



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina

**Valor del estudio de la reserva de flujo fraccional para guiar la indicación de angioplastia percutánea en las lesiones coronarias intermedias previamente evaluadas mediante ecocardiografía intracoronaria**

Memoria presentada por **Rosa María Cardenal Piris** para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Sevilla, Octubre 2015

# **Valor del estudio de la reserva de flujo fraccional para guiar la indicación de angioplastia percutánea en las lesiones coronarias intermedias previamente evaluadas mediante ecocardiografía intracoronaria**

Memoria presentada por **Rosa María Cardenal Piris** para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Sevilla, Octubre 2015

## **Directores**



**Enrique Calderón  
Sandubete**  
Profesor Asociado de Medicina  
Departamento de Medicina  
Universidad de Sevilla



**Rafael Melgares Moreno**  
Doctor en Medicina y Cirugía  
Especialista en Cardiología  
Hospital Universitario Virgen de las  
Nieves, Granada

# AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Enrique Calderón Sandubete y Rafael Melgares Moreno, por la dirección de este trabajo, por la confianza que desde el primer momento depositaron en mí y en el proyecto y por su paciencia infinita.

A mis compañeros cardiólogos intervencionistas, enfermeras, auxiliares y celadores, por su ánimo y colaboración.

A mis padres y hermanos por su comprensión y apoyo durante la elaboración de este trabajo. Gracias a ellos he llegado hasta aquí.

A mis amigos por estar siempre ahí.

*A mis padres*

# ÍNDICE GENERAL

**RESUMEN**

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1.1 Importancia de la cardiopatía isquémica estable .....	17
1.2 Valoración anatómica de las lesiones coronarias .....	20
1.2.1 Análisis cuantitativo de la angiografía coronaria.....	20
1.2.2 Ecografía intracoronaria.....	22
1.2.3 Tomografía de coherencia óptica .....	24

1.3 Valoración funcional de las lesiones coronarias.....	25
1.3.1 Estudio de perfusión miocárdica.....	25
1.3.2 Reserva de flujo fraccional.....	26
1.4 Uso en España de las técnicas de diagnóstico intracoronario.....	29
1.5 Tratamiento de la cardiopatía isquémica estable.....	30
1.5.1 Tratamiento médico frente a revascularización.....	31
1.5.2 Revascularización percutánea frente a revascularización quirúrgica.....	35
1.5.3 Tratamiento revascularizador guiado por valoración anatómica o funcional.....	42
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>55</b>
<b>3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>56</b>

<b>4. OBJETIVOS</b> .....	57
4.1 Objetivo principal.....	57
4.2 Objetivos secundarios.....	57
<b>5. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	58
5.1 Diseño del estudio.....	58
5.2 Población de estudio.....	58
5.2.1 Criterios de inclusión.....	59
5.2.2 Criterios de exclusión.....	59
5.3 Metodología.....	60
5.3.1 Procedimiento.....	62
a) Análisis angiográfico.....	62
b) Estudio por ecografía intracoronaria.....	62
c) Estudio de la reserva de flujo fraccional.....	63

5.4 Definición de variables..... ..	65
5.5 Estimación del tamaño muestral.....	68
5.6 Análisis estadístico.....	68
5.7 Aspectos éticos.....	70
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
6.1 Características clínicas de los pacientes.....	71
6.2 Descripción del cateterismo cardiaco y de la ecografía intracoronaria.....	79
6.3 Datos del estudio por guía de presión intracoronaria.....	81

6.4 Datos de la angioplastia coronaria.....	82
6.5 Seguimiento clínico al año. Incidencia de eventos.....	84
6.5.1. Población global.....	84
6.5.2. Grupo asignado a ACTP en función del IVUS vs grupo con ACTP diferida por RFF mayor de 0,80.....	87
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>89</b>
7.1 Características clínicas de los pacientes.....	90
7.2 Complicaciones del procedimiento.....	93
7.3 Descripción del cateterismo cardiaco y de la ecografía intracoronaria.....	94
7.4 Datos del estudio por guía de presión intracoronaria.....	98

7.5 Seguimiento clínico al año. Incidencia de eventos.....	99
7.5.1 Población global.....	99
7.5.2 Grupo asignado a ACTP en función del IVUS vs grupo con ACTP diferida por RFF mayor de 0,80.....	102
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>107</b>
<b>9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>108</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>109</b>
<b>11. ANEXO (cuestionario de Rose).....</b>	<b>137</b>

## RESUMEN

La enfermedad coronaria supone casi la mitad de las muertes en Europa lo que conlleva un alto coste económico; dentro de la cardiopatía isquémica estable es importante identificar a los pacientes de mayor riesgo que son, a su vez, los que se benefician de la revascularización coronaria. Para ello disponemos de técnicas de imagen (ecocardiografía intracoronaria y la tomografía de coherencia óptica) y el estudio funcional de las lesiones coronarias (estudios de medicina nuclear y la reserva de flujo coronario).

En la literatura existen varios estudios comparando la ecocardiografía intracoronaria y la reserva de flujo fraccional para detectar aquellas lesiones coronarias que producen isquemia miocárdica proponiéndose diferentes puntos de corte del área luminal mínima medida por ecocardiografía intracoronaria que detecta una reserva de flujo fraccional positivo pero no existe ningún estudio aleatorizado comparando ambas técnicas con un seguimiento clínico.

## HIPÓTESIS

El tratamiento percutáneo de lesiones coronarias intermedias evaluadas por angiografía (lesiones con estenosis entre el 50-70%) cuya severidad ha sido confirmada por la ecocardiografía intracoronaria guiado por la reserva de flujo fraccional es al menos igual de seguro y eficaz que el guiado únicamente por ecocardiografía intracoronaria cuando se utilizan *stents* farmacoactivos.

## OBJETIVOS

Objetivo principal: Establecer la eficacia a medio plazo en términos clínicos del tratamiento guiado con la reserva de flujo fraccional en comparación con la realización de angioplastia coronaria directa para aquellas lesiones coronarias intermedias por angiografía en las que se determina la severidad por ecocardiografía intracoronaria. Objetivos secundarios: Establecer la eficacia en términos de tiempo de procedimiento, cantidad de contraste usado y coste económico del tratamiento guiado por la reserva de flujo fraccional en comparación con la

realización de la angioplastia directa para aquellas lesiones coronarias intermedias por angiografía en las que se determina la severidad por ecocardiografía intracoronaria.

## METODOLOGÍA

- Diseño: Estudio clínico aleatorizado con seguimiento prospectivo.

Se incluyen 72 pacientes con angina estable y lesiones intermedias por angiografía y severas por ecocardiografía intracoronaria que se aleatorizan a angioplastia en función de los parámetros del ecocardiografía intracoronaria (38 pacientes) o por la reserva de flujo fraccional obtenido por la guía de presión (34 pacientes)

- Análisis estadístico: Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación típica. Se ha utilizado la prueba de la T de Student o la *U de Mann-Whitney* para comparar dos medias de variables cuantitativas y la prueba  $\chi^2$  o test exacto de Fisher en variables categóricas.

## RESULTADOS

No se detectaron diferencias al año en el objetivo principal entre los dos grupos; tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de escopia ni en la cantidad de contraste analizado pero sí en el número de *stents* necesarios para llevar a cabo la revascularización de los pacientes, siendo menor en el grupo asignado a guía de presión. Esto conlleva a un ahorro significativo del coste del procedimiento.

## CONCLUSIONES

La estrategia de guiar la angioplastia por criterios funcionales derivados de la guía de presión frente a criterios anatómicos de la ecocardiografía intracoronaria es segura en términos clínicos, conlleva un menor número de *stents* por procedimiento y un coste económico menor sin conllevar peor pronóstico ni empeoramiento de los síntomas.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ACTP:** Angioplastia coronaria trasluminal percutánea

**ALM:** Area luminal mínima

**ARA II:** Antagonistas de los receptores de angiotensina

**AAS:** Acido acetil salicilico

**CD:** Arteria coronaria derecha

**CI:** Cardiopatía isquémica

**CRF:** Reserva de flujo coronario

**Cx:** Arteria coronaria circunfleja

**DA:** Arteria coronaria descendente anterior

**DES:** *Stent* farmacoactivos

**DM:** Diabetes mellitus

**EC:** Enfermedad coronaria

**ECAM:** Eventos adversos mayores

**FA:** Fibrilación auricular

**FEVI:** Función de eyección ventricular izquierda

**HTA:** Hipertensión arterial

**IAM:** Infarto agudo de miocardio

**IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**IMC:** Índice de masa corporal

**IRC:** Insuficiencia renal crónica

**IVUS:** Ecografía intracoronaria

**MLD:** Diámetro luminal mínimo

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica

**QCA:** Análisis cuantitativo de angiografía coronaria

**RFF:** Reserva de flujo fraccional

**SCA:** Síndrome coronario agudo

**SPECT:** Estudio de perfusión miocárdica mediante tomografía

computarizada por emisión de fotones

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**TCI:** Tronco común izquierdo

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1. 1 IMPORTANCIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

Aunque la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha descendido en las últimas cuatro décadas en los países desarrollados, sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de sujetos de más de 35 años<sup>1</sup>. Se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa, en total, unos cuatro millones de fallecimientos en Europa y 1,9 millones en la Unión Europea, la mayor parte por enfermedad coronaria (EC)<sup>2</sup>, lo que supone un 47% de todas las muertes en Europa y el 40% en la Unión Europea. Ello conlleva un coste total estimado de la enfermedad cardiovascular en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud, y da lugar a un 24% de las pérdidas en productividad.

No se tiene datos de la prevalencia real de la enfermedad cardiovascular en nuestro país. Solo un estudio de hace más de una década analizó directamente la tasa de prevalencia de angina en la población general, y la situó en el 7,3 en los varones y el 7,7% en las mujeres<sup>3</sup>.

Si bien la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria ha ido disminuyendo en las últimas cuatro décadas en nuestro entorno, sigue causando la mayoría de las muertes en ciertos grupos etarios. En todo caso, se ha observado un descenso progresivo de la mortalidad en el que han influido tanto los tratamientos del síndrome coronario agudo (SCA) en fase aguda como las medidas de prevención<sup>4</sup>.

Se sabe que la tasa de eventos en pacientes con angina estable es, en general, bajo con una mortalidad anual de 1,2 al 2,4% y una incidencia anual de muerte cardiaca del 0,6 al 1,4% y de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal del 0,6% según el estudio RITA-2<sup>5</sup> y del 2,7% según el estudio COURAGE<sup>6</sup>, aunque se ha de reconocer a los pacientes que presentan criterios anatómico, funcionales o demográficos de alto riesgo en los que la tasa de eventos no es tan baja. Así en el registro REACH<sup>7</sup> que incluyó pacientes de alto riesgo, la mayoría con enfermedad vascular periférica o IAM previo y casi el 50% con diabetes mellitus (DM), se observó que en los pacientes con estas características clínicas la mortalidad anual era del 3,8% mientras que en aquellos pacientes sin lesiones coronarias obstructivas fue solo del 0,63%.

La extensión de la enfermedad coronaria también se asocia con un peor pronóstico si son manejados médicamente frente a la revascularización como demostró el meta-análisis de Yusuf<sup>8</sup>. En este meta-análisis se incluyeron aquellos estudios con pacientes con angina estable cuyo tratamiento fue aleatorizado a cirugía de revascularización coronaria o a tratamiento médico concluyendo que en pacientes de alto riesgo por la gravedad de la angina, historia de hipertensión, IAM o depresión del segmento ST en reposo obtenían la mayor reducción en mortalidad con la revascularización, mientras que aquellos considerados de bajo riesgo se podían manejar con tratamiento médico ya que el riesgo de mortalidad en este grupo es bajo y no mejora con la revascularización.

Desde los inicio del estudio de las arterias coronarias mediante cateterismo cardiaco se han ido mejorando las técnicas de valoración de las estenosis coronarias; en un primer momento sólo se realizaba mediante estimación visual pero posteriormente han aparecido nuevas técnicas para la valoración anatómica de las mismas (cuantificación anatómica digital, ecografía intracoronaria y la tomografía de coherencia óptica) para, en los

últimos años cobrar mayor interés el estudio funcional de estas lesiones coronarias que, al igual que las anteriores, han ido evolucionando desde el estudio de perfusión miocárdica mediante cardiología nuclear hasta la guía de presión.

## 1.2 VALORACIÓN ANATÓMICA DE LAS LESIONES CORONARIAS

### 1.2.1. Análisis cuantitativo de la angiografía coronaria (QCA)

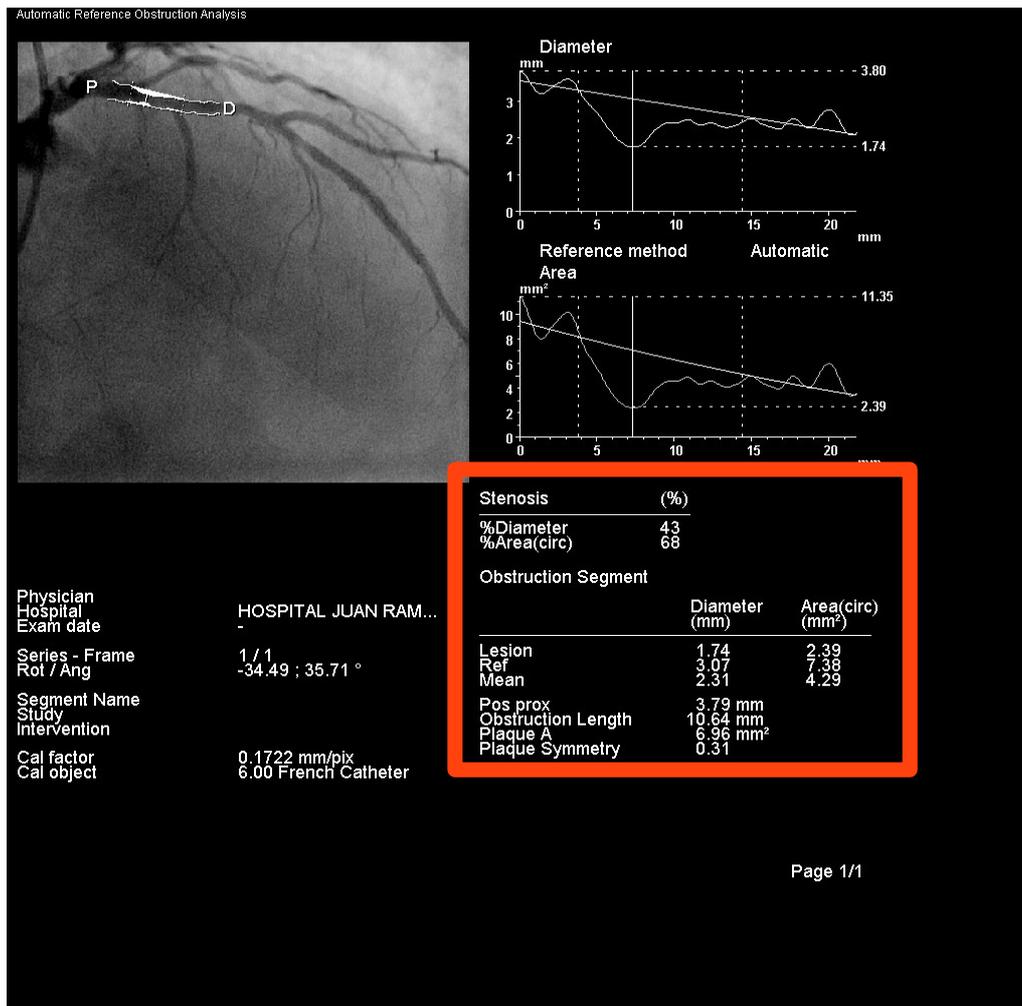
Debido a las limitaciones inherentes a la estimación visual de las estenosis coronarias se ha desarrollado la tecnología de la angiografía cuantitativa asistida por ordenador.

