UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Aplicación de la angiografía coronaria funcional en diferentes escenarios clínicos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Lin Wang

DIRIGIDA POR

Javier Escaned Barbosa

Carlos Macaya Miguel

© Lin Wang, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

Aplicación de la angiografía coronaria funcional en diferentes escenarios clínicos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lin Wang

DIRECTORES:

Javier Escaned Barbosa

Carlos Macaya Miguel

AGRADECIMIENTOS

A mi director y tutor, Javier Escaned,

Debo un reconocimiento especial por su rol trascendental en mi formación y desarrollo durante este desafiante viaje doctoral. Prof. Javier, no solo ha sido un mentor excepcional por su profundo conocimiento y experiencia en el campo de la cardiología intervencionista, sino también un guía esencial en mi desarrollo personal y profesional. Desde el primer día, el Prof. Javier mostró una dedicación incomparable, no solo alentándome a perseguir la excelencia académica, sino también enseñándome la importancia de la integridad, la ética y la empatía en la práctica médica. Su paciencia y disposición para discutir ideas complejas en cualquier momento han sido fundamentales para mi crecimiento. Sus consejos siempre equilibrados y perspicaces me han ayudado a navegar no solo los desafíos académicos, sino también las situaciones personales difíciles. La habilidad del Prof. Javier para fomentar un ambiente de aprendizaje estimulante y su constante apoyo en la búsqueda de mis intereses de investigación han dejado una huella indeleble en mi carrera. Más allá del ámbito profesional, he tenido el privilegio de conocer a un ser humano excepcional, cuya generosidad y preocupación genuina por el bienestar de sus estudiantes son raras de encontrar. Gracias Prof. Javier, por ser tanto un mentor como un modelo a seguir. Tu impacto en mi vida va más allá de lo académico y permanecerá conmigo en mi carrera y más allá.

A Pilar Jiménez y Nieves Gonzalo, les extiendo mi más sincero agradecimiento no solo como maestras excepcionales sino también como amigas. Pilar, desde el primer momento demostraste una confianza en mis capacidades que fue vital para mi desarrollo como cardiólogo intervencionista, siempre equilibrando la excelencia profesional con un caluroso interés personal. Nieves, proporcionándome no solo conocimiento sino también un apoyo constante que trasciende lo académico. Juntas, han enriquecido mi experiencia

tanto en el hospital como fuera de él, ofreciéndome guía, apoyo y camaradería en cada paso de este viaje. Vuestra combinación de mentoría experta y genuina amistad ha sido fundamental en mi formación y es algo que siempre llevaré conmigo.

A los demás cardiólogos intervencionistas del Hospital Clínico San Carlos: quiero expresar mi más profunda gratitud. La mayoría de ustedes fueron mis maestros iniciales y desempeñaron un papel fundamental en mi formación como cardiólogo intervencionista.

A colegas, compañeros y amigos que traspasan las fronteras: Carolina, Angela, Breda, Fernando, Alejandro, Carlos Vergara, Asad, Adrián, etc. Me siento muy afortunada de haber conocido en el camino a estas personas tan maravillosas, con tantas cualidades en lo profesional y en lo personal, ha sido experiencias espectaculares de esta estancia. Muchas gracias por sus enseñanzas y por su gran apoyo. Gracias a Marco por todos los artículos que te he pedido y me ayudaste a descargarlos.

A mis padres, cuya influencia y amor son la base de todo lo que he logrado: No me alcanzará la vida para agradecerles adecuadamente por todo lo que han hecho por mí. A mi papá, le agradezco profundamente por siempre creer en mis capacidades, por su presencia constante en cada paso que he dado, y por su sacrificio desinteresado. Has sido mi roca y mi guía en cada momento de duda o desafío. A mi mamá, gracias por tu amor sin límites, por tu entrega total y por los incontables sacrificios que has hecho. No conozco a nadie que haya entregado tanto, esperando tan poco a cambio. Gracias, mamá, por todo. Vuestra fortaleza y vuestro amor han moldeado quien soy hoy.

ÍNDICE GENERAL

PARTE I

1 RESUMEN 11
2 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS 17
3 INTRODUCCIÓN 21
3.1 Síndrome coronario agudo 21
3.1.1 Definición 21
3.1.2 Clasificación 21
3.2 Valoración funcional de la circulación coronaria 22
3.2.1 Angiografía coronaria 27
3.2.2 Reserva fraccional de flujo (FFR) e índices hiperémicos 29
3.2.3 Índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) y otros índices no hiperémicos 39
3.2.4 La microcirculación coronaria 45
3.2.5 Índices fisiológicos de valoración de la microcirculación coronaria 48
3.3 Angiografía coronaria funcional (FCA) como alternativa a la fisiología invasiva 65
3.3.1 Dinámica computacional de fluidos 66
3.3.2 Reconstrucción tridimensional de la anatomía coronaria 66
3.3.3 Definición de condiciones de contornos 67
3.3.4 Índices derivados de la angiografía invasiva 67
3.3.5 Índices derivados de la tomografía computarizada 80
3.3.6 índice de resistencia microcirculatoria derivado de la angiografía funcional 83
3.4 Identificación del área de investigación de la tesis que justifican el estudio incluido en esta tesis 85
3.4.1 Valor de índices microvasculares para detectar la obstrucción microvascular asociada con el IAMCEST 85
4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 89
4.1 Hipótesis principal del estudio 89
4.2 Objetivos del estudio 90
4.2.1 Objetivo principal 90
4.2.2 Objetivos secundarios 90
5 MATERIAL Y METODOS 91
5.1 Resumen del diseño y resultados del estudio REDUCE MVI 91
5.2 Diseño del estudio que constituye la presente tesis 92
5.3 Población del presente estudio y criterios de inclusión y exclusión 93
5.4 Métodos 95
6 RESULTADOS 101
7 DISCUSIÓN 119
8 LIMITACIONES 129
9 CONCLUSIONES 131
10 REFERENCIAS 133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición universal de infarto agudo de miocardio 22
Tabla 2. Estudios aleatorizados sobre FFR 33
Tabla 3. Resumen de ensayos clínicos sobre lesión culpable solo vs revascularización completa de SCA 38
Tabla 4. Estudios aleatorizados sobre IFR 42
Tabla 5. Estudios empleados en la validación clínica de la QFR 72
Tabla 6. Selección de estudios que muestran la asociación de diferentes parámetros invasivos de resistencia microvascular con resultados clínicos en pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria 87
Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes 102
Tabla 8. Las características angiográficas y la fisiología de los vasos culpables y no culpables 104
Tabla 9. Características básicas de la población según la presencia de obstrucción microvascular (MVO**)** 105
Tabla 10. Características basales de la población agrupadas por Angio-IMR y IMR 109
Tabla 11. Evaluación fisiológica coronaria en vasos culpables y no culpables entre el evento índice y los 30 días 114
Tabla 12. Líneas de investigación futuras 127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía funcional de la circulación coronaria mostrando los componentes de los compartimentos epicárdicos y microvasculares 23
Figura 2. Relaciones entre severidad de la estenosis y flujo coronario en reposo y en hiperemia. 26
Figura 3. Hemodinámica de las estenosis coronarias 27
Figura 4. Desarrollos tecnológicos en las guías de presión intracoronaria 30
Figura 5. Marco teórico del FFR. 31
Figura 6. Distribución de eventos cardiovasculares adversos mayores en los mayores ensayos aleatorizados comparando revascularización completa versus solo la lesión culpable en IAMCEST 35
Figura 7. Esquema del concepto del periodo sin ondas y el iFR 40
Figura 8. Ejemplos de evaluación de iFR en un paciente con varias estenosis coronarias 41
Figura 9. Período del ciclo cardíaco durante el cual se toma cada medición 45
Figura 10. El papel de la DMC en la determinación de la isquemia 48
Figura 11. Diferentes enfoques para la evaluación invasiva de la disfunción microvascular coronaria en el laboratorio de cateterismo cardíaco 50
Figura 12. Cálculo de la reserva de flujo coronario con técnicas de termodilución y Doppler intracoronario. 53
Figura 13. Caso ejemplo de vasoespasmo epicárdico 63
Figura 14. Caso ejemplo de Vasoespasmo microvascular 64
Figura 15. Cronología de la evolución de la fisiología coronaria no invasiva y principales estudios clínicos 65
Figura 16. Ejemplo de caso de QFR pre-procedimiento y post procedimiento 69
Figura 17. Cálculo del QFR mediante angiografía coronaria en la arteria descendente anterior con estenosis fisiológicamente no significativas 70
Figura 18. Índice de reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía (FFRangio) 75
Figura 19. Índice de reserva fraccional de flujo del vaso 77
Figura 20. CAFFR (Angiografía coronaria Reserva de flujo fraccional). 78
Figura 21. Ejemplo de caso de cálculo de uQFR 79
Figura 22. Índice de reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía por tomografía. 81
Figura 23. Índice microvascular derivado por angiografía coronaria funcional vs índice de resistencia vascular por termodilución (Angio-IMR vs IMR) 85
Figura 24. Diagrama de flujo del estudio 101
Figura 25. Correlación y reproducibilidad de Angio-IMR e IMR en vasos culpables 108
Figura 26. Correlación entre Angio-IMR y IMR 111
Figura 27. Discordancia entre Angio-IMR, IMR y MVO 112
Figura 28. Cambios en la microcirculación coronaria después de un IAMCEST en fase aguda y subaguda 114

Figura 29. El cambio de los índices hemodinámicos desde la ICP primaria hasta 1 mes, según la presencia o ausencia de MVO. 115
Figura 30. Correlación entre IMR y Angio-IMR en lesiones no culpables. 116
Figura 31. Análisis de la capacidad predictiva de CK-MB y troponina. 117

RESUMEN

La obstrucción microvascular (MVO) medida por resonancia magnética cardíaca (RMC) después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) está fuertemente asociada con un aumento en la mortalidad y las readmisiones hospitalarias por causas cardíacas durante el seguimiento. La MVO ocurre en hasta el 50% de los pacientes con IAMCEST y se ha relacionado con resultados adversos como insuficiencia cardíaca y remodelado adverso del ventrículo izquierdo. Estudios previos han demostrado que los índices de resistencia microvascular (IMR) medidos de manera invasiva, los cuales evalúan la funcionalidad de la microcirculación coronaria, pueden predecir la ocurrencia y extensión de la MVO. Sin embargo, el papel del índice de resistencia microvascular derivado de la angiografía (Angio-IMR) para detectar MVO después de una intervención coronaria percutánea primaria (ICPp) exitosa aún está bajo investigación.

Objetivo:

Realizar una comparación directa entre los índices de resistencia microcirculatoria basados en guías y los derivados de la angiografía (IMR y Angio-IMR, respectivamente) para la detección de MVO en pacientes con IAMCEST que se sometieron a una ICPp exitosa. También se investigaron los cambios en la resistencia microvascular en el vaso culpable desde la fase aguda hasta la subaguda del IAMCEST y su relación con la presencia o ausencia de MVO. Finalmente, se compararon los valores de IMR y Angio-IMR medidos en vasos no culpables, tanto en la ICPp como en el seguimiento a 1 mes.

Métodos:

Este estudio es un análisis post-hoc del ensayo REDUCE MVI (NCT02422888), que incluyó a pacientes con un primer IAMCEST y enfermedad multivaso. Todos los pacientes se sometieron a RMC dentro de los 7 días posteriores al procedimiento índice para evaluar la MVO. Se obtuvieron mediciones de Angio-IMR e IMR durante la ICPp y en el seguimiento a 30 días tanto en los vasos culpables como en los no culpables.

Resultados:

Se incluyeron 58 pacientes en el estudio, con una edad media de 60.7 ± 9.9 años, y el 82% eran hombres. En el momento de la ICPp, Angio-IMR e IMR mostraron una correlación significativa (r=0.70, P<0.001) y concordancia (coeficiente de concordancia 0.58). Ambos índices demostraron un buen valor predictivo para MVO, con Angio-IMR mostrando un área bajo la curva (AUC) de 0.79 (IC 95%: 0.667 - 0.928) e IMR un AUC de 0.70 (IC 95%: 0.539-0.853), sin diferencias significativas entre ellos (p=0.15). Los mejores valores de corte identificados fueron 40 U para Angio-IMR y 34 U para IMR. Un valor de Angio-IMR mayor a 40 U se asoció con un mayor tamaño del infarto y la presencia de hemorragia intramiocárdica en comparación con valores inferiores a 40 U (todos P<0.05). En el análisis de vasos no culpables, Angio-IMR e IMR también mostraron una correlación (rho=0.59, P<0.001) y presentaron valores medios más bajos en comparación con los vasos culpables (P<0.001).

Conclusión:

El índice Angio-IMR constituye una alternativa válida al IMR basado guía intracoronaria como herramienta para predecir MVO en pacientes que presentan IAMCEST. Los índices

Angio-IMR e IMR muestran una buena correlación en ambas fases aguda y subaguda del IAMCEST, tanto en vasos culpables como no culpables. Este estudio respalda el uso de Angio-IMR como un método menos invasivo y práctico para evaluar la resistencia microvascular, potencialmente ayudando en la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de resultados adversos después del IAMCEST. Esta metodología podría agilizar la práctica clínica al proporcionar un medio fiable y eficiente para evaluar la microcirculación coronaria sin necesidad de instrumentación coronaria adicional.

SUMMARY

Microvascular obstruction (MVO) measured by cardiac magnetic resonance (RMC) after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is strongly associated with increased mortality and cardiac readmissions during follow-up. MVO occurs in up to 50% of STEMI patients and has been linked to adverse outcomes such as heart failure and adverse left ventricular remodelling. Previous studies have demonstrated that invasively measured indices of microvascular resistance (IMR), which evaluate the functionality of the coronary microcirculation, can predict the occurrence and extent of MVO. However, the role of the angiography-derived index of microvascular resistance (Angio-IMR) for detecting MVO after successful primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is still under investigation.

Objective:

To perform a head-to-head comparison of wire-based and angiography-derived indices of microcirculatory resistance (IMR and Angio-IMR, respectively) for the detection of MVO in STEMI patients who underwent successful PPCI. We also aimed to investigate changes in microvascular resistance in the culprit vessel from the acute to the subacute STEMI stage and its relationship with presence or absence of MVO. Finally, we also compared IMR and Angio-IMR measured in non-culprit vessels, both at PPCI and at 1 month follow up.

Methods:

This study is a post-hoc analysis of the REDUCE MVI trial (NCT02422888), which included patients with a first STEMI and multivessel disease. All patients underwent RMC within 7 days of the index procedure to assess MVO. Both Angio-IMR and IMR

measurements were obtained during PPCI and at a 30-day follow-up in both culprit and non-culprit vessels.

Results:

Fifty-eight patients were included in the study, with a mean age of 60.7 ± 9.9 years, and 82% were male. At the time of PPCI, Angio-IMR and IMR showed a significant correlation (r=0.70, P<0.001) and agreement (coefficient of agreement 0.58). Both indices demonstrated good predictive value for MVO, with Angio-IMR having an area under the curve (AUC) of 0.79 (95% CI: 0.667 - 0.928) and IMR an AUC of 0.70 (95% CI: 0.539-0.853), with no significant difference between them (p=0.15). The best cut-off values identified were 40 U for Angio-IMR and 34 U for IMR. An Angio-IMR value greater than 40 U was associated with a larger infarct size and the presence of intramyocardial haemorrhage compared to values below 40 U (all P<0.05). In the analysis of non-culprit vessels, Angio-IMR and IMR were also correlated (rho=0.59, P<0.001) and presented lower mean values compared to culprit vessels (P<0.001).

Conclusion:

Angio-IMR constitutes a valid alternative to wire-based IMR as a tool to predict MVO in patients presenting with STEMI. Overall, Angio-IMR and IMR show a good correlation in both acute and subacute phases of STEMI, in both culprit and non-culprit vessels. This study supports the use of Angio-IMR as a less invasive and practical method for assessing microvascular resistance, potentially aiding in the early identification of patients at higher risk of adverse outcomes following STEMI. This methodology could streamline clinical practice by providing a reliable and efficient means of evaluating coronary microcirculation without the need for additional coronary instrumentation.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ARI: Arteria responsable del infarto

CFVR: Reserva de velocidad del flujo coronario del inglés “Coronary flow velocity reserve”.

EAC: Enfermedad arterial coronaria

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

SCA: Síndrome coronario agudo

SCC: Síndrome coronario crónico

MACE: eventos cardiacos adversos mayores, del inglés “major adverse cardiac events”

MBF: Flujo sanguíneo miocárdico por sus siglas en inglés

Pd: Presión arterial distal intracoronaria

PET: Tomografía por emisión de positrones, del inglés “Positron emission tomography”

FFR: Reserva fraccional de flujo coronario, del inglés “fractional flow reserve”

iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas, del inglés “instantaneous wave-free ratio”

IPNH: los índices de presión no hiperémicos

WFP: Período libre de ondas del inglés “wave free period”

CFR: Reserva de flujo coronario, del inglés “Coronary flow reserve”

DMC: Disfunción microcirculatoria coronaria

RRR: Índice de Reserva Resistiva

MRR: reserva de resistencia microvascular (MRR, por sus siglas en inglés),

IHDVPS: Pendiente hiperémica instantánea de velocidad-presión diastólica, del inglés "The instantaneous hyperemic diastolic velocity–pressure slope".

HMR: Resistencia microvascular hiperémica, del inglés "hyperemic microvascular resistance"

IMR: Índice de resistencia microvascular hiperémica, del inglés "index of hyperemic microvascular resistance"

Pzf: Presión de flujo cero

RMC: Resonancia magnético-cardíaca

ROC: del inglés "receiver-operating characteristics analysis"

QCA: Angiografía coronaria cuantitativa, del inglés "quantitative coronary análisis

CFD: dinámica de fluidos computacional en inglés "computational fluid dynamics"

QFR: Cociente de flujo cuantitativo, del inglés "quantitative flow ratio"

Angio-IMR: Índice de resistencia microvascular hiperémico derivado de la angiografía.

FCA: Angiografía coronaria funcional (en inglés, FCA).

FFRCT: FFR derivada de la tomografía computarizada coronaria

ATCC: angiografía tomografía computada coronaria

IC: intervalo de confianza

Tmn: Tiempo de tránsito medio, del inglés “mean transit time”

WIA: Análisis de intensidad de onda, del inglés “wave intensity analysis”

WFP: Período libre de ondas, del inglés “wave free period”

3D: Tres Dimensiones

%DS: porcentaje de diámetro de estenosis

MVO: obstrucción microvascular, del inglés “Microvascular obstruction”

INOCA: Isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas, del inglés “ischemia and non-obstructive coronary artery disease”

NOTA: Para algunos acrónimos, debido a su uso generalizado en la literatura científica tanto en castellano como en inglés, se empleará el acrónimo en inglés.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Síndrome Coronario Agudo

3.1.1 Definición

Los síndromes coronarios agudos (SCA) comprenden la etapa aguda de la enfermedad coronaria, siendo además la presentación clínica más frecuente de la cardiopatía isquémica. Su definición abarca un continuo de manifestaciones de la isquemia miocárdica producida de forma aguda por la formación de trombo intravascular o por el desequilibrio en la oferta/demanda de oxígeno, exista o no obstrucción coronaria. Su evolución y pronóstico dependen de la gravedad y el territorio de la isquemia, así como también, de la presentación clínica del paciente, que va desde la ausencia de síntomas hasta la angina inestable, el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita[1].

En el contexto del SCA, un concepto que surge habitualmente es el de infarto. La vigente cuarta definición universal del infarto agudo de miocardio lo define como la demostración de necrosis miocárdica en un contexto clínico adecuado con presencia de elevación de biomarcadores cardiacos, preferiblemente la troponina sérica, al menos con un valor >99% del límite de referencia superior junto con uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevas alteraciones de isquemia en el electrocardiograma (ECG) (nuevos cambios del segmento ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda), nuevas ondas Q patológicas, evidencia de nuevo infarto mediante pruebas de imagen cardiacas o trombo intracoronario observado en la angiografía o en la autopsia[2].

3.1.2 Clasificación

Los síndromes coronarios agudos principalmente se clasifican según su presentación electrocardiográfica, siendo estos: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) en el cual el trombo responsable obstruye por completo la arteria coronaria causando una isquemia más grave y una necrosis más extensa; y síndrome

coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en cuyo caso el trombo provoca una oclusión parcial. Los SCASEST incluyen a los pacientes con angina inestable (AI) y con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, que se diferencian según la presencia o no de necrosis miocárdica[3].

El término "infarto agudo de miocardio" debe emplearse cuando se evidencia la presencia de necrosis miocárdica en una presentación clínica compatible con isquemia miocárdica aguda. De acuerdo con la definición universal[2] (Tabla 1), se distinguen algunas condiciones.

Tabla 1. *Definición universal de infarto agudo de miocardio*.

Tipo 1	Infarto de miocardio espontáneo, relacionado con isquemia debida a un evento coronario primario como erosión de la placa y/o rotura, fisura o disección.
Tipo 2	Infarto de miocardio secundario a desbalance isquémico (incremento en la demanda de oxígeno o aporte disminuido). Ejemplos: espasmo coronario, embolia coronaria, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.
Tipo 3	Infarto de miocardio causante de muerte cuando no están disponibles los valores de los biomarcadores. Síntomas de isquemia miocárdica con nuevos cambios de isquemia en el ECG o nuevo bloqueo de rama izquierda.
Tipo 4a	Infarto de miocardio asociado con intervención coronaria percutánea.
Tipo 4b	Infarto del miocardio asociado con trombosis del stent documentada por angiografía o autopsia.
Tipo 5	Infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

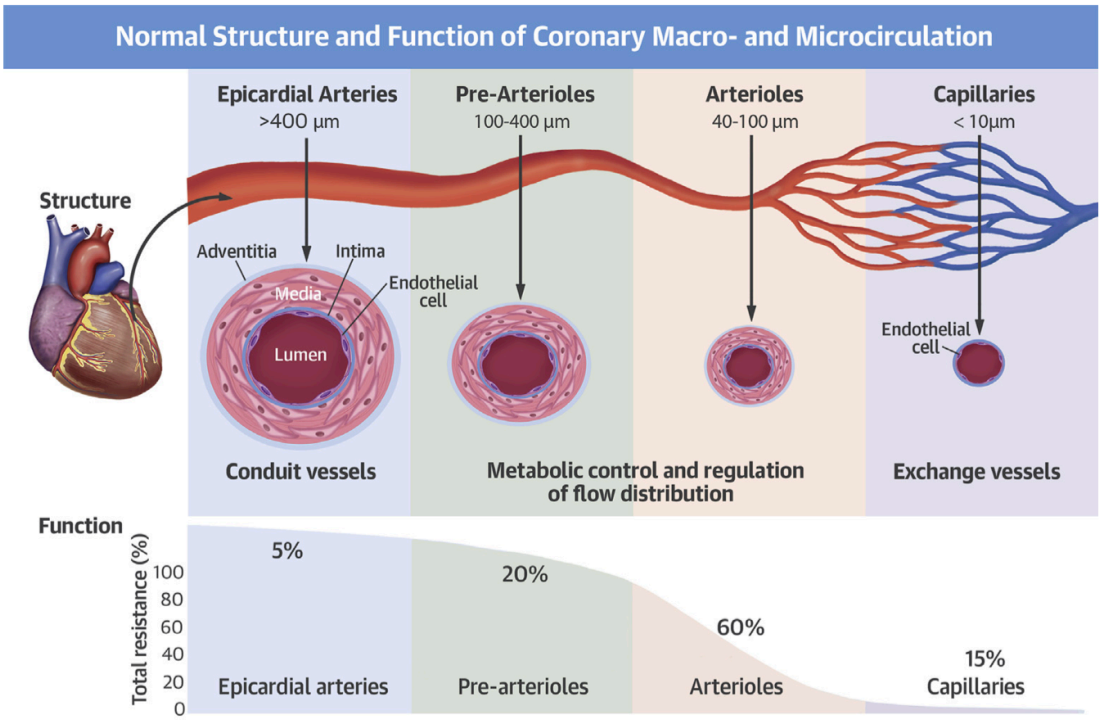
Fuente: Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-64.

3.2 Valoración funcional de la circulación coronaria

Desde un punto de vista funcional, la circulación coronaria humana se compone de dos compartimentos bien diferenciados. Por una parte, la macrocirculación coronaria formada por los vasos epicárdicos, que juegan un papel importante en la conducción y distribución del aporte sanguíneo a distintas zonas de miocardio. Estos vasos presentan una baja resistencia que, en circunstancias fisiológicas, no se modifica sustancialmente por

variaciones en tono vasomotor. Por otra, está la microcirculación coronaria, integrada por las arteriolas y vasos de pequeño calibre (< 400µm de diámetro), prearteriolas (100 a 400µm), arteriolas (40 a 100µm), capilares (<10µm) y vénulas[4]. Este compartimiento presenta un volumen intravascular mucho más alto que el de la macrocirculación, con variaciones de capacitancia muy importantes a lo largo del ciclo cardíaco. La microcirculación juega un papel clave en la regulación de la circulación coronaria, ajustando el aporte sanguíneo al miocardio a las necesidades metabólicas del corazón, y en facilitar el intercambio de O2 y nutrientes desde la sangre a los miocitos[4]. La figura 1 muestra los distintos elementos anatómicos que componen la circulación epicárdica y la microcirculación coronaria, su función principal, y la distribución de las resistencias vasculares.

Figura 1: Anatomía funcional de la circulación coronaria mostrando los componentes de los compartimentos epicárdicos y microvasculares.



Anatomía funcional de la circulación coronaria mostrando los componentes de los compartimentos epicárdicos y microvasculares, así como la contribución de cada uno de ellos a la resistencia vascular, que es máxima a nivel de las arteriolas y pre-arteriolas. Fuente: (Taqueti VR J Am Coll Cardiol. 2018. 72(21):2625-2641).

A la capacidad para mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de los cambios de la presión aórtica se le denomina autorregulación del flujo coronario. Dicho mecanismo de autorregulación surge como consecuencia de la alta dependencia de la función del corazón respecto al aporte sanguíneo coronario; el miocardio, y de manera particular el subendocardio, todos tejidos con altos requerimientos aeróbicos[5]. El consumo miocárdico de oxígeno (MVO2) en reposo fluctúa entre 8 y 10 mL/min por cada 100g de músculo cardíaco, representando aproximadamente el 12% del consumo de O_2 corporal, mientras la relación entre flujo coronario y demanda metabólica se mantiene prácticamente lineal. En las personas adultas, el flujo coronario basal en reposo es cercano a los 60 a 65 mL/min por cada 100g de tejido, aproximadamente un 5–8% del gasto cardíaco[6]. Sin embargo, en condiciones de aumento de la demanda miocárdica, el flujo coronario basal puede incrementarse de 5 a 6 veces[6]. Este flujo está modulado no sólo por el tono arteriolar, sino de forma fásica por las variaciones en la compresión extravascular registradas a lo largo del ciclo cardíaco. La obliteración sistólica del lecho del ventrículo izquierdo es mayor a la del ventrículo derecho, de ahí que el flujo coronario en la arteria descendente anterior sea de predominio diastólico, mientras que en la coronaria derecha sea relativamente constante tanto en diástole como en sístole[7]. También en casos de obliteración del lecho microvascular por embolización o daño miocárdico, la compresión sistólica del lecho vascular produce un retorno sistólico aumentado de sangre hacia los vasos epicárdicos. De Bruyne y colaboradores[8] demostraron que el rango de autorregulación en el ser humano es amplio y que oscila de 114 a 42mmHg, confirmando lo observado años antes en estudios animales[9]. De tal suerte que, si bien la relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal, la relación entre presión y flujo coronario en las arterias coronarias no lo es, como resultado de la autorregulación coronaria.

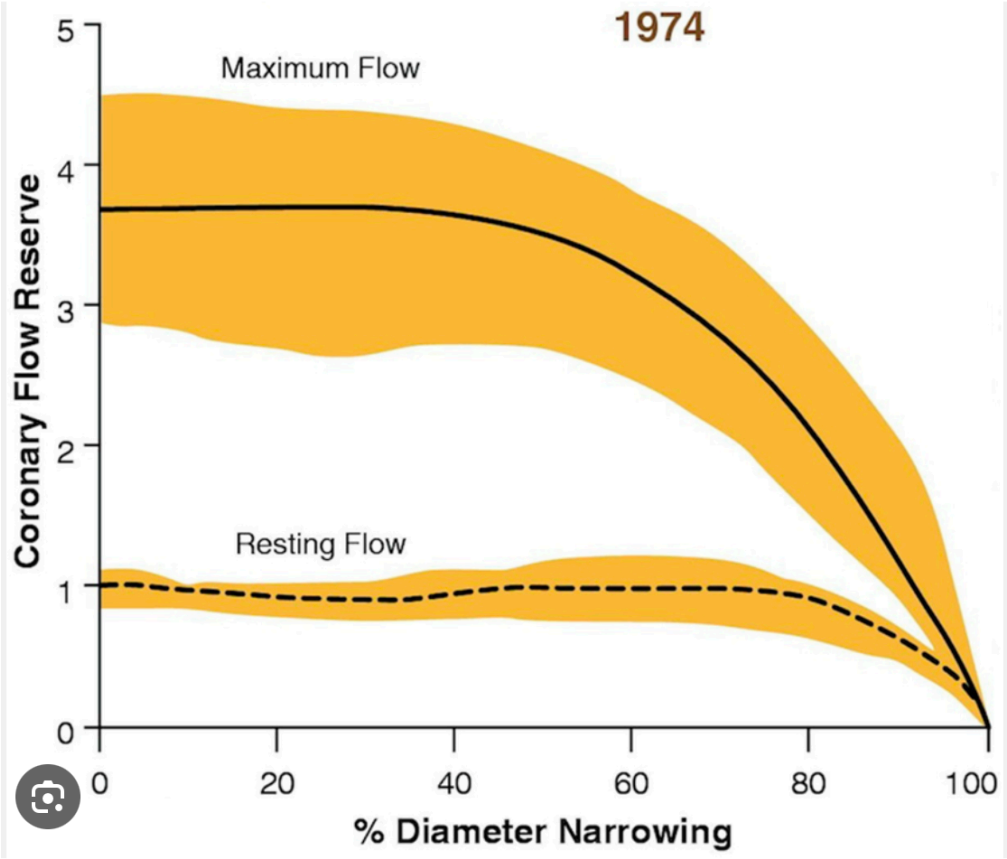
Es importante analizar brevemente el efecto de una estenosis coronaria sobre la fisiología coronaria. Cuando se presenta una estenosis significativa en un vaso epicárdico, se genera un aumento de la resistencia epicárdica que es compensado con una dilatación del lecho vascular distal, a efectos de mantener un flujo sanguíneo adecuado a las demandas metabólicas. Si la estenosis es aún más crítica, la dilatación del lecho vascular distal a la misma puede llegar a su grado máximo, produciéndose una disminución del flujo coronario con la correspondiente isquemia miocárdica[10]. Esta secuencia de fenómenos fue descrita por primera vez por Gould y Lipscomb[11] utilizando como marco teórico las relaciones entre la presión y el flujo coronarios en un modelo experimental canino con el tórax abierto, utilizando un constrictor externo alrededor de la arteria coronaria para crear una estenosis al tiempo que se utilizaban sensores para estimar los cambios en presión y flujo coronario distales a dicha estenosis. En esta investigación pionera se encontró que el flujo sanguíneo en reposo permanecía estable hasta que la estenosis del diámetro superaba aproximadamente el 85%. Si la severidad de la estenosis aumentaba más, el flujo en reposo disminuía. La resistencia vascular total está compuesta por la resistencia de la estenosis epicárdica y la resistencia microcirculatoria[12]. Cuando la resistencia de la estenosis epicárdica aumenta progresivamente, la resistencia vascular total permanece estable hasta una estenosis del diámetro del 85%, porque la microcirculación se dilata para compensar mediante el mecanismo de autorregulación coronaria.

Los hallazgos realizados por Gould et al[6] en modelos animales sobre las interacciones entre estenosis epicárdicas y la microcirculación fueron respaldados 40 años más tarde por observaciones realizadas con sensores de presión y flujo coronario en pacientes con cardiopatía isquémica, como las realizadas el estudio IDEAL[13].

La figura 2 ilustra las relaciones entre severidad de la estenosis epicárdica y flujo coronario demostradas en los trabajos de Gould et al[6]. Obsérvese que hasta que la

estenosis no alcanza una severidad del 80% de diámetro no se observa un efecto sobre el flujo coronario en reposo. Sin embargo, a partir de severidades de la estenosis de alrededor del 50% en diámetro ya se observa un descenso del flujo hiperémico, como consecuencia de la pérdida de compensación vasodilatadora del lecho distal.

Figura 2. Relaciones entre severidad de la estenosis y flujo coronario en reposo y en hiperemia.



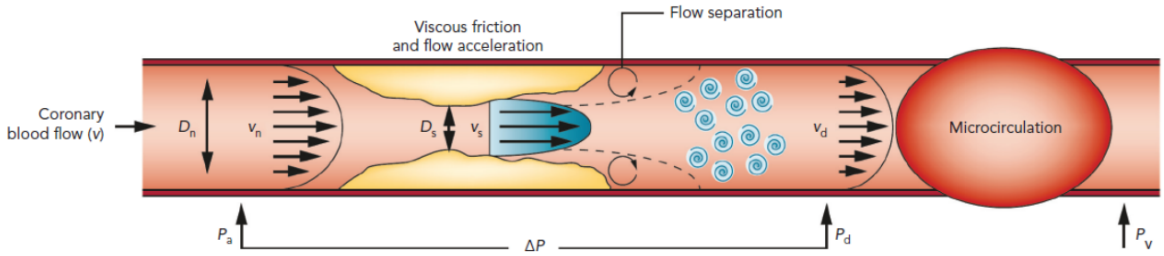
Efecto de la estenosis coronaria en la reserva de flujo coronario. Adaptado de Gould et al. 1974[11]. Modelo experimental del flujo sanguíneo coronario en reposo y el flujo máximo alcanzable. Fuente: Shah J. Clin. Med. 2019, 8, 255.

Hemorreología de las estenosis coronarias

El efecto hemodinámico de una estenosis coronaria se rige por las leyes de dinámica de fluidos aplicada a un fluido no newtoniano, descritas por Daniel Bernoulli[14] y desarrolladas posteriormente por Claude-Louis Navier and George Gabriel Stokes[15]. La reducción del calibre vascular en el segmento proximal de la estenosis provoca una

pérdida de energía por fricción y a la salida de dicha estenosis. Además, la pérdida del flujo laminar origina una nueva pérdida de energía en estas arterias. De este modo, la pérdida total de energía a través de una estenosis es la sumatoria de la viscosidad y las pérdidas por expansión[16,17] y se expresa en la siguiente figura 3.

Figura 3. Hemodinámica de las estenosis coronarias.



Se ilustra el comportamiento hemodinámico básico de la estenosis coronaria epicárdica. La pérdida de presión a través de una estenosis coronaria no solo depende de la severidad del estrechamiento coronario, sino en gran medida del volumen de flujo que pasa por la arteria coronaria. Esta pérdida de presión obedece a la suma de pérdidas por fricción viscosa a través de la lesión y a las pérdidas por separación que ocurren por la aceleración del flujo a través de la estenosis y la formación de torbellinos en la salida de la estenosis. Fuente: van de Hoef TP et al., Nature Reviews Cardiology. 2013;10(8):439–52(64)

3.2.1 La angiografía coronaria

La angiografía coronaria selectiva tiene sus inicios en los años 50 del pasado siglo, y se considera a Mason Sones pionero en su realización[18]. El impacto que esta técnica ha tenido en la consolidación del paradigma de la cardiopatía isquémica es impresionante. La coronariografía selectiva permitió documentar la presencia de estenosis coronarias obstructivas; sirvió además como puente para dirigir las técnicas de revascularización coronaria, quirúrgica o percutáneamente; permitió establecer relaciones entre las características de los procesos en los vasos epicárdicos y los síndromes coronarios crónicos y, finalmente, permitió el desarrollo de métodos percutáneos de intervención coronaria. Sin embargo, también consolidó la presencia de estenosis coronarias como la única causa de isquemia miocárdica, y contribuyó al desarrollo de una terminología

equívoca (enfermedad de uno, dos o tres vasos), ambos aspectos refutados por técnicas contemporáneas[19].

