pijls N, de Muinck E, Hoorntje J, Escaned J, et al. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. *A Randomized Trial*. *Circulation*. 2001; 103(24): 2928-34.
49. Pijls N, van Schaardenburgh, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van 't Meer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;(49): 2105-11.
50. Chamuleu S, Meuwissen M, Van Eck-Smit B, Koch K, Tio R, Tijssen J, et al. Usefulness of Fractional Flow Reserve for Fisk Stratification of patients with Multivessel Coronary Disease and an Intermediate Stenosis. *Am J Cardiol*. 2002;(89): 377-380.
51. 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. FAME Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009;(360): 213-24.
52. Pijls N, Fearon W, Tonino P, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;(56): 177-84.
53. De Bruyne B, Fearon W, Pijls N, Barbato B, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *FAME 2 Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2014;(371): 1208-17.
54. Johnson N, Tóth G, Lai D, Zhu H, Açar G, Pijls N, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;(64): 1641-54.
55. Bech G, Droste H, Pijls N, De Bruyne B, Bonnier J, 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): 547-552.
56. Lindstaedt M, Yazar A, Germing 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;(156): 1-9.
57. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Samo 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;120:1505-12.
58. Tani S, Watanabe I, Kobari C, Matsumoto M, Miyazawa T, Iwamoto Y, et al. Mismatch between results of myocardial fractional flow reserve measurements and myocardial perfusion SPECT for identification of the severity of ischaemia. *Jpn Heart J*. 2004;(45): 867-972.
59. De Bruyne B, Pijls N, Bartunek J, Kulecki K, Bech J, Winter H, et al. Fractional Flow Reserve in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Circulation*. 2001;(41): 1115-21.
60. Ntalianis A, Sels J, Davidavicius G, Tanaka N, Pijls N, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(12): 1274-81.
61. Smits PC VGLKea. TCT-328 FFR-guided complete revascularization during primary PCI: preliminary data from the COMPARE ACUTE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 11\_S.



62. Leesar M, Baki T, Akkus N, Sharma A, Kannan T, Bolli R, et al. Use of Fractional Flow Reserve Versus Stress Perfusion Scintigraphy After Unstable Angina. Effect on duration of Hospitalization, Cost, Procedural Characteristics, and Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;(41): 1115-21.
63. Sels J, Tonino P, Siebert U, Fearon W, De Bruyne B, Pijls N, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(11): 1183-9.
64. Layland J, Oldroyd K, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAIMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(2): 100-11.
65. Koo B, Kang H, Youn T, Chae I, Choi D, Kim H, et al. Physiologic Assessment of Jailed Side Branch Lesions Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;(46): 633-7.
66. Koo B, Park K, Kang H, Cho Y, Chung Y, Youn T, et al. Physiological Evaluation of the Provisional Side Branch Intervention Strategy for Bifurcation Lesion Using Fractional Flow Reserve. *Eur Heart J*. 2008;(29): 726-32.
67. Botman C, Schomberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Pihls 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): 2093-7.
68. Pijls N, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon W, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. 2002;(105): 2950-2954.
69. Liu J, Goldberg B. Catheter-based intraluminal sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;(23): 145-160.
70. Omoto R. Intracardiac scanning of the heart with the aid of ultrasonic intravenous probe. *Jpn Heart J*. 1967;(8): 569-581.
71. Frazin L, Talano J, Stephanides Lea. Esophageal echocardiography. *Circulation*. 1976;(54): 102-108.
72. Abizaïd A, Mintz G, Pichard A, Kent K, Satler L, Walsh C, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998; 82(2): 423-8.
73. Nishioka T, Amanullah A, Luo H, Berglund H, Kim C, T N, et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 37(7): 1870-8.
74. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2001; 87(2): 136-41.
75. Abizaïd A, Mintz G, Mehran R, Abizaïd A, Lansky A, Pichard A, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*. 1999; 100(3): 256-61.
76. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar M. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;(110): 2831-6.
77. de la Torre Hernandez J, Hernández F, Alfonso F, Rumoroso J, Lopez-Palop R, Sadaiba M, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(4): 351-8.
78. Kasaoka S, Tobis J, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong N, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(6): 1630-5.
79. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J*. 1998; 19(8): 1214-23.
80. Parise H, Maehara A, Stone G, Leon M, Mintz G. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol*. 2011; 107(3): 374-82.
81. 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.
82. Jang J, Song Y, Kang W, Jin H, Seo J, Yang T, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(3): 233-43.
83. Witzenchler B, Maehara A, Weisz G, Neumann F, Rinaldi M, Metzger D, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation*. 2014; 129(4): 463-70.
84. Liu X, Tsujita K, Maehara A, et al. Intravascular ultrasound assessment of the incidence and predictors of edge dissections after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2009;(2): 997-1004.
85. Choi S, Witzenchler B, Maehara A, Lansky A, Guagliumi G, Brodie B, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) sub-study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4(3): 239-47.
86. Sheris S, Canos M, Weissman N. Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment. *Am Heart J*. 2000; 139: 59-63.
87. Park S, Kim Y, Park D, Lee S, Kim W, Suh J, et al. Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Long-Term Mortality in Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;(2): 167-177.
88. Kim J, Hong M, Ko Y, Choi D, Yoon J, Choi S, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes in patients treated with drug-eluting stent for bifurcation lesions: data from a Korean multicenter bifurcation registry. *Am Heart J*. 2011; 161(1): 180-7.
89. Fujimoto, Huang D, Swanson D, Lin C, Schuman J, Stinson Wea. *Optical Coherence Tomography. Science*. 1991;(254): 1178-81.
90. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang Wea. *Optical coherence tomography. Science*. 1991;(254): 1178-81.
91. Bezerra H, Costa M, Guagliumi G, Rollins A, Simon D. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2009;(2): 1035-46.
92. Herrero-Garibia J, Cruz-González I, Parejo-Díaz P, Jangc I. Tomografía de coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(8): 951-62.
93. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Kataiwa H, et al. Distribution and frequency of thin-capped fibroatheromas and ruptured plaques in the entire culprit coronary artery in patients with acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2008; 102(8): 975-9.
94. Jang I, Tearney G, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005; 111(12): 1551-5.
95. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*. 2009; 202(2): 491-7.
96. Shiono Y, Kitabata H, Kubo T, Masuno T, Ohta S, Ozaki Y, et al. Optical coherence tomography-derived anatomical criteria for functionally significant coronary stenosis assessed by fractional flow reserve. *Circ J*. 2012; 76(9): 2218-25.
97. Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, Nolte C, Rodriguez V, Jimenez-Quevedo P, 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(12): 1080-9.
98. Kubo T, Imanishi T, Kitabata H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1(4): 475-84.
99. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, et al. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CL-OPCI) study. *EuroIntervention*. 2012; 8(7): 823-9.
100. Lotfi A, Jeremis A, Fearon W, Feldman M, Mehran R, Messenger J, et al. Expert Consensus Statement on the Use of Fractional Flow Reserve, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography: A Consensus Statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 83(4): 509-18.