Los programas de cuantificación coronaria realizan una medida geométrica aplicando algoritmos de detección de bordes sobre imágenes de angiografía, que son independientes del observador. Los sistemas que se desarrollaron en primer lugar son los basados en la digitalización de las imágenes de películas de 35 mm obtenidas durante el cateterismo.

La estenosis angiográfica vendría dada como la razón entre el diámetro luminal mínimo en el lugar de la estenosis angiográfica y la del segmento de referencia (segmento normal) dándonos lo que se conoce como porcentaje de estenosis del diámetro.

La principal limitación del QCA es el poder identificar el segmento sano del enfermo cuando existe enfermedad coronaria difusa y su principal ventaja es la posibilidad de cuantificar las lesiones angiográficas de forma retrospectiva. Sin embargo, la excentricidad de la placa puede producir diferentes grados de estenosis angiográfica al observarla desde diferentes proyecciones<sup>9</sup>. Por este motivo y otras desventajas como es la localización ostial, presencia de calcificación, bifurcaciones, etc. la QCA tiene una precisión diagnóstica limitada<sup>10</sup>

Un ejemplo de como se valora la estenosis de una arteria coronaria por QCA viene dado en la figura siguiente. En el rectángulo rojo podemos ver los datos más importantes que nos da este análisis: Porcentaje de estenosis del diámetro y área, diámetro y área de referencia y el diámetro y área en el punto de la lesión.



## 1.2.2. ECOGRAFÍA INTRACORONARIA (IVUS)

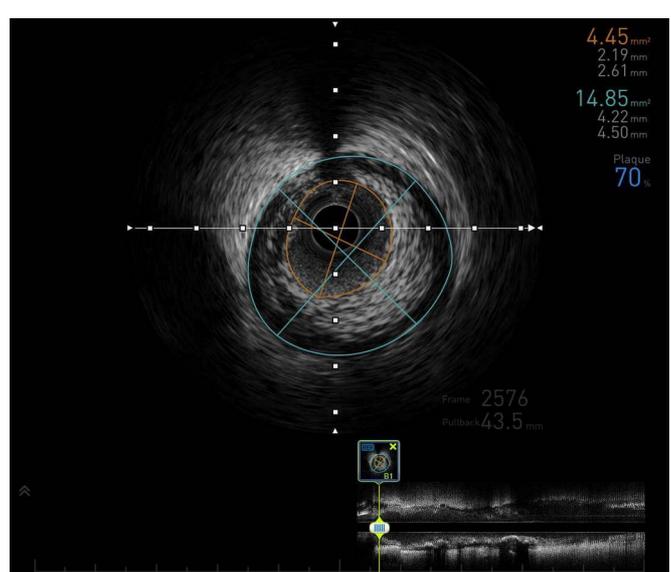
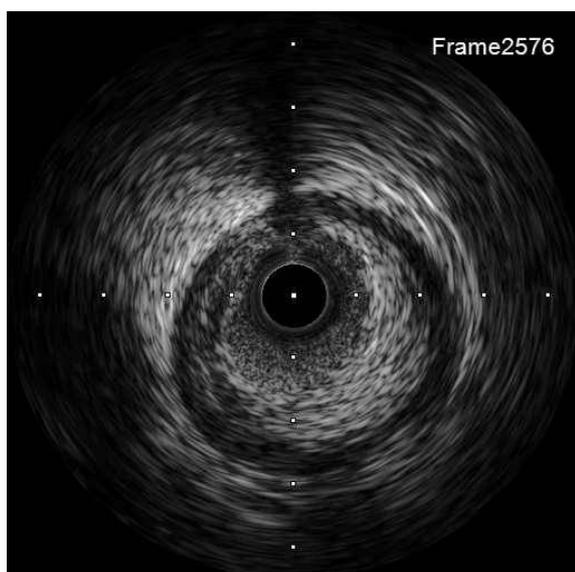
El IVUS es una técnica invasiva que proporciona imágenes tomográficas perpendiculares a la longitud del vaso. Su resolución lateral es de 250  $\mu$ m con frecuencias de 20 a 40 MHz<sup>11</sup>.

Estudia la placa desde un punto de vista anatómico y proporciona una vista tomográfica en dos dimensiones de la luz coronaria y de la

morfología de la pared arterial siendo posible el estudio de la composición y distribución de la placa así como de los diámetros de la luz y del vaso con una tasa de complicaciones muy baja<sup>12-13</sup>, teniendo por ello ventajas sobre la angiografía, sobre todo si existe una anatomía difícil del vaso; la medida más precisa es el área luminal mínima (ALM) por encima del diámetro luminal.

Su principal limitación es que hay que conseguir una posición coaxial del catéter del IVUS pero es muy útil para estudiar los resultados de la angioplastia coronaria<sup>14</sup>.

En la siguiente imagen se observa como obtener el parámetro más importante del IVUS para identificar una lesión como severa, el área luminal mínima, en la figura a la derecha representada en naranja con un valor de 4,45 mm<sup>2</sup>, a la izquierda la misma imagen sin mediciones).



### 1.2.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La OCT es una técnica de imagen introducida en los últimos años en el campo del diagnóstico intracoronario. A diferencia del IVUS, la OCT emite luz en vez de ultrasonidos.

Su principal ventaja frente al IVUS es su alta resolución y una definición sin precedentes de las arterias coronarias pero tiene como limitación su escasa penetración (1-3 mm) que permite estudiar la caracterización de la placa y su composición distinguiendo entre placa fibrosa, lipídica o fibrocalcificada pero no permite estudiar el remodelado positivo del vaso<sup>15-16</sup>.

## 1.3 VALORACIÓN FUNCIONAL DE LAS LESIONES CORONARIAS

### 1.3.1 ESTUDIO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA (SPECT MIOCÁRDICO)

La cardiología nuclear tiene un protagonismo fundamental dentro de las técnicas para la detección de enfermedad coronaria. El estudio de perfusión miocárdica mediante tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT), también llamado prueba de esfuerzo-reposo, se utiliza para evaluar la irrigación sanguínea del corazón. Se obtienen dos conjuntos de imágenes que muestran el flujo sanguíneo: el primero después de un periodo de descanso y el segundo tras un periodo de esfuerzo, que consiste en caminar en una cinta sinfín o sobrecarga farmacológica.

Se inyecta una sustancia radiotrazadora en el sistema venoso. Una molécula radiotrazadora es un compuesto formado por un isótopo radioactivo y un fármaco. En la molécula radiotrazadora usada para una perfusión miocárdica SPECT, el fármaco mantiene dicha sustancia en el

torrente sanguíneo hasta que es filtrada por los riñones. El isótopo radioactivo libera energía, y una cámara especial genera imágenes de forma que, dependiendo de si existe o no isquemia miocárdica, se detectará más o menos captación del trazador<sup>17</sup>.

La perfusión miocárdica SPECT se utiliza para evaluar el daño causado por un infarto de miocardio y para determinar la presencia y gravedad de una cardiopatía isquémica (flujo sanguíneo reducido debido a una obstrucción en los vasos coronarios)<sup>18</sup>.

### 1.3.2. RESERVA DE FLUJO FRACCIONAL (RFF)

El estudio de la RFF es una técnica invasiva que se puede realizar en la sala de hemodinámica con el fin de valorar la significación funcional de las lesiones moderadas, es decir, si son capaces de producir isquemia<sup>19-21</sup>. Su realización es fácil y rápida mediante la guía de presión. La RFF expresa la relación entre la capacidad de máximo flujo al miocardio de una arteria estenótica y el flujo máximo normal. En definitiva es la relación entre la presión coronaria distal medida con la guía de presión dividida por la presión aórtica medida simultáneamente con el catéter guía<sup>22</sup>.

$$\text{RFF} = \frac{\text{Q max (estenosis)}}{\text{Q max (normal)}} = \frac{\text{Pd}}{\text{Pa}}$$

Q max (estenosis) = Flujo máximo en arteria coronaria estenótica

Q max (normal) = Flujo máximo coronario normal

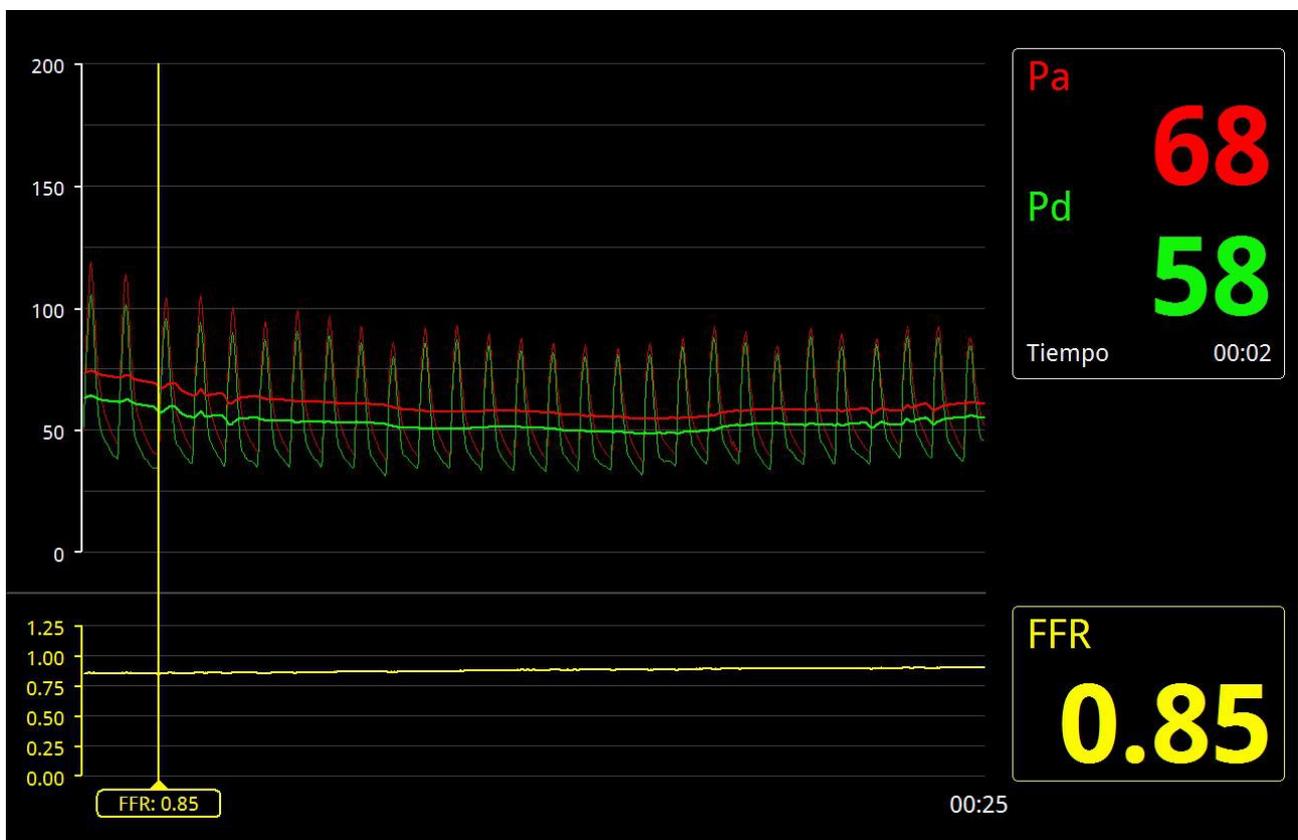
Pd = Presión coronaria distal a la lesión

Pa = Presión aórtica

Su valor normal es de uno y no está influenciada por cambios hemodinámicos como la frecuencia cardiaca, presión arterial o contractilidad. Una RFF < 0,75 siempre indica estenosis asociada a isquemia inducible (especificidad 100%) mientras que una RFF > 0,75 excluye isquemia relativa a esa estenosis en un alto porcentaje de casos (sensibilidad 90%)<sup>23</sup>.

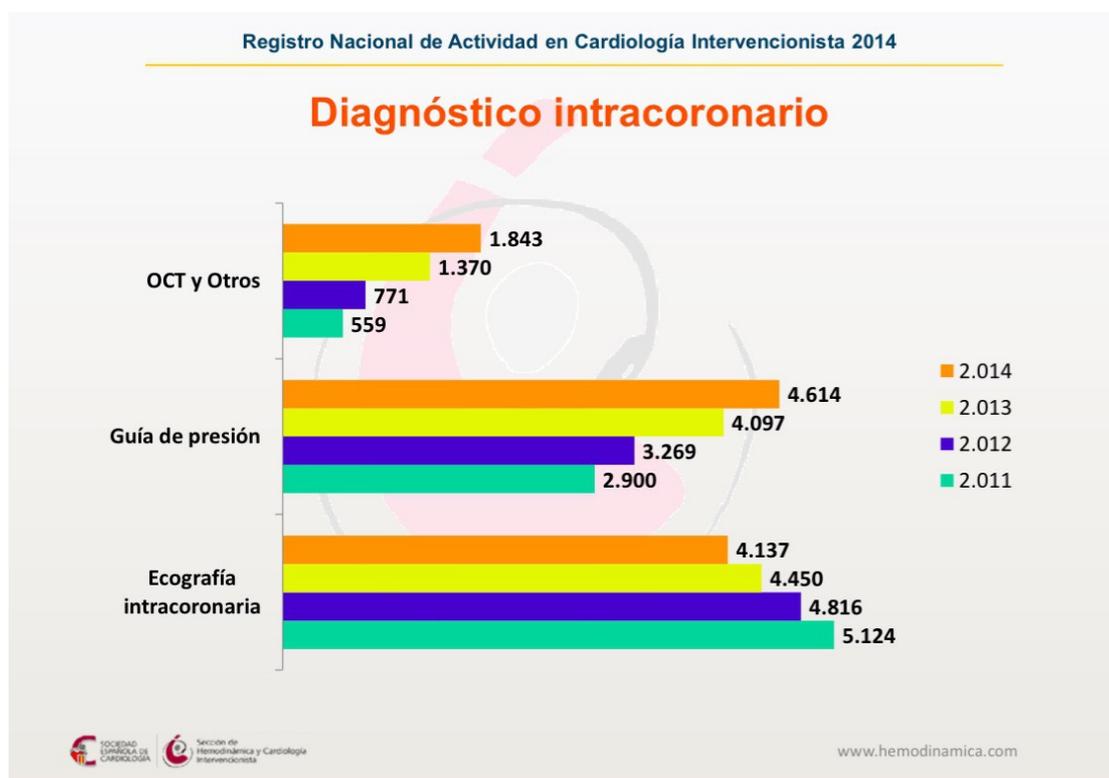
La información obtenida es similar a la de los estudio de perfusión pero con mayor especificidad y resolución espacial dado que cada arteria o segmento es estudiado individualmente.