Desde principios de la década de 1970 se ha cuestionado la precisión y reproducibilidad de la angiografía coronaria. Los estudios iniciales establecieron que la interpretación visual presentaba una variabilidad intraobservador e interobservador clínicamente significativa, con diferencias en la estimación de la severidad de la estenosis que se acercaban al 50%[16,20]. Estudios comparativos informaron discrepancias importantes, entre la severidad aparente de las lesiones angiográficas y la histología postmortem con la angiografía, subestimando significativamente la extensión de la aterosclerosis[17-21].

Otro estudio de 2049 vasos con enfermedad coronaria, comparó la angiografía convencional por el Registro de NCDR vs un laboratorio central de angiografía[22]. La concordancia entre ambos centros solo fue moderada, con una variación de kappa=0,39 (intervalos de confianza del 95%, 0,32–0,45) para la arteria descendente anterior izquierda, y un kappa=0,59 (intervalos de confianza del 95%, 0,55–0,64) para la arteria coronaria derecha respectivamente.

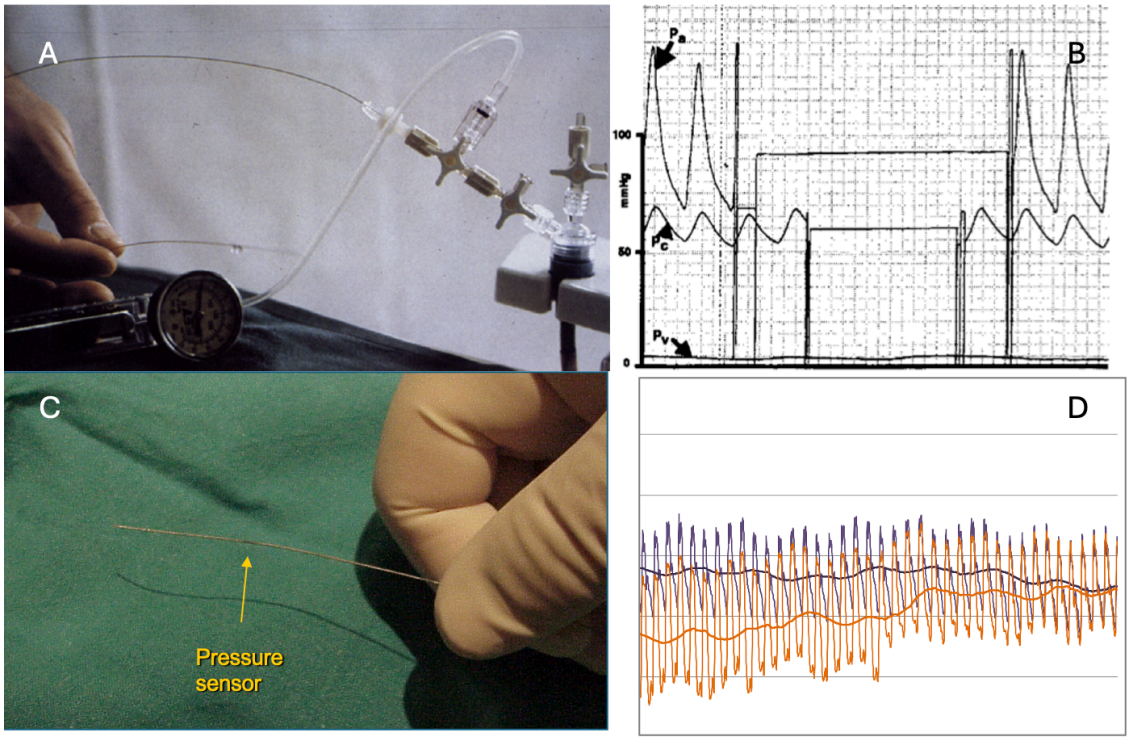
Otro aspecto importante es la pobre relación existente entre la severidad angiográfica de las estenosis y su relevancia funcional. Ello obedece, en primer lugar, a que tal y como muestran los estudios de necropsia[20], las lesiones coronarias suelen presentar morfologías luminales no circulares, marcadamente distorsionadas o excéntricas. Ello explica las posibilidades de interpretación errónea de la extensión y severidad de la lesión a partir de una proyección angiográfica determinada, siendo aún más compleja en presencia de enfermedad difusa, calcificaciones, angulación y lesión excéntrica. Existen numerosos estudios que apoyan esta limitación de la angiografía. En un estudio que incluyó más de 4000 lesiones coronarias[23] el rendimiento diagnóstico de la coronariografía en la identificación de estenosis funcionalmente severas de acuerdo a la valoración

intracoronaria con reserva fraccional de flujo coronario (fractional flow reserve, FFR) fue bajo cuando la severidad angiográfica estuvo por debajo del 70% de estenosis del diámetro. En otro estudio de cohorte de aproximadamente 1000 pacientes[24], se demostró una falta de concordancia entre la valoración con angiografía cuantitativa (QCA) y FFR del 40%.

3.2.2 Reserva fraccional de flujo (FFR) e índices hiperémicos

El desarrollo en la década de los ´90 del siglo pasado de guías intracoronarias capaces de obtener mediciones de presión, con un calibre lo suficientemente fino como para no interferir con la hemorreología de las estenosis coronarias, permitió esbozar nuevos marcos teóricos para la valoración funcional de las estenosis coronarias. Dichos instrumentos evolucionaron desde ser guías huecas llenas de fluido y conectadas a un sensor externo de presión a incluir sensores miniaturizados en la misma guía, conectados a consolas para el análisis de las señales eléctricas generadas por las mismas [25,26] (Figura 4).

Figura 4. Desarrollos tecnológicos en las guías de presión intracoronaria.

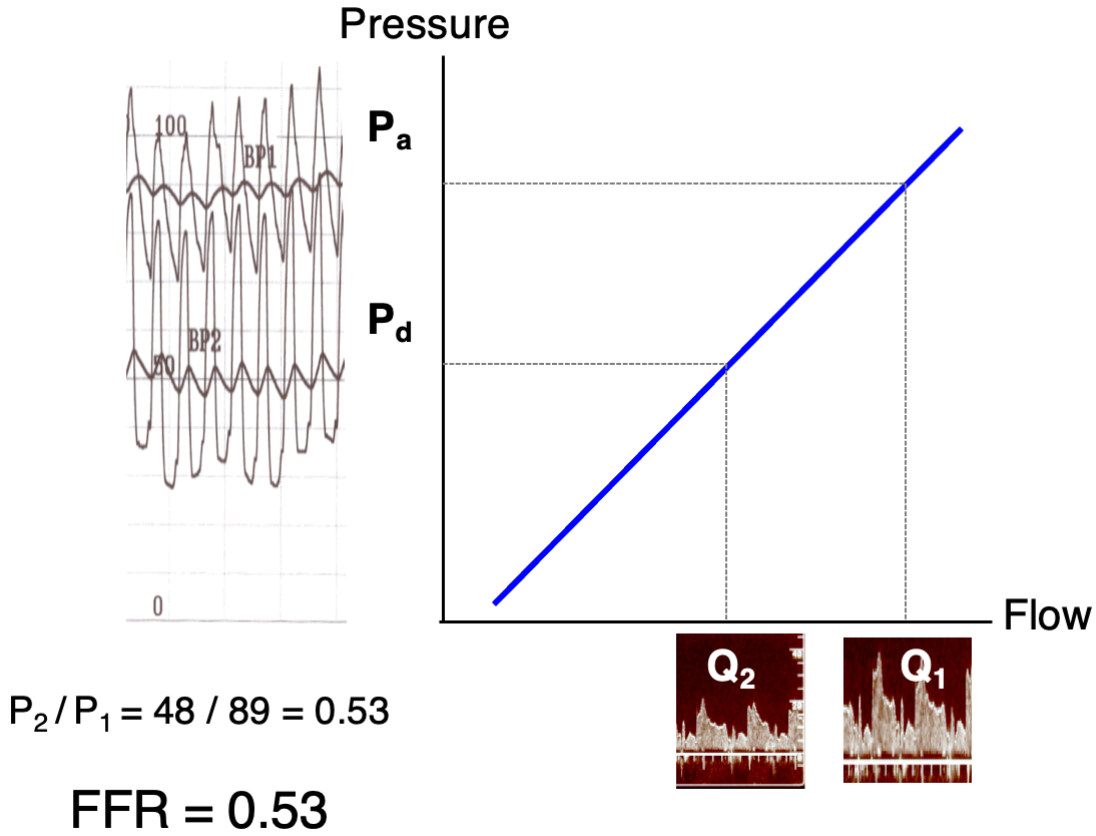


Los paneles A-B muestran los primeros sistemas de guía intracoronaria hueca, purgada con suero salino y conectada a un sensor externo de presión. Como puede verse en el registro obtenido (B) la onda de presión intracoronaria se encontraba muy amortiguada, justificando el uso de las presiones medias para el cálculo del FFR. Los paneles C-D muestran sistemas modernos en los que la presión se registra con un sensor (en general electrónico u óptico) localizado en la punta de la guía. Las señales generadas son transmitidas a una consola externa, generando trazados con una gran fidelidad y respuesta de frecuencias (D).

El primer índice desarrollado para estimar severidad funcional de las estenosis coronarias a partir de la mediciones realizadas con la guía de presión intracoronaria fue la reserva fraccional de flujo (FFR), descrita inicialmente por Pijls y colaboradores en 1993[27, 28]. La premisa fundamental del FFR es que es posible inferir el efecto limitante que una estenosis tiene sobre el flujo coronario partiendo únicamente de mediciones de presión aórtica e intracoronaria. Para ello, el FFR recurre al hecho de que durante la hiperemia máxima (es decir, en presencia de dilatación arteriolar máxima que precluye la interferencia de mecanismos autorreguladores) existe una correlación lineal entre el flujo y la presión coronaria. En tales condiciones, la caída de presión intracoronaria inducida por la estenosis es proporcional a la caída en el aporte de flujo miocárdico. (Figura 5). Así, desde un punto de vista operativo, el FFR se define como la presión distal media,

(Pd) con respecto a la presión aórtica media (Pa) durante la hiperemia máxima inducida por agentes vasodilatadores.

Figura 5. Marco teórico del FFR.



Durante la hiperemia coronaria máxima existe una relación entre el flujo y la presión coronaria. En este contexto, la caída de presión intracoronaria inducida por la estenosis (de Pa a Pd) es proporcional a la caída en el aporte de flujo miocárdico (de Q1 a Q2). En este caso, el valor de FFR = 0.53 indica que la presencia de la estenosis se asocia a un aporte de flujo de sangre al miocardio del 53% con relación a una situación en la que la estenosis estuviese ausente. elaboración propia.

Los valores de corte para la utilización del FFR han variado en el tiempo. Inicialmente se propuso un valor de corte de 0.75 para detectar isquemia significativa basándose en un estudio relativamente pequeño, que demostró un alto rendimiento diagnóstico de la FFR, con una sensibilidad del 88%, una especificidad del 100% y una precisión del 93% en comparación con la ecocardiografía de estrés con dobutamina, la gammagrafía de perfusión miocárdica con estrés y la electrocardiografía de estrés con ejercicio[29].

Posteriormente, se propuso un valor de corte de 0.80 que es el que se ha utilizado mayoritariamente en los ensayos que apoyan el valor clínico de dicho índice[30].

Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan el FFR para la valoración funcional de estenosis de severidad intermedia[31-32]. Comparada con la revascularización miocárdica guiada por angiografía, la decisión de revascularizar un determinado territorio guiado por FFR, tiene mejores resultados clínicos y menor número de stent implantados sin perjuicio de la seguridad del paciente[33].

Los estudios DEFER[34], FAME[33] y FAME 2[27] demostraron que: 1) es seguro diferir la intervención coronaria percutánea (ICP) en lesiones con una FFR ≥0.75; 2) comparado con la angiografía coronaria, la ICP guiada por FFR mejora los resultados clínicos al año de seguimiento; y 3) la revascularización con ICP de lesiones con FFR ≤0.80 conduce a mejores resultados que el tratamiento médico (ver resumen de tabla 2). Estos estudios apoyan algunas de las recomendaciones para el uso del FFR en las guías de práctica clínica[35].

Tabla 2. Estudios aleatorizados sobre FFR.

	Años	No. de Paciente por Vasos	Diseño de estudio	Seguimiento	Población	Comparación	FFR valor corte	Objetivo Principal	Resultado	P value
DEFER	Pijls et al, 2007	325	RCT	15 años	Estesnosis intermedia, FFR ⩾ 0.75	Diferido con FFR ⩾0.75 vs. ICP realizado con FFR ⩾0.75	<0.75	IM	2.2% vs. 10.0%	0.03
FAME	Tonino et al, 2009	1005	RCT	5 años	Enfermedad coronaria multivaso	ICP guiado por FFR vs ICP guiado por angiografía	⩽0.80	Eventos cardíacos adversos mayores (MACE) al año	13.2% vs 18.3%	0.02
FAME II	De Bruyne et al, 2012	888	RCT	5 años	Enfermedad coronaria estable	ICP guiado por FFR más tratamiento médico óptimo (TMO) VS tratamiento médico óptimo (TMO).	⩽0.80	Compuesto de muerte IM o revascularización urgente	4.3% (ICP) vs. 12.7 (terapia médica), p < 0.001	<0.001
FAME 3	Fearon et al, 2021	1500	RCT		Enfermedad coronaria – 3 vasos	ICP guiada por FFR vs. CABG		MACE	FFR-ICP no inferior a CABG (HR 1.5, 95% IC 1.1-2.2)	sin diferencia

IM: infarto de miocardio, FFR: reserva fraccional de flujo (siglas en inglés), ICP: intervencionismo coronario percutáneo, TMO: tratamiento médico óptimo, CABG: cirugía de revascularización coronaria, MACE: eventos cardíacos adversos mayores (sigla en inglés), IC: intervalo de confianza.
Fuente: elaboración propia.

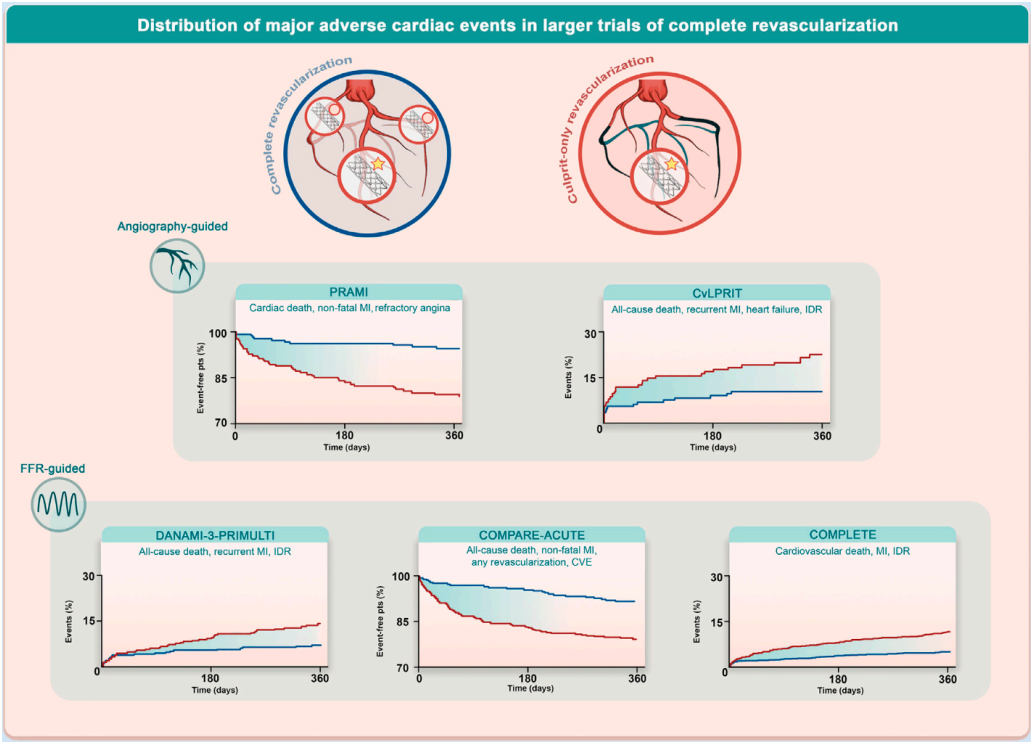
Sin embargo, la FFR tiene limitaciones que afectan su generalización en los laboratorios de cardiología intervencionista. La principal, requiere la administración de fármacos para lograr una hiperemia mediante estrés farmacológico, lo que incrementa el costo y se asocia con efectos secundarios indeseables. En segundo lugar, se requiere de guías intracoronarias de presión específicas aunado al riesgo clínico con el incremento de la probabilidad de disección coronaria. Tercero, esto puede prolongar el tiempo de procedimiento, las incertidumbres que rodean la utilización óptima e interpretación del FFR en escenarios complejos (incluyendo enfermedad multivaso, estenosis del tronco principal izquierdo, SAC e injertos de cirugía cardíaca).

Fiabilidad del FFR en los síndromes coronarios agudos

Numerosas evidencias[33,34,36,37] respaldan el uso de la evaluación fisiológica de la isquemia mediante la FFR para guiar la revascularización, especialmente en pacientes con EAC. Sin embargo, la fiabilidad de la evaluación funcional en la fase aguda del SCA es, hasta la fecha, controvertida.

El contexto más frecuente para la utilización del FFR en pacientes con síndrome coronario agudo es la valoración funcional de estenosis presentes en vasos no culpables del SCA. Al margen de los estudios CvLPRIT[38], PRAMI[39] y COMPLETE[40] que, utilizando la angiografía coronaria para la toma de decisiones, han demostrado la importancia pronóstica de realizar revascularización completa en pacientes con SCA y enfermedad multivaso en estudios, diversos investigadores han explorado el posible valor adicional de guiar la revascularización de los vasos no culpables con fisiología coronaria (Figura 6).

Figura 6. Distribución de eventos cardiovasculares adversos mayores en los mayores ensayos aleatorizados comparando revascularización completa versus solo de la lesión culpable en IAMCEST.



La figura muestra curvas de incidencia acumulativa o de Kaplan-Meier en el seguimiento de un año, tal como se presentaron en las publicaciones originales. Un degradado verde resalta las áreas donde las curvas divergen con el tiempo. En ambos ensayos de revascularización completa guiada por angiografía (por ejemplo, los ensayos PRAMI [Angioplastia Preventiva en Infarto Agudo de Miocardio], CvLPRIT [Ensayo de primaria completa versus solo lesión]) y revascularización completa guiada por fisiología (por ejemplo, los ensayos COMPARE ACUTE [Angioplastia Multivaso Guiada por Reserva de Flujo Fraccional en Infarto de Miocardio], DANAMI-3 PRIMULTI [Revascularización completa versus tratamiento solo de la lesión culpable en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad multivaso], COMPLETE [Estrategias de Revascularización Completa versus Solo Culpable para Tratar la Enfermedad Multivaso después de ICP temprana para IAMCEST]), no emerge un patrón definitivo de separación (por ejemplo, separación temprana en los ensayos PRAMI y Compare-Acute, separación retrasada en el ensayo DANAMI-3 PRIMULTI, separación continua en los ensayos CvLPRIT y COMPLETE). Esto enfatiza la necesidad de ensayos dedicados que se enfoquen en las preguntas persistentes sobre el momento y la guía para la revascularización completa. CVE = evento(s) cerebrovascular(es); FFR = reserva de flujo fraccional; IDR = revascularización impulsada por isquemia; MI = infarto de miocardio; pts = pacientes. Fuente: Faro, Denise Cristiana et al. “Complete Percutaneous Coronary Revascularization in Acute Coronary Syndromes With Multivessel Coronary Disease: A Systematic Review.” JACC. Cardiovascular interventions.

De forma resumida, la evidencia obtenida sobre el uso del FFR en los pacientes con SCA y enfermedad multivaso es la siguiente:

- Por una parte, se dispone de evidencia obtenida en estudios que sistemáticamente utilizaron la fisiología coronaria para la valoración funcional de estenosis no culpables, utilizando como comparador la revascularización limitada a la lesión

culpable del SCA. Los ensayos COMPARE-ACUTE[41] y DANAMI3-PRIMULTI[42] demostraron que en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, la revascularización completa guiada por FFR redujo el riesgo de eventos futuros en un seguimiento medio de 12 y 27 meses respectivamente, en comparación con el brazo de revascularización limitado a la lesión culpable del SCA (Figura 6).

- Por otra, existen estudios más recientes que han comparado la revascularización completa guiada con FFR con la realizada en base a la angiografía coronaria. El contexto para estos estudios es el de un subestudio del ensayo COMPLETE[43], que mostró que la severidad de la lesión no culpable estimada mediante angiografía coronaria se asociaba con una mayor tasa de eventos al año de seguimiento, de tal forma que sólo las estenosis no culpables con una severidad >60% de diámetro tenían un impacto pronóstico. Este hecho apoyaba la tesis de que la severidad funcional de las estenosis coronarias no culpables (mayor en las estenosis angiográficamente severas) desempeña un papel pronóstico, abriendo la puerta a un beneficio de la revascularización guiada mediante la fisiología coronaria en este contexto. Sin embargo, los resultados de los dos estudios disponibles en este ámbito ofrecen resultados contradictorios. El ensayo FLOWER-MI[44] comparó la revascularización completa guiada por angiografía y guiada por FFR en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso. Además, un subanálisis del FLOWER-MI[45] documentó peores resultados clínicos al año de seguimiento en aquellos pacientes en los que la revascularización de la estenosis culpable se había diferido en base a valores no isquémicos del FFR, en comparación con la estrategia guiada por angiografía (ver resumen de ensayos clínicos, tabla 3). Por otra parte, el estudio FRAME AMI[46] encontró que en pacientes con SCA la estrategia de revascularización completa guiada por FFR se asoció con un menor riesgo de eventos cardíacos adversos

mayores, un compuesto de muerte, IM o revascularización repetida, en comparación con la ICP guiada por angiografía. Una diferencia importante entre FRAME AMI y FLOWER-MI es que el primero incluyó tanto IAMCEST como IAMSEST. Por último, el estudio FULL REVASC[47] contribuyó aún más a la disparidad de los resultados, al documentar que entre los pacientes con IAMCEST o IAMSEST de muy alto riesgo y enfermedad arterial coronaria multivaso, la revascularización completa guiada por FFR no demostró menor riesgo del combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio que la ICP sólo en la lesión culpable a los 4,8 años. Los resultados de este último ensayo contradicen, por tanto, los hallazgos realizados en los estudios fundacionales CvLPRIT[38], PRAMI[39] y COMPLETE[40]. Existen también meta-análisis de los ensayos COMPLETE y FLOWER-MI que sugieren que, en los pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, no hay superioridad en cuanto a la revascularización completa guiada con FFR o angiografía al realizar una revascularización completa[48].

En base a la falta de evidencia concluyente sobre el valor del FFR en la valoración funcional de estenosis no culpables en los SCA, las guías de práctica clínica más recientes no recomiendan el uso del FFR para dicha indicación[49].

Tabla 3. Resumen de ensayos clínicos sobre de lesión culpable solo vs revascularización completa de SCA.

Ensayo	Año	n	Población	Comparación	Indicación para Revascularización Completa	Evento Primario y	Resultado
PRAMI	2013	465	STEMI	lesion culpable vs. lesion compelta inmediata	estenosis > 50%	Muerte CV, MI, angina refractaria con un FU medio de 23 meses	HR 0.35; IC 0.21–0.58 p < 0.001
CvLPRIT	2014	296	STEMI	lesion culpable vs. lesion compelta(inmediata/programada)	estenosis > 70%	Muerte, MI, HF, IDR a 1 año	HR 0.45; IC 0.24–0.84 p = 0.009
DANAMI-3-PRIMULTI	2015	627	STEMI	lesion culpable vs. lesion compelta /programada (hospitalización)	FFR ⩽ 0.80 o estenosis > 90%	Muerte, MI, IDR en un FU medio de 27 mese	HR 0.56; IC 0.38–0.83 p = 0·004
Compare-Acute	2017	885	STEMI	lesion culpable vs. lesion compelta inmediata	FFR ⩽ 0.80	Muerte, MI, eventos cerebrovasculares a 1 año	HR 0.35; IC 0.22–0.55 p < 0.001
COMPLETE	2019	4041	STEMI	lesion culpable vs. lesion compelta programada (hospitalización)	FFR ⩽ 0.80 en lesiones 70%–90%	Muerte CV o MI en un FU medio de 3 años	HR 0.74; IC 0.60–0.91 p = 0.004
FLOWER-MI	2021	1171	STEMI	lesion compelta guiada por FFR vs. angiografía guiada	FFR ⩽ 0.80 vs. estenosis > 50%	Muerte, MI, RR a 1 año	HR 1.32; IC 0.78–2.23. p = 0.31
FRAME-AMI	2023	562	STEMI (47%) y NSTEMI (53%)	lesion compelta guiada por FFR vs. angiografía guiada	estenosis > 50%	Muerte, MI y RR en un FU medio de 3.5 años	HR 0.43; IC 0.25–0.75 p = 0.003
Fire	2023	1445	⩾ 75 años, 35% STEMI, 65% NSTEMI	lesion culpable vs. revascularización guiada por estrategia fisiológica simple o múltiple	FFR ⩽ 0.80 o iFR ⩽ 0.89 o QFR ⩽ 0.80 vs. estenosis > 50%	Muerte CV, MI, o IDR en 1 año	HR 0.73, IC 0.57–0.93. p = 0.01
FULL REVASC	2024	1542	STEMI/alto riesgo NSTEMI	lesion compelta guiada por FFR vs. angiografía guiada	FFR ⩽ 0.80 vs. estenosis > 50%	Muerte ACV, MI, revascularización no planificada en 4.8 años	HR 0.93 IC 0.74 - 1.17; P=0.53

Fuente: elaboración propia.

Entre las posibles limitaciones de la FFR en este contexto, está que los pacientes con SCA pueden mostrar disfunción microcirculatoria coronaria (DMC) transitoria en base a múltiples mecanismos interactivos: el aumento de la liberación de vasoconstrictores, la embolización distal derivada de placas vulnerables no culpables rotas, la disfunción microvascular preexistente debido a factores de riesgo cardiovascular, el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo o a la activación inflamatoria durante el SCA[50,51]. Todos los factores anteriores pueden condicionar una hiperemia submáxima durante la administración de adenosina en territorios remotos al área infartada, causando valores de FFR negativos (>0.80) que no representan la severidad funcional que las estenosis no culpable tienen una vez que la microcirculación coronaria recupera su funcionalidad[50].

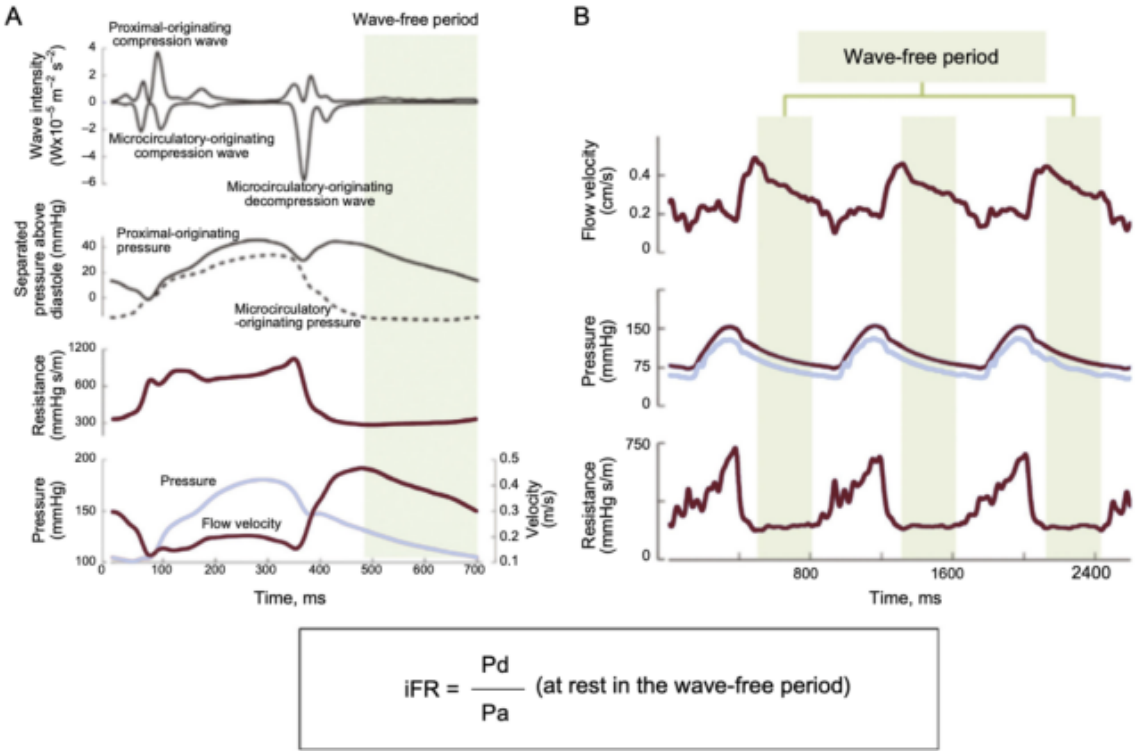
3.2.3 Índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) y otros índices no hiperémicos de severidad de las estenosis coronarias

Como se discutió en el capítulo anterior, uno de los requisitos previos de la FFR es que las mediciones de la presión coronaria deben obtenerse durante la hiperemia máxima. Los índices de presión no hiperémicos (IPNH) se desarrollaron para poder realizar valoraciones funcionales de las estenosis coronarias sin necesidad de administrar adenosina. El primer IPNH propuesto para su uso clínico fue la relación instantánea sin ondas (iFR por sus siglas en inglés)[52].

El iFR se basa en mediciones de presión realizadas selectivamente en la fase meso-telediastólica del ciclo cardíaco, específicamente en un segmento del ciclo denominado periodo sin ondas en el que, de forma característica, la resistencia coronaria se mantiene en sus valores más bajos y de forma constante. La presión media durante ese periodo se obtiene en una posición distal a la lesión y se indexa respecto a la Pa simultánea[52]. El iFR

evita así incluir en sus mediciones la sístole y la proto-diástole, durante las cuales la compresión de la microcirculación aumenta la resistencia intracoronaria[53,54] (ver figura 7).

Figura 7: Esquema del concepto del periodo sin ondas y el iFR.

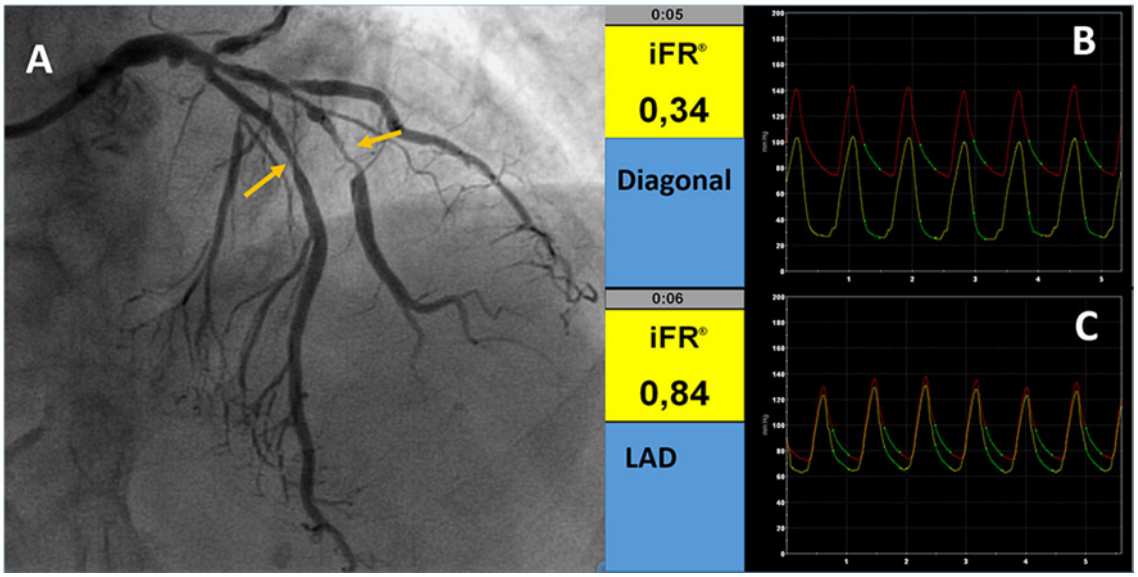


Parte A: la sombra verde resalta el periodo libre de ondas de la diástole, donde las múltiples diferentes ondas propagándose desde los extremos proximal y distal del vaso están en reposo. Parte B: La velocidad del flujo (traza superior), la presión proximal (azul claro) y distal (púrpura) junto con la resistencia instantánea (traza inferior) demuestran la estabilidad del periodo libre de ondas latido a latido. iFR se refiere a la ratio instantánea libre de ondas; Pa es la presión aórtica; Pd es la presión distal. Fuente: Nijjer et al.

El iFR ha sido validado a través de varios estudios comparativos con la FFR[55,56,57], estableciendo un valor de corte de 0.89 como el más indicativo para predecir un valor de FFR de 0.80. Posteriormente, estudios han comparado mediciones directas de iFR y FFR con otras pruebas estándar de detección de isquemia miocárdica, como la PET[58] y la SPECT[59], sin encontrar diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre estos índices.

Además, los dos mayores ensayos aleatorizados en fisiología coronaria que comparan iFR con FFR, el iFR SWEDEHEART[60] y el DEFINE-FLAIR[61] (Tabla 4), han concluido que el iFR es no inferior al FFR para guiar la decisión de tratar o diferir intervenciones en vasos específicos, y para determinar las tasas de eventos cardíacos adversos mayores a los 12 meses. Interesantemente, el iFR también ha mostrado ventajas como menor ocurrencia de síntomas durante el procedimiento y una reducción en el tiempo total del mismo. En un metaanálisis reciente[62] que incluyó datos de ambos ensayos, sumando un total de 4529 pacientes con estenosis coronarias intermedias, se observó una mayor tendencia a diferir intervenciones en la estrategia guiada por iFR comparada con la guiada por FFR, aunque las tasas de MACE a un año fueron similares entre los grupos, confirmado así la no inferioridad del iFR en estos contextos clínicos. Basándose en estos resultados, se recomendó el uso de iFR o FFR en las guías de práctica clínica europeas y norteamericanas[4] (Clase I, Nivel de evidencia A)[31,63]. La Figura 8 muestra un ejemplo de evaluación de la severidad de estenosis coronarias con iFR.

Figura 8. Ejemplos de evaluación de iFR en un paciente con varias estenosis coronarias.



A: Imagen angiográfica que muestra estenosis en la arteria descendente anterior izquierda y la rama diagonal (flechas amarillas) iFR en la rama diagonal (B) y arteria descendente anterior izquierda (C) indicando el impacto funcional de las 2 estenosis. La línea verde en B y C indica el periodo libre de onda en el que se calcula el índice. Fuente: Nieves Gonzalo at The EuroPCR 2023 EAPCI Textbook.

Tabla 4. Estudios aleatorizados sobre iFR.