En la siguiente figura vemos la realización de la guía de presión en un paciente; en rojo la Pa o presión aórtica y en verde la Pd o presión distal a la estenosis coronaria y el valor de la RFF de 0, 85 y, por tanto, claramente negativo, por lo que podemos decir que la lesión coronaria estudiada no produce isquemia miocárdica.

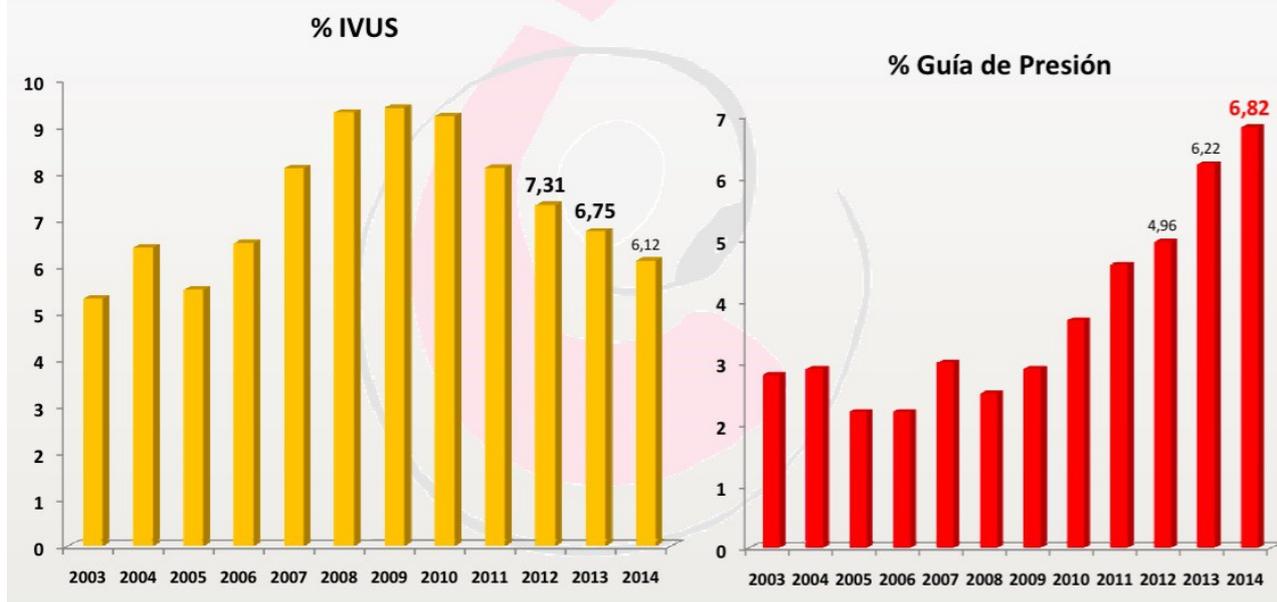


## 1.4. USO EN ESPAÑA DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INTRACORONARIO

Según el registro del año 2014 de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología en España, aún no publicado pero disponible en su página web ([www.hemodinamica.com/actividad científica](http://www.hemodinamica.com/actividad-cientifica)), ha aumentado también el uso de dispositivos de diagnóstico intracoronario siendo la ecografía intracoronaria (IVUS) la técnica más frecuentemente utilizada, seguida de la guía de presión durante los años 2011-2013 mientras que en el año 2014 la guía de presión supera al IVUS.



## Diagnóstico intracoronario e ICP



### 1.5 TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

Las dos principales razones para tratar a un paciente con angina estable es por un lado mejorar el pronóstico y por otro, su calidad de vida.

Existen tres modalidades de tratamiento: El tratamiento médico aislado, la revascularización percutánea y la revascularización quirúrgica.

El tratamiento médico incluye desde los cambios en el estilo de vida hasta los fármacos necesarios para controlar síntomas y mejorar el pronóstico de los pacientes con unos objetivos bien definidos por las guías de práctica clínica<sup>24</sup>. La revascularización percutánea también ha ido mejorando desde sus inicios con la angioplastia con balón hasta el desarrollo de los nuevos *stents* farmacoactivos; esto mismo ocurre con la cirugía coronaria con el uso de injertos arteriales y la cirugía sin circulación extracorpórea.

Comparemos ahora estas tres estrategias de tratamiento:

### 1.5.1 TRATAMIENTO MÉDICO FRENTE A REVASCULARIZACIÓN

Uno de los primeros estudios comparando ambas estrategias fue el RITA-2<sup>5</sup> que evaluó en 1.018 pacientes con angina y enfermedad coronaria distribuidos aleatoriamente a angioplastia coronaria (ACTP) o a tratamiento médico; la estrategia de ACTP se asoció con una reducción de los síntomas anginosos en comparación con el tratamiento médico. Sin embargo, debido a que la población estudiada era de bajo riesgo, en el

grupo sometido a ACTP se produjo casi el doble de muertes o IAM no fatal (6,3% vs 3,3% a los 2,7 años,  $p=0,02$ ), aunque como contrapartida una cuarta parte de los pacientes asignados a tratamiento médico necesitaron un procedimiento de revascularización por empeoramiento de los síntomas durante el seguimiento.

Uno de los estudios más actuales y de mayor trascendencia que compara ambas estrategias es el estudio COURAGE<sup>6</sup> que incluyó a más de 2.200 pacientes con angina estable y enfermedad coronaria significativa que fueron asignados aleatoriamente a ACTP más tratamiento médico óptimo o a tratamiento médico óptimo solo. Tras 4,6 años de seguimiento el resultado final (muerte total o IAM no fatal) se dio en el 19% de los pacientes tratados mediante ACTP frente al 18,5% en el grupo de tratamiento médico ( $p=0,62$ ). No se obtuvieron tampoco diferencias entre ambos grupos en el evento compuesto de muerte, IAM o accidente cerebrovascular (20% vs 19,5%,  $p=0,62$ ), hospitalización por síndrome coronario agudo (12,4% vs 11,8%,  $p=0,56$ ) o IAM (13,2% vs 12,3%,  $p=0,33$ ). En ambos grupos se obtuvo una reducción en la frecuencia de los episodios de angina, aunque la supervivencia libre de angina fue algo

mayor y estadísticamente significativa en el grupo tratado mediante ACTP durante la mayor parte del seguimiento (74% vs 62%,  $p < 0,001$  a los tres años).

El estudio MASS-II<sup>25</sup> aleatorizó a 611 pacientes con angina estable, enfermedad coronaria multivaso y función ventricular conservada a tratamiento médico, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria (ACTP); el objetivo primario fue la mortalidad, IAM o angina refractaria que precisa revascularización. A los diez años la tasa de supervivencia fue de 74,9% con cirugía, 75,1% con ACTP y 69% con tratamiento médico ( $p = 0,089$ ), la tasa de nuevas revascularizaciones de 7,4% con cirugía, 41,9% con ACTP y 39,4% con tratamiento médico ( $p < 0,001$ ). Comparando el tratamiento médico frente a cirugía se obtuvo más eventos en el primero y, así como al comparar la ACTP frente a la cirugía donde también hubo más eventos en el grupo asignado a ACTP. La tasa de pacientes libres de angina a los diez años fue del 64% con cirugía, 59% con ACTP y 43% con tratamiento médico ( $p < 0,001$ ). Por lo tanto, los autores concluyen que si bien la supervivencia en los tres grupos fue

similar, los pacientes asignados a tratamiento médico presentaban más episodios anginosos que los del grupo de intervención; la ACTP conllevaba más revascularizaciones por angina e incidencia de IAM frente a cirugía y ésta disminuía la incidencia de IAM, nueva revascularización y muerte cardíaca frente a tratamiento médico.

En definitiva, parece claro que el tratamiento revascularizador es mejor en pacientes con angina estable para disminuir las revascularizaciones urgentes y mejorar síntomas pero no hay datos que demuestren una clara disminución de la mortalidad frente al tratamiento médico<sup>5,6,25</sup>. Esto también ha sido demostrado en los dos últimos meta-análisis realizados<sup>26,27</sup> comparando la ACTP frente a tratamiento médico.

Con los avances realizados en los últimos años en el tratamiento médico podemos decir que ésta sería una buena estrategia inicial en pacientes con cardiopatía isquémica estable y, en caso de persistencia de síntomas o alto riesgo de isquemia decidir la revascularización percutánea o quirúrgica teniendo siempre en cuenta que éstas mejoran los síntomas

pero no hay diferencias en mortalidad y sin olvidar nunca que el tratamiento médico es complementario y no competitivo con las estrategias de revascularización, ya sean éstas vía percutánea o quirúrgica<sup>24</sup>.

### 1.5.2 REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA FRENTE A REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA

Los estudios ya clásicos comparando la ACTP simple con balón frente a la cirugía<sup>25,28,29</sup> han demostrado que, en términos de mortalidad, no hay diferencias entre ambas pero la cirugía disminuye claramente la necesidad de nuevas revascularizaciones.

Un metanálisis de seis grandes estudios aleatorizados comparando ACTP frente a cirugía en pacientes con angina estable demostró que no había diferencias significativas en la supervivencia entre ambas estrategias; hay, no obstante, una diferencia significativa en la necesidad de reintervenciones posteriores. La prevalencia de angina al año fue considerablemente superior en el grupo de ACTP pero a los tres años esta diferencia deja de ser significativa<sup>29</sup>.

El estudio BARI<sup>28</sup> se publicó después de este meta-análisis y es el mayor estudio comparando la ACTP con cirugía aunque solamente el 40% de los pacientes tenían angina estable. Este estudio también demostró que no había diferencias significativas en la supervivencia o el riesgo de infarto entre ambas estrategias, sin embargo la ACTP se asoció nuevamente con una tasa más alta de nuevas revascularizaciones (8% en el grupo de cirugía frente al 54% en el de ACTP a los 5 años).

Posteriormente, en la década de los 80 surgen los *stents* con el fin de disminuir la necesidad de cirugía urgente y la tasa de nuevas revascularizaciones. Desde su primera aplicación en humanos por Sigward y col<sup>29</sup>, su utilización se reservó inicialmente para el tratamiento de las complicaciones de la ACTP como la oclusión coronaria aguda o la amenaza de oclusión<sup>30</sup>. En 1994, dos estudios aleatorizados, Benestent<sup>31</sup> y Stress<sup>32</sup>, demostraron la eficacia del *stent* intracoronario frente a la ACTP en la reducción de la incidencia de reestenosis a largo plazo. Posteriormente varios estudios han confirmado que el uso de estos *stents* disminuye la incidencia de reestenosis y mejoran la evolución clínica a corto y medio plazo en relación a la angioplastia con balón<sup>33-35</sup>.

El mecanismo por el cual el *stent* reduce la reestenosis ha podido ser conocido a través de estudios con ecografía intravascular<sup>36</sup>. El *stent* anula o disminuye el retroceso elástico inmediato y evita el remodelado parietal desfavorable<sup>37</sup>. Aunque parece incrementar ligeramente la respuesta hiperplásica, la ganancia inicial que se obtiene al disminuir el retroceso elástico y el efecto beneficioso que se produce sobre la evolución de la luz al favorecer un remodelado positivo, compensa la disminución del diámetro luminal que se produciría en el seguimiento por el incremento de la hiperplasia. No obstante, a pesar de esto, la tasa de reestenosis, si bien se redujo con la aparición de los *stents*, seguía siendo alta, de forma que las series con mayor número de casos incluidos y con un seguimiento angiográfico sistemático, la incidencia global de la reestenosis intra- *stent* se cifra alrededor de un 28%, oscilando según las series entre un 9,9 y un 32,8%<sup>38-42</sup>.

En el contexto de enfermedad multivaso, los resultados a un año del estudio ARTS-1<sup>43</sup> muestran similar mortalidad e incidencia de infarto entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica y los sometidos a

angioplastia con *stent* y una disminución en la tasa de revascularización tardía en los pacientes tratados con *stent* en comparación a otros estudios clínicos con angioplastia con balón.

A largo plazo los eventos relacionados con el *stent* son excepcionales<sup>44</sup> y no se ha detectado deterioro del diámetro luminal a partir del año del implante.

Los datos de los estudios ARTS 1<sup>43</sup> y ERACI II<sup>45</sup> muestran a los dos- tres años de seguimiento, una supervivencia sin muerte, infarto ni accidente cerebrovascular igual en ambas estrategias, pero con una mayor necesidad de nueva revascularización en el grupo de tratamiento percutáneo.

Por tanto y a la luz de los estudios presentados podemos decir que el resultado clínico a largo plazo de los *stents* se limitó a una reducción en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización del vaso tratado o de la isquemia recurrente sin que ninguno haya demostrado una disminución de mortalidad o de infarto agudo de miocardio. Esto se confirmó en el análisis de más de 9.000 revascularizaciones percutáneas realizadas en Canadá entre 1994 y 1997 demostrando una disminución

significativa de la tasas de episodios cardiacos adversos durante el primer año pero que fue exclusivamente debida a la reducci3n en la incidencia de nuevos procedimientos de revascularizaci3n en el vaso tratado<sup>46</sup>.

Otro hito importante en la cardiolog3a intervencionista fue la aparici3n de los *stents* farmacoactivos (DES); como ya hemos visto con los *stents* convencionales la tasa de reestenosis continuaba siendo alta y se deb3a fundamentalmente a la hiperplasia intimal que se produce tras el implante del *stent*; con el fin de disminuir dicha hiperplasia surge la idea de a1adir un f3rmaco antiproliferativo a la superficie del *stent* y de este modo, disminuir la capacidad inflamatoria de la 3ntima del vaso y, por consiguiente, la hiperplasia intimal lo que conlleva a la disminuci3n de la reestenosis y la necesidad de nuevas revascularizaciones<sup>47</sup>.

Los primeros *stents* farmacoactivos que aparecieron usaban como f3rmacos antiproliferativos la rapamicina o el paclitaxel; varios meta-an3lisis<sup>48-49</sup> comparando esta primera generaci3n de DES con los *stents* convencionales publicaron una tasa de mortalidad global, mortalidad card3aca o IAM no fatal similares pero con una disminuci3n del riesgo relativo del 50-70% en la necesidad de nuevas revascularizaciones.

Actualmente estos *stents* de primera generación han desaparecido dando paso a una nueva generación de DES con otros fármacos (everolimus, zotarolimus, biolimus....) y diferentes plataformas. Gracias a estos nuevos *stents* se ha conseguido disminuir las nuevas revascularizaciones en un 10-20%<sup>50-52</sup>.

Existen varios estudios<sup>53,54</sup> comparando los *stents* farmacoactivos con la cirugía coronaria; el más importante de ellos por su trascendencia clínica fue el estudio Syntax cuyos resultados a los cinco años han sido recientemente publicados<sup>55</sup>. En este estudio se aleatorizaron 1.800 pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo o enfermedad multivaso a tratamiento quirúrgico revascularizador o a ACTP con el *stent* farmacoactivo de paclitaxel; la tasa de eventos menores fue menor con la cirugía (27%) que con la ACTP (37%,  $p < 0,001$ ) pero no existieron diferencias en la mortalidad total. La tasa de IAM o nuevas revascularizaciones fue mayor en el grupo asignado a ACTP que en aquellos asignados a cirugía (9,7% vs 3,8% y 26% vs 14%, respectivamente). La diferencia entre ambos grupos aumentaba al

incrementar la complejidad anatómica de las lesiones pero ni siquiera en grupo de mayor complejidad se demostró diferencias significativas en mortalidad.