	Indica -dor	No. Paciente o Vasos	Diseño de estudio	Seguimie n-to	Población	Comparación	Punto corte IFR	Objetivo Principal	Resultado	P valor
iFR SWEDEHEART	IFR	2037	RCT	1años	Pacientes con estenosis de novo (DS 40%–70%)	FFR-guiada vs. iFR-guiada para PCI	0.89	Composite de muerte, infarto no fatal o revascularización no planificada	**8.4% vs. 8.7%**	0.93
DEFINE-FLAIR	IFR	2492	RCT	1 años	Pacientes con estenosis de novo (DS 40%–70%)	FFR-guiada vs. iFR-guiada para PCI	0.89	Composite de muerte, infarto no fatal o revascularización no planificada	10.5% vs. 11.8%	0.25
iFR SWEDEHEART	IFR	2037	RCT	5 años	Pacientes con estenosis de novo (DS 40%–70%)	FFR-guiada vs. iFR-guiada para PCI	0.89	Composite de muerte, infarto no fatal o revascularización no planificada	**16.8% vs 18.6%**	**0.63**
DEFINE-FLAIR	IFR	2492	RCT	5 años	**Pacientes con estenosis de Novo (DS 40%–70%)**	FFR-guiada vs. iFR-guiada para PCI	0.89	Composite de muerte, infarto no fatal o revascularización no planificada	18.4% vs 21.1%	**0.06**

Fuente: elaboración propia.

Es de reseñar que, aunque los estudios con diseño head-to-head han documentado un rendimiento diagnóstico similar del FFR y del iFR para la detección de isquemia inducible frente a la tomografía de emisión de positrones (PET), existe una discordancia entre la clasificación de la severidad funcional de la estenosis realizada con FFR e iFR en aproximadamente el 20% de los casos, especialmente en las lesiones que afectan grandes áreas de miocardio, como el tronco y la arteria descendente anterior[61,64] y según el patrón de distribución de la enfermedad arterial coronaria (EAC). En caso de discordancia, el iFR tiende a ser anormal en la enfermedad coronaria difusa y la disfunción microcirculatoria, mientras que la FFR tiende a ser anormal en presencia de lesiones discretas y proximales, incluso si el iFR es negativo[65,66].

Se ha demostrado que el iFR es seguro para guiar la revascularización de las estenosis de tronco y potencialmente ventajoso para la evaluación de lesiones en tándem, dada su marcada interdependencia durante la hiperemia.

Se ha propuesto el iFR como una alternativa fiable a la FFR en pacientes con SCA, sin la necesidad de estimulación hiperémica, evitando problemas relacionados con una respuesta submáxima a la adenosina[67,68]. Además, el iFR, en comparación con el FFR, muestra una correlación más fuerte y un mejor acuerdo con la CFR, sugiriendo que el iFR puede ser más adecuado para la evaluación de la severidad de la estenosis en casos de disociación entre FFR y CFR, lo cual puede ser el caso en el SCA[63].

Van der Hoeven y colaboradores[69] evaluaron el iFR, FFR, CFR e índice de resistencia microvascular hiperémica (IMR) en lesiones no culpables de pacientes con IAMCEST en la fase aguda y en el seguimiento a un mes. Los autores demostraron que el iFR de las lesiones no culpables no cambia desde la fase aguda hasta el seguimiento de un mes (0.93 vs 0.94, p= 0.12), mientras que la FFR disminuyó significativamente (0.88–0.86; p= 0.001). El CFR aumentó en el seguimiento (2.9–4.1; $p < 0.001$) y el IMR disminuyó.

Además, el cambio en la FFR se correlacionó con el tamaño del infarto y la respuesta hiperémica a la adenosina, determinada por la diferencia entre las resistencias microvasculares basales y el IMR. Estos resultados sugieren un cambio transitorio en la microcirculación en el contexto de un IAMCEST. En este contexto, el iFR en la fase aguda presentó un valor predictivo positivo del 53% y un valor predictivo negativo del 91%, lo que confiere a este índice presenta un bajo valor predictivo positivo pero un alto valor predictivo negativo en la evaluación de la significancia hemodinámica de las lesiones no culpables.

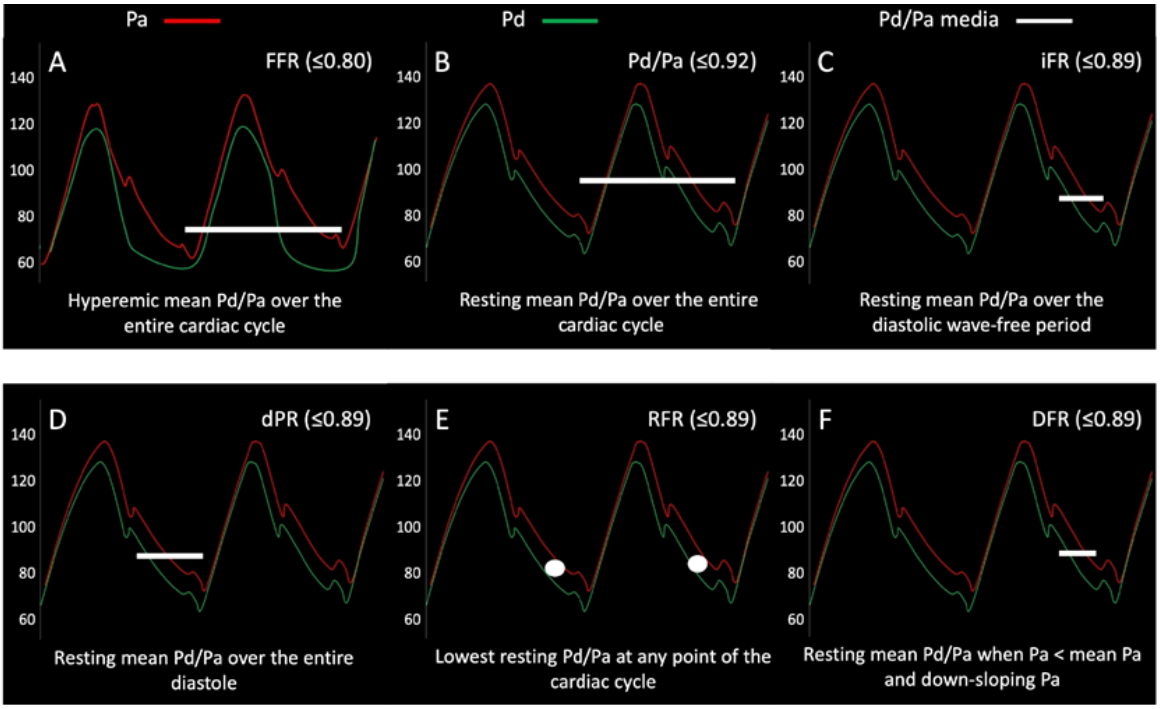
En el ensayo aleatorizado iMODERN[70] comparó dos estrategias de tratamiento en pacientes con IAMCEST y EAC multivaso: (1) un brazo de tratamiento activo con revascularización completa, guiada por iFR, de lesiones coronarias no infartadas con %DS > 50% durante el procedimiento de ICP primaria cuando el iFR ≤ 0.89; y (2) un brazo de tratamiento diferido, en el que los pacientes se someten a una imagen de resonancia magnética de perfusión cardíaca bajo estrés dentro de las 6 semanas después del IAMCEST, con revascularización de las lesiones no culpables cuando se encuentran defectos de perfusión asociados. A pesar de la falta de un brazo de control guiado por angiografía, el ensayo iMODERN evidenció avances sobre la evaluación de lesiones no culpables guiadas por índices de presión no hiperémicos y pruebas de estrés no invasivas en pacientes con IAM y EAC multivaso.

Otros índices no hiperémicos:

Existen otros índices no hiperémicos para valorar la severidad de las estenosis coronarias, como el Pd/Pa, dPR, DFR y RFR. En general, estos índices muestran un rendimiento diagnóstico comparable, especialmente aquellos que utilizan mediciones diastólicas (dPR, DFR) o instantáneas[71,72]. Aunque no han sido validados en grandes estudios

aleatorizados, se asume que su valor diagnóstico es similar al del iFR. (ver figura 9 los índices no hiperémicos).

Figura 9. Período del ciclo cardíaco durante el cual se toma cada medición.



(A): FFR es un índice hiperémico calculado durante todo el ciclo cardíaco. (B): Pd/Pa en reposo se calcula durante todo el ciclo cardíaco. (C): iFR se calcula durante el período libre de ondas diastólicas. (D): dPR se calcula durante todo el período diastólico. (E): RFR es el Pd/Pa más bajo calculado en cualquier punto del ciclo cardíaco. (F): DFR se calcula cuando Pa es menor que la Pa media y Pa está en descenso. Fuente: Nieves Gonzalo at The EuroPCR 2023 EAPCI Textbook.

3.2.4 La microcirculación coronaria

El sistema arterial coronario contempla 5 conductos con diferentes tamaños y funciones (Figura 2): arterias epicárdicas (>400µm), prearteriolas (100 a 400µm), arteriolas (40 a 100µm) y capilares (<10µm) y vénulas[4,73]. También se puede representar teniendo en cuenta su visualización en: visualización (proximal) y no visualización (medio-distal). El compartimento proximal está formado por los vasos coronarios epicárdicos que tienen una función primaria de conducción y de distribución. Estos vasos presentan una resistencia mínima al flujo coronario (de aproximadamente un 5%) en ausencia de

estenosis, y son visibles en la angiografía coronaria, además de ser posible la localización de lesiones ateroscleróticas obstructivas[73].

El compartimento medio-distal está formado por la microcirculación coronaria, que incluye las arteriolas y prearteriolas y capilar, responsables de la regulación y distribución del flujo sanguíneo. Estas funciones le permiten adaptarse a las necesidades dinámicas del metabolismo tisular local a través de los capilares, con una resistencia máxima al flujo coronario. La regulación del tono en estos vasos de pequeño calibre, se produce a partir de las tensiones de cizallamiento locales y los cambios de presión luminal[73] (respuesta miógena) (ver figura 1).

Las arteriolas representan un componente esencial de la resistencia vascular coronaria, con un papel muy dinámico en el flujo sanguíneo coronario. Este segmento vascular, está regulado por múltiples mecanismos metabólicos, miogénicos, endoteliales, neurales y hormonales. Las alteraciones de la microcirculación pueden ocurrir por cualquiera de estas vías y ofrecer un pronóstico desfavorable para los pacientes. La liberación de adenosina, dióxido de carbono o protones por parte del miocito, están relacionados con la síntesis del factor de relajación endotelial, óxido nítrico, prostaglandinas o factor natriurético por parte de las células endoteliales, en respuesta a cambios en las fuerzas que la sangre ejerce sobre las paredes del vaso[74- 75].

Fisiopatología de la DMC

La DMC representa un espectro de anomalías funcionales y estructurales que pueden estar aisladas o presentes en combinación con anomalías en los vasos epicárdicos o trastornos miocárdicos.[76] Un esquema de clasificación de DMC propuesto incluye los siguientes subtipos:

(1) DMC primaria en ausencia de enfermedad miocárdica o EAC obstructiva;

(2) DMC primaria en presencia de enfermedad miocárdica o EAC obstructiva;
(3) DMC tras un infarto de miocardio (IM);
(4) DMC asociada a lesiones por reperfusión y embolización distal microvascular tras una revascularización coronaria.

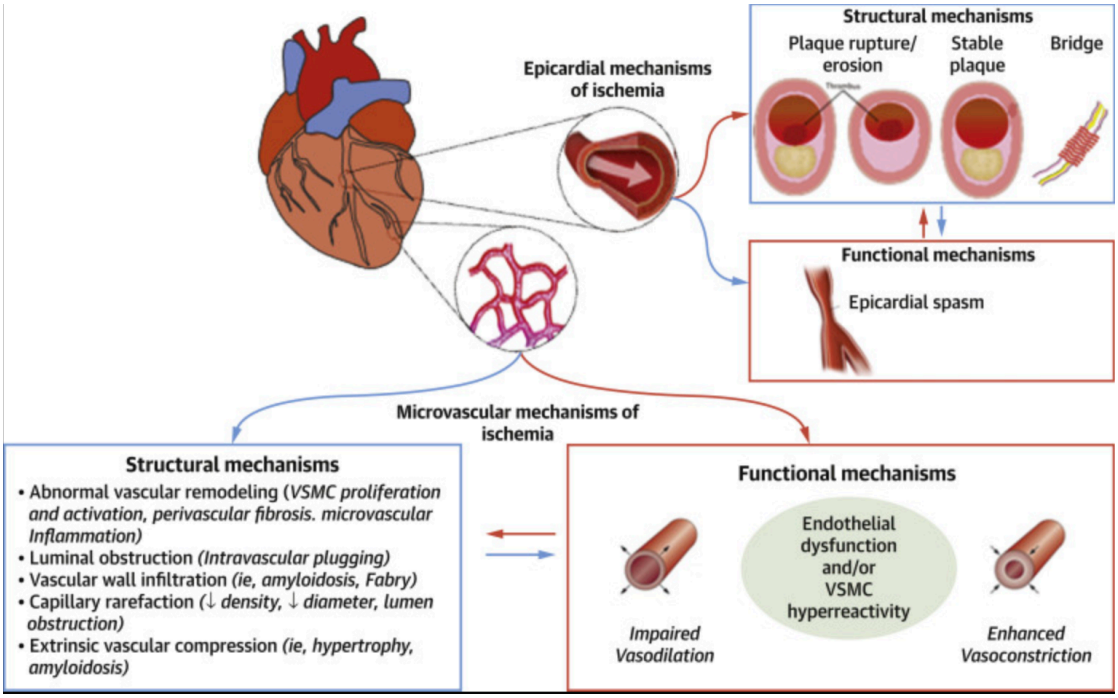
Los mecanismos de la DMC pueden ser multifactoriales. Entre las etiologías funcionales se incluyen el deterioro de la relajación de las arteriolas microcirculatorias y el espasmo microvascular, que implica una vasoconstricción transitoria. Esta disfunción puede ser consecuencia de una producción insuficiente de óxido nítrico debido a disfunción endotelial, o a una constricción directa del músculo liso vascular mediada por la endotelina-cinasa o la rho-cinasa[77,78]. En otros casos, la DMC puede caracterizarse por una pérdida anormal del tono microcirculatorio en reposo, con una capacidad reducida para la vasodilatación.

Las causas estructurales de la DMC pueden incluir la remodelación microvascular con estrechamiento del lumen debido a la hipertrofia de las células musculares lisas íntimas y mediales, la fibrosis de las arteriolas y capilares intramiocárdicos, la fibrosis perivascular ocasionada por inflamación o lesión, el taponamiento plaquetario intravascular y la rarefacción capilar, todo lo cual puede estar asociado con los factores de riesgo tradicionales de la aterosclerosis[74,76,77]. Otros factores contribuyentes propuestos incluyen la inflamación, la disfunción plaquetaria, los desequilibrios hormonales y la disfunción autonómica.

Además, la compresión microcirculatoria extrínseca (extraluminal) debido a la hipertrofia de los miocitos, las miocardiopatías infiltrativas o las elevadas presiones diastólicas finales del ventrículo izquierdo también pueden provocar una resistencia al flujo microcirculatorio, manifestándose como DMC[74,76,77]. Estos mecanismos potenciales de la DMC se representan en la figura 10.

La DMC es una condición multifactorial influenciada por una variedad de factores funcionales y estructurales, lo que contribuye a la complejidad en su diagnóstico y tratamiento.

Figura 10. El papel de la DMC en la determinación de la isquemia.



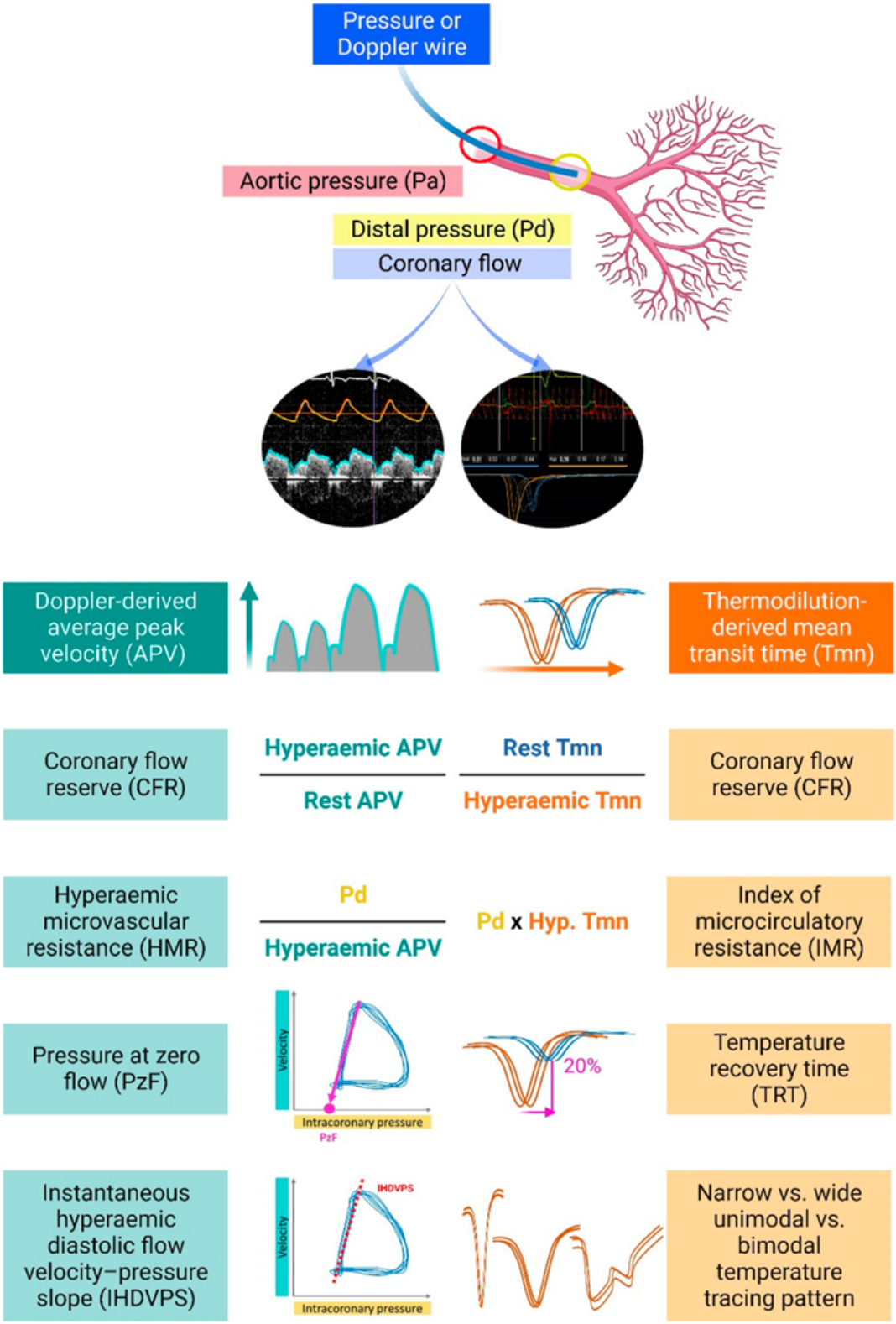
La isquemia puede deberse a mecanismos estructurales y funcionales epicárdicos y/o microvasculares. Las causas epicárdicas que determinan la isquemia incluyen la ruptura aguda de la placa con oclusión del lumen y espasmo coronario epicárdico, puente miocárdico u obstrucción progresiva con estrechamiento del vaso. La DMC puede ser resultado de una capacidad vasodilatadora anormal de la microvasculatura, fuerzas externas compresivas que afecten a los microvasos intramurales o espasmo microvascular. EAC = enfermedad arterial coronaria; VSMC = células musculares lisas vasculares. Fuente: Del Buono MG,at J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1352-1371.

3.2.5 Índices fisiológicos de valoración de la microcirculación coronaria

La angiografía y las herramientas de fisiología proporcionan datos precisos y dinámicos sobre el estado de la microcirculación coronaria. Estas técnicas se basan en mediciones de flujo y presión coronarios obtenidas durante el reposo, la hiperemia o ambas condiciones, cada una con ventajas para explorar dominios específicos. La reactividad de la microcirculación coronaria también puede ser abordada evaluando la función dependiente del endotelio y no dependiente del endotelio, a través de diferentes pruebas

farmacológicas con la acetilcolina o la adenosina, que actúan desencadenando diferentes respuestas vasculares según el estado de la microcirculación. En los siguientes párrafos, estas técnicas se desarrollarán en detalle, enfatizando el papel de cada una ellas para determinar los mecanismos subyacentes de la enfermedad de la microvasculatura coronaria (ver Figura 11, se enseña diferentes evaluaciones invasivas de la disfunción microvascular coronaria en el laboratorio de hemodinámica).

Figura 11. Diferentes enfoques para la evaluación invasiva de la disfunción microvascular coronaria en el laboratorio de cateterismo cardíaco.



Diferentes enfoques para la evaluación invasive de la disfunción microvascular coronaria en el laboratorio de cateterismo cardíaco. Fuente: Milasinovic, D en et al. Coronary Microcirculation. J. Clin. Med.2023, 12, 1602.

Técnicas invasivas

La angiografía coronaria invasiva (ACI) puede proporcionar información sobre la microcirculación coronaria en determinados contextos clínicos. Tras la revascularización exitosa de la arteria responsable del infarto (ARI), una disminución de la velocidad de progresión del medio de contraste a través del vaso reperfundido puede reflejar un daño de la microcirculación. A tal efecto, y partir de los resultados del grupo de estudio Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)[79], se describieron los índices de flujo TIMI. El flujo TIMI grado 0-3 es una variable semicuantitativa que va desde la progresión sin medio de contraste (0) hasta la progresión normal (3). Por otro lado, el recuento de fotogramas TIMI es un índice cuantitativo que calcula el número de fotogramas entre dos puntos de referencia proximales y distales a la arteria coronaria interrogada[79], y el grado de perfusión miocárdica TIMI[80]. A pesar de sus contrastadas ventajas en el diagnóstico, su valor en la evaluación de la microcirculación coronaria presenta numerosas limitaciones: 1) No proporciona información sobre el mecanismo de DMC (dilatación comprometida vs. espasmo microvascular); 2) Es un parámetro semicuantitativo; 3) Tiene una sensibilidad limitada.

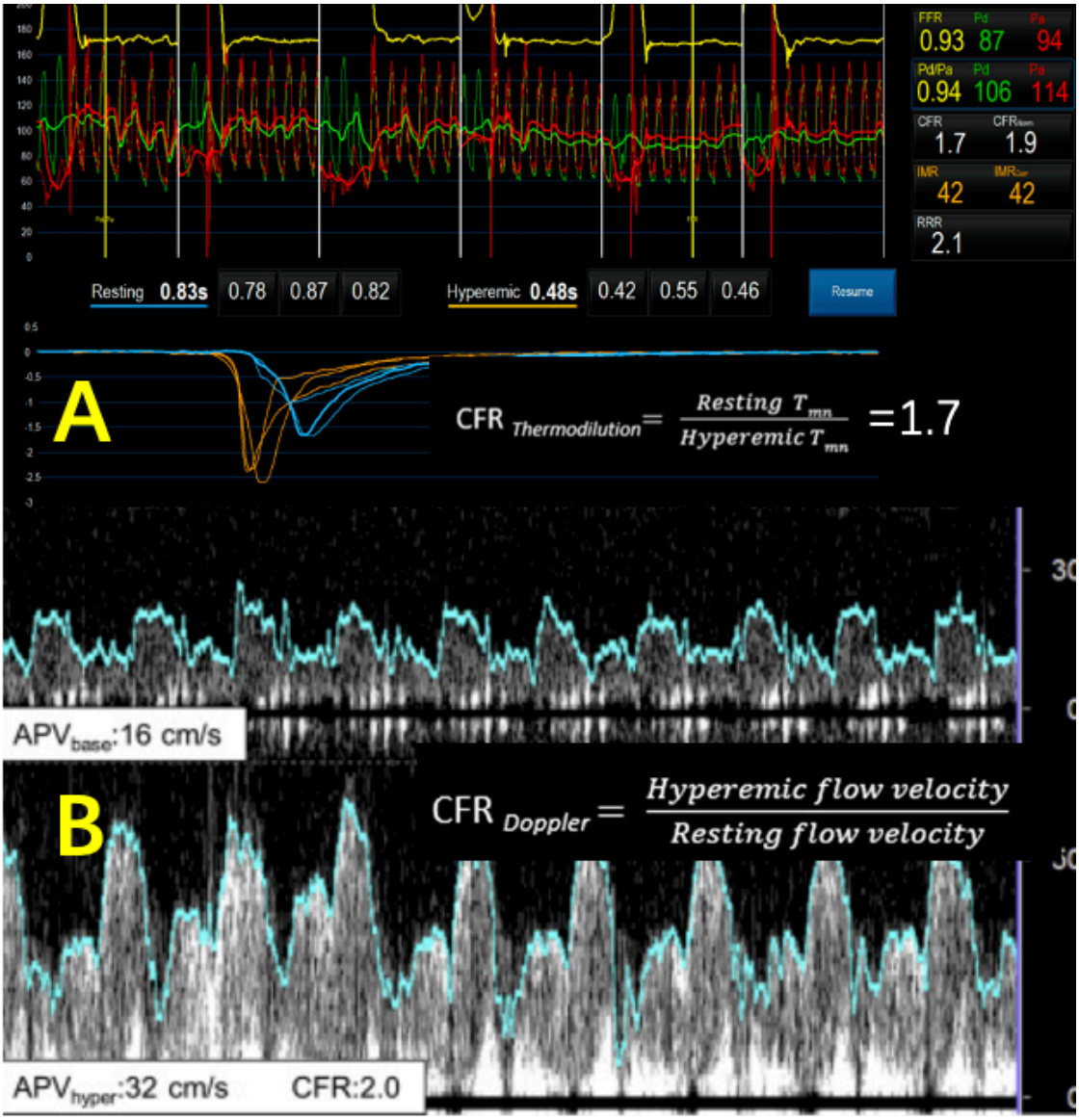
CFR: Reserva de flujo coronario

La reserva de flujo coronario (CFR) es un índice fisiológico que se obtiene tomando las mediciones del flujo coronario en situación de reposo y durante hiperemia. Aporta información del estado de las arterias coronarias epicárdicas y de la microcirculación coronaria. Además, este índice determina la capacidad global del árbol coronario para suplir las demandas miocárdicas de oxígeno durante una situación de hiperemia. Este índice puede calcularse mediante diversas técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas, como la termodilución[81], la velocidad de flujo Doppler[82-83], la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética[84-85].

El primer método para la valoración intracoronaria de la CFR fue la guía intracoronaria Doppler. Desarrollada por primera vez a finales de la década de 1980, contiene un transductor de ultrasonidos piezoeléctrico montado en la punta para medir la velocidad del flujo sanguíneo coronario[83]. La generación actual de guías (FloWire o ComboWire XT, Phillips, Ámsterdam, Países Bajos) puede medir la velocidad pico media (APV) del flujo sanguíneo coronario en un lugar específico utilizando una consola disponible en el mercado con un software específico (ComboMap, Philips Volcano). La APV coronaria suele medirse en reposo y en hiperemia con la administración de un vasodilatador no dependiente del endotelio, como la adenosina. La CFR derivada del Doppler suele simplificarse como la relación entre la APV hiperémica y la APV medida en reposo (ver figura 12).

Como alternativa a la estimación de la CFR basada en el Doppler, resulta posible realizar mediciones con guías intracoronarias equipadas con termistores que, en base a los principios de la termodilución coronaria, evalúan el flujo en función de los cambios de temperatura en el vaso. Esta técnica requiere inyecciones en bolo de 3 ml de solución salina a temperatura ambiente a través del catéter-guía, con un termistor distal en una guía de presión coronaria que registra las temperaturas en la arteria coronaria (PressureWire X, Abbott Vascular, Abbott Park, IL EE. UU.)[78]. El eje de esta guía actúa como termistor proximal. La velocidad de cambio de la temperatura distal (respeto con la temperatura proximal) se utiliza para calcular el tiempo medio de tránsito (Tmn), que es inversamente proporcional al flujo coronario según los principios de la teoría de dilución del indicador. Ambas técnicas se consideran válidas en la evaluación de fisiología coronaria.

Figura 12. Cálculo de la reserva de flujo coronario con técnicas de termodilución y Doppler intracoronario.



A: Cálculo de la CFR mediante termodilución. Los tiempos medios de tránsito (Tmn) se calculan como la media de 3 medidas en reposo (azul) y tras la inducción de hiperemia con adenosina intravenosa (naranja). La CFR se define como la relación entre el Tmn en reposo y el Tmn hiperémico.
B: Cálculo de la CFR mediante Doppler. A partir de la señal de flujo Doppler intracoronaria, puede obtenerse la velocidad media del flujo coronario. La CFR se calcula como la relación entre la APV hiperemic y APV en reposo: APV: APVbase = velocidad pico media en reposo; APVhyper = velocidad pico media hiperémica.

Los estudios han demostrado que un valor de CFR inferior a 2.0, basado en termodilución[86], y un valor inferior a 2.5, basado en Doppler[87], se consideran anormales. Durante los últimos 10 años, la CFR se ha consolidado como un importante marcador pronóstico del riesgo cardiovascular y una herramienta sólida de estratificación[86,88,89]. Un

metaanálisis reciente[90] que incluyó 79 estudios con un total de 59,740 pacientes, demostró que la reducción de la CFR se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y eventos cardíacos adversos mayores (MACE). En pacientes sin enfermedad arterial coronaria (EAC) obstructiva[90], una CFR baja se relacionó con una mayor mortalidad por todas las causas e incidencia de MACE. En pacientes con enfermedad obstructiva, el estudio retrospectivo internacional ILIAS[91] (Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes Registry) ha documentado que la medición combinada de CFR y FFR mejora la estratificación del riesgo de los pacientes antes de la revascularización, en comparación con la medición solo de la FFR. En un subanálisis del ensayo DEFINE FLOW[92], se demostró que los pacientes con FFR y CFR concordantemente normales tienen tasas muy bajas de MACE a dos años. No hubo diferencias en las tasas de eventos entre los pacientes en quienes se aplazó la revascularización debido a un CFR preservado a pesar de un FFR reducido, y aquellos que recibieron ICP con FFR y CFR concordantemente bajos.

En el contexto del síndrome coronario agudo, los estudios en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) han documentado que valores más bajos de CFR en la arteria responsable del infarto (ARI) revascularizada se asocian con remodelación adversa del ventrículo izquierdo, mayor riesgo de MACE, insuficiencia cardíaca y hospitalización[93,94,95]. La CFR disminuye no solo en la arteria culpable, sino también en la arteria coronaria no culpable in contexto de SCA se reportada en estudios animales y en humanos[96,97]. Un subanálisis del ensayo clínico REDUCE-MVI[69] demostró de forma concordante que la CFR aumenta significativamente desde la fase aguda hasta la fase subaguda, mientras que el índice de resistencia microvascular hiperémica (IMR) disminuye significativamente. Además, la resistencia microvascular basal de las arterias no culpables estaba disminuida en la fase aguda.

Estos hallazgos sugieren que, en pacientes con IAM, la respuesta hiperémica de la microcirculación es menor en la fase aguda en comparación con los resultados del seguimiento. Dicha atenuación de la respuesta hiperémica se asoció con valores elevados de FFR, y fue más pronunciada en pacientes con infarto extenso, baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo y lesión microvascular. Los cambios en los índices hemodinámicos son cruciales para entender los mecanismos que pueden llevar a la subestimación de la severidad de las lesiones no culpables por el FFR en el contexto de un IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST)[69].

A pesar de los beneficios expuestos, la técnica presenta varias limitaciones a tener en cuenta:

1- Los valores de la CFR pueden ser influenciados por la hemodinámica, las condiciones de carga y la contractilidad miocárdica.

2- La CFR interroga de forma simultánea los compartimentos epicárdico y microvascular de la circulación coronaria. Recientemente se ha propuesto el cociente de resistencias miocárdicas (MRR) como un método para poder evaluar la función microvascular de forma independiente a la circulación epicárdica (ver siguiente parte).

3- Se pueden obtener valores de CFR similares en diferentes niveles de flujo en reposo e hiperémico.

4- La termodilución sobrestima la CFR en valores altos y depende en parte de las inyecciones del operador, lo que da lugar a una gran variabilidad intraobservador.

<u>Flujo coronario absoluto utilizando termodilución continua</u>

Para superar las limitaciones de la reserva de flujo coronario (CFR), se ha validado un método novedoso para cuantificar directamente el flujo sanguíneo coronario absoluto (Q).

Este método, seguro y altamente reproducible, no requiere la administración de adenosina y se basa en la termodilución continua[98]. Utiliza un catéter monorraíl específico (RayFlow, Hexacath) para infundir suero salino a 20 mL/min, logrando una hiperemia estable. El catéter tiene orificios que permiten una mezcla homogénea de la solución salina con la sangre y la medición precisa de la temperatura[99].

La fórmula de flujo sanguíneo coronario absoluto Q en mL/min es:

$$Q = Qi \times Ti \times 1.08/T,$$

donde Qi representa el flujo de infusión de suero salino (20 mL/min), Ti la temperatura de infusión y T la temperatura de mezcla.

A pesar de su precisión, el uso del Q absoluto en la práctica clínica es limitado debido a la falta de consenso sobre sus valores normales. Un estudio de Konst[100] et al. encontró que el Q absoluto no se asocia con la respuesta a la acetilcolina (Ach), aunque correlaciona significativamente con la CFR, bajo Q absoluto siendo un predictor de la gravedad de la angina. Existe una buena correlación entre el Q absoluto medido por termodilución continua y el flujo derivado de la PET [15O] H_2O[82].

La principal limitación de la termodilución continua es que no considera la masa miocárdica del territorio de perfusión, lo que introduce variabilidad interindividual. Para mejorar su aplicabilidad, se propone combinar esta técnica con métodos no invasivos como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética cardíaca (RMC), lo que permitiría una evaluación más precisa entre diferentes territorios y pacientes[101].

<u>IMR: índice de resistencia microcirculatoria.</u>

El Índice de Resistencia Microcirculatoria (IMR) fue desarrollado inicialmente por Fearon et al. y se calcula a partir de estimaciones del flujo coronario distal máximo

durante la hiperemia y la presión[102]. En la práctica, utilizando una guía de presión-temperatura y tras obtener la hiperemia coronaria, se calcula el tiempo medio de tránsito (Tmn) a partir de las curvas de termodilución registradas. Para calcular el IMR, la presión distal medida (Pd) se multiplica por el Tmn, según la siguiente ecuación:

$$IMR = Pd \times Tmn.$$

En comparación con la CFR, el IMR es más independiente de las condiciones hemodinámicas y puede proporcionar una evaluación más reproducible de la microcirculación[103]. Un IMR aumentado (≥25) que es valor anormal[104] . En el estudio de Echavarria-Pinto et al., se encontró que un IMR anormal presentan un tercio de los pacientes sintomáticos con CAD estable y estenosis epicárdica intermedia[105]. En otros estudios, el IMR no mostró una correlación significativa con la FFR y tampoco está influenciado por la severidad de las lesiones epicárdicas[106]. Esta independencia de la enfermedad epicárdica apoya al IMR algunas ventajas conceptuales. Sin embargo, su papel pronóstico como índices independientes siguen siendo debatidos. En un meta-análisis reciente realizado por Kelshiker et al., el impacto de un IMR anormal en el pronóstico de los pacientes fue mucho menor que el de una CFR anormal (razón de riesgo para MACE de 1.02, en comparación con 3.4 para CFR baja) y no alcanzó significación en un análisis de subgrupos (en CCS o ACS)[90]. Además, en un estudio de Lee et al. con 867 pacientes, el IMR se asoció con MACE en un subgrupo de pacientes con una CFR baja (<2)[107].

Sin embargo, en el contexto del IAMCEST demuestra los valores de IMR aumentada después de la ICP primaria, se correlaciona con un mayor tamaño del infarto, una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y menor viabilidad miocárdica[108]. Además, se ha demostrado que una IMR alta después de la revascularización, es un predictor independiente de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca[109].

En pacientes con isquemia y arterias coronarias no obstructivas (INOCA), Lee et al. realizaron una evaluación funcional invasiva de la microcirculación coronaria en 139 pacientes con dolor torácico de esfuerzo y arterias epicárdicas normales, encontrando una prevalencia de IMR elevado de aproximadamente el 21%[110]. El ensayo CorMiCa[111] incorporó recientemente el IMR como marcador de disfunción microcirculatoria coronaria (CMD), junto con la CFR reducida. Este estudio identificó que la terapia médica resultó en una mejora sostenida de los síntomas anginosos y una mejor calidad de vida, basándose en evaluaciones funcionales invasivas, incluyendo el IMR.

HMR: resistencia microvascular hiperémica

La resistencia microvascular hiperémica (HMR) es un índice de resistencia calculado a partir de la velocidad del flujo Doppler intracoronario y la presión distal durante la hiperemia, utilizando la siguiente ecuación[112]:

$$HMR = Pd/CFV$$

Pd es la presión coronaria distal y CFV es la velocidad del flujo medida por Doppler durante la hiperemia máxima. La HMR se mide en mmHg/cm/s, y valores por encima de 2.5 se consideran anormales[113].

La HMR solo muestra una correlación moderada con el IMR y la CFR[114]. Se ha encontrado que la HMR es anormal en aproximadamente el 40% de los pacientes con una CFR normal[115]. La combinación de CFR y HMR puede mejorar la comprensión de la función microcirculatoria, ya que, debido a la autorregulación coronaria, la CFR puede estar dentro de los límites normales a pesar del aumento de la resistencia microvascular. Los pacientes con estenosis epicárdica y valores altos de HMR presentan un mayor grado de isquemia reversible en comparación con aquellos con HMR baja, según la evaluación por perfusión miocárdica[116].

En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, al igual que el IMR, un aumento de la HMR después de una ICP primaria exitosa se ha asociado con una mayor carga de daño microvascular y peores resultados[117]. Por el contrario, el papel de la HMR en la isquemia con arterias coronarias no obstructivas (INOCA) está menos establecido, con la mayoría de los estudios centrados en los parámetros derivados de la termodilución (CFR, IMR). Sin embargo, aunque el uso del Doppler intracoronario ha disminuido significativamente en los últimos tiempos, estas mediciones siguen teniendo su pronóstico y utilidad.

RRR: Cociente de resistencias relativo

Un índice integrado que utiliza la CFR derivada de la termodilución y la presión distal coronaria (Pd), medida en reposo y durante la hiperemia. Se calcula utilizando la siguiente ecuación[118]:

$$\text{RRR} = \text{CFR x (Pd en reposo / Pd en hiperemia).}$$

La RRR refleja tanto la capacidad vasodilatadora de la circulación coronaria como la carga de enfermedad del vaso interrogado, superando las limitaciones potenciales de los índices derivados del flujo o de la presión[119]. En un registro internacional multicéntrico prospectivo que incluyó a 1245 pacientes con SCA y síndromes coronarios crónicos (SCC), los valores bajos de RRR (<3.5) se asociaron de manera independiente con los MACE a largo plazo, incluso en presencia de CFR y FFR normales[120]. Otro estudio demostró que los valores de RRR eran inferiores en pacientes con IAMCEST, en comparación a los que presentaron un SCC[118], reflejando la capacidad vasodilatadora disminuida de la microcirculación en los pacientes con IAMCEST. En términos de su capacidad predictiva, el RRR se asoció con la extensión de la MVO, el tamaño del infarto

y la hemorragia miocárdica por RMC[121,122]. El valor pronóstico real del RRR está aún en discusión, y deberá ser determinado por nuevas investigaciones sobre el tema.

MRR: Reserva de resistencia microvascular

Recientemente, se propuso el índice de reserva de resistencia microvascular (MRR, por sus siglas en inglés) superando algunas de las limitaciones del Q absoluto calculado con termodilución continua. El MRR es un índice específico microvascular, independiente de la autorregulación y la masa miocárdica. El MRR se define como la relación entre la resistencia microvascular en reposo y la hiperémica[123] expresada según la siguiente fórmula:

$$\mathrm{MRR} = (Q\mathrm{max}/Q\mathrm{rest}) \times (\mathrm{Pa}_{\mathrm{rest}}/\mathrm{Pa}_{\mathrm{hyperemia}}),$$

donde Pa reposo y Pa hiperemia representan la presión aórtica en reposo y en hiperemia máxima, respectivamente, Pd hiperemia representa la presión coronaria distal medida en hiperemia, y Qrest y Qmax son el flujo sanguíneo medido en reposo y en hiperemia. Por lo tanto, también puede expresarse en términos más generales como la relación entre la CFR y la FFR, corregida para las presiones aórtica e intracoronaria:

$$\mathrm{MRR} = (\mathrm{CFR}/\mathrm{FFR}) \times (\mathrm{Pa}_{\mathrm{rest}}/\mathrm{Pd}_{\mathrm{hyperemia}}).$$

De Bruyne et al.[123] documentaron una buena correlación entre la MRR derivada de la termodilución y los valores del índice medidos con Doppler. Además, confirmaron que la MRR es independiente de la resistencia epicárdica y que cuanto menor sea el valor de FFR resultante, mayor será la diferencia entre la MRR y la CFR. Aunque teniendo beneficio y se necesitan más datos de ensayos clínicos.

IHDVPS

En 1989, Mancini propuso por primera vez el término “instantaneous hyperemic diastolic velocity–pressure slope” (IHDVPS por sus siglas en inglés)[124] como un método alternativo a la CFR para evaluar la gravedad de la estenosis coronaria. Se utilizan para su determinación, la presión aórtica y la velocidad del flujo coronario (IHDVPSPa), con las ventajas de ser relativamente independiente de la contracción sistólica, la presión diastólica final, la frecuencia cardíaca y los cambios de presión aórtica[125].

Posteriormente, este concepto fue aplicado a la microcirculación por Escaned et al.[126], utilizando la presión aórtica o distal en presencia o ausencia de estenosis epicárdica obstructiva, respectivamente. Actualmente, la IHDVPS se calcula como parte de un análisis intracoronario de presión-flujo utilizando la Pd y la velocidad del flujo durante la mitad y el final de la diástole y proporciona una estimación de la conductancia microvascular diastólica. Se validó por primera vez en pacientes postrasplante cardíaco, donde demostró una correlación positiva con la obliteración arteriolar y la rarefacción capilar asociadas a la vasculopatía del aloinjerto[126].

Entre las principales limitaciones de IHDVPS se destaca: 1) la necesidad de formas de onda de presión y flujos fásicos de alta calidad para su cálculo, 2) la dificultad para adquirir trazas adecuadas de flujo Doppler, además 3) en ausencia de programas disponibles comercialmente para calcular IHDVPS en línea, su uso en la práctica clínica diaria es limitado.

Presión de flujo cero

La presión de flujo cero (Pzf) es la presión medida en ausencia de flujo coronario y está causada por el colapso de la microcirculación coronaria debido a la compresión extravascular[127].

El interés en la Pzf ha sido impulsado por el estudio de disfunción microcirculación y obstrucción microvascular en pacientes con IAMCEST[128]. Como tal, se ha descubierto que la Pzf se correlaciona con los defectos de perfusión tras la ICP primaria[113] y la extensión del área infartada en pacientes con IAMCEST[129]. Actualmente, su medición directa no es factible. Por lo tanto, se extrapola a partir de los mismos bucles de presión-flujo utilizados para estimar la IHDVPS.

Pruebas de vasorreactividad coronaria

Las pruebas de vasorreactividad coronaria son esenciales para explorar los mecanismos dependientes del endotelio implicados en la disfunción microcirculatoria coronaria (DMC) y los trastornos del tono vasomotor epicárdico. Estas pruebas, especialmente útiles para el diagnóstico de trastornos vasomotores, utilizan comúnmente la acetilcolina, una sustancia que interactúa con receptores muscarínicos presentes tanto en el endotelio como en las capas musculares lisas vasculares[130].

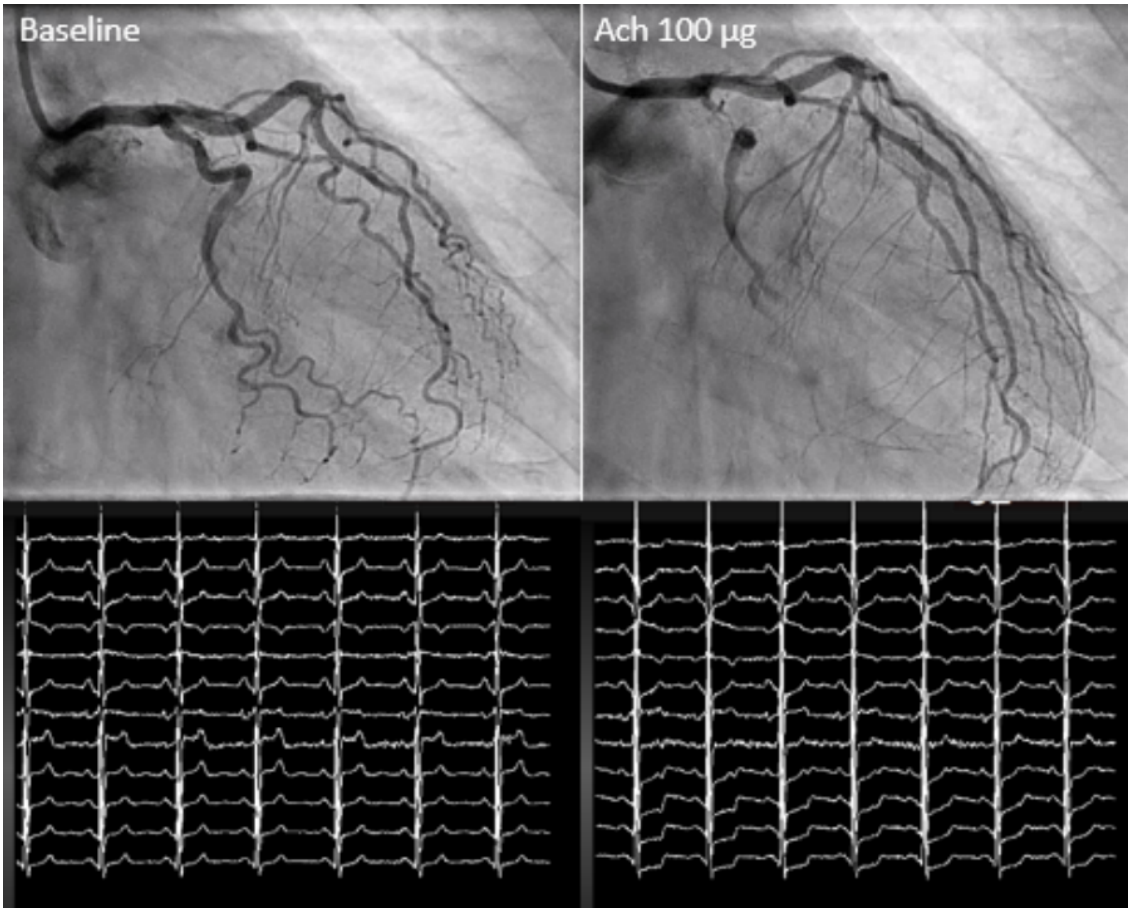
En condiciones normales, la administración de acetilcolina induce vasodilatación mediante la liberación de óxido nítrico por parte del endotelio. Sin embargo, en presencia de disfunción endotelial, puede provocar una vasoconstricción paradójica, actuando sobre las células musculares lisas[130].

El protocolo más establecido para la realización de pruebas de vasorreactividad coronaria implica la infusión intracoronaria de acetilcolina en dosis crecientes (2, 20, 100 y 200mcg) durante periodos de 20 a 30 segundos[131]. Dado que la acetilcolina puede inducir bradicardia, especialmente cuando se administra en la arteria coronaria derecha, se recomienda ajustar la dosis a la mitad (por ejemplo, 50mcg en lugar de 100mcg) para minimizar los riesgos[132]. Este ajuste dosis-dependiente permite evaluar la respuesta microvascular a la acetilcolina sin exponer innecesariamente al paciente a efectos adversos.

Vasoespasmo epicárdico:

Vasoconstricción focal o difusa de la arteria coronaria epicárdica del 90%, junto con cambios isquémicos en el electrocardiograma y reproducción de los síntomas del paciente. Se alivia después de la administración intracoronaria de nitroglicerina[132] (Figura13).

Figura 13: Caso ejemplo de vasoespasmo epicárdico.



Imágenes de angiografía coronaria y ECG que muestran vasoespasmo epicárdico difuso (>90%) con cierre abrupto en la circunfleja izquierda y depresión difusa del segmento ST tras la administración de acetilcolina 100ug respeto al basal. Fuente: archivo de casos del Hospital Clínico San Carlos.

Vasoespasmo microvascular:

Reproducción de los síntomas del paciente junto con cambios isquémicos en el electrocardiograma (generalmente depresión del segmento ST) sin vasoconstricción

epicárdica del 90% o más, y resolución de los síntomas después de la administración de nitroglicerina[131] (Figura14).

Figura 14. Caso ejemplo de vasoespasmo microvascular.

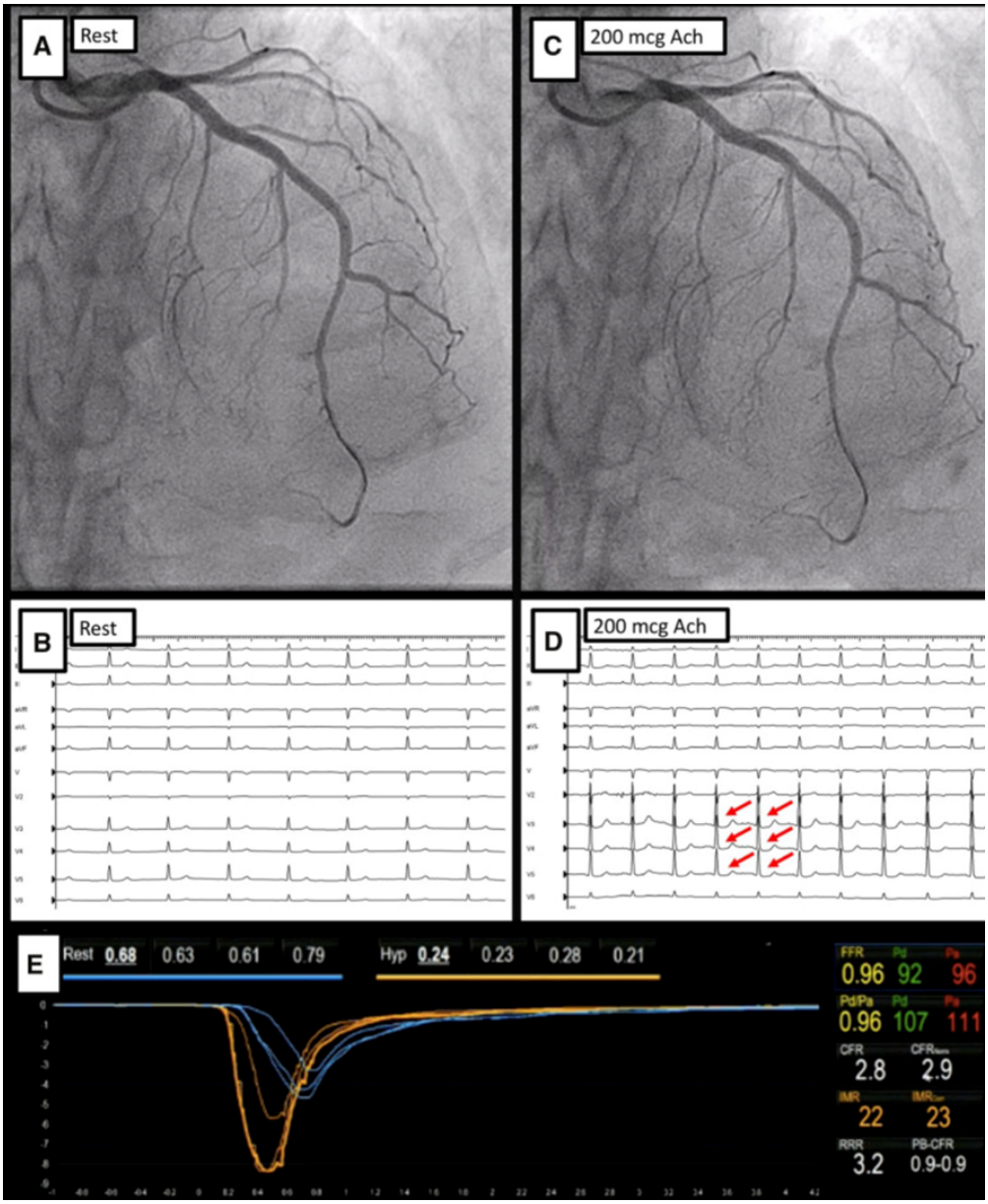
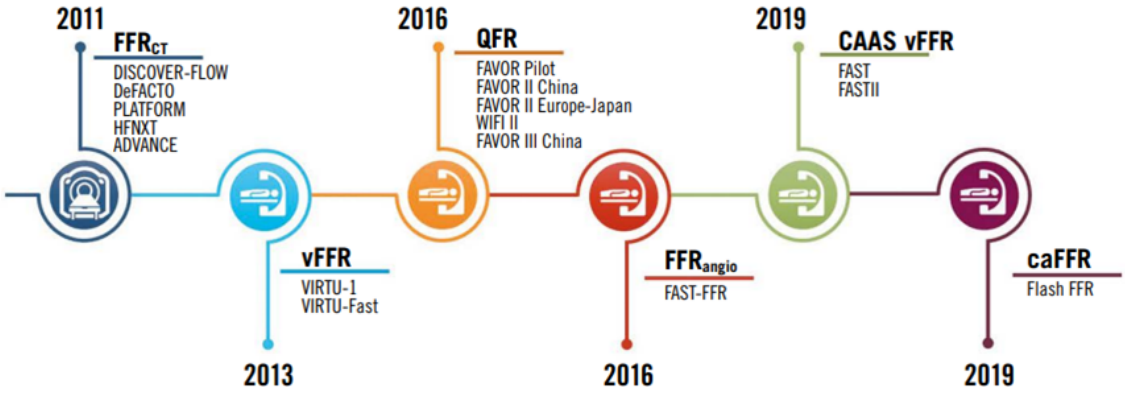


Figura que muestra la evaluación fisiológica invasiva de la DMC y los trastornos vasomotores en una mujer de 65 años, con episodios repetidos de angina en reposo. La angiografía coronaria no identificó EAC obstructiva. En el Panel A y el Panel B, la angiografía coronaria inicial muestra la guía avanzada hacia la arteria descendente anterior distal y un ECG en reposo sin anomalías de repolarización. Tras la infusión de acetilcolina intracoronaria (hasta 200 mcg, Panel C y Panel D), la paciente refirió dolor torácico de características similares a sus episodios previos, respaldado por un ECG con pronunciado descenso del segmento ST en las derivaciones anteriores. La angiografía coronaria mostró ausencia de vasoespasmo epicárdico. Después de la infusión de adenosina intravenosa, se calcularon la CFR y la IMR, con valores normales (Panel E). Se estableció un diagnóstico final de vasoespasmo microvascular. Fuente: Alejandro Travieso de articulo Evaluación invasiva de la disfunción microvascular coronaria. J Nucl Cardiol. 2022 de octubre; 29(5):2474-2486.

3.3 La angiografía coronaria funcional como alternativa a la fisiología intracoronaria

En los últimos 10 años, se han realizado dos avances técnicos significativos para abordar el problema de la baja utilización de la FFR: en primer lugar, la introducción de índices de presión no hiperémicos obtenidos de forma invasiva y, más recientemente, el desarrollo de sistemas de reconstrucción del lumen del vaso a partir de ACI o angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATCC), con el objetivo de proporcionar estimaciones de la relevancia funcional de las estenosis análogos a la FFR sin la necesidad de agentes farmacológicos para inducir hiperemia o instrumentación intracoronaria (Figura 15).

Figura 15. Cronología de la evolución de la fisiología coronaria no invasiva y principales estudios clínicos.



FFRCT: reserva fraccional de flujo derivado de la tomografía computarizada. vFFR: reserva fraccional de flujo virtual. QFR: cociente de flujo cuantitativo. FFRangio: reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía. CAAS-vFFR: reserva fraccional de flujo del vaso. caFFR: reserva fraccional de flujo derivada de la dinámica computacional de presión-flujo. Fuente: Faria D, et al.EuroIntervention. 2023;19(3):203-221.

La FCA realiza estimaciones específicas de presiones y el flujo sanguíneo coronario a partir del análisis de la angiografía coronaria. Para ello emplea tres conceptos elementales: la dinámica computacional de fluidos a través de ecuaciones simplificadas, la reconstrucción de un modelo tridimensional de las arterias coronarias y la definición

de las condiciones límite. Con esta aproximación, se logra caracterizar el comportamiento de un fluido a lo largo de la arteria coronaria y el impacto funcional de una estenosis epicárdica[132].

3.3.1 Dinámica computacional de fluidos

La dinámica computacional de fluidos es un término genérico que engloba todas las herramientas matemáticas que se emplean para describir y analizar el flujo de un fluido. A través del procesamiento computacional, las ecuaciones que gobiernan la dinámica de fluidos (entre las que se encuentran las ecuaciones de Navier-Stokes) pueden aplicarse para determinar la presión coronaria y la velocidad de la sangre, que cambian en posición y tiempo, asumiendo una viscosidad y densidad de la sangre constantes[133]. Para mejorar la aplicabilidad de estos sistemas en el laboratorio de hemodinámica, se emplean versiones simplificadas de las ecuaciones de dinámica computacional de fluidos, infiriendo la velocidad de la sangre a partir del recuento de fotogramas TIMI (trombolisis en infarto de miocardio) e introduciendo la medida directa de la presión aórtica[134].

3.3.2 Reconstrucción tridimensional de la anatomía coronaria a partir de la angiografía

La reconstrucción tridimensional del lumen del vaso, utilizada por la mayoría de los sistemas de FCA, puede ser extraída de imágenes de ATCC o de proyecciones ortogonales de ACI. En este escenario, el QCA derivado de la reconstrucción en tres dimensiones, es más preciso y reproducible cuando se compara con el 2D, además de presentar una mejor estimación de la severidad real de la estenosis coronaria[135]. El análisis en 3D tiene una fuerte correlación con mediciones obtenidas con técnicas de imagen

intracoronaria en los parámetros cuantitativos de severidad de la estenosis coronaria[136], lo que añade valor diagnóstico al luminograma convencional en la evaluación de la EAC.

Para la realización de la reconstrucción 3D, los sistemas integran cálculos de metadatos procedentes del formato de imagen DICOM, como velocidad de fotogramas o la altura de la mesa y el intensificador de imagen. Así, el modelo geométrico resultante se divide en pequeños bloques, en los que se calculan las variables desconocidas mediante la aplicación de las ecuaciones[133].

3.3.3 Definición de las condiciones de contorno

La hemodinámica en los vasos coronarios está influida por fenómenos como el ciclo cardiaco, la resistencia microvascular intrínseca y la compresión extravascular, entre otros. Las condiciones de contorno de entrada y salida son los términos sobre los que se aplican los modelos hemodinámicos con el objetivo de simular la influencia de tales factores fisiológicos[135].

El límite de entrada suele basarse en mediciones directas de la presión aórtica. En cambio, los límites de salida están influidos por parámetros como la resistencia microcirculatoria y la presión venosa central. Aunque a menudo se asumen condiciones preestablecidas, los valores reales de presión aórtica y velocidad del flujo pueden incorporarse en los cálculos para proporcionar una estimación más realista y precisa[137].

3.3.4 Índices de FCA derivados de la angiografía invasiva

Si bien las guías de práctica clínica en la actualidad recomiendan el uso de guía de presión intracoronaria para la evaluación fisiológica de lesiones intermedias y el estado de la microcirculación[138], la FCA contribuye a la generalización y protocolización de la evaluación coronaria funcional en el diagnóstico de la causa de isquemia miocárdica y la

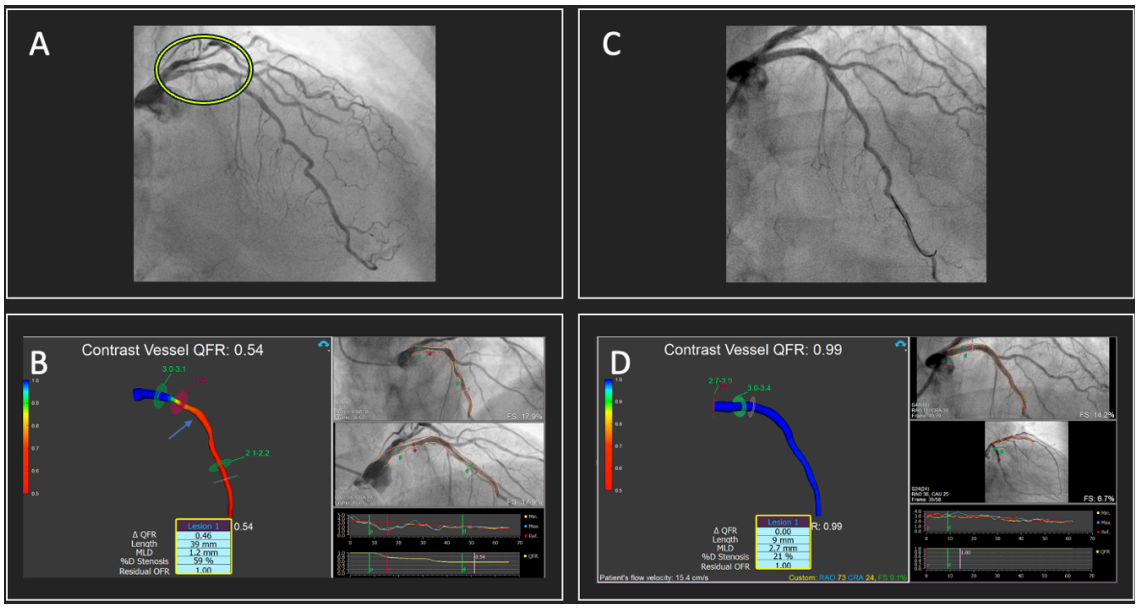
planificación de la ICP. En este sentido, la FCA añade las ventajas de no necesitar instrumentación coronaria, fármacos para inducir hiperemia ni suponer un costo adicional.

Durante los últimos años, se han desarrollado y validado tres índices funcionales a partir de las imágenes de la ACI: la reserva cuantitativa de flujo (QFR) (Medis Medical Imaging, Leiden, the Netherlands, y Pulse Medical Imaging Technology, Shanghai, China), FFRangio (CathWorks, Kefar Sava, Israel) y vFFR (Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands).

QFR: reserva cuantitativa de flujo.

La QFR (Medis Medical Imaging, Leiden, the Netherlands) es el primer software disponible en el mercado mundial para estimar la FFR de una lesión de forma no invasiva. La técnica se basa en la reconstrucción tridimensional del vaso estudiado a partir de dos proyecciones angiográficas, separadas por una angulación de al menos 25 grados[134]. La caída de la presión translesional se calcula en segmentos consecutivos del vaso a partir de la aplicación de ecuaciones de dinámica computacional de fluidos que tienen en cuenta los coeficientes de fricción y turbulencia[134,139] (ver caso ejemplo de QFR en figura 16).

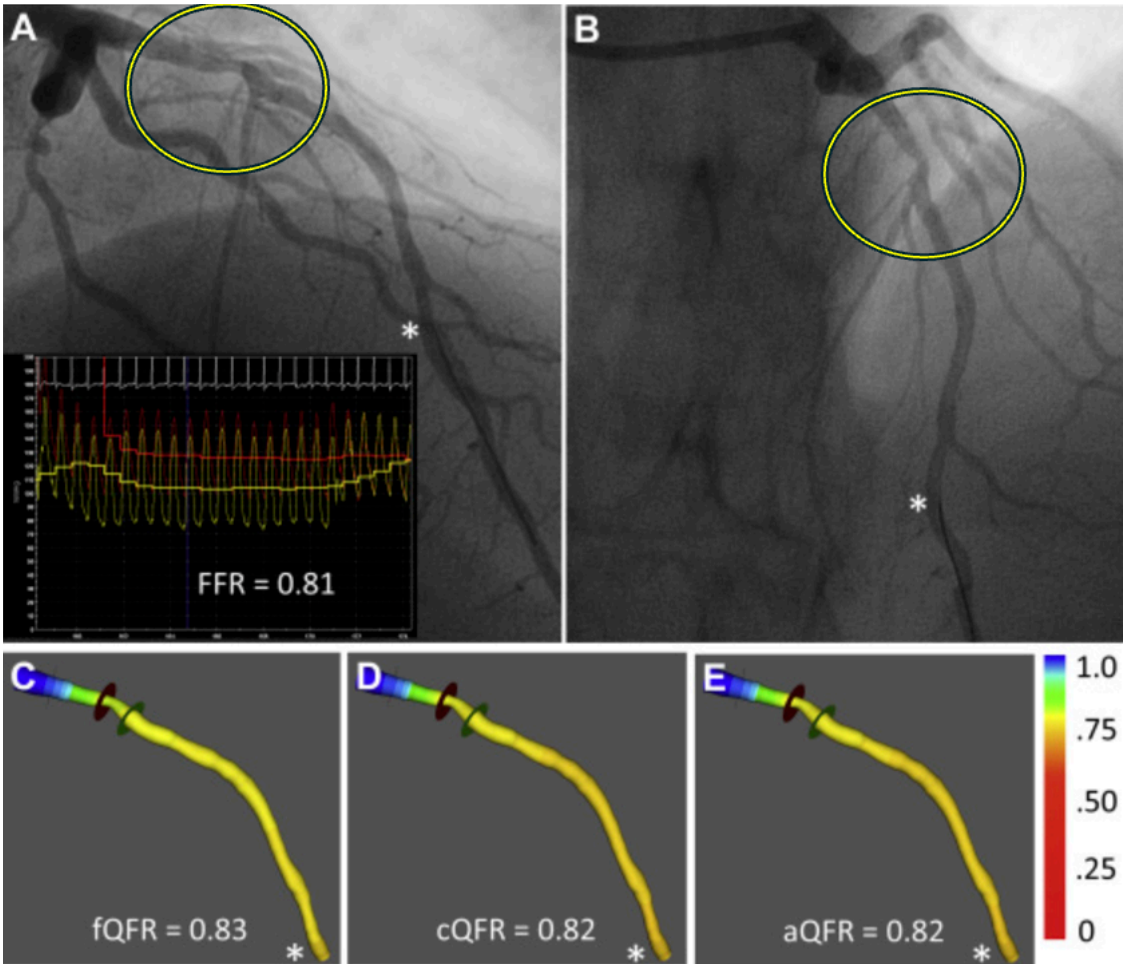
Figura 16. Ejemplo de caso de QFR en pre-procedimiento y post procedimiento.



A: La angiografía coronaria mostró una lesión intermedia en la arteria descendente anterior proximal. B: La QFR fue positiva para isquemia (0.54 positivo). C: angiografía postprocedimiento, y D: QFR post-ICP negativa para isquemia. Fuente: archivo de casos del Hospital Clínico San Carlos.

Según el tipo de flujo utilizado en el análisis de QFR, ésta puede expresarse de tres formas diferentes: 1) flujo fijo (fQFR), que utiliza un valor fijo promediado a partir del flujo hiperémico para la población general (0,35 m/s); 2) flujo de contraste (cQFR) estima la velocidad de flujo basado en el recuento de fotogramas TIMI (es el método más validado y con balance más favorable entre precisión diagnóstica y facilidad de uso); y 3) flujo con adenosina (aQFR), obtenido al medir el flujo en angiogramas en hiperemia tras la administración de adenosina (Figura 17)[134,140].

Figura 17: Cálculo del QFR mediante angiografía coronaria en la arteria descendente anterior con estenosis fisiológicamente no significativas.



(A, B) La angiografía coronaria muestra la DA con estenosis seriadas. La FFR medida con guía de presión fue de 0,81. (C) La QFR calculada con flujo fijo fue 0,83. (D) La QFR calculada con flujo de contraste fue de 0,82 (E) La QFR calculada del flujo de adenosina fue de 0,82. Fuente: Tu S at JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(19):2024-2035.

Estudios previos han demostrado la correlación entre los valores de QFR y FFR en lesiones angiográficamente intermedias, con una adecuada precisión diagnóstica de la QFR para evaluar la severidad funcional de las estenosis (Tabla 5). Dos estudios prospectivos y multicéntricos (Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention - FAVOR II China[141] y FAVOR II Europa-Japón[140] han mostrado que la QFR presenta una alta precisión diagnóstica tanto a nivel del paciente como del vaso, así como una mayor sensibilidad y especificidad con relación a la QCA en 2D para evaluar

la relevancia funcional de la estenosis. En un metaanálisis de 16 estudios[142] de alta calidad que comparaban FFR y QFR, la QFR demostró un elevado valor predictivo positivo y negativo para determinar la relevancia funcional de las estenosis coronarias con un punto de corte de FFR de ≤0.80.

Tabla 5: Estudios empleados en la validación clínica de la QFR.

Estudio	Contexto Clínico	Objetivo Principal	Resultados
Tu et al. (2014)	77 vasos en 68 pacientes con estenosis coronarias intermedias	Correlación de QFR con FFR	QFR correlaciona bien con FFR (R=0.81, P<0.001; AUC 0.93).
FAVOR (2016)	84 vasos en 73 pacientes con estenosis coronarias intermedias	Precisión diagnóstica de QFR en predecir FFR<0.80	Buena precisión diagnóstica de QFR (80-87%; sensibilidad 74%; especificidad 91%). Buena correlación con FFR (R=0.69-0.77; P<0.001; AUC 0.88-0.92).
FAVOR II China (2017)	328 vasos con estenosis intermedias	QFR vs. precisión diagnóstica de QCA en predecir FFR<0.80	Buena precisión diagnóstica de QFR (92-93%; sensibilidad 95%; especificidad 92%; significativamente más alta que QCA, P<0.001).
FAVOR II Europe-Japan (2018)	329 pacientes con angina estable, 317 lesiones	QFR vs. precisión diagnóstica de QCA en predecir FFR<0.80	Buena precisión diagnóstica de QFR (87%; sensibilidad 87%; especificidad 87%; más alta que 2D-QCA, P=0.0002). Buena correlación con FFR (R=0.80, P<0.001; AUC 0.92).
WFF II (2018)	191 pacientes con 292 estenosis intermedias	Precisión diagnóstica de QFR en predecir FFR<0.80	Buena precisión diagnóstica de QFR (83%; sensibilidad 77%; especificidad 86%). Buena correlación con FFR (R=0.70, P<0.0001; AUC 0.86).
Westra et al. (2019)	819 pacientes y 969 vasos con estenosis intermedias	Precisión diagnóstica de QFR en predecir FFR<0.80	Buena correlación de QFR con FFR (r=0.80, P<0.001); especificidad 84%; especificidad 88%.
FAVOR III China (2021)	3825 pacientes con estenosis intermedias asignados aleatoriamente a una estrategia guiada por QFR (solo si QFR<0.80) o una estrategia guiada por angiografía (PCI basada en evaluación angiográfica visual)	MACE al año (muerte, infarto de miocardio o revascularización inducida por isquemia)	La estrategia guiada por QFR mejoró los resultados clínicos a 1 año (MACE 6% vs. 9%, P=0.0004).