Otro estudio con *stent* farmacoactivo más actual presenta datos similares<sup>56</sup>. En él se aleatorizaron más de 18.000 pacientes con enfermedad multivaso a cirugía de revascularización coronaria o ACTP con *stent* farmacoactivo liberador de everolimus. Comparando ambos grupos la cirugía y la ACTP mostraron una tasa similar de muerte (3,1% vs 2,9%,  $p=0,50$ ) pero la ACTP mostraba mayor riesgo de IAM (1,9% vs 1,1%,  $p<0,001$ ) y nuevas revascularizaciones (7,2% vs 3,1%,  $p <0,001$ ).

En definitiva podemos decir a la luz de estos datos que la angioplastia coronaria ya sea con balón, *stents* convencionales o farmacoactivos no han conseguido superar a la cirugía en cuanto a la tasa de nuevas revascularizaciones e incluso en unos de los últimos meta-análisis<sup>57</sup> publicados, la cirugía con injertos arteriales conlleva una reducción de mortalidad e IAM frente a la revascularización percutánea.

### 1.5.3 TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR GUIADO POR VALORACIÓN ANATOMICA O FUNCIONAL

La integración de la fisiología (repercusión funcional o isquemia) y la anatomía, es fundamental en la valoración de la cardiopatía isquémica. La revascularización coronaria ha demostrado una reducción de la mortalidad total a través de la reducción de la carga isquémica<sup>58,59</sup>. Es por esto que el verdadero objetivo de la revascularización no debe ser la corrección de la lesión epicárdica en sí (anatomía), sino el alivio de la isquemia miocárdica. Esto exige que a la hora del tratamiento de una estenosis exista una confirmación de que ésta produce realmente isquemia<sup>62-66</sup>.

En la práctica clínica común, los pacientes con riesgo intermedio de enfermedad arterial coronaria son, con frecuencia, remitidos a coronariografía sin un prueba de isquemia previa. Este hecho puede suponer dificultades para la toma de decisiones en algunos casos especiales como son las lesiones angiográficamente dudosas, por ello el interés creciente en los últimos años de la repercusión funcional de las estenosis coronarias.

Hemos visto anteriormente los datos del estudio COURAGE<sup>6</sup> cuya principal limitación es que no estaba guiado por isquemia basándose únicamente en la angiografía coronaria; de hecho varios estudios han demostrado la relación existente entre la extensión de la isquemia y la supervivencia<sup>59,60</sup> de modo que a mayor extensión de la isquemia demostrada por el SPECT miocárdico, menor supervivencia. Ya en el 2003, Hachamovitch demostró que la revascularización frente al tratamiento médico conlleva un mayor beneficio en aquellos pacientes con moderada o extensa isquemia inducible en el SPECT miocárdico<sup>58</sup>.

En el sub-estudio del COURAGE basado en medicina nuclear<sup>61</sup> se demostró que la ACTP añadida al tratamiento médico resultaba en una mayor reducción de la isquemia que el tratamiento médico solo; de hecho en aquellos pacientes en los que se reducía la isquemia en un 5% en el estudio SPECT se obtenía una mejor supervivencia.

Por todo ello se acepta de forma general el tratamiento de lesiones coronarias que provocan isquemia con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes<sup>62-66</sup>. En la práctica diaria se tratan lesiones sin evidencia de

isquemia e incluso cuya severidad es media o moderada<sup>67,68</sup>. Esta práctica es cara además de peligrosa, dado el riesgo de infarto peri-procedimiento o trombosis subaguda del *stent* incluso con el uso de *stents* farmacoactivos (DES)<sup>69,70</sup>, sin tener datos que sugieran que mejoramos el pronóstico de estos pacientes.

Por otro lado definir la gravedad de estas lesiones por angiografía es difícil<sup>71</sup>. Para ello disponemos actualmente de dos técnicas: la ecocardiografía intracoronaria (IVUS) y el estudio de la reserva de flujo fraccional (RFF).

Varios estudios<sup>72-74</sup> habían demostrado que diferir el tratamiento de lesiones intermedias basadas en el estudio de la RFF es seguro a corto plazo, pero hasta la aparición en 2007 del seguimiento a 5 años del estudio DEFER no se sabía su seguridad a largo plazo<sup>75</sup>. En este estudio se incluyeron 325 pacientes con angina estable y enfermedad monovaso con lesiones intermedias a los que se les estudió la RFF antes de la realización de la ACTP. Si la RFF era mayor o igual a 0,75 los pacientes fueron aleatorizados a realizar angioplastia (grupo de actuación, 90 pacientes) o diferirla (grupo diferido, 91 pacientes). Si la RFF era menor de 0,75 se

realizaba la ACTP como estaba planeada (grupo control, 154 pacientes). En este estudio el pronóstico a los 5 años de diferir la ACTP en lesiones con RFF  $\geq 0,75$  fue excelente con un riesgo de muerte cardiaca o infarto menor del 1% anual sin que disminuyera con la realización de ACTP. Tampoco hubo diferencias con respecto a los síntomas entre ambos grupos.

Recientemente se han comunicado los resultados después de 15 años de estos pacientes en el EuroPCR<sup>76</sup>; con un seguimiento completo en el 92% de los pacientes y una tiempo medio de seguimiento de 16,8 años. No se detectaron diferencias en la incidencia de muerte o revascularización entre ambos grupos (diferido o de actuación) aunque con una ligera disminución de los IAM en el primer grupo como podemos observar en la siguiente tabla.

	ACTP diferida (n=91)	ACTP realizada (n=90)	Grupo control (n=154)
Mortalidad total	30	28	53
IAM	2	13	19
Nueva revascularización	60	53	66

Con la aparición del estudio FAME<sup>77</sup> en 2009, la evaluación de la RFF cobró mayor relevancia al ser el primer estudio en que se usaban *stents* liberadores de fármacos (DES) tras estudiar la gravedad funcional con la RFF. Si bien no fue el primero en incluir pacientes con enfermedad multivaso sí es el de mayor importancia dado el número de pacientes incluidos (n=1.005). En él se incluyen a pacientes con enfermedad multivaso estable sometidos a ACTP con DES guiada con angiografía solo o por angiografía más RFF. A los pacientes asignados a ACTP guiados por angiografía se les realizó implante de *stent* en todas las lesiones mientras que a los guiados por RFF se les implantó el *stent* en las lesiones con RFF  $\leq 0,80$ . El resultado de evaluación o desenlace primario fue la tasa de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y nueva revascularización al año de seguimiento. Este desenlace se observó en el 18,3% de pacientes del grupo guiado por angiografía y en el 13,2% en el grupo guiado por RFF ( $p = 0,02$ ). Por otra parte, el 78% de los pacientes en el grupo de angiografía estaban libre de angina al año comparado con el 81% de los pacientes del grupo RFF ( $p = 0,20$ ). Los autores concluyeron

diciendo que en pacientes con enfermedad multivaso sometidos a ACTP con DES la estrategia guiada por RFF reduce la tasa de muerte, IAM no fatal y nueva revascularización al año.

Posteriormente se publicó el seguimiento de los pacientes incluidos en el FAME a los dos años<sup>78</sup>. La tasa de mortalidad o IAM a los dos años fue del 12,9 % en el grupo de angiografía y del 8,4% en el grupo guiado por RFF ( $p = 0,02$ ). La tasa de nueva revascularización por ACTP o cirugía fue del 12,7% y del 10,6% respectivamente ( $p=0,3$ ). La tasa combinada de muerte, IAM no fatal o nueva revascularización fue del 22,4 % y 17,9 % respectivamente ( $p = 0,08$ ). En definitiva los datos del FAME se mantenían a los dos años de seguimiento.

Recientemente se ha publicado el seguimiento a los cinco años<sup>79</sup> confirmando la seguridad a largo plazo de esta estrategia terapéutica aunque las diferencias entre ambos grupos ya no son significativas pero, como concluyen los autores, estos resultados se consiguen con un menor número de arterias tratadas con *stents* y con un mejor uso de los recursos.

En 2012 se han publicados los datos del FAME 2<sup>80</sup> . En este estudio se da un paso más allá en el tratamiento de los pacientes con angina estable y lesiones coronarias severas desde el punto de vista funcional. En este trabajo a los pacientes con enfermedad coronaria estable se les estudiaron todas aquellas lesiones que se consideraron susceptibles de ACTP mediante RFF. Aquellos pacientes con al menos una estenosis funcionalmente significativa ( $RFF \leq 0,80$ ) fueron aleatorizados a angioplastia guiada por RFF más tratamiento médico óptimo (grupo 1) o solo tratamiento médico óptimo (grupo 2). Aquellos pacientes con RFF mayor de 0,80 se incluyeron en un registro y recibieron igualmente el tratamiento médico óptimo. A todos los pacientes sometidos a ACTP se les implantó un *stent* farmacoactivo. El objetivo primario se define como la suma de muerte, IAM o revascularización urgente. El reclutamiento de pacientes se interrumpió de forma temprana tras incluir 1.220 pacientes (888 aleatorizados y 332 incluidos en el registro) debido a diferencias significativas en las tasas de eventos primarios: 4,3% en el grupo 1 y

12,7% en el 2 (HR con ACTP, 0,32; 95% intervalo de confianza [CI], 0,19-0,53;  $p<0,001$ ). Estas diferencias se produjeron por disminución importante en el número de revascularizaciones urgentes en el grupo 1 frente al grupo 2 (1,6% vs. 11,1%; hazard ratio, 0,13; 95% CI, 0,06-0,30;  $p<0,001$ ); en concreto en el grupo asignado a ACTP, se realizaron menos revascularizaciones urgentes debido a IAM o evidencia de isquemia en el electrocardiograma (HR, 0,13; 95% CI, 0,04-0,43;  $p<0,001$ ). En los pacientes incluidos en el registro las tasa de eventos primarios fue del 3%.

Actualmente está en marcha el estudio FAME 3<sup>81</sup> cuyo objetivo primario es demostrar que la angioplastia guiada por la RFF con *stents* farmacoactivos liberadores de zotarolimus no es inferior a la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria multivaso estable en términos de muerte, IAM, ictus o tasas de revascularización.

Se conoce que diferir la ACTP de lesiones coronarias intermedias basadas en el IVUS (área luminal mínima (ALM)  $\geq 4 \text{ mm}^2$  o diámetro luminal mínimo  $\geq 2 \text{ mm}$ ) es seguro con una tasa baja de eventos (2% de muerte o IAM con una media de seguimiento de 13 meses)<sup>82,83</sup>. En el estudio de Abizaid<sup>83</sup> se incluyeron 300 pacientes con lesiones intermedias en los que la ACTP era diferida según los hallazgos del IVUS; aquellas lesiones con  $\text{ALM} \geq 4 \text{ mm}^2$  presentaban una tasa de eventos cardiacos mayores baja (4,4% con un seguimiento algo superior al año). Lo que aún no está completamente claro es qué hacer con las lesiones con área  $< 4 \text{ mm}^2$ .

La principal limitación del ALM mediada por IVUS en predecir significación hemodinámica en lesiones coronarias es que los efectos funcionales de la lesión depende de varios factores además del grado de estenosis, como son la localización de la lesión, longitud, excentricidad, ángulo... Por otro lado conocemos que existe una correlación moderada entre las dimensiones anatómicas por IVUS y la isquemia estudiada mediante RFF; dicha correlación es mejor en lesiones no significativas<sup>84</sup> que en lesiones más severas.

Parece claro que el estudio de la RFF y la IVUS se complementan porque cada una estudia la lesión desde un punto de vista diferente, la primera desde un punto de vista funcional y la segunda desde un punto de vista anatómico.

Existen pocos datos acerca del papel del IVUS en el estudio funcional de las lesiones intermedias. Primero Ge en 1995<sup>85</sup> y después Kern<sup>86</sup> en 1997 demostraron que la reserva de flujo coronario (CFR) se correlacionaba con la gravedad de la estenosis residual tras el implante del *stent*. Posteriormente en 1999 Abizaid<sup>87</sup> evaluó 86 pacientes consecutivos antes y/o después de la ACTP encontrando una relación lineal entre el CFR y el ALM medida por IVUS ( $ALM \geq 4 \text{ mm}^2$  tenía una fiabilidad diagnóstica del 89% en predecir  $CFR \geq 2$  sobre todo antes de la ACTP).

Con el objetivo de aclarar la relación entre IVUS y RFF, Briguori<sup>88</sup> publica un estudio en 1998; en él 53 lesiones intermedias (estenosis del 40 al 70% por QCA, media del 52%) se estudiaron por IVUS y mediante guía de presión (RFF). Se encontró que el área estenótica por IVUS >70%

(sensibilidad 100%, especificidad 68%), Diámetro luminal mínimo (MLD)  $\leq 1,8$  mm (sensibilidad 100%, especificidad 66%),  $ALM \leq 4$  mm<sup>2</sup> (sensibilidad 92%, especificidad 56%) y lesiones mayores de 10 mm (sensibilidad 41%, especificidad 80%) identificaban de forma fiable a las lesiones con  $RFF < 0,75$ . La combinación del área estenótica y MLD juntas hacen más sensible (100%) y específica (76%) al estudio por IVUS. Hay que hacer notar que con una especificidad del 76%, bastantes pacientes (24%) se someten a ACTP sin necesitarlo. Claramente un  $ALM < 3$  mm<sup>2</sup> tenía mayor especificidad pero este valor solo es aplicable a los segmentos proximales y medio de las arterias epicárdicas.

A pesar de estos datos Magni<sup>23</sup> publica en el 2009 un artículo comparando el IVUS con la guía de presión en su práctica clínica habitual. En él expresa que ante lesiones intermedias con datos discrepantes entre el IVUS y el estudio de la RFF deben prevalecer los hallazgos del IVUS. No obstante sólo un estudio prospectivo podría aclarar si esta tendencia es más una reacción al estímulo visual o bien es una reacción correcta apoyada en hallazgos objetivos.

Recientemente se ha publicado el estudio de Soo-Jin Kang<sup>89</sup> en el que se estudian 236 lesiones coronarias intermedias primero por RFF y después por IVUS. El principal hallazgo del estudio es que el ALM, carga de placa y longitud de la lesión son los principales parámetros del IVUS para predecir una RFF positivo; el mejor punto de corte para predecir una RFF < 0,80 fue el ALM <2,4 mm<sup>2</sup> con una alta sensibilidad y VPN pero con especificidad y VPP pobre; en lesiones con ALM <2,4 mm<sup>2</sup> no existen parámetros del IVUS que mejoren la predicción de la RFF <0,80. De tal manera que el ALM ≥ 2,4 mm<sup>2</sup> excluye la posibilidad de una RFF < 0,80 con un alto VPN ( 96%). Por otro lado un ALM <2,4 mm<sup>2</sup> es menos específico en predecir un valor de la RFF anormal, lo que sugiere que usando este criterio un 40% de las lesiones se someterían a una ACTP innecesaria puesto que no tienen repercusión funcional.