Sens: sensibilidad; spec: especificidad; QFR: reserva cuantitativa de flujo; FFR: reserva fraccional de flujo; QCA: angiografía coronaria cuantitativa. Fuente: elaboración propia.

Los resultados del ensayo clínico aleatorizado FAVOR III[143], realizado en China con 3.825 pacientes con SCC, evidenció una disminución de los eventos mayores (HR = 0,65; IC 95%, 0,51-0,83; p = 0,0004) en los pacientes a quienes se difirió la revascularización tomando como referencia una QFR ≤ 0,80 en lesiones coronarias entre 50%-90%. La disminución de los eventos mayores estuvo determinada por menos infartos de miocardio y una menor tasa de revascularización guiada por isquemia, en comparación con los pacientes donde se realizó la revascularización guiada por angiografía. Un ensayo en curso, el FAVOR III, (NC-T03729739) realizado en Europa y Japón, evaluará los resultados a un año de una estrategia basada en la QFR frente a una estrategia basada en la FFR medida de forma invasiva. A su vez, un reciente metaanálisis confirma el potencial impacto clínico del QFR, con un buen rendimiento diagnóstico, una sensibilidad de 84%, una especificidad de 88% y un valor predictivo negativo del 95%[142]. Desde el punto de vista técnico, cuando se realiza por operadores con experiencia, el tiempo es significativamente menor que el requerido para FFR.

Sin embargo, en la práctica clínica, la realización de la QFR no está exenta de limitaciones propias de la FCA como son: la necesidad de imágenes angiográficas de alta calidad que definan la lesión a interrogar, de forma especial en análisis offline, y la identificación adecuada de los contornos del vaso. Además, la QFR no puede determinarse de forma reproducible y fiable en caso de lesiones aorto-ostiales, vasos muy tortuosos, vasos que se superponen en la angiografía. Además, esta técnica no se ha validado en bifurcaciones con placas tanto a nivel del vaso principal como de la rama lateral.

<u>FFRangio: Índice de reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía</u>

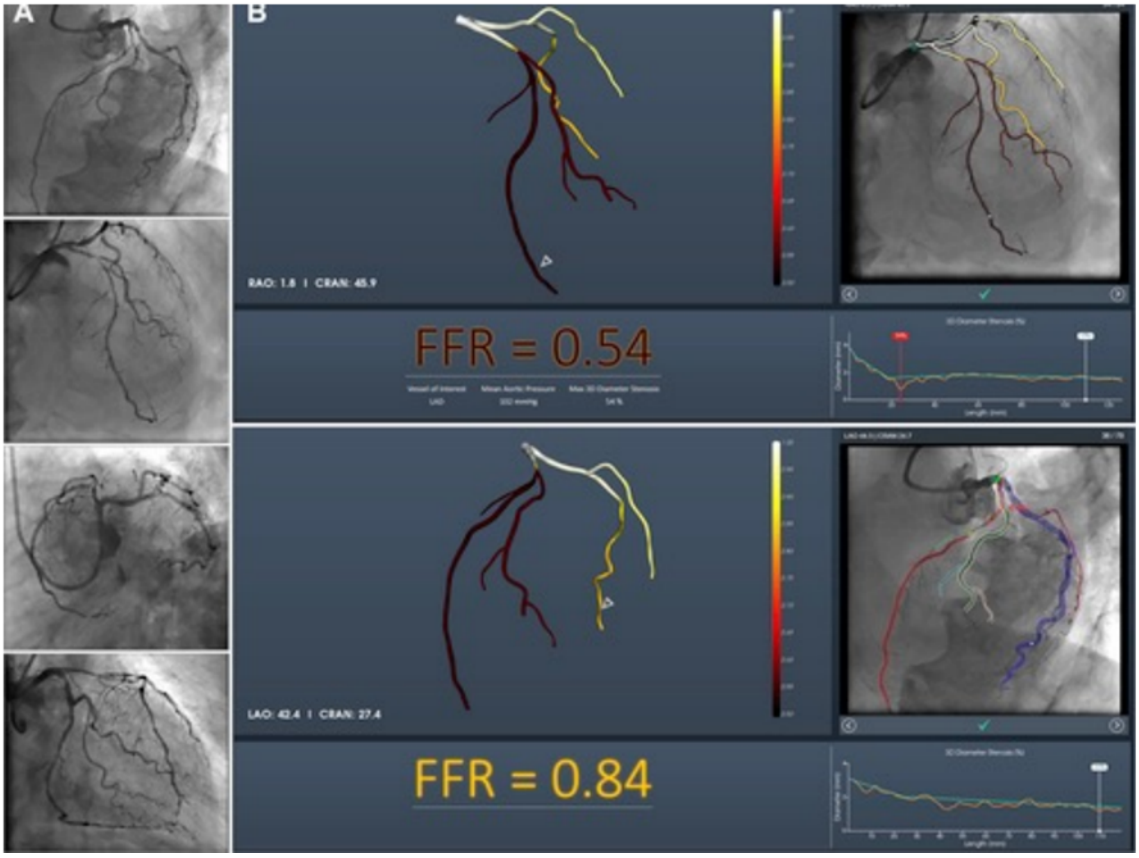
La FFR derivada de la angiografía coronaria (FFRangio; FFRangio System; CathWorks Ltd.) implica la reconstrucción en 3D de todo el árbol coronario a partir de al menos tres

proyecciones angiográficas y estima el flujo a través de la estenosis mediante ecuaciones de dinámica de fluidos simplificadas, así como la resistencia microcirculatoria. Este índice se obtiene al dividir el flujo hiperémico estimado en la arteria estenótica (a partir de la resistencia microcirculatoria calculada y el volumen y la longitud de la arteria reconstruida), por el flujo hiperémico calculado en una arteria sana. Entre las ventajas de la FFRangio respecto a otros índices invasivos y no invasivos, se encuentra la posibilidad de evaluar todo el árbol coronario en un solo análisis, incluyendo las ramas laterales, y sin la necesidad de administrar nitratos[144].

Tras varios estudios de menor tamaño que informaron de una buena precisión diagnóstica de la FFRangio[144], el ensayo multicéntrico FAST-FFR (Precisión de FFRangio vs. FFR Estándar) incluyó 301 pacientes, mostrando una excelente sensibilidad (94%) y especificidad (91%) para este índice, comparado con el FFR invasivo, incluso en los pacientes con FFR invasivo en "zona gris", entre 0,75-0,85, donde presentó una precisión diagnóstica del 87%[145].

De igual manera, el valor de la FFRangio en la toma de decisiones ha sido evaluado en otro estudio reciente con 518 pacientes, donde la tasa de muerte, infarto de miocardio y nueva revascularización a 2 años de seguimiento fue del 3,6% en los pacientes con una estrategia diferida guiada por FFRangio y del 6,7% en los pacientes tratados con ICP[146] (ver Figura 18).

Figura 18. Índice de reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía (FFRangio).



Panel A: coronariografía invasiva, cuatro proyecciones necesarias para la reconstrucción tridimensional de todo el árbol coronario. Panel B: reconstrucción en 3D, análisis del FFRangio de la descendente anterior (0,54) y de la arteria circunfleja (0,84). FFR: reserva fraccional de flujo. FFRangio: reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía invasiva. Fuente: Witberg G at JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(4):488-497

vFFR: la reserva fraccional de flujo del vaso

La reserva fraccional de flujo del vaso (CAAS vFFR; Pie Medical Imaging), emplea la reconstrucción en 3D derivada del QCA, con dos proyecciones separadas con al menos 30 grados y ecuaciones simplificadas de dinámica de fluidos. Este modelo es calculado mediante el software CAAS y utiliza la presión aórtica en hiperemia, la cual se aplica al modelo tridimensional para obtener la velocidad de flujo (ver Figura 19).

La validación inicial de la vFFR fue llevada a cabo en el estudio retrospectivo FAST I, con una muestra de 100 pacientes, donde demostró una alta precisión diagnóstica (93%) y una adecuada correlación con el FFR invasivo ($r = 0.89$; $p < 0.01$)[147]. Estos hallazgos

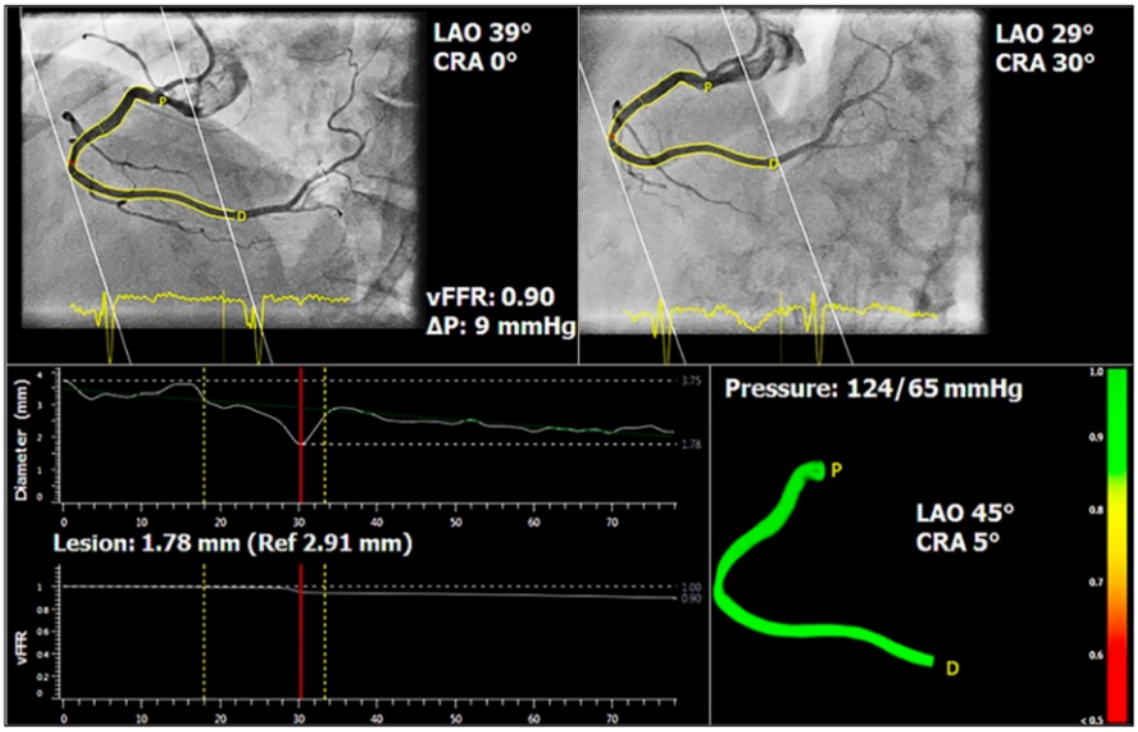
motivaron que la vFFR fuera el primer sistema en obtener la licencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Posteriormente, el estudio FAST II, prospectivo, internacional y multicéntrico, demostró una precisión diagnóstica excepcional del vFFR para identificar lesiones con un FFR invasivo ≤0.80 (AUC 0.93; 95% CI: 0.90–0.96; $p < 0.001$), incluso en bifurcaciones y vasos tortuosos o calcificados[148] (ver ejemplo de vFFR en la Figura 19).

Otro estudio reciente, llevado a cabo en pacientes con enfermedad de tronco coronario izquierdo, demostró una buena correlación entre la vFFR basada en QCA 3D y el área luminal mínima evaluada mediante IVUS ($r = 0,79$; $p = 0,001$). Así, una vFFR ≤0,80 poseía una alta precisión diagnóstica para identificar lesiones con MLA < 6.0 mm^2 (sensibilidad 98%, especificidad 71,4%, AUC 0,95; IC 95%: 0,89-1,00, $p = 0,001$)[149].

Por otro lado, el ensayo FAST III (NCT04931771), actualmente en curso, incluirá 2228 pacientes con el objetivo de demostrar la no inferioridad de la revascularización guiada por vFFR frente a la FFR invasiva en SCC o IAMSEST y lesiones coronarias intermedias.

Figura 19. Índice de reserva fraccional de flujo del vaso.



La figura muestra la reconstrucción en 3D derivada del QCA, dos proyecciones con una separación de al menos 30o y mediante ecuaciones de fluidos simplificadas, se obtiene el índice. Se calcula con el software CAAS y utiliza la presión real en la raíz de la aorta en hiperemia. Fuente: Masdjedi K at EuroIntervention. 2020;16(7):591-599.

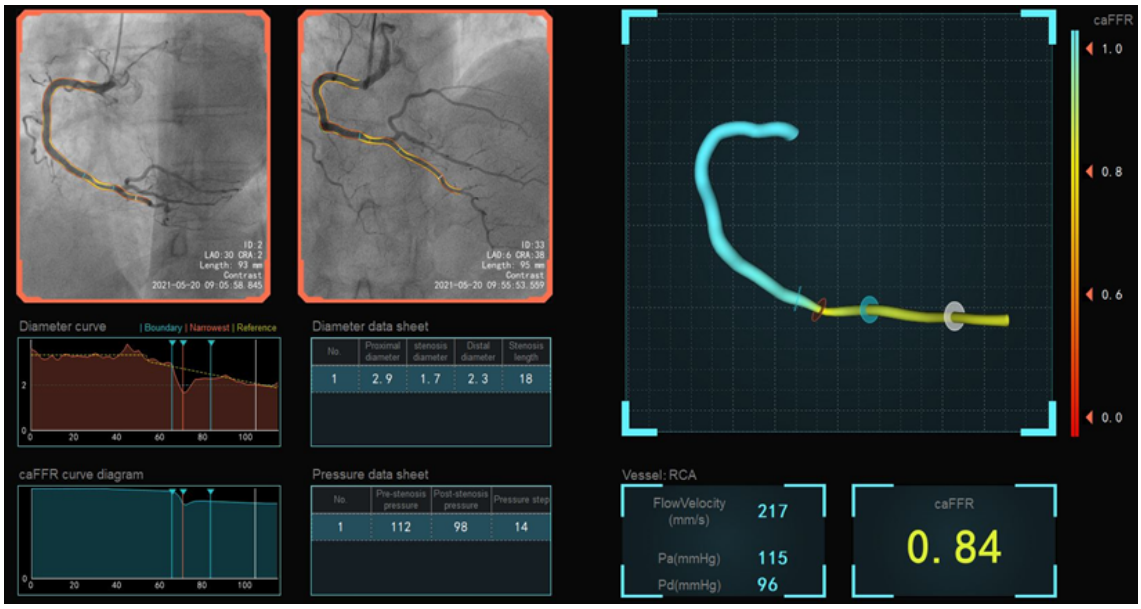
CaFFR: FFR derivada de la dinámica computacional de presión-flujo

La FFR derivada de la dinámica computacional de presión-flujo (caFFR) combina la reconstrucción 3D con dos vistas ortogonales y la dinámica computacional de fluidos. Se mide la presión aortica del paciente a través del catéter coronario como límite de entrada y la velocidad de flujo en reposo por el método de recuento de fotogramas TIMI (Figura 20).

El caFFR fue validado en el estudio prospectivo y multicéntrico FLASH FFR[150], donde mostró una alta correlación (r = 0,89) y precisión diagnóstica en comparación con el FFR invasivo (96%; IC del 95%: 0,93-0,98), en una cohorte de pacientes de bajo riesgo, si bien aún no se ha demostrado su precisión en lesiones complejas.

Por otro lado, también se ha evaluado un algoritmo para evaluar la presencia de disfunción microvascular, el denominado índice de resistencia microvascular derivado de la angiografía coronaria (caIMR), en una pequeña cohorte de pacientes con angina y sin enfermedad coronaria obstructiva[151]. El caIMR demostró ser factible, con una buena correlación y rendimiento diagnóstico en comparación con el IMR (r = 0,75, precisión diagnóstica del 84%; IC del 95%: 72-0,93% y AUC 0,92).

Figura 20. CAFFR (Angiografía coronaria Reserva de flujo fraccional).



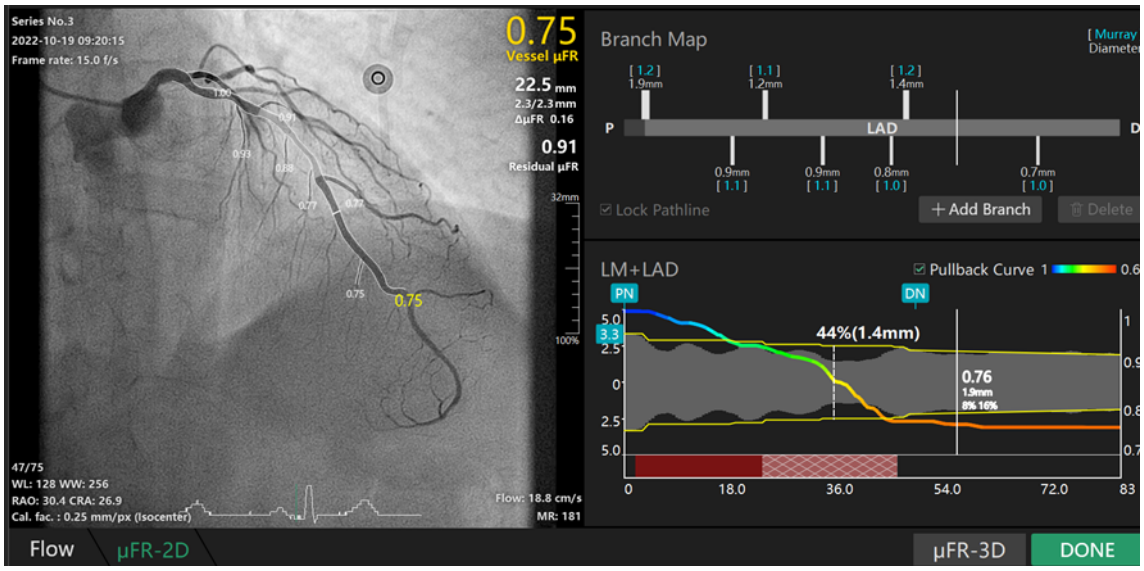
Panel superior izquierdo: selección de 2 proyecciones angiográficas diferentes de la arteria coronaria derecha. Panel inferior izquierdo: diámetro por QCA y retracción de estimación de FFR del vaso interrogado. Panel derecho: representación gráfica del segmento evaluado y resultado estimado de FFR. Leyenda: caFFR- FFR derivada de la dinámica computacional de presión-flujo; QCA – Angiografía Coronaria Cuantitativa. Fuente: archivo de casos del Hospital Clínico San Carlos.

uQFR: QFR basada en la ley de Murray

Recientemente se ha desarrollado un nuevo modelo de QFR, basado en el análisis de una única proyección angiográfica de buena calidad, para vasos principales y secundarios, a partir de la ley de Murray y la aplicación de inteligencia artificial (Figura 21). En el estudio llevado a cabo por Tu y colaboradores[152] se demostró que el µQFR presenta una excelente precisión diagnóstica en la identificación de estenosis (correlación µQFR con

FFR r=0,90, P<0,001; exactitud 93%; sensibilidad 87,5%; especificidad 96.2%). En este sentido Cortes y colaboradores[153], demostraron la adecuada relación entre µQFR y el FFR invasivo y la reducción del tiempo de análisis.

Figura 21. Ejemplo de caso de cálculo de uQFR.



Panel Derecho: Vista Craneal Derecha de la arteria LAD con una estenosis intermedia en el segmento medio con interrogatorio funcional directo del vaso principal y las ramas laterales respectivas. Panel Superior Izquierdo: Evaluación del mapa de rama lateral con el resultado del índice funcional respectivo y el diámetro del vaso. Panel Inferior Izquierdo: Retracción Virtual mostrando una caída focal en la lesión del segmento medio correspondiente. Leyenda: Relación de Flujo Cuantitativo basada en Murray; LM – Tronco de la Izquierda; LAD - Descendente Anterior Izquierda. Fuente: archivo de casos del Hospital Clínico San Carlos.

Otros sistemas no comercializados hasta la fecha:

1) Índice de evaluación funcional virtual (vFAI): aprovecha la tecnología de QCA en 3D y ecuaciones de dinámica de fluidos computacional para simular el flujo sanguíneo en las arterias coronarias bajo condiciones normales y de hiperemia, aplicando presiones medias aórticas en la entrada del modelo. Este método proporciona una estimación del flujo sanguíneo a velocidades de 1 y 3 ml/s, que representan el flujo promedio en reposo y en condiciones hiperémicas, respectivamente[154].
2) FFR Angiográfico (AngioFFR), desarrollado por Siemens, utiliza software de simulación CFD para realizar cálculos basados en dos proyecciones angiográficas del

vaso coronario, considerando la frecuencia cardiaca del paciente y la presión arterial[155]. Este método también incorpora algoritmos de inteligencia artificial para apoyar sus cálculos.

3) AutocathFFR, (MedHub AI en Tel Aviv, Israel), introduce un enfoque de análisis "sin intervención manual" y mejora la reproducibilidad de la evaluación de la FCA[156]. A diferencia de otros softwares que dependen de CFD, AutocathFFR utiliza la inteligencia artificial a través de un algoritmo de aprendizaje automático. Esta red se desarrolló usando una gran cantidad de imágenes angiográficas de numerosos casos de entrenamiento, lo que permite al software cuantificar de manera precisa la relevancia fisiológica de las estenosis de las arterias coronarias utilizando únicamente imágenes angiográficas. En el primer estudio piloto, realizado en 31 pacientes que se sometieron a angiografías coronarias con mediciones de FFR invasivas, AutocathFFR demostró una excelente reproducibilidad con un coeficiente de correlación de 0.99. Además, mostró una sensibilidad del 0.88, una especificidad del 0.93, un valor predictivo positivo del 0.94 y un valor predictivo negativo del 0.87, alcanzando así un nivel de precisión del 90% y un área bajo la curva de 0.91[156]. No obstante, se requieren más estudios para aclarar el verdadero rendimiento del software AutocathFFR antes de su implementación en la práctica clínica.

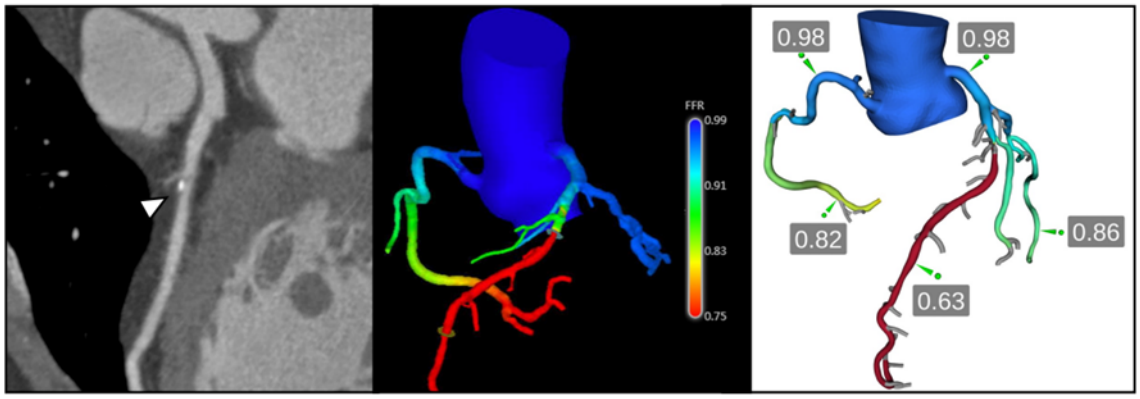
3.3.5 Angiografía funcional basada en la tomografía computarizada coronaria.

A pesar de la evidencia existente en relación con la fisiología coronaria invasiva, en la última década se han desarrollado formas de valoración no invasiva de la misma con el objetivo de disminuir el riesgo derivado de la instrumentación coronaria.

En este sentido, la ATCC es un método no invasivo altamente preciso para la evaluación de la EAC. La FFR derivada de la ATCC (FFRCT; Análisis FFRCT de HeartFlow;

HeartFlow) se basa en la aplicación de métodos de CFD para resolver las ecuaciones de Navier-Stokes y simular el flujo, la presión y la velocidad durante el reposo y el estado de hiperemia (Figura 22).

Figura 22. Índice de reserva fraccional de flujo derivado de la angiografía por tomografía.



La figura muestra una angiografía por tomografía computarizada con lesión moderada en el segmento medio de la descendente anterior (cabeza de flecha). Se genera un modelo anatómico cuantitativo tridimensional codificado por colores. Se calcula FFRCT de todo el árbol coronario izquierdo, que documenta una significación funcional de la lesión moderada en descendente anterior. Imagen cortesía del Dr. Joo Myung Lee.

El modelado tridimensional coronario se obtiene mediante la ATCC convencional y las condiciones límite específicas del paciente se determinan a partir de modelos (modelo de elastancia que varía en el tiempo-entrada y la microcirculación coronaria salida). Recientemente, se han introducido modelos de orden reducido y de estado estacionario para evitar la dependencia de la supercomputadora. También han surgido algoritmos de inteligencia artificial para calcular la gravedad de la estenosis basada en una arquitectura de red neuronal multicapa y entrenamiento fuera de línea[157].

Varios estudios prospectivos han utilizado la FFR como referencia estándar para validar la FFRCT. En el año 2011, un estudio que evaluó las estenosis causantes de isquemia obtenidas a través de la FFR no invasiva (DISCOVER-FLOW), observó correlación entre los valores de FFRCT y FFR, además de un rendimiento diagnóstico superior del FFRCT

en comparación con ATCC sola[158]. Más recientemente, el estudio DeFACTO (Determinación de la FFR por ATCC)[159] mostró resultados similares.

Por otro lado, en el estudio HTXNT (Análisis del Flujo Coronario por ATCC) se indicaba la administración de betabloqueantes y nitroglicerina antes de la ATCC y se empleaba un algoritmo mejorado para la determinación de la FFRCT, lo cual resultó en una alta precisión diagnóstica de la técnica por lesión y por paciente, comparada con al ATCC, con una mayor especificidad y una sensibilidad similar[160].

El ensayo PLATFORM (Ensayo Prospectivo Longitudinal de FFRCT: Impacto en Resultados y Recursos)[161], aleatorizó pacientes con dolor torácico a someterse a ATCC/FFRCT coronario o a un manejo diagnóstico convencional. Los resultados mostraron que, en el 61% de los casos, la ACI fue diferida en base a los resultados de la ATCC/FFRCT, con una baja tasa de eventos clínicos a 90 días en ambos brazos[161]. Además, el grupo guiado por ATCC/FFRCT se asoció con resultados clínicos equivalentes en calidad de vida y menores costes a un año de seguimiento, en comparación con el manejo estándar[162].

En el registro ADVANCE (Evaluación del valor diagnóstico de la FFRCT no invasiva en pacientes con enfermedad coronaria)[163], que incluyó de forma prospectiva más de 5000 pacientes con aterosclerosis coronaria detectada por ATCC, se evaluó la relevancia funcional de las estenosis con FFRCT. Se observaron mayores tasas de revascularización y eventos adversos durante el seguimiento en los pacientes con FFRCT<0,80 (riesgo relativo 6,87; IC 95%: 5,59-8,45; p<0,001).

Entre las ventajas de la FFRCT, resalta la rápida y simultánea evaluación funcional de sus tres vasos, algo que facilita el manejo y la toma de decisiones en pacientes con enfermedad multivaso. En este sentido, en el ensayo SYNTAX III Revolution (Synergy

Between With Taxus and Cardiac Surgery)[164] se demostró que la ATCC con FFRCT es efectiva en la selección de la mejor modalidad de revascularización. No obstante, esta técnica también presenta limitaciones: 1) la determinación de la FFRCT consume mayor tiempo que la FFR invasiva y se obtiene de forma diferida; 2) la precisión de la FFRCT depende de haber obtenido una ATCC de alta calidad; 3) puede requerir la utilización de mayor volumen de contraste; 4) la aplicación de la FFRCT no se recomienda actualmente en pacientes con SCA o infarto de miocardio reciente, cirugía de revascularización coronaria previa, enfermedad cardíaca congénita compleja, índice de masa corporal >35kg/m^2 o inestabilidad hemodinámica.

3.3.6 Índice de resistencia microcirculatoria derivado de la angiografía funcional

En el campo de la angiografía funcional, se está expandiendo el desarrollo de nuevos índices que facilitan la evaluación funcional de la microcirculación. Un avance notable es la introducción del índice de resistencia microvascular hiperémica derivado de la angiografía (Angio-IMR), que se calcula sin la necesidad de utilizar una guía de presión intracoronaria[165].

Mejía-Rentería y colaboradores han validado la correlación entre el Angio-IMR y el índice de resistencia microvascular invasivo (IMR), demostrando la utilidad del Angio-IMR en la evaluación de la relevancia funcional de las estenosis con QFR[166]. Por su parte, Tebaldi y colaboradores validaron otro índice para estimar el IMR basado en angiografía (A-IMR) en pacientes con síndrome coronario crónico y una lesión intermedia en la arteria descendente anterior, mostrando una buena correlación entre los dos índices[167].

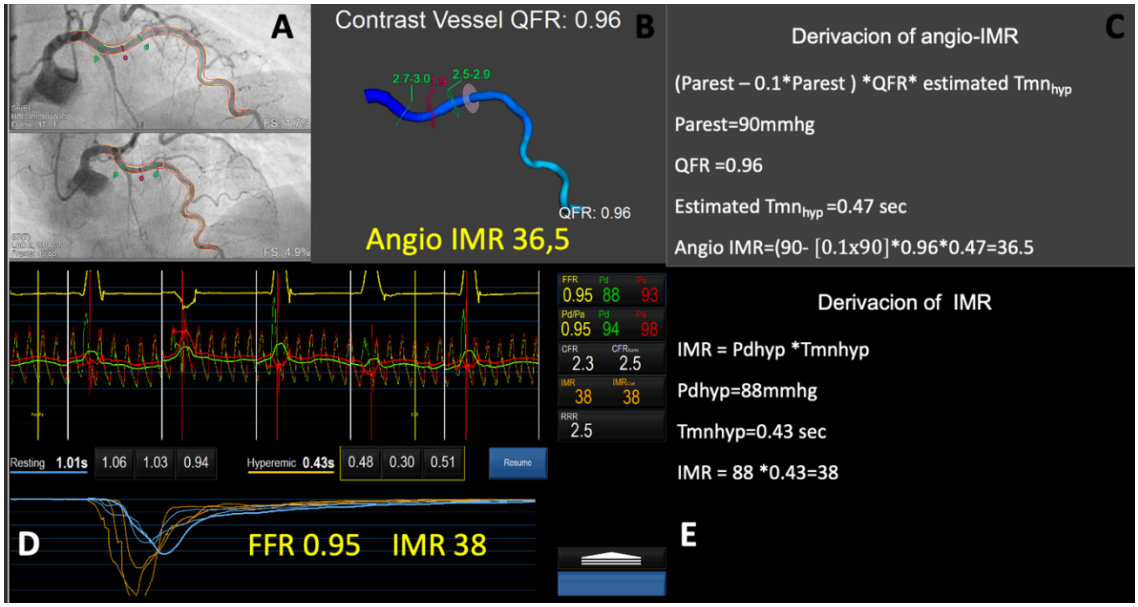
Análogamente, De Maria y colaboradores[168] han desarrollado otro índice para estimar de forma no invasiva el IMR, denominado IMR-Angio, con una buena correlación con el

IMR invasivo realizado inmediatamente antes de implantar un stent en pacientes con IAMCEST. Además, se ha descrito una alta correlación entre un valor elevado de Angio-IMR y la presencia de MVO detectada por RMC[168].

Finalmente, Choi y colaboradores confirmaron el valor pronóstico de un Angio-IMR elevado utilizando simulaciones computacionales de flujo y presión en dos cohortes de pacientes con IAMCEST que fueron seguidos durante 10 años, demostrando que los pacientes con un Angio-IMR >40 tenían un riesgo significativamente aumentado de muerte cardíaca y hospitalización por insuficiencia cardíaca[169].

No obstante, la implementación del Angio-IMR en la práctica clínica todavía no es sistemática, si bien se anticipa un aumento gradual en su uso debido a su simplicidad, seguridad del procedimiento y la calidad de los datos obtenidos. Diversas fórmulas para calcular el Angio-IMR están siendo desarrolladas, ajustándose al escenario clínico de estudio y el software empleado, permitiendo obtener resultados en minutos tras realizar la angiografía, de forma similar a la QFR o la Angio-FFR. Las limitaciones de este índice son comparables a las de otros métodos similares, como la dependencia de la calidad de la imagen angiográfica o la determinación de la presión aortica media en los distintos sistemas (Figura 23).

Figura 23. Índice microvascular derivado por angiografía coronaria funcional vs índice de resistencia vascular por termodilución (Angio-IMR vs IMR).



Derivación de la resistencia microvascular coronaria a partir de la angiografía coronaria funcional. La figura muestra un ejemplo con pasos y fórmula para estimar el índice hiperémico de resistencia microvascular coronaria (IMR) a partir de la angiografía coronaria funcional sin guía de fisiología ni farmacología hiperémicas (Angio-IMR) (panel superior A.B.C), en comparación con el cálculo de la verdadera IMR invasiva (panel inferior.D.E) con guía intracoronario de presión-temperatura ajustado y adenosina para el mismo caso de ejemplo.; Hyp = hiperémico; Pa = presión aórtica media; Pd = presión distal intracoronaria media; QFR = ratio de flujo cuantitativo; Tmn = tiempo medio de tránsito. Fuente: archivo de casos del Hospital Clínico San Carlos.

3.4 Identificación de las áreas de investigación de la tesis que justifican los estudios incluidos en esta tesis

3.4.1 Valor de índices microvasculares para detectar la obstrucción microvascular asociada con el IAMCEST

En la actualidad, la ICP primaria representa la piedra angular en el tratamiento del IAMCEST como principal mecanismo para restablecer el flujo sanguíneo epicárdico. Sin embargo, la MVO emerge como una complicación significativa post-angioplastia primaria que puede ocurrir en hasta un 50% de los pacientes[170]. Puede ser detectada mediante técnicas como la RMC, y asociarse con un incremento en la morbilidad y mortalidad[171,172] constituyendo un predictor independiente para un pronóstico adverso. De ahí alcanzar un diagnóstico temprano durante la angioplastia primaria es el primer

paso en la formulación de tratamientos personalizados para la prevención y el manejo del daño microvascular causado por el IAMCEST. Se han propuesto varios índices intracoronarios para evaluar la probabilidad de MVO subtendida, incluyendo el IMR basado en la termodilución[173] y el HMR derivado del Doppler[113].

El IMR ha recibido especial atención entre estas técnicas, con estudios que han identificado un alto IMR (>40 U) en el vaso causante del IAMCEST después de la angioplastia primaria, como un predictor de la existencia de MVO basada en la RMC[121,174,175] y del riesgo a largo plazo de insuficiencia o muerte cardíaca[108]. No obstante, otros autores han propuesto diferentes puntos de corte a partir del resultado de sus investigaciones (Tabla 5)[108,176]. Sin embargo, la evaluación basada en guía en pacientes con IAMCEST, enfrenta los desafíos de prolongar el tiempo del procedimiento, disponibilidad del guía adecuado, instrumentación intracoronaria adicional y administración de vasodilatadores, y costos incrementados.

Tabla 6: Selección de estudios que muestran la asociación de diferentes parámetros invasivos de resistencia microvascular con resultados clínicos en pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria.

Estudio	Año	Tamaño de Muestra	Índice Corte	Punto Clínico Primario (Compuesto)	Tasa de Eventos vs. Grupo sin CMD	HR Ajustado (95% IC)	Duración del Seguimiento
Takahashi et al.	2007	118	CFR ⩽ 1.3	Muerte cardíaca, HF o MI recurrente	40% vs. 4%	-	62 meses
Fearon et al.	2013	253	IMR > 40	Muerte o hospitalización por HF	20% vs. 11.0%	2.2 (1.1–4.5)	33 meses
Van de Hoef	2013	100	CFR < 1.5	Mortalidad cardíaca	20.0% vs. 9.0%	1.6 (0.5–5.0)	120 meses
Jin et al.	2015	145	HMR > 2.8	Muerte cardíaca o hospitalización por HF	17.2% en total	1.7 (1.3–2.3)	85 meses
Carrick et al.	2016	283	IMR > 40	Muerte por todas las causas o HF después de la hospitalización índice	3.5% en total	4.4 (1.9–10.1)†	28 meses
Fahmi et al.	2017	261	IMR > 40	Complicaciones cardíacas mayores*	16.7% vs. 0%	-	1 mes
De Waard et al.	2018	176	HMR > 3.0 CFR < 1.5	Muerte por todas las causas o hospitalización por HF	20.3% vs. 3.6%	7.0 (1.5–33.7)	38 meses
Yew et al.	2018	278	Patrón bimodal (termodilución)	Muerte por todas las causas o hospitalización por HF	14.4% en total	2.3 (0.9–6.1)	48 meses
Maznyczka et al.	2020	144	IMR > 40 RRR ⩽ 1.7	Muerte cardíaca, MI no fatal, hospitalización por HF	28.1% vs. 8.0% 20.8% vs. 10.4%	4.4 (1.7–11.7)† 2.2 (0.8–5.8)º	12 meses
Scarsini et al.	2021	198	IMR > 40	Muerte por todas las causas, HF, arresto cardíaco, arritmia ventricular maligna, disfunción de VCI, hospitalización o necesidad de ICD primario	25.5%* vs. 5.7% 22.2%* vs. 5.7%	4.6 (1.4–16.1)* 6.8 (1.8–25.2)*	40 meses
Yoon et al.	2021	326	IMR > 29	Muerte por todas las causas o hospitalización por HF	10.3% vs. 2.1%	4.0 (1.2–12.9)	65 meses

IMR > 40 con MVO concomitante en RMC. † Cohorte de derivación para TRT. ‡ Cohorte de validación para TRT. HF—insuficiencia cardíaca. ICD—desfibrilador cardioversor implantable automático. IMR—índice de resistencia microvascular. Fuente: elaboración propia.

En el contexto de la presente tesis, nos planteamos que el Angio-IMR podría evitar las limitaciones discutidas de la fisiología basada en guía en pacientes con IAMCEST. El método no requiere guía de presión ni la administración de agentes hiperémicos, proporcionando una estimación de la resistencia microcirculatoria basada en el análisis computacional de los angiogramas coronarios[166]. El índice ya ha demostrado ser una alternativa válida al IMR invasivo para detectar DMC en pacientes con SCC y SCA[166,168,169,177,178].

En ese sentido, decidimos centrar una de las investigaciones de la presente tesis en evaluar el valor del Angio-IMR como una alternativa factible al IMR en la predicción de la MVO en pacientes con IAMCEST. Este tema ha sido desarrollado en artículos incluidos en la presente tesis y se discutirán más adelante.

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 Hipótesis principal del estudio

En pacientes con IAMCEST el índice de resistencia microvascular basado en angiografía (Angio-IMR) tiene el mismo valor que la resistencia microvascular valorada de forma invasiva mediante termodilución (IMR) en la predicción del desarrollo de MVO.

Hipótesis secundaria del estudio #1

En pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, inmediatamente tras la revascularización de la estenosis culpable el índice Angio IMR proporciona valores de resistencia microvascular en los vaso culpable y no culpable del SCA similares a los obtenidos de forma invasiva mediante termodilución (IMR).

Hipótesis secundaria del estudio #2

En pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, el índice Angio IMR proporciona valores de resistencia microvascular en los vaso culpable y no culpable del SCA similares a los obtenidos de forma invasiva mediante termodilución (IMR) en la fase subaguda del SCA (30 días tras la presentación con IAMCEST).

Hipótesis secundaria del estudio #3

En pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso, el cambio en resistencia microcirculatoria en la arteria culpable del SCA en los 30 días tras la presentación clínica se relaciona con el desarrollo de MVO.

4.2 Objetivos del estudio

4.2.1 Objetivo principal

Estimar el valor del Angio-IMR y el índice invasivo IMR en la predicción del desarrollo de obstrucción microvascular, estimada mediante resonancia magnética cardíaca, en pacientes con IAMCEST después de intervención coronaria percutánea primaria (ICP).

Criterio de valoración principal: Área bajo la curva ROC para la detección de MVO en la RMC mediante Angio-IMR e IMR.

4.2.2 Objetivos secundarios

- Objetivo secundario #1 (relacionado con hipótesis secundaria #1): Comparar las mediciones de Angio-IMR y IMR inmediatamente tras la ICP en el vaso culpable del IAMCEST.

  Criterio de valoración secundario: Valores pareados de Angio IMR e IMR invasivo.

- Objetivo secundario #2 (relacionado con hipótesis secundaria #2): Comparar las mediciones de Angio-IMR y IMR en el vaso culpable 30 días en la fase subaguda del IAMCEST (30 días tras la presentación clínica).

  Criterio de valoración secundario: Valores pareados de Angio IMR e IMR invasivo.

- Objetivo secundario #3 (relacionado con hipótesis secundaria #3): Valorar el cambio en resistencia microcirculatoria en la arteria culpable del SCA en los 30 días tras la presentación clínica, y correlacionarlo con el desarrollo de MVO, estimado mediante resonancia magnética cardíaca.

  Criterio de valoración secundario: Variación en los valores de Angio IMR e IMR invasivo desde el momento de la angioplastia primaria hasta el seguimiento a los 30 días.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder a las preguntas generadas por las hipótesis anteriores realizamos un subestudio no pre-especificado del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional Reducing MicroVascular Dysfunction in Revascularized IAMCEST Patients by Off-target Properties of Ticagrelor (REDUCE-MVI) trial (Identificador del ensayo clínico: NCT02422888).

5.1 Resumen del diseño y resultados del estudio REDUCE MVI

El ensayo REDUCE-MVI [NCT02422888][179] es un estudio multicéntrico internacional con un diseño Prospectivo Aleatorizado de Puntos Finales Cegados (PROBE). El estudio investigó si, tras una dosis inicial de carga con ticagrelor, el tratamiento de mantenimiento con ticagrelor tras la angioplastia primaria en el IAMCEST reduce el daño microcirculatorio en el territorio de la arteria culpable, estimado mediante mediciones de resistencia microvascular invasiva (IMR), en comparación con el tratamiento de mantenimiento con prasugrel. El estudio también buscó establecer el efecto del tratamiento con ticagrelor y prasugrel sobre la obstrucción microvascular (MVO), la hemorragia intramiocárdica (HIM) y el tamaño del infarto determinado con resonancia magnética cardíaca.

Los centros participantes fueron el Centro Médico Universitario de Ámsterdam y el Centro Médico Universitario Vrije (ambos en Ámsterdam, Países Bajos), Medisch Spectrum Twente (Enschede, Países Bajos); Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España); Centro Médico Erasmus (Rotterdam, Países Bajos) y Centro Médico Universitario Radboud (Nimega, Países Bajos). Todos los pacientes inscritos fueron admitidos con un IAMCEST, con menos de 12 horas desde del inicio de los síntomas, y se sometieron a una angiografía coronaria de emergencia.

Se incluyeron 110 pacientes en el estudio, con 56 pacientes en el grupo de ticagrelor y 54 en el grupo de prasugrel. La MVI evaluada mediante IMR no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con ticagrelor (21 [15-39] U) y los tratados con prasugrel (18 [11-29] U, p=0.08). La recuperación de la función microcirculatoria tampoco fue superior en el grupo de ticagrelor (ticagrelor -13.9 U vs. prasugrel -13.5 U, p=0.54). No se observaron diferencias en el tamaño del infarto (ticagrelor 7.6 [IQR 3.7-14.4] g vs. prasugrel 9.9 [IQR 5.7-16.6] g, p=0.17) ni en la FEVI (ticagrelor 53% vs. prasugrel 52%, p=0.61) al mes de seguimiento. La ocurrencia de obstrucción microvascular no fue diferente en los pacientes con ticagrelor (28%) o prasugrel (41%, p=0.35).

Las conclusiones principales del estudio fueron que en pacientes con IAMCEST el tratamiento de mantenimiento con ticagrelor no es superior al prasugrel en la prevención de la lesión microvascular coronaria en el territorio relacionado con el infarto.

5.2 Diseño del estudio que constituye la presente tesis

En base a los resultados negativos de REDUCE MVI en términos de su objetivo primario (efecto protector del ticagrelor), se consideró que la población agregada de ambos brazos del estudio (ticagrelor y clopidogrel) puede ser considerada como representativa de la población de pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso y que, por tanto, los datos obtenidos de forma prospectiva en dicho ensayo pueden ser utilizados para verificar las hipótesis de esta tesis.

5.3 Población del presente estudio y criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes del ensayo clínico REDUCE MVI que cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

1. Consentimiento informado.
2. Pacientes que presentan IAMCEST <12 horas.
3. Revascularización satisfactoria de la arteria culpable con un stent liberador de fármaco (DES).
4. Presencia de una estenosis intermedia en una arteria no culpable del ACS (50-90%).

Criterios de exclusión clínicos

1. Historia previa de infarto de miocardio.
2. Participación en otro ensayo clínico con un producto en investigación durante los 30 días anteriores.
3. Historia de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).
4. Historia de hemorragia intracraneal.
5. Indicación o uso de terapia anticoagulante (acenocumarol).
6. Disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10-15).
7. Insuficiencia cardíaca congestiva.
8. Choque cardiogénico.
9. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35%.
10. Diátesis hemorrágica.
11. Edad ≥ 75 o < 18.
12. Peso corporal <60 kg.

13. Gota.

14. Trastornos de la coagulación.

15. Enfermedad pulmonar grave.

16. Embarazo y lactancia.

17. Esperanza de vida limitada.

18. Recuento de plaquetas < 100.000/mm3.

19. Historial de adicción a drogas o abuso de alcohol en los últimos 2 años.

20. Necesidad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos crónicos.

21. Aclaramiento de creatinina <30 ml/min o diálisis.

22. Presencia de una oclusión coronaria total crónica (OCT) o enfermedad del tronco principal izquierdo.

23. Alergia o contraindicación al ticagrelor o prasugrel.

24. Contraindicaciones para la administración de adenosina.

25. Imposibilidad de realizar seguimiento clínico.

26. Contraindicaciones para la realización de resonancia magnética cardíaca.

27. Contraindicación para la implantación de stent farmacoactivo.

28. Incapacidad para obtener el consentimiento informado.

<u>Criterios de exclusión relacionados con el análisis angiográfico funcional</u>

1. Ausencia de 2 proyecciones con un ángulo de ≥25º entre sí.

2. Superposición significativa de vasos que impidan el análisis con angiografía cuantitativa.

3. Tortuosidad extrema del vaso.

4. Opacificación subóptima del vaso durante las inyecciones de contraste.

5. Flujo TIMI ≤2.

6. Estenosis ostial del tronco principal izquierdo o de la arteria coronaria derecha

7. Lesiones en bifurcación con una rama lateral> 2,0mm.

8. Ausencia de documentación de la presión aórtica en el momento de la angiografía

5.4 Métodos

Evaluación Fisiológica Intracoronaria

En el procedimiento, la ICP primaria de la arteria culpable se realizó utilizando stents liberadores de fármacos de nueva generación. Después de una revascularización exitosa, se realizó una evaluación fisiológica intracoronaria en los vasos culpables y en la estenosis coronaria no culpable. Utilizando una guía intracoronaria de presión/temperatura dedicada (Certus, Abbott, St. Paul, MN), se calcularon la FFR, la reserva de flujo coronario (CFR) y el índice de resistencia microcirculatoria (IMR). Todas las mediciones se extrajeron de la consola RadiAnalyzer Xpress, y todos los trazos fueron analizados localmente de forma independiente por un experto ciego utilizando el software RadiView (Abbott). El FFR se calculó como la relación entre la presión coronaria distal (Pd) y la presión aórtica (Pa) durante una hiperemia máxima estable. La CFR se define como la relación entre el tiempo de tránsito medio en reposo e hiperémico (Tmnr y Tmnh, respectivamente), y el IMR se define como el producto de la presión coronaria distal (Pd) y el tiempo medio de tránsito hiperémico (Tmnh). El índice de reserva resistiva (RRR) se calculó en todos los pacientes en el mismo momento en que se evaluó el IMR. Los índices fisiológicos fueron corregidos por derivación de presión cuando fue necesario. Los mismos índices fisiológicos se midieron nuevamente durante el seguimiento invasivo de 30 días.

Análisis de QFR y Angio-IMR:

El análisis de QFR se realizó de forma ciega en el Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España) por analistas certificados sin acceso a los datos clínicos de los pacientes. Se utilizó un software específico (QAngio XA 3D, versión 4.3.2, Medis Medical Imaging). El análisis computacional del QFR se realizó utilizando proyecciones angiográficas obtenidas durante la ICP primaria exitosa.

El análisis de Angio-IMR se midió al mismo tiempo y se derivó de angiografía funcional, tal y como de detalla más abajo en esta tesis El análisis se realizó de manera ciega con respecto a los datos de fisiología intracoronaria invasiva.

Metodología utilizada para estimar el índice Angio-IMR

La fórmula de Angio-IMR se derivó de la fórmula simplificada para el cálculo del IMR invasivo, de la siguiente manera:

$$\mathrm{IMR} = \mathrm{Pd(hyp)} \times \mathrm{Tmean(hyp)} \quad (1)$$

donde Pd(hyp) es la presión distal en hiperemia y Tmean(hyp) es el tiempo medio de tránsito en hiperemia.

En esta expresión, Pd hyp puede derivarse de Pahyp si el FFR está disponible, de la siguiente manera:

$$\mathrm{Pdhyp\ (mmHg)} = \mathrm{Pahyp(mmHg)} * \mathrm{FFR} \quad (2)$$

Combinando la Ecuación 1 y la Ecuación 2:

$$\mathrm{IMR} = \mathrm{Pahyp} * \mathrm{FFR} * \mathrm{Tmnhyp} \quad (3)$$

Dado que el QFR es una estimación de FCA del FFR, podemos derivar el Angio-IMR de la siguiente manera:

$$\text{Angio-IMR} = \text{Pahyp} * \text{QFR} * \text{eTmnhyp.} \quad (4)$$

En esta Ecuación 4, eTmnhyp es una estimación de la velocidad de flujo calculada como la longitud del vaso / Vhyp, donde la longitud del vaso representa el segmento del vaso analizado con QFR, y la velocidad de flujo coronario hiperémico (Vhyp) se modela aplicando una función cuadrática sobre el análisis del conteo de cuadros en reposo, como se describió anteriormente.

$$\text{Angio-IMR} = \text{Pahyp} * \text{QFR} * \text{longitud del vaso} / \text{Vhyp} \quad (5)$$

La Ecuación 5 permitiría el cálculo del Angio-IMR solo si Pa se mide durante la hiperemia. Anteriormente informamos que la infusión de adenosina para el cálculo del IMR está asociada con una caída media del 10% en la Pa media de la línea base. Basado en este hallazgo, introducimos un factor de corrección para estimar Pahyp (e-Pahyp) a partir de Pa en reposo (Parest) de la siguiente manera:

$$\text{e-Pahyp} = \text{Parest} - (0.1*\text{Parest}) \quad (6)$$

De la ecuación 5 y la ecuación 6, podemos derivar la expresión completa para estimar Angio-IMR a partir de parámetros derivados de QFR y Parest obtenidos del catéter coronario en el momento del angiograma:

$$\text{Angio-IMR} = (\text{Parest} - 0.1*\text{Parest}) * \text{QFR} * \text{longitud del vaso} / \text{Vhyp} \quad (7)$$

Resonancia Magnética Cardíaca

La RMC se realizó entre 2 y 7 días y 1 mes después de la angioplastia primaria en el IAMCEST utilizando un escáner clínico de 1,5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). El protocolo de exploración incluyó imágenes de cine, imágenes ponderadas en T2 y realce tardío con gadolinio. Los volúmenes y la función del VI se calcularon a partir de las imágenes de cine de eje corto. Las imágenes ponderadas en T2 se utilizaron para identificar el IMH. Las imágenes con realce tardío de gadolinio se utilizaron para

calcular el tamaño del infarto e identificar la OMV. El tamaño del infarto se expresa en gramos y en porcentaje de la masa del VI.

Análisis Estadístico

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el rendimiento diagnóstico de Angio-IMR e IMR en el procedimiento índice con el vaso culpable después de una revascularización exitosa y compararlo con un índice estándar RMC.

Para fines descriptivos, los datos se presentaron como media (± desviación estándar) o mediana (con rango intercuartil) en variables continuas, y recuento (porcentaje) en variables categóricas. La evaluación de la normalidad se realizó mediante el test de Shapiro-Wilk.

Las correlaciones entre variables se expresaron utilizando los coeficientes Pearson r o Spearman rho según correspondiera. La concordancia entre Angio-IMR e IMR se evaluó mediante el análisis de gráficos de Bland-Altman. Ambas variables (Angio-IMR e IMR) se compararon con la MVO dicotómica (sí/no) utilizando curvas de características operativas del receptor (ROC), y las áreas bajo la curva se compararon con el enfoque propuesto por DeLong et al. El análisis ROC se utilizó para derivar la precisión diagnóstica, la sensibilidad y la especificidad para ambas variables. El análisis del índice de Youden se utilizó para identificar el mejor punto de corte para Angio-IMR para la predicción de MVO >40 U.

Para evaluar la diferencia entre parámetros en el índice y el seguimiento, se utilizó una prueba T pareada. Los gráficos de Bland Altman se utilizaron para mostrar gráficamente la distribución de las diferencias entre el índice y el seguimiento.

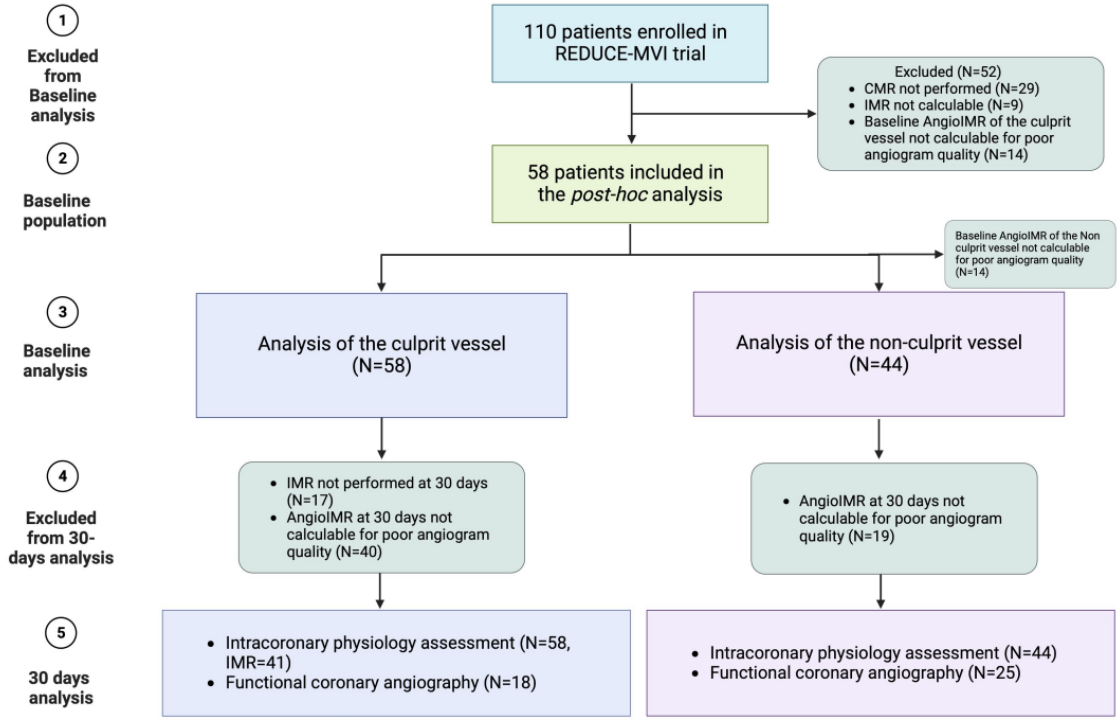
Todos los análisis se realizaron utilizando el software STATA, versión 17 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.) y el software estadístico R (proyecto R para computación estadística, versión 4.2.1, Viena, Austria). Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

6. RESULTADOS

Características de los pacientes

De los 110 pacientes incluidos en REDUCE-MVI, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión discutidos anteriormente, un total de 58 pacientes con Angio-IMR, IMR y RMC en el momento basal fueron incluidos en el presente estudio (Figura 24).

Figura 24. Diagrama de flujo del estudio.



Treinta y ocho pacientes (82%) eran hombres, con una edad media (±DE) de 60.7 (±9.9) años. Las características clínicas, características del infarto por RMC se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Característica	**Pacientes (N=58)**
Edad, media (DE), años	60.7 (± 9.9)
Género masculino, n (%)	38 (82.7%)
Índice de masa corporal, media (DE), kg/m²	26.9 (21.3-38.4)
Antecedente personal, n (%)	
Hipertensión	15 (25.9%)
Fumador	26 (44.8%)
Diabetes	4 (6.9%)
Hipercolesterolemia	9 (15.5%)
Historia familiar de EAC	18 (39.1%)
Valores pico de laboratorio:	
Nivel de creatina cinasa, u/L	1412 (1035-1789)
Nivel de CKMB, ug/L	148 (103-181)
Nivel de troponina, ug/L	3.07 (2.01-4.13)
Características de RMC, n (%)	
FEVI, %	53.9 (52-56)
Masa del ventrículo izquierdo (telediastole), g/m²	125 (116-133)
Volumen telediastólico (ml)	176 (166-187)
Volumen telesistólico (ml)	83 (75-90)
Tamaño del infarto, g	14.3 (10.7-17.9)
Tamaño del infarto, % del VI	10.7 (8.2-13.2)
MVO (presente)	17 (29%)
IMH (presente)	11 (21%)

MVO: obstrucción microvascular. IMH: hemorragia intramiocárdica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los hallazgos del procedimiento junto con la fisiología coronaria en el momento basal y en el seguimiento de un mes se presenta en tabla 8.

La causa más frecuente de IAMCEST fue la oclusión de la arteria coronaria derecha (52%), y el vaso no culpable más frecuente fue el Circunfleja (43%).

Descripción fisiológica del vaso en la fase aguda post-ICPp:

El índice de resistencia microvascular (IMR) fue significativamente más alto en los vasos culpables (39 [30-48]) comparado con los no culpables (22 [17-26]).

El Angio-IMR también mostró valores más altos en los vasos culpables (36 [31-41]) en comparación con los no culpables (23 [20-26]).

La reserva de flujo coronario (CFR) fue menor en los vasos culpables (2.32 [2.0-2.7]) comparado con los no culpables (2.9 [2.5-3.3]).

La ratio de reserva resistiva (RRR) en los vasos culpables fue de 2.69 (2.25-3.13).

Fisiología del vaso en el seguimiento de 30 días:

Tanto el IMR como el Angio-IMR disminuyeron en los vasos culpables y no culpables, indicando una mejora en la función microvascular (IMR culpable: 24 [19-29], no culpable: 20 [16-24]; Angio-IMR culpable: 25 [21-30], no culpable: 20 [18-23]).

La CFR aumentó significativamente en ambos tipos de vasos (culpable: 4.0 [3.5-4.4], no culpable: 4.1 [3.5-4.7]). La RRR también mostró un aumento en los vasos culpables (5.14 [4.5-5.8]).

Tabla 8. Características angiográficas y fisiología de los vasos culpables y no culpables.

Características	**Vaso Culpable (N=58)**	**Vaso No Culpable (N=48)**
Características angiográficas		
Descendente anterior izquierda	15 (26%)	18 (36.7%)
Circunfleja	13 (22%)	21 (43%)
Coronaria derecha	30 (52%)	10 (20.4%)
Fisiología del vaso / fase aguda, después de ICP primaria		
FFR	0.94 (± 0.07)	0.87 (± 0.08)
QFR	0.94 (± 0.07)	0.84 (± 0.09)
IMR	39 (30-48)	22 (17-26)
Angio-IMR	36 (31-41)	23 (20-26)
CFR	2.32 (2.0-2.7)	2.9 (2.5-3.3)
RRR	2.69 (2.25-3.13)	
Fisiología del vaso /seguimiento 30 días		
FFR	0.92 (± 0.06)	0.85 (±0.06)
QFR	0.92 (± 0.09)	0.83 (±0.09)
IMR	24 (19-29)	20 (16-24)
Angio-IMR	25 (21-30)	20 (18-23)
CFR	4.0 (3.5-4.4)	4.1 (3.5-4.7)
RRR	5.14 (4.5-5.8)	

Los datos se muestran como n (%) para variables categóricas y media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) para variables continuas según su distribución.

Obstrucción Microvascular basada en RMC: características de los pacientes y hemodinámica coronaria

La RMC realizada entre 2 y 7 días después del IAMCEST reveló la presencia de obstrucción microvascular (MVO) en 17 (29%) pacientes. Los pacientes con y sin MVO eran similares en términos de edad, historial de tabaquismo, historial de diabetes mellitus, presencia de hipertensión y distribución angiográfica de los vasos culpables (Tabla 9). La presencia de MVO estuvo asociada con niveles significativamente más altos de pico de creatina cinasa banda miocárdica (CKMB) (261.2 ± 152.4 vs. 92.5 ± 116.1; $p < 0.001$), pico de creatina cinasa (2645 ± 1622 vs. 901 ± 982; $p < 0.001$) y pico de troponina (6.21 ± 4.1 vs. 1.77 ± 2.96; $p < 0.001$), en comparación con la ausencia de MVO. Los pacientes

con MVO tenían valores basales más bajos de reserva de flujo coronario (CFR) (1.74 ± 0.54 vs. 2.58 ± 1.38; p < 0.04), reserva resistiva más baja al inicio (RRR) (1.93 ± 0.68 vs. 3.01 ± 1.87; p < 0.02), IMR más alto (57 ± 47.4 vs. 31.6 ± 22.6, p < 0.02) y Angio-IMR más alto (48 ± 19.1 vs. 31 ± 13.8, p < 0.001) en comparación con aquellos sin MVO. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con MVO vs. sin MVO en términos de FFR, QFR, CFR, IMR / Angio-IMR y RRR en el seguimiento de un mes, ya sea en el territorio culpable o no culpable. Sin embargo, las mediciones de RMC, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la masa del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVED), y el tamaño del infarto (en gramos o % del LV) mostraron valores significativamente peores en pacientes con MVO (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales de la población según la presencia de Obstrucción Microvascular (MVO).

Variable n = 58	**Sin MVO n = 41 (71%)**	**Con MVO n = 17 (29%)**	**P valor**
Edad media SD, años	61 (±10)	60 (±10)	0.57
Masculino, n (%)	34 (83%)	14 (82%)	1.00
Índice de masa corporal, media (DE), kg/m²	27.4 (±3.97)	25.9 (±2.07)	0.16
Antecedentes personales, n (%)			
Hipertensión	14 (34.1%)	1 (5,9%)	0.04
Fumador	16 (62%)	10 (38%)	0.46
Diabetes	3 (7.3%)	1 (5.8%)	1.0
Historia familiar de EAC	13 (59%)	9 (41%)	0.14
Valores pico de laboratorio			
Nivel de creatina cinasa, u/L	901 (± 982)	2645 (± 1622)	0.001
Nivel de CKMB, ug/L	92.5 (± 116.1)	261 (± 152.4)	0.001
Nivel de troponina, ug/L	1.77（±2.96）	6.21 （±4.1）	0.001
Características angiográficas de vaso culpable, n (%)			0.74
Descendente anterior izquierda	11 (27%)	4 (24%)	
Circunfleja	8 (20%)	5 (29%)	
Coronaria derecha	22 (54%)	8 (47%)	

Datos de fisiología coronaria en vaso culpable momento basal			
FFR	0.94 (±0.06)	0.94 (±0.07)	0.53
QFR	0.93 (±0.07)	0.97 (±0.03)	0.11
CFR	2.58 (±1.38)	1.74 (±0.54)	0.04
IMR	31.6 (± 22.6)	57 (± 47.4)	0.02
Angio-IMR	31 (± 13.8)	48 (± 19.1)	0.001
RRR	3.01 (± 1.87)	1.93 (± 0.68)	0.02
Datos de fisiología coronaria en vaso culpable momento seguimiento (30 días)			
FFR			
QFR	0.92 (±0.07)	0.94 (±0.06)	0.26
CFR	4.13 (±1.79)	3.57 (±1.27)	0.38
IMR	22.7 (± 15)	26 (± 14)	0.40
Angio-IMR	24.5 (±9.9)	28 (± 4.2)	0.44
RRR	5.33 (±2.14)	4.66 (±1.54)	0.39
Datos de fisiología coronaria en vaso no culpable momento basal			
FFR			
QFR	0.84 (±0.09)	0.85 (±0.10)	0.79
CFR	3.09 (±1.62)	2.48 (±0.89)	0.16
IMR	18 (±8.9)	28 (±24)	0.26
Angio-IMR	22 (±10.9)	25 (±9.4)	0.80
Características de RMC en basal			
FEVI, %	0.92 (±0.07)	0.94 (±0.06)	0.26
Masa del Ventrículo izquierdo telediastólico, g/m²	4.13 (±1.79)	3.57 (±1.27)	0.38
Volumen telediastólico (ml)	22.7 (± 15)	26 (± 14)	0.40
Volumen telesistólico (ml)	24.5 (±9.9)	28 (± 4.2)	0.44
Tamaño de infarto, g	5.33 (±2.14)	4.66 (±1.54)	0.39

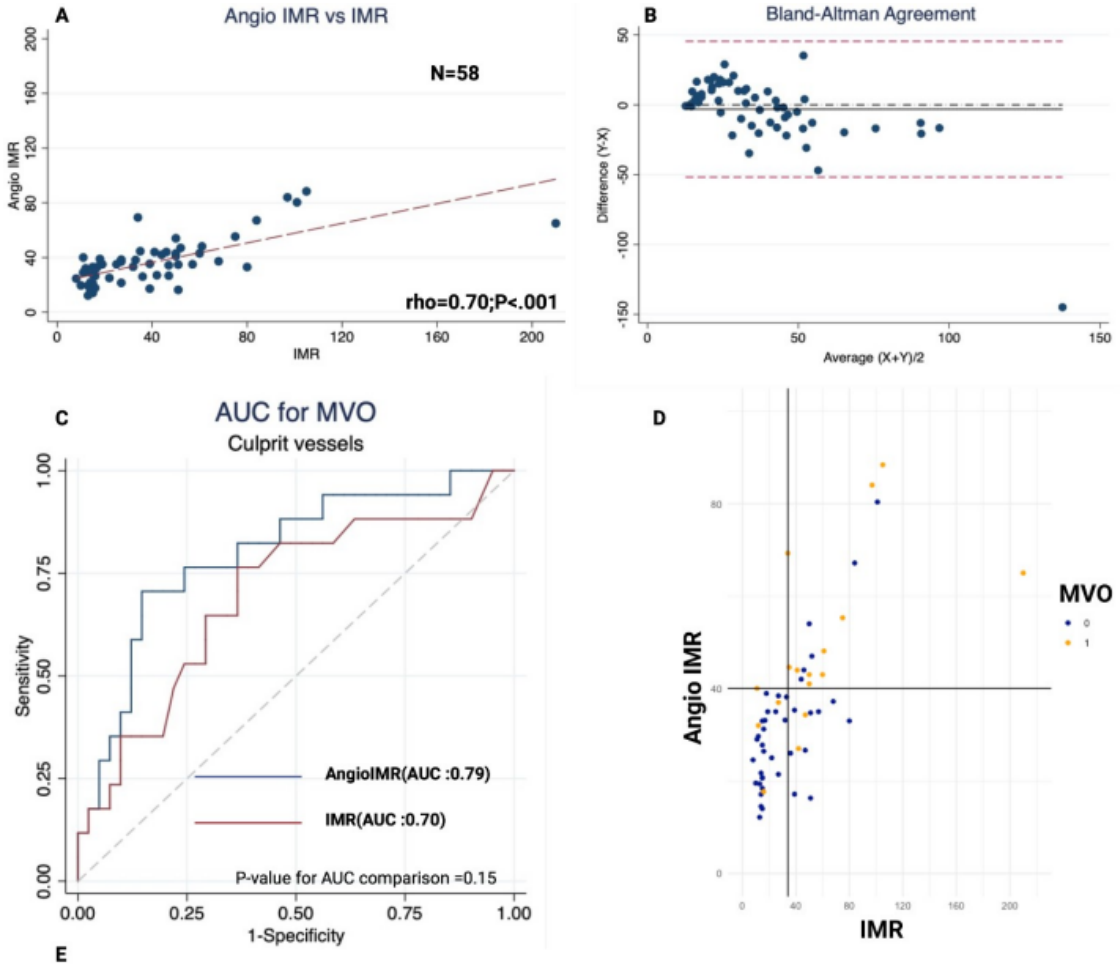
Los datos se muestran como n (%) para variables categóricas y media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) para variables continuas según su distribución.

Correlación del Angio-IMR con IMR y MVO en los Vasos Culpables

Los valores de Angio-IMR y el IMR mostraron una correlación significativa (rho=0.70, p<0.001). Además, el análisis de Bland-Altman también mostró un acuerdo preservado entre el Angio-IMR y el IMR a lo largo del rango de valores de resistencia microvascular (coeficiente de acuerdo absoluto de Lin 0.58) (Figura 25). En el análisis ROC, el Angio-IMR mostró un AUC de 0.79 (IC 95%: 0.67 - 0.93), con el mejor punto de corte para la predicción de MVO siendo 40 U. Este punto de corte tuvo una sensibilidad, especificidad,

valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica del 71%, 85%, 68%, 87% y 81%, respectivamente (Figura 25). Por otro lado, el IMR mostró un AUC de 0.70 (IC 95%: 0.54-0.85). El mejor punto de corte para el IMR basado en la curva ROC se estableció en 34 U, mostrando una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica del 76%, 63%, 46%, 87% y 67%, respectivamente. A pesar de un AUC numéricamente superior para Angio-IMR en comparación con IMR, no se alcanzó significancia formal (p=0.15).

Figura 25: Correlación y reproducibilidad de Angio-IMR e IMR en vasos culpables.



Variable	N	Cutoff	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy
Angio-IMR	58	40	71	85	68	87	81
IMR	58	34	76	63	46	87	67

Análisis de Gráfico de Dispersión (A) y Bland-Altman (B): Análisis que demuestra una correlación y concordancia significativas entre Angio-IMR e IMR en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). C: Análisis de la Curva ROC: Análisis de la curva ROC del Angio-IMR y el IMR después de la intervención coronaria percutánea primaria (P) para predecir la obstrucción microvascular (MVO). D: Discordancia entre Angio-IMR e IMR: en la presencia y ausencia de MVO. Se muestra el punto de corte para cada índice. (E) Resumen de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y precisión de cada índice: Este resumen incluye los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y la precisión de cada índice.

Los pacientes con un Angio-IMR >40 U en el vaso culpable en la ICP primaria presentaron niveles más altos de CK y CKMB en su pico, un aumento de casi el doble en el tamaño del infarto (20±13 vs 12±13, p<0.01) y un mayor tamaño porcentual del infarto (14.5±8.8% vs 9.1±9.5% de la masa del VI, p<0.008) en comparación con aquellos con valores de Angio-IMR ≤ 40 U (Tabla 10). Simultáneamente, también observamos resultados similares dentro del IMR > 34 U en comparación con aquellos con IMR ≤ 34U (Tabla 10).