En definitiva podemos decir que existe acuerdo generalizado en diferir la ACTP en la lesiones coronarias con ALM ≥ 4 mm<sup>2</sup> sin existir consenso en qué hacer con aquellas con ALM < 4 mm<sup>2</sup>. Se han propuesto diferentes puntos de corte del ALM por IVUS para predecir isquemia

mediante la realización de la guía de presión. Uno de los últimos estudios es el de Gonzalo y colaboradores<sup>90</sup> en el que compara la OCT con el IVUS y la RFF concluyendo que el mejor punto de corte por IVUS es de 2,36 mm<sup>2</sup> y por OCT de 1,95 mm<sup>2</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Actualmente no existen estudios aleatorizados que demuestren cual de los dos, el IVUS o el estudio de la RFF, es superior en el manejo de estos pacientes; en la mayoría de los centros prevalecen los datos del IVUS frente a la RFF cuando nos enfrentamos a lesiones intermedias por angiografía. Se necesitaría un estudio aleatorizado, controlado y prospectivo para demostrar si esta tendencia es la correcta o no.

El propósito de este trabajo de tesis es demostrar en términos de eficacia y eficiencia que el tratamiento percutáneo de las lesiones intermedias por angiografía y severas por IVUS guiado por RFF no es inferior al guiado únicamente por IVUS.

### **3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El tratamiento percutáneo de lesiones coronarias intermedias evaluadas por angiografía (lesiones con estenosis entre el 50-70% por QCA) cuya severidad ha sido confirmada por IVUS guiado por RFF es al menos igual de seguro y eficaz que el guiado únicamente por IVUS cuando se utilizan *stents* farmacoactivos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 PRINCIPAL**

Establecer la eficacia a medio plazo en términos clínicos del tratamiento guiado con RFF en comparación con la realización de ACTP directa para aquellas lesiones coronarias intermedias por angiografía en las que se determina la gravedad por IVUS

### **4.2 SECUNDARIO**

Establecer la eficacia en términos de tiempo de procedimiento, cantidad de contraste usado y coste económico del tratamiento guiado por una RFF en comparación con la realización de ACTP directa para aquellas lesiones coronarias intermedias por angiografía en las que se determina la gravedad por IVUS.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO**

Ensayo clínico controlado, abierto con asignación aleatoria y seguimiento prospectivo.

### **5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a ACTP en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Juan Ramón Jiménez durante el desarrollo del proyecto que aceptaron participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado y cumplían todos los criterios de inclusión y no tenían causas de exclusión.

### 5.2.1. Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Angina estable
- Lesión moderada por angiografía en al menos un vaso coronario definida como porcentaje de estenosis del diámetro por QCA de 50-70%

### 7.2.2. Criterios de exclusión:

- ACTP en el contexto de IAM (angioplastia primaria o de rescate)
- Síndrome coronario agudo
- Lesiones bifurcada
- Oclusiones crónicas
- Reestenosis intrastent
- Shock cardiogénico
- Imposibilidad de cumplir un tratamiento con doble antiagregación al menos durante un año
- Necesidad de anticoagulación crónica
- Enfermedad grave que limite la expectativa de vida a menos de un año

### 5.3 METODOLOGÍA

Previo a la inclusión de cada paciente se les realizó un análisis angiográfico para determinar el porcentaje de estenosis del diámetro; si éste se encuentra en el rango de lesiones intermedias ( 50-70%) se estudió dicha lesión por IVUS para determinar su ALM.

Aquellos pacientes con ALM mayor de 4 mm<sup>2</sup> fueron excluidos del estudio; por el contrario aquellos con ALM menor o igual a 4 mm<sup>2</sup> se aleatorizaron a ACTP directa o a realización de guía de presión para cálculo de la RFF en un ratio 1:1. Se indicó ACTP cuando el valor de la RFF obtenido fue inferior o igual a 0.80.

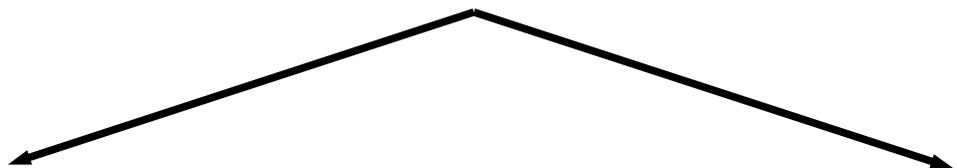
Todas las ACTP se realizarán con *stents* farmacoactivos.

El algoritmo del estudio aparece representado esquemáticamente en la siguiente figura.

Pacientes con lesiones intermedias por QCA



IVUS



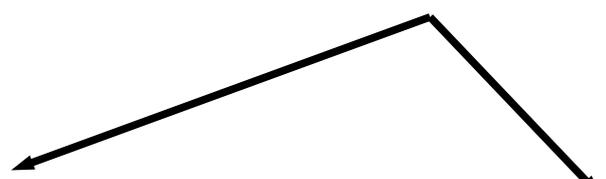
$ALM > 4 \text{ mm}^2$

$ALM \leq 4 \text{ mm}^2$



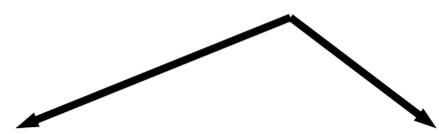
Tratamiento médico

**ALEATORIZACIÓN**



ACTP

Guía de presión



$RFF > 0,80$

$RFF \leq 0,80$



Tratamiento médico



ACTP

### 5.3.1 PROCEDIMIENTOS:

a) Análisis angiográfico: Tras la inyección intracoronaria del 300 µg de nitroglicerina se realizó QCA mediante el programa de Philips Healthcare específico para ello; se incluyen todas las lesiones en las que porcentaje de estenosis del diámetro por QCA está entre el 50 y 70% (lesiones intermedias).

b) Estudio por ecocardiografía intracoronaria: Se realizó mediante el sistema mono-raíl 3.2 Fr con un traductor de 40 MHz en la punta del catéter (Ultracross, Cardiovascular Imaging System, CVIS, Boston Scientific CO, Boston Massachusetts).

Tras pasar la guía de 0,014” de angioplastia distal a la lesión se introduce el catéter del IVUS intracoronario hasta llegar a la porción más distal de la placa que se va a estudiar; posteriormente se realiza un “pullback” o retirada de 0,5 mm/seg con grabación de la imagen para su posterior evaluación y determinar el ALM. En caso de que ésta supere los 4 mm<sup>2</sup> no se realiza la ACTP quedando el paciente excluido del estudio;

por el contrario si el ALM es  $\leq 4 \text{ mm}^2$  los pacientes se aleatorizaron a ACTP directa o a realización de guía de presión para cálculo de la RFF en un proporción de 1:1.

En todos los casos se infundieron 0,3 mg de nitroglicerina intracoronaria antes de cada exploración. Previamente se administra 5000 UI de heparina a través del introductor arterial.

c) Estudio de RFF: Se realizará mediante guía de presión (St. Jude Medical, Inc. St Paul, MN) tras producir máxima hiperemia inducida con adenosina intravenosa a  $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

El estudio con guía de presión se realizará de acuerdo al protocolo utilizado en los estudios descritos en la literatura<sup>91</sup>. Tras la coronariografía diagnóstica en el laboratorio de hemodinámica, la guía de presión se conecta a su sistema y es calibrada. Los pacientes son correctamente heparinizados según protocolo. A través del catéter guía de 6 French, con el segmento radiopaco de la guía fuera del extremo distal del catéter, a nivel del ostium coronario y antes de cruzar la lesión, se igualan las

presiones obtenidas en el catéter guía y en la guía de presión (las ondas de presión deben ser idénticas). Se introduce la guía de presión en la arteria coronaria y se avanza hasta que el sensor se coloca distal a la lesión que se pretende estudiar. Se obtienen mediciones inicialmente y tras alcanzar hiperemia máxima con el estímulo farmacológico administrado de forma intravenosa, asegurando la correcta posición del catéter guía en el ostium coronario así como la retirada del catéter guía para evitar amortiguación de la presión y por tanto la infraestimación del gradiente de presión y sobreestimación de la RFF.

Se calcula la RFF mediante la razón de la presión media de la arteria coronaria (presión distal a la lesión) y la presión media en aorta, en situación de máxima hiperemia, calculada latido a latido. Tras las mediciones se comprueba el correcto funcionamiento del dispositivo sin pérdida de la calibración al retirar la guía de presión a nivel proximal del ostium coronario.

En todos los casos se ha llevado a cabo una evaluación final del pacientes a los 12 meses del procedimiento inicial.

## 5.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Para la valoración de la eficacia se considerará la variable resultado combinada de eventos cardiacos adversos mayores (ECAM) definida como la ocurrencia de:

- Muerte cardiaca, que se considera cuando en el certificado médico de fallecimiento aparece como causa fundamental del mismo algún factor cardiaco entre los que se incluyen la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca o la arritmia, también se considera cardiaca la muerte en ausencia de causa fundamental reconocible (muerte inexplicada)

ó

- IAM no fatal, considerando como tal la ocurrencia simultánea de al menos dos de las siguientes circunstancias: 1) dolor torácico sugestivo de origen isquémico, 2) cambios dinámicos en el ECG o 3) elevación de marcadores de daño miocárdico (CK y/o troponina T).

ó

- IAM *periprocedimiento* definido como el aumento de tres veces el valor normal de los marcadores cardiacos en relación con la ACTP.

ó

- Nuevo procedimiento de revascularización ya sea quirúrgico o percutáneo

ó

- Presencia de angina considerada como variable cualitativa dicotómica de acuerdo con el cuestionario de Rose (anexo 1)

Para el análisis del resto de variables analizadas se utilizarán las siguientes definiciones y/o puntos de corte.

- Edad: consignada en años a partir del cálculo entre la diferencia de la fecha de nacimiento y la de la inclusión en el estudio.
- Género: hombre o mujer

- Tabaco: se consideró fumador a todo aquel paciente que reconocía consumo tabáquico hasta un año antes de incluirse en el estudio.
- Diabetes: diagnóstico previo de diabetes o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina o glucemia basal > 125 mg/dl en dos determinaciones repetidas antes de la inclusión en el estudio.
- Dislipemia: diagnóstico previo de dislipemia o tratamiento con hipolipemiantes antes de la inclusión en el estudio.
- Hipertensión arterial: diagnóstico previo de hipertensión arterial ó encontrarse en tratamiento con antihipertensivos antes de la inclusión en el estudio.
- Obesidad: IMC por encima de 27 kg/m<sup>2</sup>.

## 5.5 ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado para un estudio de no inferioridad con una potencia del 80% asumiendo un margen de no inferioridad del 10% y un nivel de significación del 5%. Con estas premisas se ha estimado un tamaño muestral de 28 pacientes en cada grupo. Asumiendo una tasa de pérdidas del 5% sería necesario incluir un mínimo de 60 pacientes.

## 5.6 ANALISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS para Windows. Todos los pacientes incluidos fueron analizados para el desenlace principal y secundario de acuerdo al principio de intención de tratar.

Las variables categóricas se expresan como número de casos (n) y porcentajes sobre el total de casos y las cuantitativas como medias y desviación típica.

La normalidad de la distribución de las variables continuas se estimó mediante el análisis de Kolmogorov- Smirnov.

La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo requieran. Las probabilidades de todos los análisis univariados se realizaron utilizando dos colas, considerándose como estadísticamente significativo un valor de  $p$  inferior a 0,05.

Para la comparación de variables continuas se empleó la prueba *t de Student* para medidas independientes o la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney*, en el caso de no poder aceptarse el criterio de normalidad en la distribución de las variables.

Un valor de  $p < 0,05$  se considerará diferencia estadísticamente significativa.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

- Se aseguró la confidencialidad de los datos recabados de los paciente que solo eran conocidos por los facultativos que los atendían.

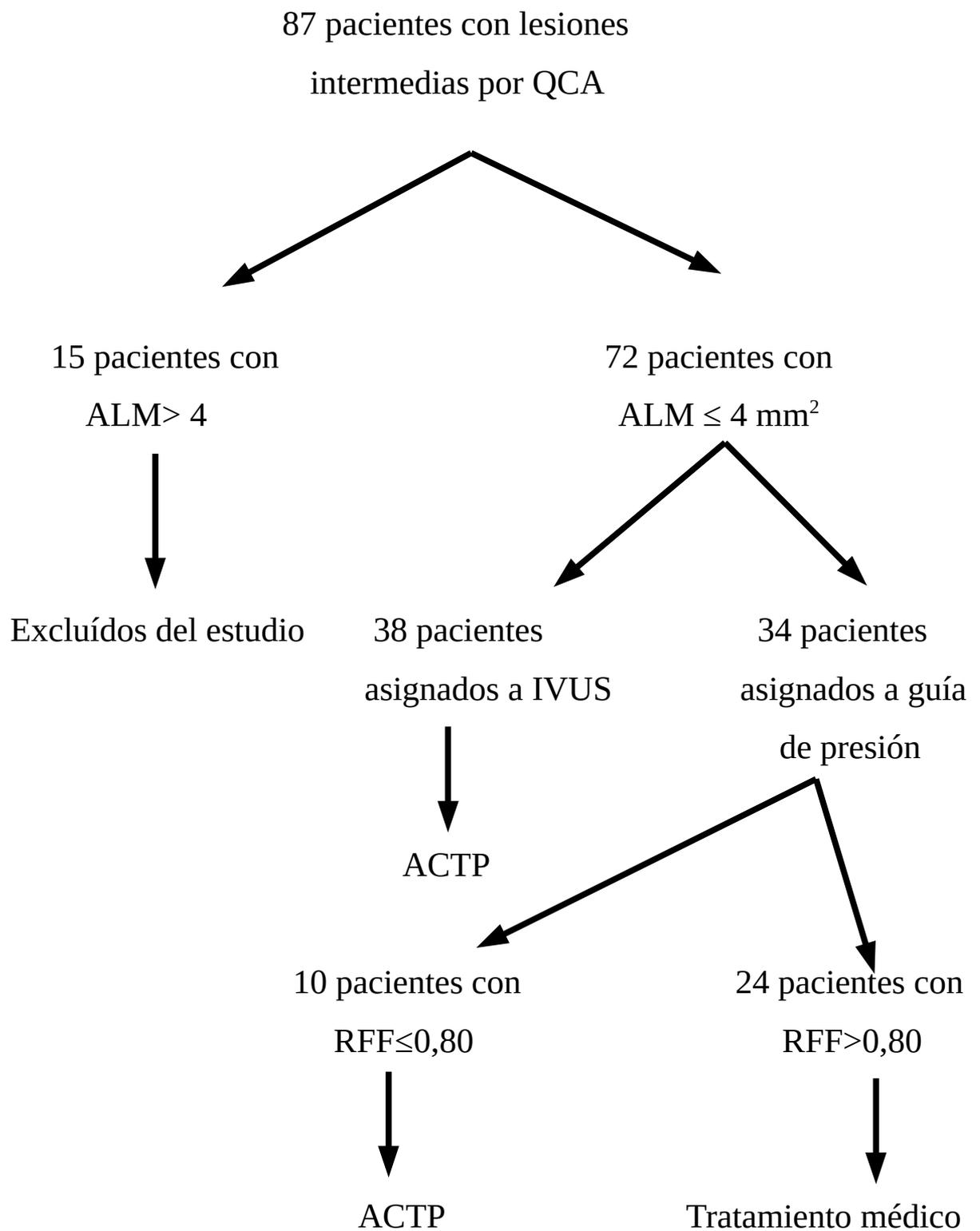
- El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de buena práctica clínica (declaración de Helsinki)

- El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Huelva.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES**

Desde Marzo del 2011 hasta Septiembre del 2013 se estudiaron 87 pacientes cuyas lesiones angiográficas tenían un porcentaje de estenosis del diámetro del 50-70%. A todos ellos se les realizó ecografía intracoronaria de forma que 15 pacientes fueron excluidos del estudio al tener un ALM mayor de 4 mm<sup>2</sup>, por lo que obtuvimos una muestra total de 72 pacientes (58,3% de varones) con edad media de 64,6 ±11,8 años. De estos 72 pacientes, 38 fueron aleatorizados a ACTP según criterios del IVUS y 34 a ACTP en función de la RFF. Este flujo de pacientes queda reflejado en el siguiente algoritmo.