Tabla 10: Características basales de la población agrupadas por Angio-IMR e IMR.

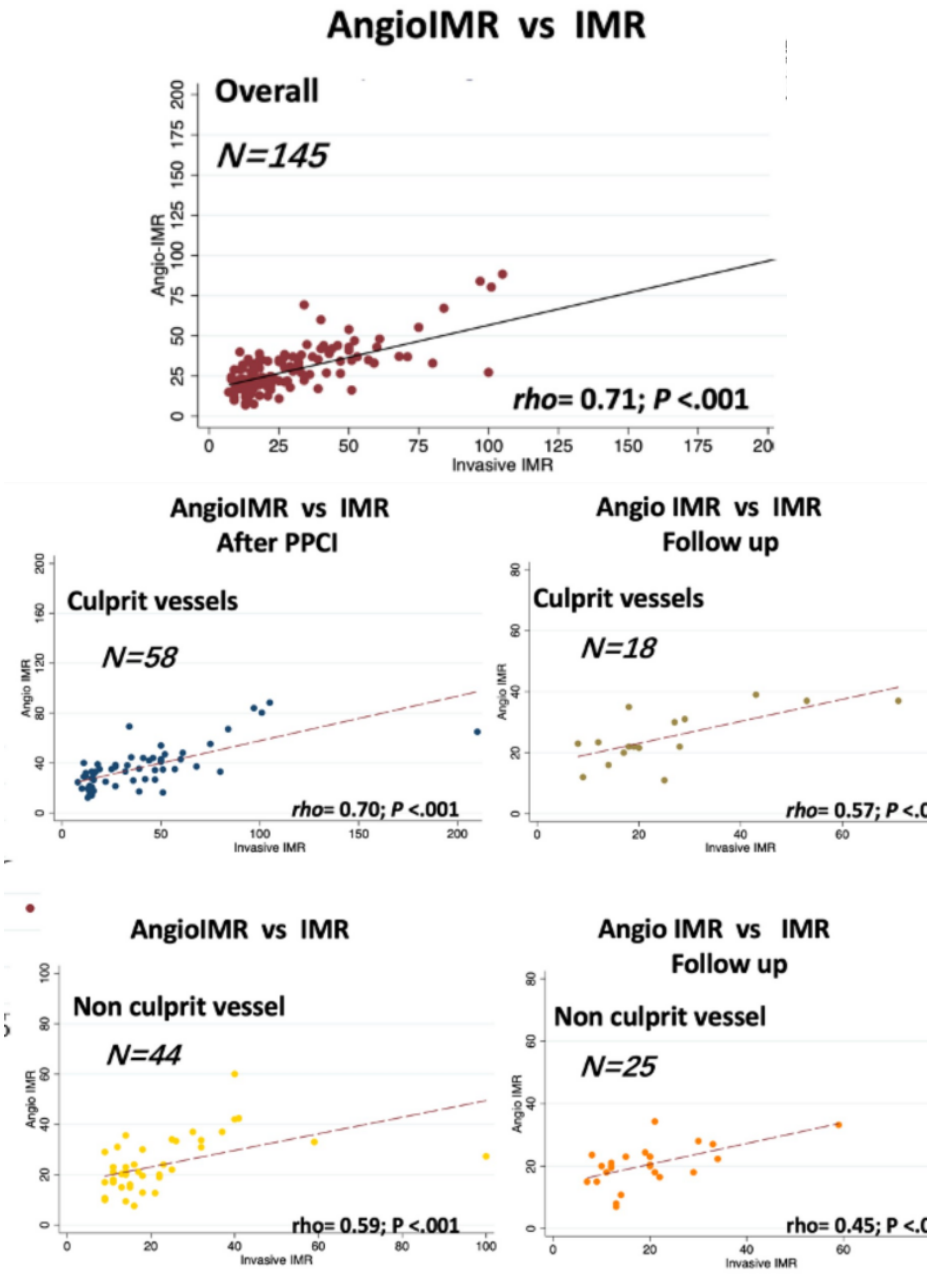
Variable	**Angio-IMR <=40**	**Angio-IMR >40**	**P value**	**IMR <=34**	**IMR >34**	**P value**
N=58	41	17		31	27	
Edad, media (DE), años	61 (± 10)	61 (± 11)	0.63	59 (± 10)	62 (± 9)	0.63
Masculino, n (%)	33 (80%)	15 (88%)	0.71	25 (81%)	23 (85%)	0.65
Índice de masa corporal, media (DE), kg/m²	27 (± 3.87)	26.6(± 2.82)	0.59	27 (± 4.01)	26 (± 2.99)	0.31
Antecedentes personales						
Hipertensión	10 (24%)	5 (29%)	0.74	7 (23%)	8(30%)	0.54
Fumador	19 (46%)	7 (41%)	0.92	14 (45%)	12(44%)	0.43
Diabetes (DM)	2 (4.9%)	2 (11.8%)	0.57	2 (6.45%)	2(7.41%)	0.88
Hipercolesterolemia	6 (14.6%)	3(17.6%)	1.00	5 (16.1%)	4 (14.8%)	0.89
Historia familiar de EAC	14(34%)	8 (47%)	0.38	12 (38.7%)	10 (37%)	0.89
Medicación antes de P, n (%)						
aspirina	3 (13%)	1 (10%)	1.0	1 (5.5%)	3 (20%)	0.20
Medicación para lípidos	6 (26%)	2 (20%)	1.0	5 (27%)	3 (20%)	0.60
Inhibidor de la ECA	2 (8.7%)	2 (20%)	0.56	1 (5.5%)	3 (20%)	0.21
β-bloqueante	2 (8.7%)	2 (20%)	0.45	1 (5.5%)	2 (13.3%)	0.37

Valores pico de laboratorio						
Nivel de creatina cinasa, u/L	1196 (727-1663)	1935 (1375-2494)	**0.004**	1212 (610-1814)	1626(1157-2095)	**0.03**
Nivel de CKMB, ug/L	119 (73-165)	197 (129-265)	**0.006**	116 (60-173)	169 (113-224)	**0.03**
Nivel de troponina, ug/L	2.7 (1.4-3.9)	4.07 (2.1-6.0)	0.06	2.69 (1.13-4.26)	3.47 (1.97-4.98)	0.12
Características angiográficas del vaso culpable, n (%)			0.692			0.56
Descendente anterior izquierda	12 (29%)	3 (17.7%)		9 (29%)	6 (22.2%)	
Circunfleja	9 (22%)	4 (23.5%)		8 (25.8%)	5 (18.5%)	
Coronaria derecha	20 (49%)	10 (59%)		14 (45.1%)	5 (18.5%)	
Datos de fisiología coronaria						
FFR basal	0.93 (±0.07)	0.97 (±0.04)	0.06	0.93 (±0.07)	0.95 (±0.06)	0.28
FFR en seguimiento	0.91 (±0.07)	0.95 (±0.06)	0.06	0.91 (±0.07)	0.93 (±0.06)	0.64
QFR basal	0.93 (±0.08)	0.96 (±0.05)	0.50	0.94 (±0.06)	0.94 (±0.08)	0.51
QFR en seguimiento	0.91 (±0.09)	0.96 (±0.04)	0.66	0.91 (±0.07)	0.91 (±0.1)	0.75
CFR basal	2.5 (±1.38)	2 (± 0.07)	0.46	2.6 (±1.48)	1.94 (±0.77)	0.02
CFR en seguimiento	4.0 (±1.7)	3.9 (± 1.5)	0.89	4.27 (±1.77)	3.62 (±1.5)	0.14
RRR basal	2.86 (2.3-3.5)	2.3 (1.9-2.7)	0.20	3.22 (2.04)	2.09 (0.84)	0.01
RRR en seguimiento	5.26 (4.5-6.1)	4.9 (3.8-5.9)	0.61	5.92 (1.95)	4.48 (1.80)	0.01
Características de RMC en basal						
FEVI, %	55 (53-57)	52 (48-55)	0.08	54 (51-57)	53 (50-55)	0.16
Masa del Ventrículo izquierdo telediastólico, g/m²	121 (± 31)	134 (± 32)	0.13	121 (± 35)	129 (± 28)	0.22
Volumen telediastólico (ml)	175 (162-189)	179 (161-198)	0.72	174 (157-190)	179 (165-193)	0.60
Volumen telesistólico (ml)	81 (71-90)	88 (75-101)	0.27	81 (68-92)	85 (75-94)	0.16
Tamaño del infarto, g	12 (± 13)	20 (± 13)	**0.01**	12 (± 13)	17 (± 13)	**0.04**
Tamaño del infarto, % del VI	9.1 (± 9.5)	14.5 (± 8.8)	**0.008**	9.1 (± 9.6)	13 (± 9.26)	**0.03**
IMH (presente)	5 (13%)	6 (46%)	**0.001**	3 (10%)	8 (36%)	**0.01**
MVO (presente)	6 (14.8%)	11 (64.7%)	**0.000**	5 (16%)	12 (44%)	**0.01**

Los datos se muestran como n (%) para variables categóricas y media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) para variables continuas según su distribución.

El IMR y el Angio-IMR estuvieron significativamente correlacionados en la muestra total de 145 vasos (58 en vasos culpables al inicio, 18 en vasos culpables a los 30 días, y 44 en vasos no culpables al inicio, y 25 en vasos no culpables a los 30 días) (rho = 0.71, p < 0.001) (Figura 26).

Figura 26: Correlación entre Angio-IMR y IMR.

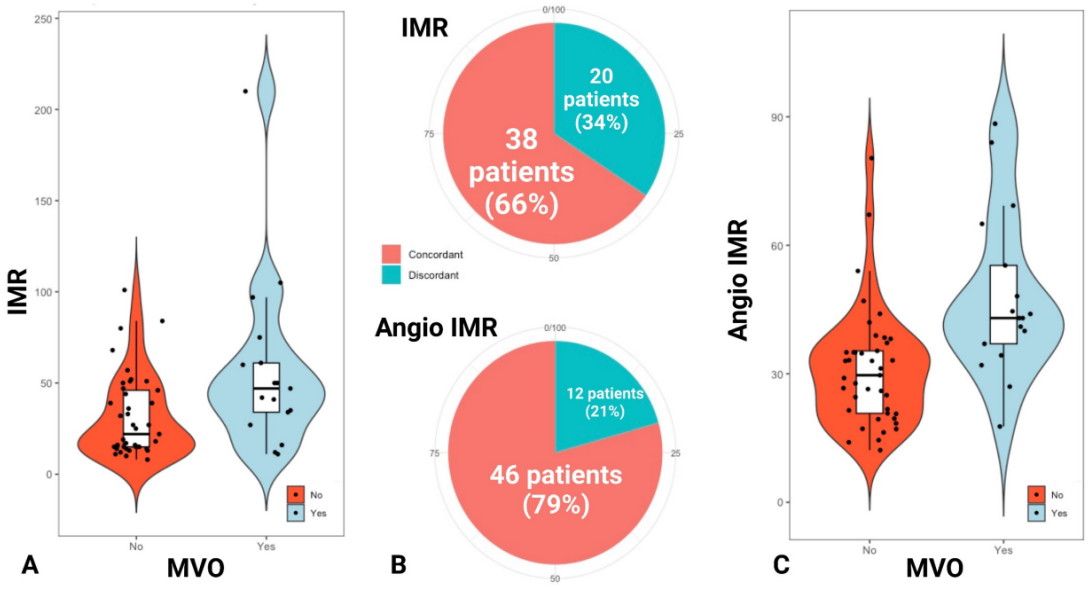


Correlaciones entre Angio-IMR e IMR, de lesiones culpables y no culpables. Gráficos de dispersión que resumen las correlaciones entre Angio-IMR e IMR en pacientes con IAMCEST de lesiones culpables y no culpables en la línea de base después de la PPCI y el seguimiento de 1 mes.

Discordancia entre Angio-IMR, IMR y MVO

Dentro de todo el colectivo de pacientes en el entorno agudo después de la ICP primaria, 46 (79%) mostraron valores concordantes de Angio-IMR e IMR en la línea de base. 12 (21%) presentaron valores discordantes (1 con IMR < 34 y Angio-IMR > 40, y 11 con IMR > 34 y Angio-IMR < 40) (Figura 27). Veintiséis pacientes (45%) tenían IMR ≤ 34 y sin MVO y 12 (21%) tenían IMR > 34 y MVO presente. Se observó discordancia entre IMR y MVO en 20 (34%) de 58 pacientes, 5 de 20 tenían IMR ≤ 34 y evidencia de MVO, y 15 de 20 IMR > 34 sin MVO presente. Treinta y cinco pacientes (60%) tenían Angio-IMR ≤ 40 y sin MVO y 11 (19%) tenían IMR > 40 y MVO presente. Se observó discordancia entre Angio-IMR y MVO en 12 (21%) de 58 pacientes, 6 de 12 tenían Angio-IMR ≤ 40 y evidencia de MVO, y Angio-IMR >40 sin MVO presente respectivamente (Figura 27).

Figura 27: Discordancia entre Angio-IMR, IMR y MVO.



A: Gráficos de violín que reportan los valores medianos de IMR en pacientes con y sin MVO en RMC.
B: Frecuencia de concordancia-discordancia IMR-MVO y concordancia-discordancia Angio-IMR-MVO.
C: Gráficos de violín que reportan los valores medianos de Angio-IMR en pacientes con y sin MVO en RMC.

Índices hemodinámicos en el procedimiento basal y en el seguimiento

La Tabla 11 muestra la evolución de los parámetros hemodinámicos en los vasos culpables y no culpables en el procedimiento índice y en el seguimiento a 1 mes. El FFR se midió en la ICP y a los 30 días, el FFR disminuyó significativamente de 0.94 ± 0.06 a 0.92 ± 0.06 (p = 0.04) pero el QFR no cambió significativamente entre la ICP y el seguimiento a 1 mes (p = 0.10).

La media (DE) de CFR aumentó desde el procedimiento índice (2.32± 1.26) al seguimiento de 1 mes (3.96 ± 1.66) (p<0.001); contrario a esto, el IMR disminuyó significativamente entre el procedimiento índice y el seguimiento a 1 mes (41.9 ± 37 y 23.8 ± 14.8 respectivamente, p=0.02). Al igual que el IMR, el Angio-IMR también disminuyó entre el procedimiento índice y el seguimiento a 1 mes; (31.8 ± 17.0 vs 25.1± 9.2 respectivamente), pero esto no alcanzó significancia estadística (p=0.07) (Figure 28).

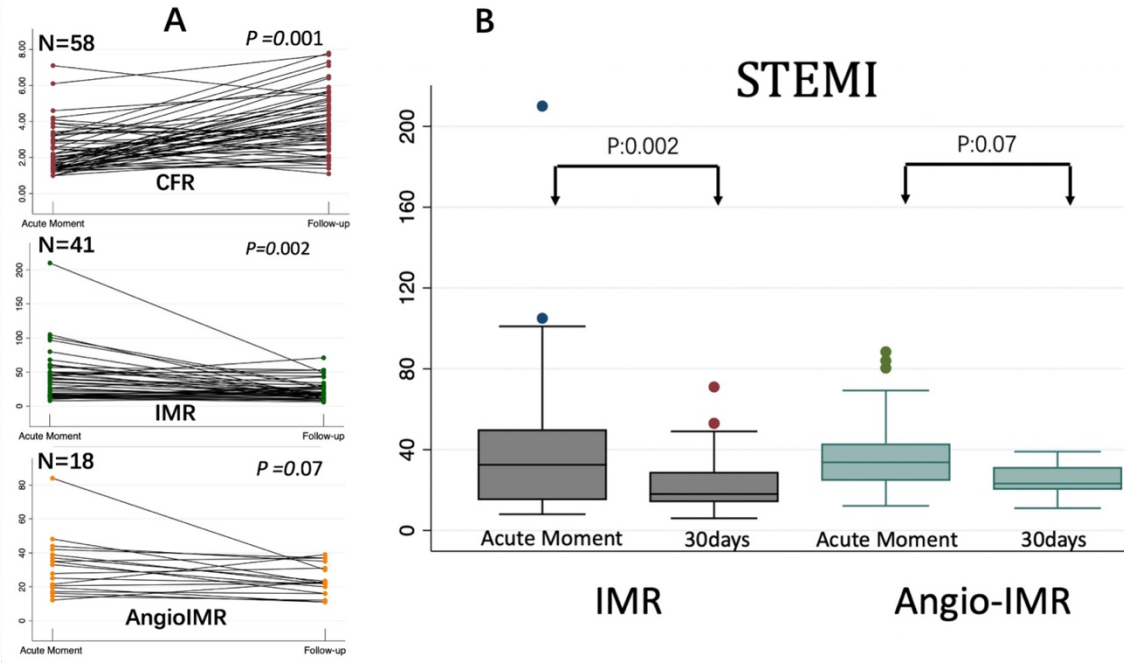
En el vaso no culpable donde se observa disminución significativa de los valores de FFR desde la ICP primaria hasta el seguimiento de 30 días (0.88±0.08 frente a 0.85±0.10, p=0.004), no observada en el QFR (0.84±0.09 frente a 0.83±, p=0.284). se observó aumento significativo en los valores de CFR desde basal (2.91± 1.46) al seguimiento de 1 mes (4.12 ± 2.06) (p<0.001).

Tabla 11: Evaluación fisiológica coronaria en vasos culpables y no culpables entre el evento índice y los 30 días.

	Basal (Después ICP Primaria)	30-dias	P valor
Vasos culpables N=58			
FFR	0.94 (± 0.06)	0.92 (± 0.07)	0.04
CFR	2.32 (± 1.26)	3.96 (± 1.66)	<0.001
QFR	0.91 (± 0.10)	0.92 (± 0.09)	0.10
IMR	41.9 (± 37.0)	23.8 (± 14.8)	0.002
Angio-IMR	31.8 (± 17.0)	25.1 (± 9.2)	0.07
RRR	2.70(2.25-3.14)	5.13(4.50-5.77)	0.01
Vasos no culpables N=44			
FFR	0.88 (± 0.08)	0.85 (± 0.10)	0.004
CFR	2.91 (± 1.46)	4.12 (± 2.06)	<0.001
QFR	0.84 (± 0.09)	0.83 (± 0.11)	0.284
IMR	21.6 (± 16.0)	20.7 (± 15.1)	0.779
Angio-IMR	22.0 (± 8.1)	20.4 (± 6.5)	0.135

Los datos se muestran como n (%) para variables categóricas y media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) para variables continuas según su distribución.

Figura 28: Cambios en la microcirculación coronaria después de un IAMCEST en fase aguda y subaguda.

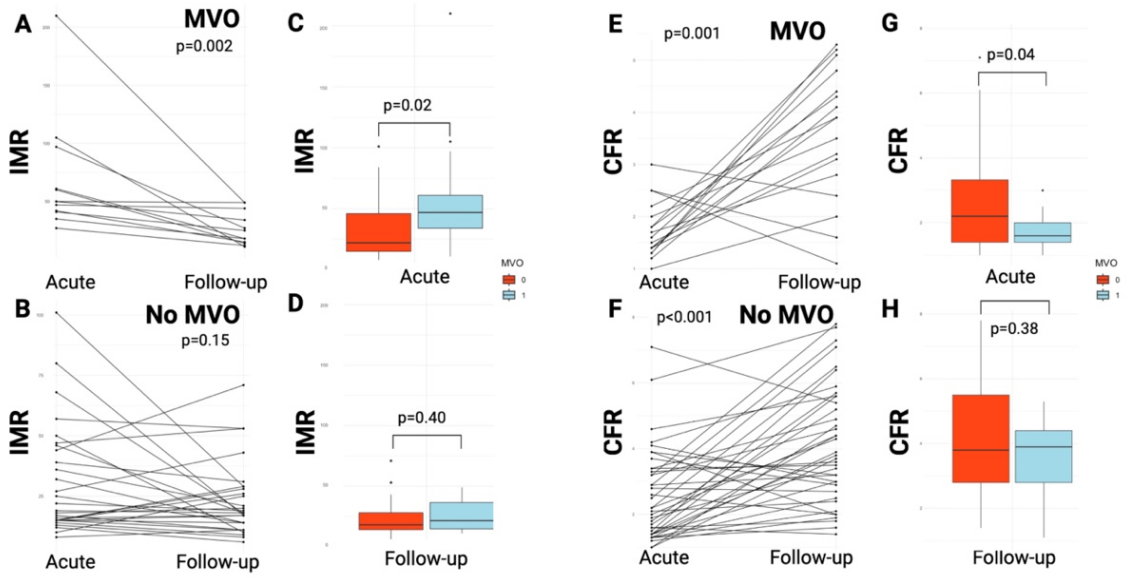


A: Reserva de Flujo Coronario (CFR), Índice de Resistencia Microcirculatoria (IMR), Angio-IMR inmediatamente después de la P (momento agudo) y seguimiento de 1 mes.
B: Diagrama de caja mostrando IMR y Angio-IMR desde el inicio hasta el seguimiento de 1 mes en pacientes con IAMCEST.

El cambio de índices hemodinámicos desde la ICP primaria hasta 1 mes, según la presencia o ausencia de MVO, se muestra en la tabla 10 y la figura 29. El IMR disminuyó significativamente en pacientes con MVO en la ICP primaria y a 1 mes (57± 47.4 en la ICP, 26 ± 14 a los 30 días p=0.002). Pero esto no cambió significativamente en pacientes sin MVO (30.7±22.9 vs 22.7±15.1, p=0.15).

En pacientes con MVO, el CFR medio fue 1.74 ± 0.54 en la ICP, y aumentó significativamente a 3.57 ± 1.27 a 1 mes (p=0.001). En pacientes sin MVO, el CFR medio fue 2.58 ± 1.38 en la ICP y 4.13 ± 1.79 a 1 mes (p=0.001). (Figura 29)

Figura 29: El cambio de los índices hemodinámicos desde la ICP primaria hasta 1 mes, según la presencia o ausencia de MVO.



Cambio del IMR desde el basal (Agudo) hasta el seguimiento de 1 mes en pacientes con MVO (A) y sin MVO (B).
Panel C: Diagramas de caja que muestran los valores de IMR en el basal (Agudo) en pacientes con IAMCEST con y sin MVO.
Panel D: Diagramas de caja que muestran los valores de IMR en el seguimiento de 1 mes en pacientes con IAMCEST con y sin MVO.
E-F: Cambio del valor de CFR desde el basal (Agudo) hasta el seguimiento de 1 mes en pacientes con MVO y sin MVO.
Panel G: Diagrama de caja que muestra los valores de CFR en el basal (Agudo) en pacientes con IAMCEST con y sin MVO.
Panel H: Diagramas de caja que muestran los valores de CFR en el seguimiento de 1 mes en pacientes con IAMCEST con y sin MVO.

Correlación del Angio-IMR con el IMR de los vasos no culpables

La evaluación de Angio-IMR e IMR se llevó a cabo en 44 pacientes con lesiones no culpables (NCL) en todo el estudio. Notablemente, en el subgrupo de vasos no culpables, Angio-IMR e IMR correlacionaron significativamente (rho=0.59, p<0.001). El análisis de Bland-Altman mostró una diferencia media (DE) de 1.93 (14.24) (Figura 30). En general, en pacientes con IAMCEST, el IMR fue significativamente mayor en los vasos culpables en comparación con los NCL (39 [30-48] vs 22 [17–26], p<0.001). Al igual que el IMR, el Angio-IMR también fue significativamente más alto en el vaso culpable (36 [31–41] vs 23 [20–26], p=0.001) (Figura 30).

Figura 30: Correlación entre IMR y Angio-IMR en lesiones no culpables.

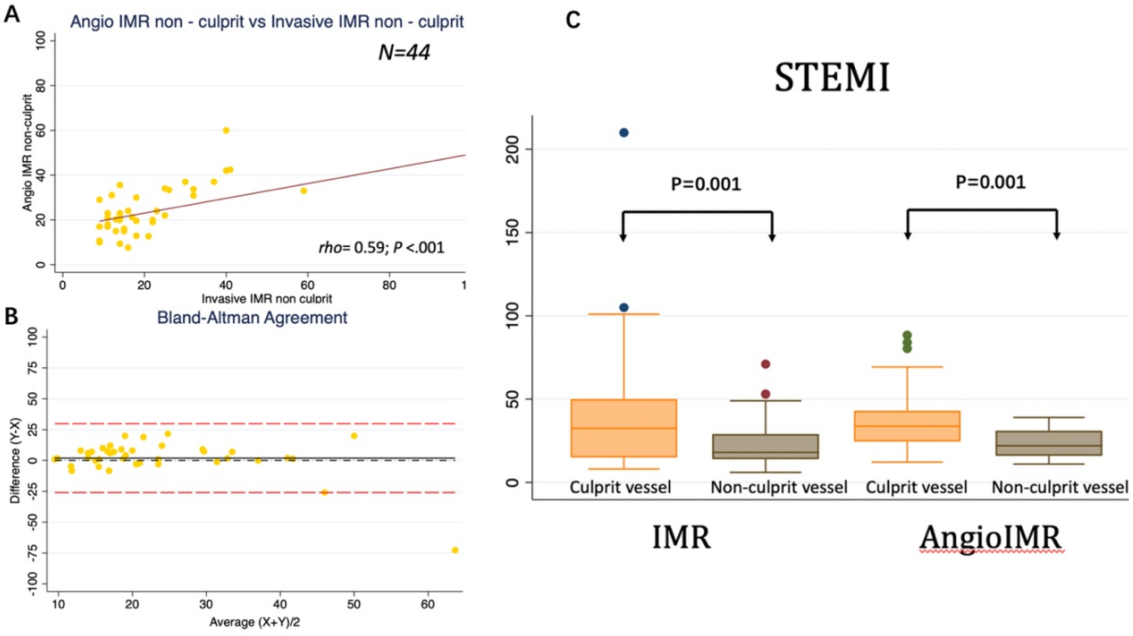
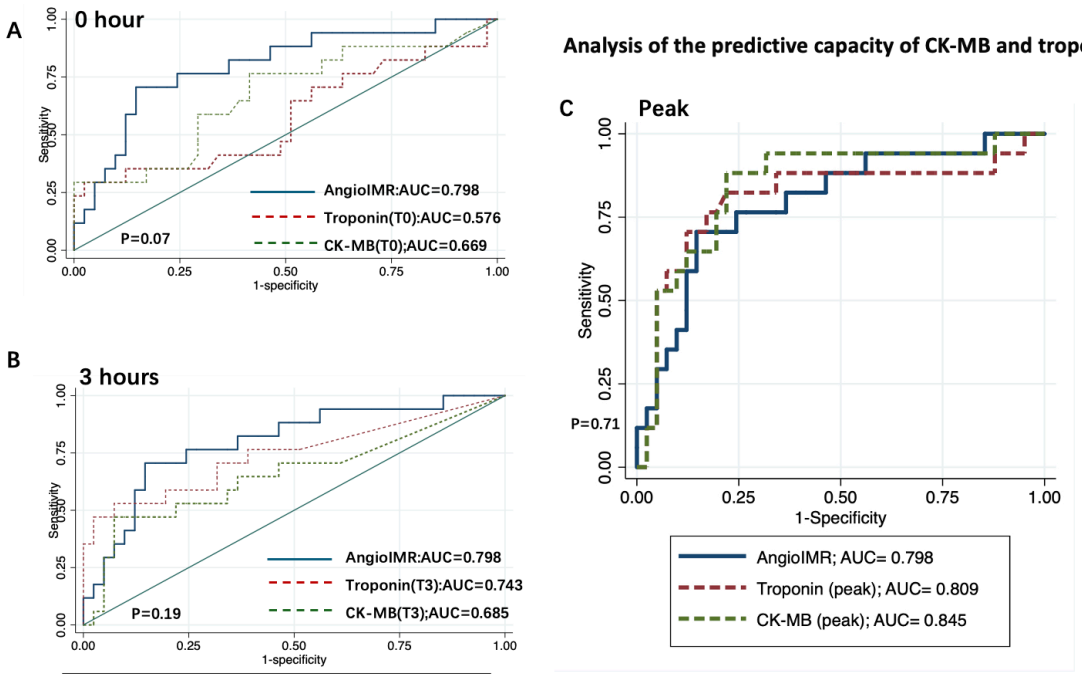


Gráfico de dispersión (A) y análisis de Bland-Altman (B) mostrando una correlación y concordancia significativas entre Angio-IMR e IMR en pacientes con vasos no culpables en IAMCEST. Panel C: Diagramas de caja que muestran IMR y Angio-IMR en vasos culpables y no culpables en pacientes con IAMCEST.

Valor predictivo de los biomarcadores cardíacos para el desarrollo de MVO

Se realizó un análisis del valor predictivo de los biomarcadores cardíacos medidos en el momento de las revascularizaciones (0 horas), 3 horas después de la misma, y los valores pico obtenidos durante la hospitalización para el desarrollo de MVO, y se comparó con el de Angio-IMR (Figura Suplementaria 4). Las curvas ROC demostraron una superioridad del Angio-IMR sobre los valores de troponina I a las 0 y 3 horas después de la revascularización en la predicción de MVO, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Figura 31: Análisis de la capacidad predictiva de CK-MB y troponina.



A: Capacidad predictiva de CK-MB y troponina en la hora 0 (en el momento de la ICP primaria)
B: Capacidad predictiva de CK-MB y troponina a las 3 horas (3 horas después de la ICP primaria)
C: Capacidad predictiva de CK-MB y troponina en el pico (valores máximos obtenidos durante la hospitalización)

7. DISCUSIÓN

Nuestro estudio proporciona por primera vez una valoración de los valores de resistencia microvascular derivada de la angiografía coronaria en pacientes con IAMCEST, comparándolos con la resistencia microvascular estimada de forma invasiva y a la luz del desarrollo de MVO en la resonancia magnética cardíaca. De forma original, las mediciones de resistencia microvascular obtenidas con ambas técnicas se realizaron inmediatamente tras la revascularización primaria de la arteria culpable y en la fase subaguda del síndrome (30 días post IAMCEST). Nuestro trabajo fue publicado en International Journal of Cardiology (PMID: 38866108).

Los hallazgos principales de la investigación son los siguientes:

- En pacientes con IAMCEST el índice de resistencia microvascular basado en angiografía (Angio-IMR) presenta un valor predictivo para el desarrollo de MVO similar al índice de resistencia microvascular obtenido de forma invasiva (IMR) (hipótesis principal del estudio).
- La correlación entre Angio-IMR e IMR es similar en los vasos culpables y las lesiones no culpables (NCL) del infarto de miocardio, tanto en las fases aguda como subaguda del IAMCEST (hipótesis secundarias #1 y #2 del estudio).
- En pacientes que desarrollan MVO tras el IAMCEST se produce un descenso significativo de la resistencia microvascular (IMR). Este fenómeno no se observa en aquellos pacientes que no desarrollaron MVO como parte del IAMCEST. (hipótesis secundaria #3 del estudio).
- Un valor de Angio-IMR superior a 40 U está asociado con un tamaño de infarto significativo y hemorragia intramiocárdica (IMH) en comparación con aquellos con valores de Angio-IMR bajos.

- Los valores de QFR permanecen más estables que los valores de FFR desde el momento de la ICP hasta un seguimiento de 30 días, indicando que QFR es menos influenciado por los cambios dinámicos en la fisiología coronaria que ocurren post-IAMCEST, proporcionando es una evaluación más confiable de la lesión no culpable durante la fase aguda.

Estudios previos han identificado la disfunción microvascular asociada al IAMCEST como un predictor de aumento de la mortalidad, daño miocárdico, remodelación adversa del VI, insuficiencia cardíaca y mayor riesgo de eventos cardíacos adversos mayores[170,171,172,180]. La estratificación temprana del riesgo en pacientes con IAMCEST según la presencia o ausencia de lesión microvascular puede ser importante para implementar medidas de tratamiento agudo o crónico. Uno de los inconvenientes de implementar tal enfoque es que, actualmente, la presencia de lesión microvascular se establece mediante RMC, lo que impide la toma de decisiones en el momento de realizar la reperfusión mecánica. El retraso entre la ICP primaria y el RMC puede limitar la utilidad del RMC en la detección de MVO para guiar terapias adyuvantes tempranas después de la revascularización. Para sortear este problema, se ha propuesto el diagnóstico intracoronario del daño microvascular relacionado con IAMCEST mediante estimaciones de resistencia microvasculatoria. Entre ellos se encuentran el IMR basado en el método de termodilución[173,174], y el HMR derivado del Doppler[113,117].

El valor pronóstico de los valores IMR (>40 U) en el vaso culpable del IAM obtenidos en el contexto de la angioplastia primaria están bien establecidos. Un IMR >40 U tras un IAMCEST se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad e IC[109,175]. Los valores de IMR (punto corte >70) medidos directamente después de la ICP primaria en el IAMCEST han sido identificados como un predictor independiente de muerte cardíaca[181]. Un análisis

combinado de seis estudios con un total de 288 pacientes identificó que un IMR > 41U se asoció con una probabilidad muy alta de MVO[174]. El valor de corte óptimo varía, sin embargo, en este contexto[108,176,182] (Tabla 6). Así, se ha propuesto un IMR > 27 a efectos de una mayor precisión diagnóstica para MVO y hemorragia miocárdica[183]. Fearon y colaboradores[108] encontraron pacientes con IMR < 32 con valores bajos de creatina quinasa y mejores puntuaciones de movimiento de la pared determinadas por ecocardiografía en el infarto. Por último, un estudio prospectivo reciente demostró que los pacientes con un IMR >31 unidades presentaron una mayor prevalencia de MVO, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mayor tamaño del infarto y mayor área en riesgo[184]. Por último, en el contexto de los distintos valores de corte de IMR para predecir MVO en estos pacientes, Ahn et al realizaron una evaluación combinada con CFR e IMR a efectos de mejorar la predicción de MVO en la RMC[185]. En dicho estudio, todos los pacientes con IMR >36 junto con una CFR ≤ 1.7, presentaron MVO al compararse con los resultados de la RMC después de 7 días de la ICP primaria. Estas consideraciones son importantes a la hora de interpretar el punto corte de IMR >34 identificado en nuestro estudio para predecir la MVO en el IAMCEST.

Por otro lado, nuestro trabajo proporciona información original sobre la evolución de la hemodinámica coronaria en pacientes con y sin MVO. De esta manera, a pesar de que en el momento de la ICP primaria los pacientes con MVO presentaban valores más altos de IMR, en su evaluación al mes el IMR había disminuido hasta el punto de no evidenciarse diferencias detectables entre los pacientes con y sin MVO. Esto podría apoyar el hecho de que el aumento del IMR observado en el momento de la ICP primaria, no es consecuencia exclusiva de la destrucción irreversible del lecho miocárdico, sino también del efecto de fenómenos transitorios como: la compresión extravascular por hemorragia intramiocárdica y edema, o los aumentos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo

asociados al daño del miocardio isquémico. Esto puede respaldar el potencial orientador del IMR en el momento de la ICP primaria, al identificar la existencia de miocardio en peligro que no está condenado a la necrosis y sigue siendo potencialmente salvable. También observamos una tendencia similar en la recuperación del CFR en el territorio infartado en pacientes con MVO.