Las características clínicas y factores de riesgo de los 72 pacientes se recogen en la tabla 1. Más de la mitad de los pacientes eran hipertensos e hiperlipémicos, un tercio eran diabéticos y otro tercio tenían angioplastia previa y un pequeño porcentaje tenía arteriopatía periférica o insuficiencia renal. Existió un predominio de varones.

Tabla 1

	n=72
Sexo (varones)	42 p (58,3%)
Edad (años)	64,6±11,88
Peso (kg)	79,4±10,5
Talla (m)	1,67±0,83
IMC	28,7±4,2
Diabetes (n,%)	24 p (33%)
HTA (n,%)	40 p (55,6%)
Hiperlipemia (n,%)	38 p (52,8%)
Tabaquismo (n,%)	22 p (30,6%)
Historia familiar de CI (n,%)	4 p (5,6%)
ACTP previa (n,%)	22 p (30,6%)
IAM previo (n,%)	12 p (16,7%)
Arteriopatía periférica (n,%)	4 p (5,6%)
IRC (n,%)	2 p (2,8%)

En la tabla 2 se describen los motivos por los que se realizó la coronariografía. Como se puede observar un cuarto de los pacientes no presentaban angina en el momento de la aleatorización mientras que en aquellos que la presentaban, la mayoría estaban en grado II-III de la clasificación canadiense.

La mayor parte de los pacientes no tenían un estudio de detección de isquemia previo al cateterismo cardiaco. Otras indicaciones para la realización de coronariografía diferente a la angina fueron el estudio de síncope (2 pacientes), taquicardias ventriculares (2 pacientes), dolor torácico en el contexto de Fibrilación auricular (FA) paroxística (2 pacientes); tras la realización de angioplastia primaria (2 pacientes ) o tras la realización de TAC coronario en el estudio de miocardiopatía (1 paciente)

Tabla 2

	n=72 p
Clasificación de angina estable (CCS)	
- No	18 p (25%)
- Grado I	10 p (13,9%)
- Grado II	20 p (27,8%)
- Grado III	18 p (25%)
- Grado IV	6 p (8,3%)
Ergometría	
- No realizada	58 p (80,6%)
- Positiva	4 p (5,6%)
- Negativa	6 p (8,3%)
Estudio de perfusión	
- No realizada	52 p (72,2%)
- Isquemia anterior	6 p (8,3%)
- Isquemia inferior	6 p (8,3%)
- Múltiples defectos	4 p (5,6%)
Otras causas para realizar cateterismo	9 p (12,5%)

De los 72 pacientes incluidos en el estudio, 34 (47,2 %) fueron asignados al grupo de tratamiento guiado por RFF. Comparando ambos grupos se observa, como se muestra en la tabla 3, que el porcentaje de varones fue mayor en el grupo asignado a RFF mientras que no hubo diferencias cuanto a edad e índice de masa corporal (IMC). En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular hubo mayor porcentaje de HTA, diabéticos e infarto previo en el grupo asignado a IVUS mientras que por el contrario, el tabaquismo activo fue más frecuente en el grupo asignado a RFF. El resto de las factores de riesgo cardiovascular se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos. Ningún paciente había sido sometido a cirugía de revascularización previa.

Tabla 3

	Guiado por IVUS (38 p)	Guiado por RFF (34 p)	<i>p</i>
Sexo (varones)	18 p (47,3%)	24 p (70,5%)	<b>0,04</b>
Edad (años)	67,5±10,4	62,88±12,7	0,06
IMC	29,3±4,5	28,1±4,06	0,20
Diabetes (n,%)	18 p (47,4%)	6 p (17,6%)	<b>0,008</b>
HTA (n,%)	26 p (68,4%)	14 p (41,2%)	<b>0,02</b>
Hiperlipemia	20 p (52,8%)	18 p (52,9%)	0,97
Tabaquismo (%)	8 p (21,1%)	14 p (41,2%)	<b>0,04</b>
Historia familiar de CI	2 p (5,3%)	2 p (5,9%)	0,9
ACTP previa	14 p (36,8%)	8 p (25%)	0,28
IAM previo	10 p (26,3%)	2 p (5,9%)	<b>0,02</b>
Arteriopatía periférica	4 p ( 10,5%)	0%	0,052
IRC	0%	2 p (5,9%)	0,12

El tratamiento previo a la aleatorización viene descrito en la tabla 4 sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto al tratamiento antiagregante es de resaltar que el 100% de nuestros pacientes estaban pre-tratados con AAS y alrededor de un 80% de la población global estaba con doble terapia antiagregante, siendo la tienopiridina más

usada el clopidogrel y con solo dos pacientes, ambos asignados al grupo de IVUS, tomando prasugrel. Estos pacientes tomaban esta tienopiridina por haber sido sometidos a angioplastia primaria previa a la aleatorización siendo valoradas posteriormente otras arterias no relacionadas con el IAM. En el grupo asignado a RFF hubo más pacientes tomando clopidogrel que en el grupo asignado a IVUS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4

	Guiado por IVUS (38 p)	Guiados por RFF(34 p)	<i>p</i>
Betabloqueantes (n,%)	32 p (84,2%)	30 p (88,2%)	0,74
Calcio antagonistas (n,%)	12 p (31,6%)	6 (17,6%)	0,17
IECAS/ARA II (n,%)	28 p (73,7%)	36 p (76,5%)	0,78
Estatinas (n,%)	32 p (84,2%)	24 (70,6%)	0,16
Nitratos (n,%)	10 p (26,3%)	8 p (23,5%)	0,78
AAS (n,%)	100%	100%	-
Clopidogrel (n,%)	26 p (68,4%)	32 (94,1%)	<b>0,02</b>

## 6.2 DESCRIPCIÓN DEL CATETERISMO CARDIACO Y DE LA ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

La extensión de la enfermedad coronaria en la población estudiada viene reflejada en la tabla 5.

La presencia de enfermedad multivaso se detectó en alrededor del 50% de casos en ambos grupos. En estos pacientes con enfermedad multivaso sólo se incluyó una de estas lesiones en el estudio al ser las otras claramente severas por QCA y, por tanto, quedar excluidas del ensayo.

La arteria descendente anterior fue la más frecuentemente tratada en ambos grupos seguida por las lesiones de la arteria circunfleja y la coronaria derecha sin que hubiese ningún caso de lesión en tronco común izquierdo (TCI) en ninguno de los dos grupos. Casi todas las lesiones estudiadas se encontraban en los segmentos proximales o medios de las arterias estudiadas.

En cuanto a la severidad de las estenosis coronarias estudiadas por QCA se observa que no hubo diferencias entre ambos grupos; lo mismo ocurre con el ALM medida por IVUS siendo, por tanto, ambos grupos equiparables en cuanto a la severidad de las lesiones coronarias medidas

por criterios anatómicos (QCA e IVUS). En el grupo asignado a valoración funcional mediante guía de presión, se observó una mayor longitud de la lesión frente a aquellos en los que la angioplastia coronaria se guió sólo por IVUS ( 17,4±3 mm vs 19,7±3.7 mm,  $p= 0,02$ ).

Tabla 5

	Guiado por IVUS (38 p)	Guiado por RFF (34 p)	<i>p</i>
FEVI	59,3±6,7%	57±7,3%	0,26
Enfermedad Multivaso (n%)	18 p (47,4%)	18 p (52,9%)	0,63
Arteria tratada:			
- DA	24 p (63,2%)	18 p (52,9%)	0,38
- Cx	6 p (15,8%)	6 p (17,6%)	0,83
- CD	6 p (15,8%)	8 p (23,5%)	0,4
- Diagonal	2 p (5,3%)	2 p (5,9%)	0,9
Segmento tratado			
- Proximal	24 p (63,2%)	18 p (52,9%)	0,38
- Medio	14 p (36,8%)	14 p (41,2%)	0,7
- Distal	0	2 p (5,9%)	0,49
% estenosis por QCA	57,8±4,6	58,5±4,6	0,9
Area de estenosis por IVUS	2,8±0,4	2,9±0,6	0,15
Longitud lesión por IVUS	17.4±3	19.7±3.7	<b>0,02</b>

### 6.3 DATOS DEL ESTUDIO POR GUÍA DE PRESIÓN INTRACORONARIA

Del total de la población estudiada, 34 pacientes fueron aleatorizados a angioplastia coronaria guiada por guía de presión; de ellos sólo a diez pacientes se les realizó angioplastia coronaria basándonos en el valor de la guía de presión intracoronaria. Los datos generales de la guía de presión intracoronaria de estos 34 pacientes se recogen en la tabla 6.

Como podemos observar las lesiones en la que se no se realizó angioplastia coronaria (lesiones definidas en la tabla como no isquémicas) la RFF estaba muy por encima del punto de corte establecido de 0,80 para considerar como negativa la guía de presión; de igual forma las lesiones en las que se realizó angioplastia (lesiones isquémicas en la tabla) el valor de la RFF también estaba por debajo del punto de corte de 0,75 para considerar como claramente positiva la valoración funcional mediante guía de presión.

Las únicas complicaciones registradas durante los procedimientos fueron frecuentes episodios de bloqueo aurículo-ventricular transitorio,

que cedieron espontáneamente sin necesidad de ninguna medida farmacológica.

Tabla 6

RFF basal	0,92±0,045
RFF en hiperemia	0,85±0,065
- Lesiones no isquémicas (24 p)	0,88±0,04
- Lesiones isquémicas (10 p)	0,74±0,04

A todos los pacientes asignados a IVUS se les realizó una angioplastia coronaria de acuerdo al protocolo del estudio. En el grupo asignado a guía de presión sólo se les realizó angioplastia coronaria a aquellos pacientes en los que la RFF fue menor o igual a 0,8 lo que supuso menos de un tercio de los pacientes asignados a este grupo.

Los datos comparando ambos grupos se presentan en la tabla 7; en ella podemos observar que se alcanzó en todos los pacientes el éxito angiográfico independientemente del grupo asignado; es decir, en todos ellos se pudo completar la angioplastia coronaria con *stents* farmacoactivos de todas las lesiones estudiadas sin complicaciones y con una estenosis residual menor del 5%.

En cuanto al diámetro y longitud media del *stent* no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, si bien se aprecia una tendencia a una mayor longitud de *stent* y del segmento angioplastiado en el grupo asignado a RFF. Por otro lado tampoco se obtuvieron diferencias en el contraste usado y tiempo de escopia entre ambos grupos.

En cambio se observó una diferencia significativa en el número de *stents* necesarios para completar la angioplastia coronaria, de modo que en el grupo asignado a guía de presión se necesitaron menos *stents* que en el grupo asignado a IVUS, lo que conlleva una reducción del coste económico con esta estrategia de tratamiento que no alcanza significación estadística.

Tabla 7

	Guiado por IVUS (38 p)	Guiado por RFF (34 p)	<i>p</i>
Diámetro <i>stent</i> (mm)	3,3±0,3	3,3±0,25	0,48
Longitud <i>stent</i> (mm)	18,2±5,6	24,4±0,87	0,48
Nº de <i>stents</i>	1,05±0,22	0,35±0,59	<b>&lt;0,001</b>
Exito	100%	100%	-
Contraste (ml)	295,6±180,26	239,61±120,5	0,13
Tiempo de escopia (min)	16,3±10,6	14,2±10,61	0,29
Coste de material (euros)	5900±102	5864±416	0,63

## 6.5 SEGUIMIENTO CLÍNICO AL AÑO. INCIDENCIA DE EVENTOS

### 6.5.1. POBLACIÓN GLOBAL

El desenlace principal (suma de muerte, IAM no fatal o nueva revascularización) al año se produjo en cinco pacientes en el grupo de

IVUS y en tres en el grupo de guía de presión (95% IC 52,5-84,9%;  $p=0,55$ ) como podemos observar en la tabla 8; no hubo ningún fallecimiento durante el seguimiento en ninguno de los dos grupos.

El IAM no fatal se produjo en seis pacientes en el grupo asignado a IVUS y dos en el de guía de presión; en los primeros todos eran periprocedimiento mientras que en el segundo grupo uno sucedió periprocedimiento y el otro a los seis meses de la aleatorización.

La angina estuvo presente en algún momento del estudio en cinco pacientes en el grupo de tratamiento guiado por IVUS y cuatro en el otro grupo.

La necesidad de nueva revascularización se produjo en un paciente en ambos grupos. En ambos casos la revascularización se realizó en arterias diferentes a la incluida en el estudio, así el paciente asignado a guía de presión presentaba reestenosis angiográfica a los dos meses de la aleatorización en una arteria claramente severa por QCA en el momento de la inclusión y por tanto excluida del estudio, y el otro paciente asignado a IVUS presentó al año una lesión “de novo” en otra arteria diferente a la

estudiada. No se produjeron nuevas revascularizaciones en las lesiones en las que diferimos la angioplastia coronaria al tener una RFF por encima de 0,80.

Tabla 8

	Guiado por IVUS (38p)	Guiado por RFF (34p)	<i>p</i>
Muerte, IAM o nueva revascularización	5 (13,2%)	3 (8,8%)	0,71
Muerte	0	0	-
IAM (n,%)	6 (15,7%)	2 (5,8%)	0,26
Nueva revascularización (n,%)	1 (2,6%)	1 (2,9%)	0,93
Angina (n,%)	5 (13,1%)	4 (11,7%)	0,85
Total de eventos (n,%)	9 (23,6%)	6 (17,6%)	0,52

## 6.5.2. GRUPO ASIGNADO A ACTP EN FUNCIÓN DEL IVUS VS GRUPO CON ACTP DIFERIDA POR UNA RFF MAYOR DE 0,80

Comparando los pacientes con angioplastia directa según los criterios del IVUS frente a aquellos en los que se no se realizó angioplastia coronaria a pesar de tener una lesión severa por IVUS pero con una RFF negativa obtenemos los datos reflejados en la tabla 9 donde se puede observar que no existen diferencias significativas después de un año de seguimiento.

En cuanto al coste económico del procedimiento se constató una diferencia claramente significativa a favor del grupo 1, es decir, se abaratan los costes al diferir las ACTP en lesiones con una RFF inferior a 0,80 frente a la ACTP directa en lesiones con criterios de severidad por IVUS (ALM menor o igual a  $4 \text{ mm}^2$ ).

Tabla 9

	Grupo 1 (24 p)	Grupo IVUS (38 p)	<i>p</i>
Muerte, IAM o nueva revascularización	2 (8,3%)	5 (13,2%)	0,69
Muerte	0	0	-
IAM n° (%)	1(4,2%)	6 (15,8%)	0,23
Nueva revascularización n° (%)	1 (4,2%)	1 (2,6%)	0,9
Angina n° (%)	4 (16,6%)	5 (13,2%)	0,72
Total de eventos n° (%)	5 (20,8%)	9 (23,7%)	0,79
Coste económico (euros)	5599±164	5900±102	<b>&lt;0,001</b>

## 7. DISCUSIÓN

En este trabajo se estudia la evolución durante un año de pacientes con angina estable y lesiones moderadas o dudosas por angiografía cuya severidad viene dada por el ALM del IVUS y en el que el tratamiento se decide por el valor de la RFF obtenido del estudio funcional mediante guía de presión intracoronaria o por el valor del ALM obtenido del estudio anatómico mediante ecografía intracoronaria. No hubo diferencias significativas en el seguimiento en términos de mortalidad, IAM no fatal o nueva revascularización entre la estrategia de guiar la angioplastia coronaria con *stents* farmacoactivos mediante guía de presión frente a angioplastia directa basado en los datos del IVUS. Siguiendo esta estrategia no se aumenta el tiempo de escopia ni el contraste utilizado pero sí se disminuye de forma significativa el número de *stents* necesarios, sin que esto resulte en un peor control de los síntomas de los pacientes. La utilización generalizada de esta estrategia conllevaría a una mejor gestión de los recursos disponibles y por lo tanto, un ahorro significativo en el coste del procedimiento total.

## 7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En este trabajo la mayor parte de la población eran varones (casi el 60% de la población de estudio) lo que concuerda con su mayor prevalencia de enfermedad coronaria y con los datos ya conocidos sobre el menor número de mujeres enviadas para la realización de estudios invasivos<sup>92</sup> en el contexto de la cardiopatía isquémica y su menor representación en ensayos aleatorizados<sup>93</sup>. El papel del sexo en la valoración de lesiones moderadas mediante la RFF ha sido recientemente analizado por los autores del estudio FAME<sup>94</sup>. La cohorte de pacientes de dicho sub-análisis pone de manifiesto que hay un menor porcentaje de mujeres y éstas son más ancianas e hipertensas que los hombres.

El tratamiento médico de nuestros pacientes estaba en consonancia con las guías de práctica clínica<sup>24</sup> de modo que más del 80% de ellos estaban tratamiento con beta-bloqueantes, alrededor del 75% con IECAS/ARA II, estatinas en el 70-80% de los pacientes y el 100% en tratamiento con al menos un antiagregante plaquetario. Si comparamos

nuestros datos con el estudio en que mayor hincapié se hizo en el tratamiento médico en pacientes con angina estable<sup>6</sup> observamos unos datos similares o incluso mejores.

A pesar de la asignación aleatoria de los pacientes que se ha realizado en este trabajo, los grupos muestran diferencias respecto al número de fumadores, HTA, DM o varones de forma que hubo más hipertensos y diabéticos en el grupo asignado a angioplastia coronaria guiada por IVUS mientras que en el grupo asignado a guía de presión hubo más fumadores y varones. Estas diferencias no se han traducido en mayor complejidad de las lesiones en los pacientes de ambos grupos ya que la función ventricular izquierda, enfermedad multivaso y arteria estudiada son similares en los dos, por lo que creemos que no influye en los resultados obtenidos.

A pesar de que el diseño de nuestro trabajo es similar a otros estudios<sup>6,77,80</sup> hemos de indicar que en éste no había ningún paciente con diagnóstico de angina inestable o síndrome coronario agudo (SCA), ya que éste se consideró un criterio de exclusión; esto nos diferencia del estudio FAME<sup>77</sup> en el que un 35% de los pacientes presentaba en el momento de la

inclusión el diagnóstico de SCA. Por el contrario en el estudio COURAGE<sup>6</sup> y en el FAME 2<sup>8 0</sup> todos los pacientes presentaban angina estable.

Decidimos incluir solo pacientes con angina estable basándonos en las diferencias existentes entre las placas coronarias en los casos de SCA y las de angina estable en cuanto a características morfológicas y remodelado vascular. De este modo, las placas vulnerables (precursoras de los SCA) suelen tener una capa fibrosa más fina y un núcleo lipídico más grande que las placas estables y suelen conllevar un remodelado positivo del vaso por lo que causan menos estenosis de la luz coronaria<sup>95</sup>. De esta forma estas placas vulnerables son más propensas a la ruptura de la misma y, por lo tanto, a producir un SCA. La existencia de una estenosis coronaria severa por QCA o IVUS no da idea sobre la vulnerabilidad de la placa. El Dr. López-Palop<sup>96</sup> publicó en el 2010 un estudio incluyendo pacientes con SCA y lesiones moderadas por angiografía que fueron estudiadas por guía de presión demostrando la seguridad en este contexto pero siempre y cuando estas lesiones no mostraran signos de inestabilidad. Por todo ello

podemos concluir afirmando que el uso de la RFF para predecir la evolución de estas placas arterioescleróticas y su empleo no parece indicado para decidir el tratamiento de lesiones en las que puedan ser evidentes los signos de inestabilidad siendo útil para ellas las otras técnicas de diagnóstico intracoronario como el IVUS o la OCT. Por estos motivos no incluimos este tipo de lesiones en nuestro estudio. No obstante se incluyeron dos pacientes que habían sido sometidos previamente a ACTP primaria; en ellos la inclusión en este estudio se realizó a los cinco días del IAM, según los criterios marcados por el estudio FAME<sup>77</sup>.

## 7.2 COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO

En este trabajo no existieron complicaciones asociadas a la técnica en el estudio con guía de presión. No se objetivaron disecciones arteriales registradas durante los procedimientos, probablemente debido a que se trataban de lesiones moderadas, de acceso no muy complejo y a que la técnica de introducción de la guía de presión en la arteria coronaria no difiere de la técnica de cualquier angioplastia coronaria rutinaria.

Las complicaciones que se registraron fueron las debidas al fármaco empleado (adenosina endovenosa) siendo la más frecuente el bloqueo auriculo-ventricular transitorio.

### 7.3 DESCRIPCIÓN DEL CATETERISMO CARDIACO Y DE LA ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

Los pacientes con enfermedad multivaso representan una cuarta parte de la población asignada a cada grupo. Esta tasa es mayor que en otros estudios observacionales de cohortes de pacientes consecutivos, como el llevado a cabo por Legalery y colaboradores<sup>74</sup>, con un 86% de pacientes con enfermedad monovaso. En cuanto a estudios aleatorizados, tan sólo el estudio FAME 2<sup>80</sup> incluyó pacientes con una población similar al incluir solo pacientes con angina estable pero con un tasa de enfermedad multivaso menor (18,1%). En este estudio la severidad de las lesiones coronarias viene dado solo por la angiografía coronaria mientras que en el nuestro se da un paso más allá y se estudian mediante la ecocardiografía intracoronaria incluyendo sólo en el estudio aquellas lesiones con ALM  $\leq 4$

mm<sup>2</sup> quedando el resto excluidas del estudio. En la práctica habitual los pacientes que acuden a la sala de hemodinámica presentan enfermedad multivaso, generalmente con alguna lesión claramente severa por QCA y con lesiones concomitantes de dudosa significación que requerirían más estudios para demostrar su severidad (IVUS, OCT, RFF...) de forma similar a lo realizado en nuestro estudio.

En nuestra serie la arteria más frecuentemente estudiada en ambos grupos fue la descendente anterior lo que ya ha sido descrito en estudios previos<sup>97,98</sup>. Probablemente la explicación se deba a que al tratarse de la arteria con mayor territorio miocárdico dependiente de ella, obliga al hemodinamista a ser más cautos y clasificar con mayor precisión las lesiones angiográficamente moderadas en este vaso que en los restantes, para evitar las consecuencias que pueda conllevar el no revascularizarlas.

El punto de corte para identificar una lesión severa por IVUS en nuestro estudio es una ALM  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>, punto de corte que se ha empleado para predecir el significado funcional de las lesiones coronarias en numerosos estudios<sup>88,89,99-102</sup>. Estos valores son solamente aplicables en

lesiones proximales con un diámetro de referencia del segmento de más de tres mm<sup>99</sup>. En los últimos años se han sugerido puntos de corte con áreas menores debido a que un valor del ALM menor de 4 mm<sup>2</sup> puede sobrevalorar la verdadera significación funcional de las lesiones y por tanto aumentar la tasa de revascularizaciones coronarias innecesarias<sup>23,103</sup>. Takagi<sup>102</sup> demostró que una ALM menor de 3 mm<sup>2</sup> se correlacionaba con una mayor tasa de eventos y estableció este valor como punto de corte para determinar una estenosis como crítica; este estudio tuvo como limitación que solo la mitad de las lesiones estudiadas eran intermedias. Recientemente se han propuesto valores de ALM de 2,1 a 2,75 mm<sup>2</sup> como puntos más realistas para la predicción de una RFF anormal<sup>89,90,99</sup>.

En nuestro trabajo se decidió aplicar como punto de corte un ALM  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> al estar demostrado que diferir las lesiones con ALM por encima de 4 mm<sup>2</sup> es seguro con más eventos en aquellos pacientes con ALM por debajo de este valor<sup>104</sup>; en el estudio PROSPECT se incluyeron 697 pacientes con SCA sometidos a angiografía y valoración con IVUS e histología virtual de las tres arterias coronarias tras ACTP del vaso culpable y posterior

seguimiento a tres años; se observó que eran factores independientes de eventos mayores relacionado con el vaso no culpable el presentar placa de fibrotaeroma con capa fibrosa fina, un  $ALM \leq 4 \text{ mm}^2$ , y una carga de placa  $\geq 70\%$ . Si las tres estaban presentes, la probabilidad de presentar un eventos a los tres años era del  $17,2\%$ <sup>104</sup>. No obstante nuestro ALM medio en ambos grupos es de alrededor de  $3 \text{ mm}^2$ , más cercano a los valores que predicen una RFF anormal.

La longitud de la lesión fue claramente mayor en el grupo asignado a RFF ( $19,7 \pm 3,7$  vs  $17,4 \pm 3$  en el grupo de IVUS,  $p=0.02$ ) que puede deberse a que a una mayor longitud de la lesión mayor probabilidad de tener una RFF positiva a igual porcentaje de estenosis del diámetro por QCA o ALM por IVUS, como ya se ha visto en el estudio realizado por el Dr. López-Palop cuya conclusión es que en las lesiones coronarias largas, el área luminal mínima medida por ecografía intracoronaria no tiene buena correlación con su repercusión funcional; en estos casos, la estimación de la repercusión funcional debe tener en cuenta la longitud de la lesión o realizarse por medición directa de la reserva fraccional de flujo<sup>105</sup>.

## 7.4 DATOS DEL ESTUDIO POR GUÍA DE PRESIÓN INTRACORONARIA

En nuestro estudio el valor de corte de la RFF como indicativo de isquemia inducible es de 0,80 al igual que hacen los estudios FAME<sup>77</sup> y FAME 2<sup>80</sup>.

En los inicios de la guía de presión, el valor de la RFF se validó en pacientes con enfermedad monovaso y lesiones intermedias comparándolo con tres métodos no invasivos diferentes<sup>20</sup>.

El valor de RFF que primero se validó como punto de corte fue de 0,75 pero al aumentar la experiencia en la técnica este valor se extendió a 0,80 mejorando con ello la sensibilidad sin comprometer la especificidad de la misma. Por esta razón los estudios FAME<sup>77</sup> y FAME 2<sup>80</sup> usaron 0,80 como punto de corte demostrando su validez clínica. Este es el valor que se recomienda actualmente para el estudio invasivo de la isquemia miocárdica<sup>106,107</sup>.

## 7.5 SEGUIMIENTO CLÍNICO AL AÑO. INCIDENCIA DE EVENTOS

### 7.5.1. POBLACIÓN GLOBAL

Como hemos visto en el apartado de resultados no existían diferencias en el desenlace principal (combinación de muerte, IAM no fatal o nuevas revascularizaciones) ni en cada uno de sus componentes por separados. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la aparición de angina en el seguimiento.

Obtuvimos una tasa total de eventos baja a expensas de eventos “menores” (angina e IAM no fatal) con muy baja incidencia de nueva revascularización y ningún fallecimiento. Todos nuestros pacientes tenían lesiones severas por IVUS ( $ALM \leq 4 \text{ mm}^2$ ) lo cual nos diferencia de los estudios FAME<sup>77</sup> y DEFER<sup>75</sup> en los que la lesión solo era estudiada por angiografía coronaria, definiendo como severas aquellas con estenosis por encima del 50-70%. Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de presentar lesiones severas según criterios de la ecografía intracoronaria la tasa de

eventos en ambos grupos fue parecida a la de otros estudios de similares características<sup>6,77</sup> en los que se realiza angioplastia coronaria (23,5 vs 17,6 % en el grupo guiado por IVUS vs RFF). En el estudio COURAGE<sup>6</sup> la tasa de eventos fue del 19% en el grupo asignado a ACTP frente al 18,6% a tratamiento médico; en el FAME<sup>77</sup> del 18,3% en los pacientes asignados a ACTP directa y 13,2% en los guiados por la RFF. Comparando estos datos con nuestro estudio podemos ver que en el estudio COURAGE la tasa de eventos en los pacientes asignados a ACTP (19%) fue algo inferior al brazo de nuestro estudio comparable a este grupo del COURAGE, es decir aquellos pacientes en los que la ACTP se realizó por criterios anatómicos del IVUS ( a diferencia del COURAGE que fue solo por angiografía coronaria) que fue de 23,5%. Una posible explicación a esta mayor tasa de eventos sería que nuestros pacientes tendrían enfermedad coronaria más severa, puesto que sus lesiones coronarias fueron clasificadas como severas por los datos del ALM del IVUS mientras que en el estudio COURAGE no se realizó ninguna prueba de imagen (IVUS, OCT) o de valoración funcional de las lesiones coronarias tratadas por lo

que se puede presuponer, que algunos de los pacientes revascularizados no tenían por qué ser tratados con angioplastia coronaria al no tener lesiones severas por criterios anatómicos o funcionales ya que es conocido desde hace tiempo que la angiografía coronaria no es fiable en la valoración de lesiones ni en predecir si causan o no isquemia<sup>108,109</sup>.

Por otro lado ni el estudio FAME 2<sup>80</sup> ni el COURAGE<sup>6</sup> demostraron en su seguimiento ( 7 meses en el primero y 55 meses en el segundo) disminución en mortalidad o IAM, solo demostraron una reducción marcada en la necesidad de nueva revascularización (40% en el COURAGE)<sup>110</sup>.