En nuestro trabajo planteamos el Angio-IMR como una alternativa al IMR invasivo en el contexto del IAMCEST ya que, al disminuir el tiempo prolongado del procedimiento, la instrumentación intracoronaria con guías dotadas de sensores y la administración de vasodilatadores como la adenosina, podría facilitar la valoración de la microcirculación en el vaso responsable del SCA[166]. Un estudio previo comparó los valores de IMR invasivo con los obtenidos a partir de la angiografía funcional en pacientes con IAMCEST[168]. En dicho estudio, De Maria et al[168] encontraron una fuerte correlación entre el IMR invasivo y el índice IMRangio, tanto antes (rho = 0.73; P < 0.001) como después de la ICP primaria (rho = 0.88; P < 0.001). También documentaron el valor de IMRangio >40 U para predecir MVO en la RMC (AUC = 0.81 [IC 95%: 0.65-0.97]; P = 0.006). Por último, en dicho estudio el IMRangio se correlacionó significativamente con el IMR en los vasos no culpables (rho = 0.64; P = 0.009).

Los resultados del trabajo de De Maria et al, coinciden con los de nuestro estudio, realizado con un índice alternativo que no precisa el análisis de angiografías obtenidas durante la hiperemia. En el momento del ICP primaria el Angio-IMR y el IMR en la arteria responsable de infarto mostraron una correlación significativa (r = 0,70, P <0,001). Ambos índices reflejaron un buen valor predictivo de MVO [Angio-IMR: AUC 0,79; IMR: AUC 0,70; p=0,15]. El Angio-IMR >40 U y el IMR >34 U se identificaron como mejores puntos de corte para la predicción de MVO; el Angio-IMR también se

correlacionó significativamente con el IMR en los vasos no culpables (rho=0.59 p<0.001).

En estudios recientes los índices de resistencia microcirculatoria derivados de la angiografía han demostrado tener un valor pronóstico en los pacientes con SCA. Un estudio[186] que demostró pacientes con una Angio-IMR más elevada (>40) mostraron una menor regresión del tamaño del infarto y más hierro persistente (indicativo de hemorragia intramiocárdica) en el seguimiento de 3 meses tras IAMCEST. Un trabajo retrospectivo de Choi et[169] al reportó que valores los valores de Angio-IMR superiores a 40 U se relacionan con una mayor incidencia de muerte cardíaca o reingreso por insuficiencia cardíaca a durante un seguimiento de 10 años.

En nuestro estudio observamos una concordancia entre los valores dicotómicos de IMR y MVO en el 66% de los pacientes. Por otro lado, el corte de Angio-IMR de 40 mostró concordancia con MVO en el 79%. Este resultado es similar al estudio de De Maria[187], Maznyczka et al[121] usando mediciones invasivas de IMR y al estudio de Xiao et al[186] usando Angio-IMR. De hecho, estos estudios han mostrado una discordancia de IMR, Angio-IMR y MVO en casi un tercio de los pacientes. Las razones de la discordancia pueden atribuirse a dos factores principales. En primer lugar, la medición de IMR y MVO se realiza en diferentes momentos en el laboratorio de cateterización y la suite de RMC. Por ejemplo, en nuestro estudio, el RMC se realizó entre 2 y 7 días después del evento. En segundo lugar, podría haber algún grado de lesión microvascular funcional no detectable con la evaluación de RMC.

Por otra parte, en nuestro estudio tanto el Angio-IMR más alto como el IMR invasivo se relacionaron de forma significativa con el tamaño del infarto, también coherente con estudios previos mencionados[186,187]. El Angio-IMR y el IMR mostraron una correlación

significativa tanto en las fases aguda como subaguda, abarcando los vasos culpables y las lesiones no culpables del infarto de miocardio.

Desde un punto de vista fisiológico, observamos cambios en los índices hemodinámicos en el territorio del infarto de miocardio desde la fase aguda hasta la fase subaguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. En concordancia con investigaciones previas[188,189], encontramos que la hemodinámica coronaria en el vaso culpable experimenta cambios significativos desde la fase aguda hasta la subaguda del IAMCEST. Durante ese período de 1 mes, tanto el IMR invasivo como el Angio-IMR disminuyeron, y el CFR y el RRR aumentaron significativamente en el territorio miocárdico.

En el contexto de lesión no culpable en IAMCEST, los índices hiperémicos el FFR mostraron un cambio significativo de valor entre el evento índice y el seguimiento de 1 mes (0.88±0.08 frente a 0.85±0.10, p=0.004), mientras que los valores de QFR permanecieron estables. (0.84±0.09 frente a 0.83±0.11, p=0.284). También se observó aumento significativo en los valores de CFR a lo largo del tiempo ilustra la existencia de cambios hemodinámicos dependientes del tiempo en vasos no culpables en el IAMCEST.

En los pacientes con IAMCEST estudios previos han comunicado la existencia de cambios transitorios en la hemodinámica coronaria que afectan vasos remotos no relacionados con el infarto durante la fase aguda del síndrome sugiriendo que la evaluación fisiológica de las lesiones no culpables podría verse alteradas por cambios en la microcirculación coronaria[96]. En el contexto de un estado microvascular cambiante que pudiese afectar las mediciones de la FFR en el IAMCEST, las mediciones realizadas con QFR podrían tener ciertas ventajas. ello obedece a que las mediciones del QFR asumen un estado normal de la microcirculación similar al que se esperaría en la fase subaguda del IAMCEST[134]. Este hecho respalda el papel potencial del QFR en la evaluación de

lesiones no culpables durante la fase aguda del IAMCEST, ofreciendo un mejor valor predictivo que el propio FFR para predecir la importancia de la estenosis funcional un mes después.

Existen estudios que apoyan la relevancia pronóstica del QFR en las estenosis no culpables de los SCA. Un estudio retrospectivo en 617 pacientes[190] con IAMCEST mostró que los pacientes con QFR ≤ 0,80 tenían mayor de adversos graves, en comparación con aquellos con QFR > 0,80 a largo plazo de 5 años (HR: 7.33 [95% CI: 4.54–11.83], p < 0.001). Por otro lado, Erbay y colaboradores[191] estudiaron el impacto pronóstico del análisis de QFR en vasos culpables y no culpables post-intervención en 792 pacientes con SCA. Los resultados mostraron que un QFR anormal es un predictor independiente de MACE a 2 años tanto en arterias no culpables (odds ratio [OR] 3.78, IC del 95%: 2.21-6.45; p<0.001) como en arterias culpables post (OR 3.60, IC del 95%: 2.09-6.20; p<0.001).

Recientemente el ensayo FIRE[192] demostró los beneficios de la revascularización completa guiada fisiológicamente (FFR/IFR/QFR) de lesiones no culpables en comparación con ICP solo en lesiones culpables en pacientes mayores de 75 años. FIRE subanálisis[193] demostró que el QFR puede utilizarse de manera segura para distinguir las lesiones no culpables que requieren revascularización en pacientes con infarto de miocardio y enfermedad multivaso. Sin embargo, este es un grupo mixto de pacientes mayores con IAMSEST e IAMCEST; aproximadamente el 65% y 35% respectivamente, lo que dificulta extrapolar los resultados del estudio a la población con IAMCEST en la práctica clínica. Junto a esta evidencia, nuestros hallazgos respaldan el uso del método basado en QFR como una alternativa no invasiva confiable y efectiva en la evaluación de arterias no culpables en pacientes con IAMCEST.

Aunque los trabajos reseñados apuntan a un valor clínico de los índices de resistencia microcirculatoria derivados de la angiografía, es importante reseñar que, en su mayor parte, la evidencia disponible procede de análisis retrospectivos que, además, en algunos casos no han sido realizados de forma ciega. Por esta razón serán necesarios estudios multicéntricos prospectivos de gran tamaño con evaluación en tiempo real de la función microvascular derivada de la angiografía para establecer definitivamente la relevancia pronóstica de estos nuevos índices. Podemos anticipar que el interés en estos índices aumentará cuando existan terapias efectivas para el manejo agudo del daño microvascular extenso causado por un SCA.

Para confirmar estos resultados obtenidos con QFR, será necesaria la realización de estudios prospectivos aleatorizados y a mayor escala que comprueben el valor clínico y pronóstico de esta técnica en el IAMCEST. En la actualidad está en marcha el estudio FAVOR V AMI (NCT05669222), un ensayo prospectivo, multicéntrico, ciego, aleatorizado que compara los resultados clínicos a largo plazo guiada por dos estrategias (QFR vs angiografía) de intervención coronaria percutánea en pacientes de alto riesgo con lesión no culpable de IAMCEST. Otros ensayos aleatorizados abiertos actualmente en curso en pacientes con SCA y enfermedad multivaso tienen como objetivo evaluar diferentes momentos y estrategias de revascularización completa y/o el uso de guías anatómicas invasivas o funcionales. La tabla resume el diseño y las principales características de estos ensayos.

Tabla 12. Líneas de investigación futuras.

Ensayo	numero de ensayo	Población	Estrategia	Comparador	Evento(s) Primario(s) (EP)	Seguimiento
SLIM	NCT03562572	414 STEMI	CR guiada por FFR inmediata	Manejo conservador de LNCs	Muerte ACV, infarto MI, ictus	12 meses
COMPLETE-NSTEMI	NCT05786131	3,390 NSTEMI	CR MV en cualquier momento	Solo lesión culpable	Muerte CV o rehospitalización por no fallo cardiaco	2 años
RESCUE-SHOCK	NCT05527717	560 STEMI/NSTEMI con shock cardiogénico	CR inmediato MV-PCI	Solo lesión culpable PCI	Muerte ACV o requerimiento de asistencia ventricular (LVAD) o trasplante (HTx)	90 días
OCT-CONTACT	NCT04878133	460 STEMI	CR guiado por OCT inmediata	CR no guiado	Muerte ACV, no fatal MI, revascularización no planificada	24 meses
FRAME-AMI 2	NCT05812963	1400 STEMI	CR guiado por IVUS	CR guiado por FFR	Muerte, MI o RR	2 años
VULNERABLE	NCT05599061	600 STEMI, FFR >0.80 y carga de placa vulnerable	CR médica óptima + PCI	Tratamiento médico óptimo	Muerte CV, evaluación clínica y fisiológicamente orientada	4 años
AIR-STEMI	NCT05818475	1,800 STEMI	CR guiado por FFR derivada de angiografía	Angiografía	Muerte CV, ACV, MI o IDR	Hasta completar estudio (promedio 18 meses)
COMPLETE-2	NCT05701358	5,100 STEMI /NSETMI	CR guiada por FFR/iFR	CR guiada por angiografíaía	Muerte CV, MI o IDR	A completar estudio minimo 2 años
iMODERN	NCT03298659	1,146 STEMI	CR inmediato guiada por iFR	CR diferida guiada por angiografíaía	Muerte ACV, recurrencia MI, HF, hospitalización por angina inestable o IDR	5 años y 3 años para el evento primario
FAVOR V	NCT05669222	5,000 STEMI	Estrategia guiada por QFR de última generación	CR guiada por angiografíaía	Muerte ACV, MI, IDR, hospitalización, ACV	6 meses

QFR = Relación de Flujo Cuantitativo basada en la ley de Murray, ACD = muerte por todas las causas, AIR-IAMCEST = Angiografía Coronaria Funcional para Indicar y Guiar la Revascularización en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST y Enfermedad Multivaso, CAD = enfermedad de las arterias coronarias, COMPLETE-2 = Ensayo Aleatorizado de Estrategias de Revascularización Completa de Lesión no Culpable Guiadas por Fisiología vs. Angiografía y un Estudio Observacional de Tomografía de Coherencia Óptica en Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y Enfermedad Coronaria Multivaso, COMPLETE-NIAMCEST = Revascularización Completa Versus Solo en Lesión Culpable en NIAMCEST, CR = revascularización completa, DS = diámetro de estenosis, FAVOR-V = Estrategia de Revascularización Multivaso/de Lesiones Guiada por Función y Derivada de Angiografía en Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST, FRAME-AMI 2 = Ensayo Controlado Aleatorizado de Ultrasonido Intravascular Versus Reserva de Flujo Fraccional para Lesiones en Arterias no Relacionadas con el Infarto en Pacientes con Enfermedad Multivaso y IAMCEST Agudo, iMODERN = Relación de Flujo Libre de Onda Instantánea Guiada Revascularización Multivaso Durante Intervención Coronaria Percutánea para Infarto Agudo de Miocardio, OCT-CONTACT = Completa Guiada por OCT vs. en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST y Enfermedad Multivaso, RESCUE-SHOCK = Estrategia de Revascularización de Enfermedad Coronaria Multivaso para Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio Complicado por Shock Cardiogénico Sometidos a Oxigenador de Membrana Extracorpórea Venoarterial: Ensayo Controlado Aleatorizado, RFR = relación de flujo completo en reposo, RWS = tensión de la pared radial, SLIM = Revascularización Completa Impulsada por Isquemia [FFR] Versus Atención Habitual en Pacientes con Infarto de Miocardio sin Elevación del Segmento ST y Enfermedades Multivaso: Grupo de Estudio de Infarto de Miocardio de Limburgo del Sur - Estudio SLIM, VULNERABLE = Tratamiento de Placas Vulnerables Funcionalmente No Significativas en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST y Enfermedad Multivaso.

8. LIMITACIONES:

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Dado que el Angio-IMR no estaba disponible en el momento del diseño del estudio, la adquisición angiográfica no se realizó según un protocolo preespecificado, como se recomienda para el análisis de Angio-IMR. Esta falta de estandarización pudo haber afectado la precisión y consistencia de las mediciones. Esto fue particularmente notable en los procedimientos de seguimiento, en los que los operadores optaron por minimizar el número de proyecciones angiográficas, impidiendo así la posibilidad de medir el Angio-IMR en algunos pacientes. En consecuencia, el tamaño relativamente pequeño de la muestra representa un factor limitante para tener en cuenta al interpretar los resultados del estudio actual.

Aunque exploramos posibles predictores de discordancia entre IMR y Angio-IMR, el pequeño tamaño de la muestra podría haber limitado nuestra capacidad para identificar asociaciones significativas.

Además, otra limitación de nuestro estudio es la inclusión predominante de pacientes con la arteria coronaria derecha (RCA) como vaso culpable (52%), a pesar de la ausencia de diferencias significativas observadas entre las diversas arterias coronarias exploradas.

Dado que los valores de IMR pueden variar entre las tres arterias coronarias principales, siendo influenciados por factores como la masa miocárdica suministrada, la geometría del vaso, la longitud y el tamaño del vaso, se justifica una investigación adicional para explorar variaciones en Angio-IMR y su asociación con MVO en diferentes arterias coronarias.

9. CONCLUSIONES

A partir de los trabajos de investigación realizados que abordan el estudio de las técnicas de angiografía funcional en distintos contextos clínicos: lesión no culpable de SCA y DMC en pacientes con IAMCEST hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- En los pacientes con IAMCEST, el índice de resistencia microvascular basado en angiografía (Angio-IMR) presenta un valor predictivo para el desarrollo de MVO similar al índice de resistencia microvascular obtenido de forma invasiva (IMR) (hipótesis principal del estudio).
- La correlación entre Angio-IMR e IMR es similar en los vasos culpables y las lesiones no culpables (NCL) del infarto de miocardio, tanto en las fases aguda como subaguda del IAMCEST (hipótesis secundarias #1 y #2 del estudio).
- En pacientes que desarrollan MVO tras el IAMCEST se produce un descenso significativo de la resistencia microvascular (IMR). Este fenómeno no se observa en aquellos pacientes que no desarrollaron MVO como parte del IAMCEST. (hipótesis secundaria #3 del estudio).
- Un valor de Angio-IMR superior a 40 U está asociado con un tamaño de infarto significativamente y hemorragia intramiocárdica (IMH) en comparación con aquellos con valores de Angio-IMR bajos.
- Los valores de QFR permanecen más estables que los valores de FFR desde el momento de la ICP hasta un seguimiento de 30 días, indicando que QFR es menos influenciado por los cambios dinámicos en la fisiología coronaria que ocurren post-IAMCEST, proporcionando una evaluación más confiable de la lesión no culpable durante la fase aguda.

9. REFERENCIAS

1. Borstnar CR, Cardellach F. *Farreras Rozman. Medicina Interna*. Elsevier Health Sciences, 2020.

2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:2231–2264.

3. Lilly LS. *Cardiología. Bases Fisiopatológicas de Las Cardiopatías*. 7th ed. España: Lippincott Williams & Wilkins, 2021.

4. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007; 356:830–840.

5. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J. [Mutations of the mitochondrial genome and its clinical expression in cardiology]. *Gac Med Mex*. 2000; 136:585–594.

6. Feigl EO. Coronary autoregulation. *J Hypertens Suppl*. 1989;7: S55-58; discussion S59.

7. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med*. 1994; 330:1211–1217.

8. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:119–126.

9. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res*. 1978; 43:242–253.

10. Candell-Riera J, Martín-Comín J, Escaned J, Peteiro J. [Physiologic evaluation of coronary circulation. Role of invasive and non invasive techniques]. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:271–291.

11. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974; 33:87–94.

12. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol*. 1999;277:H2363-2372.

13. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J*. 2016; 37:2069–2080.

14. Kirkeeide RL, Young DF, Cholvin NR. Wall vibrations induced by flow through simulated stenosis in models and arteries. *J Biomech*. 1977; 10:431–441.

15. Dubrulle B, Gibbon JD. A correspondence between the multifractal model of turbulence and the Navier-Stokes equations. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2022; 380:20210092.

16. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974; 34:48–55.

17. Young DF, Cholvin NR, Kirkeeide RL, Roth AC. Hemodynamics of arterial stenoses at elevated flow rates. *Circ Res*. 1977; 41:99–107.

18. Sones FM. Cine-coronary arteriography. *Ohio State Med J*. 1962; 58:1018–1019.

19. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*. 1966; 33:901–910.

20. Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N. Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA*. 1978; 240:2053–2056.

21. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976; 53:627–632.

22. Chakrabarti AK, Grau-Sepulveda MV, O'Brien S, et al. Angiographic validation of the American College of Cardiology Foundation-the Society of Thoracic Surgeons Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7:11–18.

23. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2014; 35:2831–2838.

24. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5:1029–1036.

25. Serruys PW, Wijns W, Reiber JH, et al. Values and limitations of transstenotic pressure gradients measured during percutaneous coronary angioplasty. *Herz*. 1985; 10:337–342.

26. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol*. 1993; 71:41D-53D.

27. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993; 87:1354–1367.

28. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994; 89:1013–1022.

29. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to

assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996; 334:1703–1708.

30. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:991–1001.

31. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019; 14:1435–1534.

32. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:2212–2241.

33. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009; 360:213–224.

34. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001; 103:2928–2934.

35. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145: e18–e114.

36. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1641–1654.

37. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018; 379:250–259.

38. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:963–972.

39. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369:1115–1123.

40. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1411–1421.

41. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017; 376:1234–1244.

42. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386:665–671.

43. Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, et al. Nonculprit Lesion Severity and Outcome of Revascularization in Patients With STEMI and Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1277–1286.

44. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021; 385:297–308.

45. Denormandie P, Simon T, Cayla G, et al. Compared Outcomes of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients With Multivessel Disease Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention and Preserved Fractional Flow Reserve of Nonculprit Lesions Treated Conservatively and of Those With Low Fractional Flow Reserve Managed Invasively: Insights From the FLOWER-MI Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14: e011314.

46. Lee JM, Kim HK, Park KH, et al. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023; 44:473–484.

47. Böhm F, Mogensen B, Engstrøm T, et al. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024; 390:1481–1492.

48. Elbadawi A, Dang AT, Hamed M, et al. FFR- Versus Angiography-Guided Revascularization for Nonculprit Stenosis in STEMI and Multivessel Disease: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022; 15:656–666.

49. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44:3720–3826.

50. Niccoli G, Indolfi C, Davies JE. Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart*. 2017;4: e000431.

51. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *European Heart Journal*. 2017; 38:774–784.

52. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:1392–1402.

53. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, et al. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2006; 113:1768–1778.

54. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Davies JE. Advances in coronary physiology. *Circ J*.

2015; 79:1172–1184.

55. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013; 9:91–101.

56. Berry C, van 't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1421–1427.

57. Jeremias A, Maehara A, Généreux P, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:1253–1261.

58. Hwang D, Jeon K-H, Lee JM, et al. Diagnostic Performance of Resting and Hyperemic Invasive Physiological Indices to Define Myocardial Ischemia: Validation With 13N-Ammonia Positron Emission Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10:751–760.

59. Amin OA, Hady YAA, Esmail MANE-D. Myocardial perfusion imaging by single-photon emission tomography (MPI SPECT) versus Instantaneous wave-free ratio (IFR) for assessment of functional significance of intermediate coronary artery lesions. *Egypt Heart J*. 2019; 71:35.

60. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376:1813–1823.

61. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376:1824–1834.

62. Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, et al. Safety of the Deferral of Coronary Revascularization on the Basis of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve Measurements in Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11:1437–1449.

63. Götberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:1379–1402.

64. Kobayashi Y, Johnson NP, Berry C, et al. The Influence of Lesion Location on the Diagnostic Accuracy of Adenosine-Free Coronary Pressure Wire Measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9:2390–2399.

65. Cook CM, Jeremias A, Petraco R, et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10:2514–2524.

66. Lee SH, Choi KH, Lee JM, et al. Physiologic Characteristics and Clinical Outcomes

of Patients With Discordance Between FFR and iFR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12:2018–2031.

67. Thim T, Götberg M, Fröbert O, et al. Nonculprit Stenosis Evaluation Using Instantaneous Wave-Free Ratio in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10:2528–2535.

68. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Mayet J, Francis DP, Davies JER. The Instantaneous wave-Free Ratio (iFR) pullback: a novel innovation using baseline physiology to optimise coronary angioplasty in tandem lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16:167–171.

69. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, et al. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2019; 4:736–744.

70. Beijnink CWH, Thim T, van der Heijden DJ, et al. Instantaneous wave-free ratio guided multivessel revascularisation during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: study protocol of the randomised controlled iMODERN trial. *BMJ Open*. 2021;11: e044035.

71. Lee JM, Choi KH, Park J, et al. Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. *Circulation*. 2019; 139:889–900.

72. Johnson NP, Li W, Chen X, et al. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J*. 2019; 40:2585–2594.

73. Mejía-Rentería H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33:1041–1059.

74. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35:1101–1111.

75. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:2625–2641.

76. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12:48–62.

77. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010; 121:2317–2325.

78. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2015; 36:3134–3146.

79. Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the

assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 27:316–328.

80. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250:16–20.

81. Pijls NHJ, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*. 2002; 105:2482–2486.

82. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, et al. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [15O]H2O PET. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11:2044–2054.

83. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992; 85:1899–1911.

84. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011; 124:2215–2224.

85. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017; 136:2325–2336.

86. Lee JM, Jung J-H, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:1158–1169.

87. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, et al. Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73:684–693.

88. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5:193–202.

89. van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JAE, Piek JJ. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J*. 2015; 36:3312–3319a.

90. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43:1582–1593.

91. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, et al. Combined Assessment of FFR and CFR for Decision Making in Coronary Revascularization: From the Multicenter International ILIAS Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022; 15:1047–1056.

92. van de Hoef TP, Stegehuis VE, Madera-Cambero MI, et al. Impact of core laboratory assessment on treatment decisions and clinical outcomes using combined fractional flow

reserve and coronary flow reserve measurements - DEFINE-FLOW core laboratory sub-study. *Int J Cardiol*. 2023; 377:9–16.

93. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:534–541.

94. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol*. 2007; 100:806–811.

95. van de Hoef TP, Bax M, Meuwissen M, et al. Impact of coronary microvascular function on long-term cardiac mortality in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013; 6:207–215.

96. de Waard GA, Hollander MR, Teunissen PFA, et al. Changes in Coronary Blood Flow After Acute Myocardial Infarction: Insights From a Patient Study and an Experimental Porcine Model. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9:602–613.

97. Teunissen PFA, Timmer SAJ, Danad I, et al. Coronary vasomotor function in infarcted and remote myocardium after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2015; 101:1577–1583.

98. Keulards DCJ, Van 't Veer M, Zelis JM, et al. Safety of absolute coronary flow and microvascular resistance measurements by thermodilution. *EuroIntervention*. 2021; 17:229–232.

99. van 't Veer M, Adjedj J, Wijnbergen I, et al. Novel monorail infusion catheter for volumetric coronary blood flow measurement in humans: in vitro validation. *EuroIntervention*. 2016; 12:701–707.

100. Konst RE, Elias-Smale SE, Pellegrini D, et al. Absolute Coronary Blood Flow Measured by Continuous Thermodilution in Patients With Ischemia and Nonobstructive Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77:728–741.

101. Keulards DCJ, Fournier S, van 't Veer M, et al. Computed tomographic myocardial mass compared with invasive myocardial perfusion measurement. *Heart*. 2020; 106:1489–1494.

102. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003; 107:3129–3132.

103. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006; 113:2054–2061.

104. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention*. 2010; 5:939–945.

105. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macías E, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation*. 2013; 128:2557–2566.

106. Lee JM, Layland J, Jung J-H, et al. Integrated physiologic assessment of ischemic heart disease in real-world practice using index of microcirculatory resistance and fractional flow reserve: insights from the International Index of Microcirculatory Resistance Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8: e002857.

107. Lee JM, Choi KH, Doh JH, et al. Long-term Patient Prognostication by Coronary Flow Reserve and Index of Microcirculatory Resistance: International Registry of Comprehensive Physiologic Assessment. *Korean Circ J*. 2020; 50:890–903.

108. Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:560–565.

109. Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic Value of the Index of Microcirculatory Resistance Measured After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2013; 127:2436–2441.

110. Lee B-K, Lim H-S, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015; 131:1054–1060.

111. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13:33–45.

112. Verhoeff B-J, Siebes M, Meuwissen M, et al. Influence of percutaneous coronary intervention on coronary microvascular resistance index. *Circulation*. 2005; 111:76–82.

113. Teunissen PFA, de Waard GA, Hollander MR, et al. Doppler-Derived Intracoronary Physiology Indices Predict the Occurrence of Microvascular Injury and Microvascular Perfusion Deficits After Angiographically Successful Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8: e001786.

114. Williams RP, de Waard GA, De Silva K, et al. Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2018; 121:1–8.

115. Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, et al. Physiological basis of discordance between coronary flow velocity reserve and hyperemic microvascular resistance for evaluating coronary microvascular dysfunction in patients without atherosclerotic obstruction. *Int J Cardiol*. 2015; 201:535–537.

116. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, et al. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention*.

2014; 9:1423–1431.

117. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, et al. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart*. 2018; 104:127–134.

118. Layland J, Carrick D, McEntegart M, et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013; 6:231–236.

119. Hamaya R, Yonetsu T, Kanaji Y, et al. Diagnostic and Prognostic Efficacy of Coronary Flow Capacity Obtained Using Pressure-Temperature Sensor-Tipped Wire-Derived Physiological Indices. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11:728–737.

120. Lee SH, Lee JM, Park J, et al. Prognostic Implications of Resistive Reserve Ratio in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9: e015846.

121. Maznyczka AM, Oldroyd KG, Greenwood JP, et al. Comparative Significance of Invasive Measures of Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13: e008505.

122. Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, et al. Incremental Value of Coronary Microcirculation Resistive Reserve Ratio in Predicting the Extent of Myocardial Infarction in Patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019; 20:1148–1155.

123. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, et al. Microvascular Resistance Reserve for Assessment of Coronary Microvascular Function: JACC Technology Corner. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78:1541–1549.

124. Mancini GB, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow versus pressure relation. A new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation*. 1989; 80:941–950.

125. Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation*. 1994; 90:1215–1224.

126. Escaned J, Flores A, García-Pavía P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation*. 2009; 120:1561–1568.

127. Bellamy RF. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. *Circ Res*. 1978; 43:92–101.

128. Shimada K, Sakanoue Y, Kobayashi Y, et al. Assessment of myocardial viability using coronary zero flow pressure after successful angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2003; 89:71–76.

129. Patel N, Petraco R, Dall'Armellina E, et al. Zero-Flow Pressure Measured Immediately After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Provides the Best Invasive Index for Predicting the Extent of Myocardial Infarction at 6 Months: An OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8:1410–1421.

130. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288:373–376.

131. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998; 351:1165–1169.

132. Tu S, Westra J, Adjedj J, et al. Fractional flow reserve in clinical practice: from wire-based invasive measurement to image-based computation. *Eur Heart J*. 2020; 41:3271–3279.

133. Zhong L, Zhang J-M, Su B, Tan RS, Allen JC, Kassab GS. Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intra-Cardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities. *Front Physiol*. 2018; 9:742.

134. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9:2024–2035.

135. Yong ASC, Ng ACC, Brieger D, Lowe HC, Ng MKC, Kritharides L. Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2011; 32:345–353.

136. Tu S, Xu L, Ligthart J, et al. In vivo comparison of arterial lumen dimensions assessed by co-registered three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28:1315–1327.

137. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:2233–2241.

138. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145: e4–e17.

139. Xing Z, Pei J, Huang J, Hu X, Gao S. Diagnostic Performance of QFR for the Evaluation of Intermediate Coronary Artery Stenosis Confirmed by Fractional Flow Reserve. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019; 34:165–172.

140. Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived

Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7: e009603.

141. Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:3077–3087.

142. Westra J, Tu S, Campo G, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: An individual patient-data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94:693–701.

143. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021; 398:2149–2159.

144. Pellicano M, Lavi I, De Bruyne B, et al. Validation Study of Image-Based Fractional Flow Reserve During Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10: e005259.

145. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T, et al. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Angiography. *Circulation*. 2019; 139:477–484.

146. Witberg G, De Bruyne B, Fearon WF, et al. Diagnostic Performance of Angiogram-Derived Fractional Flow Reserve: A Pooled Analysis of 5 Prospective Cohort Studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13:488–497.

147. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, et al. Validation of a three-dimensional quantitative coronary angiography-based software to calculate fractional flow reserve: the FAST study. *EuroIntervention*. 2020; 16:591–599.

148. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention*. 2022; 17:1498–1505.

149. Tomaniak M, Masdjedi K, van Zandvoort LJ, et al. Correlation between 3D-QCA based FFR and quantitative lumen assessment by IVUS for left main coronary artery stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97: E495–E501.

150. Li J, Gong Y, Wang W, et al. Accuracy of computational pressure-fluid dynamics applied to coronary angiography to derive fractional flow reserve: FLASH FFR. *Cardiovasc Res*. 2020; 116:1349–1356.

151. Ai H, Feng Y, Gong Y, et al. Coronary Angiography-Derived Index of Microvascular Resistance. *Front Physiol*. 2020; 11:605356.

152. Tu S, Ding D, Chang Y, Li C, Wijns W, Xu B. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessment of coronary stenosis significance from a single angiographic view: A novel method based on bifurcation fractal law. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97 Suppl 2:1040–1047.

153. Cortés C, Liu L, Berdin SL, et al. Agreement between Murray law-based quantitative

flow ratio (μQFR) and three-dimensional quantitative flow ratio (3D-QFR) in non-selected angiographic stenosis: A multicenter study. *Cardiol J*. 2022; 29:388–395.

154. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire - fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2014; 10:574–583.

155. Tröbs M, Achenbach S, Röther J, et al. Comparison of Fractional Flow Reserve Based on Computational Fluid Dynamics Modeling Using Coronary Angiographic Vessel Morphology Versus Invasively Measured Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2016; 117:29–35.

156. Roguin A, Abu Dogosh A, Feld Y, Konigstein M, Lerman A, Koifman E. Early Feasibility of Automated Artificial Intelligence Angiography Based Fractional Flow Reserve Estimation. *Am J Cardiol*. 2021; 139:8–14.

157. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2017; 285:17–33.

158. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1989–1997.

159. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012; 308:1237–1245.

160. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:1145–1155.

161. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015; 36:3359–3367.

162. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:435–445.

163. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:97–105.

164. Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;

39:3689–3698.

165. Dai N, Che W, Liu L, et al. Diagnostic Value of Angiography-Derived IMR for Coronary Microcirculation and Its Prognostic Implication After PCI. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:735743.

166. Mejia-Renteria H, Lee JM, Choi K-H, et al. Coronary microcirculation assessment using functional angiography: Development of a wire-free method applicable to conventional coronary angiograms. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 98:1027–1037.

167. Tebaldi M, Biscaglia S, Di Girolamo D, et al. Angio-Based Index of Microcirculatory Resistance for the Assessment of the Coronary Resistance: A Proof of Concept Study. *J Interv Cardiol*. 2020; 2020:8887369.

168. De Maria GL, Scarsini R, Shanmuganathan M, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance as a novel, pressure-wire-free tool to assess coronary microcirculation in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020; 36:1395–1406.

169. Choi KH, Dai N, Li Y, et al. Functional Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14:1670–1684.

170. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97:765–772.

171. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64:1217–1226.

172. de Waha S, Desch S, Eitel I, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *European Heart Journal*. 2010; 31:2660–2668.

173. McGeoch R, Watkins S, Berry C, et al. The Index of Microcirculatory Resistance Measured Acutely Predicts the Extent and Severity of Myocardial Infarction in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010; 3:715–722.

174. Bulluck H, Foin N, Cabrera-Fuentes HA, et al. Index of Microvascular Resistance and Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016; 9:2172–2174.

175. Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Comparative Prognostic Utility of Indexes of Microvascular Function Alone or in Combination in Patients With an Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016; 134:1833–1847.

176. Hoole SP, Jaworski C, Brown AJ, et al. Serial assessment of the index of

microcirculatory resistance during primary percutaneous coronary intervention comparing manual aspiration catheter thrombectomy with balloon angioplasty (IMPACT study): a randomised controlled pilot study. *Open Heart*. 2015;2: e000238.

177. Scarsini R, Shanmuganathan M, Kotronias RA, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMRangio) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37:1801–1813.

178. Mejía-Rentería H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention*. 2023;18: e1348–e1356.

179. van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW, Janssens GN, et al. Evaluation of Microvascular Injury in Revascularized Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Ticagrelor Versus Prasugrel. *Circulation*. 2019; 139:636–646.

180. de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017; 38:3502–3510.

181. El Farissi M, Zimmermann FM, De Maria GL, et al. The Index of Microcirculatory Resistance After Primary PCI: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023; 16:2383–2392.

182. Payne AR, Berry C, Doolin O, et al. Microvascular Resistance Predicts Myocardial Salvage and Infarct Characteristics in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e002246.

183. Carrick D, Haig C, Carberry J, et al. Microvascular resistance of the culprit coronary artery in acute ST-elevation myocardial infarction. *JCI Insight*. 2016;1: e85768.

184. Benenati S, Montorfano M, Pica S, et al. Coronary physiology thresholds associated with microvascular obstruction in myocardial infarction. *Heart*. 2024; 110:271–280.

185. Ahn SG, Hung OY, Lee J-W, et al. Combination of the Thermodilution-Derived Index of Microcirculatory Resistance and Coronary Flow Reserve Is Highly Predictive of Microvascular Obstruction on Cardiac Magnetic Resonance Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016; 9:793–801.

186. Wang X, Guo Q, Guo R, et al. Coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance and evolution of infarct pathology after ST-segment-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2023: jead141.

187. De Maria GL, Alkhalil M, Wolfrum M, et al. Index of Microcirculatory Resistance as a Tool to Characterize Microvascular Obstruction and to Predict Infarct Size

Regression in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12:837–848.

188. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, et al. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1894–1904.

189. Jo Y-S, Moon H, Park K. Different Microcirculation Response Between Culprit and Non-Culprit Vessels in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2020;9: e015507.

190. Bär S, Kavaliauskaite R, Ueki Y, et al. Quantitative Flow Ratio to Predict Nontarget Vessel-Related Events at 5 Years in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Angiography-Guided Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2021;10: e019052.

191. Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, et al. Prognostic Impact of Pancoronary Quantitative Flow Ratio Assessment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14: e010698.

192. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023; 389:889–898.

193. Erriquez A, Campo G, Guiducci V, et al. QFR for the Revascularization of Nonculprit Vessels in MI Patients: Insights From the FIRE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024; 17:1425–1436.