## 7.5.2. GRUPO ASIGNADO A ACTP EN FUNCIÓN DEL IVUS VS GRUPO CON ACTP DIFERIDA POR RFF MAYOR DE 0,80

De los 34 pacientes asignados a angioplastia coronaria tras la realización de la RFF hubo 24 pacientes con resultado negativo de ésta y, por tanto no revascularizados y que fueron sometidos a tratamiento médico óptimo como hemos visto anteriormente. En ellos el desenlace principal se produjo en el 8,3% de los casos y la tasa de eventos totales fue del 20,8% siendo la angina el evento más frecuente (16,6%). Si comparamos estos datos con otros estudios parecidos obtenemos unos resultados similares, en el FAME 2<sup>80</sup> en la rama de tratamiento médico óptimo el 12,7% de los pacientes presentó el evento principal y en el COURAGE<sup>6</sup> en el 18,5%, ambos en pacientes asignados a tratamiento médico óptimo. Estos datos nos indicarían que a pesar de tener lesiones severas por criterios de IVUS si éstas no producen isquemia demostrada por una RFF  $\leq 0,80$ , no deberían ser revascularizadas ya que los eventos al año son bajos e incluso inferiores a los grandes estudios con mayor número de pacientes incluidos.

En nuestro estudio no hay diferencias entre tratar a los pacientes por criterios anatómicos del IVUS o dejarlos con tratamiento médico siempre que la RFF sea mayor a 0,80 a pesar de tener un ALM por debajo de 4 mm<sup>2</sup> con el consiguiente ahorro económico que esto supone. De hecho con la estrategia de guiar la ACTP por la RFF, 24 pacientes no han necesitado el implante de ningún *stent* y han tenido una tasa de eventos similar a aquellos sometidos ACTP con lesiones severas por IVUS (23,5% frente al 20,8% en paciente con RFF mayor a 0,80). Esto nos puede indicar que la medida rutinaria de RFF nos permitiría un mejor uso de los *stents* en pacientes que presenten angina estable.

Es ya conocido que el factor pronóstico más importante en pacientes con enfermedad coronaria es la presencia y extensión de la isquemia inducible<sup>91</sup>. Se ha especulado que la ACTP de una lesión estenótica que induce isquemia (indicado por  $RFF \leq 0,80$ ) es beneficiosa porque el riesgo de estenosis/ trombosis se compensa por una reducción significativa del riesgo de eventos isquémicos con la ACTP. Por otro lado el tratamiento de lesiones que no producen isquemia ( $RFF > 0,80$ ) aumenta la probabilidad

de eventos adversos debido a que la posibilidad de trombosis/reestenosis asociado al implante del *stent* unido al riesgo inherente de muerte, IAM o nueva revascularización excede con creces el bajo riesgo asociado a las lesiones hemodinamicamente no significativas en las que no se realiza implante de *stent*<sup>63</sup>. Por ello, realizar la angioplastia coronaria en todas las estenosis identificadas solo por angiografía, independiente de si producen o no isquemia, disminuye el beneficio sintomático al exponer al paciente a un mayor tasa de eventos inherentes al *stent*, mientras que la medida sistemática de la RFF podría aumentar los beneficios de la ACTP al identificar aquellas lesiones en las cuales la revascularización aportaría el mayor beneficio. Lo mismo podría ocurrir en lesiones severas por criterios de imagen (ALM por IVUS  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) si bien no lo hemos podido demostrar, probablemente porque la población estudiada es pequeña.

Es importante señalar que no se produjeron nuevas revascularizaciones en las lesiones en los que se no se realizó la angioplastia coronaria al tener una RFF por encima de 0,80. Estudios previos sugieren que la revascularización incompleta conlleva un peor

pronóstico<sup>68,111</sup>. No obstante en estos estudios, la decisión de no realizar la ACTP sobre la lesión se hizo basándose en la angiografía o criterios anatómicos y no mediante guía de presión; la estrategia de guiar la angioplastia por la RFF conlleva una revascularización funcional completa pero con menos *stents* y sin peor pronóstico como se ha visto en nuestro estudio.

## 7.6 COSTE ECONÓMICO DEL PROCEDIMIENTO

Cuando comparamos los pacientes asignados a angioplastia guiada por criterios anatómicos del IVUS ( $ALM \leq 4 \text{ mm}^2$ ) con los pacientes en los que se ha diferido la angioplastia por criterios funcionales de la guía de presión ( $RFF > 0,80$ ) observamos una disminución significativa del coste económico del procedimiento ( $5900 \pm 102$  vs  $5599 \pm 164$  euros,  $p < 0,001$ ) a expensas de ahorrar en el número de *stents*; este ahorro económico no conlleva un peor pronóstico de los pacientes o empeoramiento de los síntomas. Por otro lado el hecho de realizar guía de presión no acarrea complicaciones mayores durante el cateterismo.

Estos datos concuerdan con el estudio FAME<sup>77</sup> que ya demostró un ahorro en el coste del procedimiento al guiar la angioplastia mediante guía de presión, siendo éste el único estudio con guía de presión que estudia este punto.

## **8. CONCLUSIONES**

1. En pacientes con angina estable, lesiones intermedias por angiografía y cuya severidad viene determinada por IVUS la estrategia de guiar la angioplastia por RFF es segura en términos de mortalidad, IAM no fatal y nuevas revascularizaciones.

2. Con esta estrategia no se disminuye el tiempo de escopia ni la cantidad de contraste pero sí conlleva un ahorro significativo en el número de *stent*.

3. La estrategia de diferir la ACTP en función de la valoración funcional por guía de presión, es segura, presentando un buen pronóstico y con bajo riesgo de complicaciones.

4. El no realizar angioplastia coronaria a los pacientes sin demostración de isquemia a través de la guía de presión conlleva un ahorro significativo del coste económico del procedimiento sin menoscabo de la supervivencia ni el control de la angina.

## **9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones de este estudio radica en que se ha realizado en un único centro y por un solo hemodinamista. Esto podría limitar la validez externa de los resultados del mismo, pero garantiza que no hubo diferencias en los resultados obtenidos en los pacientes debido a variabilidad en las técnicas utilizadas o en la pericia del facultativo.

Por otra parte, el hecho de realizarse en un único centro también ha supuesto una limitación respecto al número de pacientes que podrían ser incluidos, lo que ha obligado a plantearnos un estudio de no inferioridad para poder alcanzar un tamaño muestral suficiente.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121: 948–54.
2. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R *et al.* European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Net-work, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia Antipolis. 2012.
3. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R *et al.* Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 1045–56.
4. Ignacio Ferreira-González. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 139–44.

5. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC *et al.* Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161–70.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK *et al.* Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
7. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW *et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197 – 1206.
8. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P *et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-years results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
9. Spaan JAE, Piek JJ, Hoofman JIE *et al.* Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation* 2006;113: 446 –55.

10. Yong AS, Ng AC, Brieger D *et al.* Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2011; 32: 345–53.
  
11. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604–16.
  
12. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J *et al.* Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 1994; 127: 536 –44.
  
13. De Scheerder I, De Man F, Herregods MC *et al.* Intravascular ultrasound versus angiography for measurement of luminal diameters in normal and diseased coronary arteries. *Am Heart J.* 1994; 127: 243–51.

14. Kim JS, Hong MK, Ko YG *et al.* Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes in patients treated with drug-eluting *stent* for bifurcation lesions: Data from a Korean multicenter bifurcation registry. *Am Heart J* 2011; 161: 180–87.
  
15. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G *et al.* Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1035–46.
  
16. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL *et al.* Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640–45.
  
17. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO *et al.* Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:521 – 47.

18. Berman DS, Kiat H, Friedman JD *et al.* Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1455–64.
19. Koolen JJ, Pijls NHJ. Case Reports: Coronary Pressure Never Lies. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2008; 72: 248–256.
20. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K *et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703– 8.
21. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004; 90: 1085–93.

22. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL *et al.* Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354–67.

23. Magni V, Chieffo A, Colombo A. Evaluation of Intermediate Coronary Stenosis With Intravascular Ultrasound and Fractional Flow Reserve: Its Use and Abuse. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73: 441–48.

24. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013; 34: 2949–3003.

25. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ *et al.* Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 2010; 122: 949-57.

26. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM *et al.* Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention vs. medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010; 152: 370 – 79.

27. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P *et al.* Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 476 – 90.

28. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. *JAMA* 1997; 277: 715-21.

29. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V *et al.* Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
30. Cequier A, Mauri J, Gómez-Hospital JA *et al.* Stent intracoronario en el tratamiento de las complicaciones de la angioplastia. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl 2): 21-30.
31. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F *et al.* A comparison of ballon-expandable-stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
32. Fischman DL, Leon MB, Baim DS *et al.* A randomized comparison of coronary-stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
33. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF *et al.* Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.

34. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P *et al.* Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 255-61.
35. Betriu A, Masotti M, Serra A *et al.* Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START). A four year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1498-1506.
36. Hoffmann R, Mintz GS, Dossailant GR *et al.* Patterns and mechanism of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1993; 94: 1247-54.
37. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R *et al.* In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7E-13E.

38. Reimbers B, Moussa I, Akiyama T *et al.* Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-92.
39. Kasaoka S, Tobis JM, Mauri J *et al.* Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-35.
40. Bauters C, Hubert E, Prat A *et al.* Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-98.
41. Kastrati A, Schömig A, Elezi S *et al.* Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
42. Reifart N, Schwarz F, Hofmann M *et al.* Ballon angioplasty of stent restenosis: early and late results of first and second PTCA in focal and diffuse stenosis. *Z Kardiol* 1998; 87 (Supl 3): 65-71.

43. Serruys PW, Unger F, Sousa JE *et al* for the Arterial Revascularization Therapies Study Group: Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117–24.

44. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y *et al*. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996; 334: 561- 66.

45. Rodríguez A, Bernardi V, Navia J *et al*. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30 day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 51-8.

46. Rankin J, Spinelli J, Carere R *et al*. Improved clinical outcomes after widespread use of coronary artery stenting in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 1957-65.

47. Serra-Peñaranda A, Miranda-Guardiola F, Venegas-Aravena R. Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007; 7: 8E-28E.

48. Stettler C, Wandel S, Allemann S *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937 – 48.

49. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M *et al.* Short and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125: 2873 – 91.

50. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ *et al.* Meta-analysis of everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 69: 914 – 22.

51. Baber U, Mehran R, Sharma SK *et al.* Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1569 – 77.

52. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW *et al.* Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33: 1214 – 22.

53. Boudriot E, Thiele H, Walther T *et al.* Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 538 – 45.

54. Park SJ, Kim YH, Park DW *et al.* Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 1718 – 27.

55. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.

56. Bangalore S1, Guo Y, Samadashvili Z *et al.* Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1213-30.

57. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S *et al* Coronary Artery Bypass Grafting vs. Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of the Arterial Grafting and Stenting Era. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 223 – 30.

58. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD *et al*. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-06.

59. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D *et al*. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. *Circulation* 1999; 100: 1521–7.

60. D. Pavin, J. Delonca, M. Siegenthaler *et al.* Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *European Heart Journal* 1997; 18: 69-77.

61. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ *et al.* Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.

62. Levine GN, Bates, Chair V *et al.* 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: e574–e651.

63. Davies RF, Goldberg AD, Forman SMA *et al.* Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study two-year follow-up. Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037– 43.

64. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K *et al.* Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997; 96: 748 –55.

65. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481– 8.

66. Chamuleau SAJ, Meuwissen M, Koch KT *et al.* Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate lesion. *Am J Cardiol* 2001; 89: 377–80.

67. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E *et al.* Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164–71.
68. Teirstein PS. Dueling hazards of incomplete revascularization and incomplete data. *Circulation* 2006; 113: 2380-2.
69. Windecker S, Remondino A, Eberli FR *et al.* Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653– 62.
70. Kastrati A, Dibra A, Eberle S *et al.* A sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294: 819 –22.
71. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx FR *et al.* Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 328–34.

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

73. Wongpraparut N, Yalamonchili V, Pasnoori V *et al.* Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 877–84.

74. Legalery P, Schiele F, Seronde MF *et al.* One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J* 2005; 26: 2623–9.

75. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G *et al.* Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–11.

76. Pijls NHJ. 15-year follow-up of the DEFER trial. Presented at: EuroPCR; May 19, 2015; Paris, France

77. 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: 213-24.

78. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL *et al.* Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177–84.

79. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Aug 28. pii: S0140-6736(15)00057-4.[Epub ahead of print].

80. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B *et al.* Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012, 367: 991-1011.

81. Fearon W. FAME 3 compares FFR-guided PCI with CABG in triple-vessel disease. Presented at: EuroPCR; May 20, 2015; Paris, France.

82. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ *et al.* Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841–47.

83. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R *et al.* Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: Importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100: 256–61.

84. Takayama T, Hodgson JM. Prediction of the physiologic severity of coronary lesions using 3D IVUS: Validation by direct coronary pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53:48–55.
85. Ge J, Erbel R, Zamorano J *et al.* Improvement of coronary morphology and blood flow after stenting. Assessment by intravascular ultrasound and intracoronary Doppler. *Int J Card Imaging* 1995; 11: 81–7.
86. Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, *et al.* Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: A combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1520–27.
87. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A *et al.* One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 707–15.

88. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F *et al.* Intravascular Ultrasound Criteria for the Assessment of the Functional Significance of Intermediate Coronary Artery Stenoses and Comparison With Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87: 136–41.
89. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM *et al.* Validation of Intravascular Ultrasound–Derived Parameters With Fractional Flow Reserve for Assessment of Coronary Stenosis Severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4: 65-71.
90. Gonzalo N, Escaned, J, Alfonso F *et al.* Morphometric Assessment of Coronary Stenosis Relevance With Optical Coherence Tomography. A Comparison With Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1080–9.
91. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1045-57.

92. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL *et al.* Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490-8.

93. Melloni C, Berger JS, Wang TY *et al.* Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 135-42.

94. Kim HS, Tonino PA, De BB *et al.* The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 510:1037-42.

95. Naghavi M, Libby P, Falk E *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation* 2003; 108: 1664- 72.

96. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A *et al.* Usefulness of the fractional flow reserve derived by intracoronary pressure wire for evaluating angiographically intermediate lesions in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 686-94.

97. Berger A, Botman KJ, Maccarthy PA *et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 438-42.

98. Legalery P, Seronde MF, Meneveau N *et al.* Measuring pressure-derived fractional flow reserve through four French diagnostic catheters. *Am J Cardiol* 2003; 91:1075-8.

99. Lee CH, Tai BC, Soon CY *et al.* New set of intravascular ultrasound-derived anatomic criteria for defining functionally significant stenoses in small coronary arteries (results from Intravascular Ultrasound Diagnostic Evaluation of Atherosclerosis in Singapore [IDEAS] study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 1378- 84.

100. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD *et al.* Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 423-8.

101. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V *et al.* Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110: 2831-6.

102. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y *et al.* Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100: 250-5.

103. Kern MJ. Use and abuse of IVUS and FFR or why you shouldn't believe the saying, "if you want to treat, use IVUS. If you don't, use FFR". *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 811-3.

104. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-35.

105. López-Palop R, Carrillo P, Agudo P *et al.* Correlación entre ecografía intracoronaria y reserva fraccional de flujo en lesiones coronarias largas. Un estudio de ecografía intracoronaria tridimensional. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 707–14.

106. Melikian N, De Bondt P, Tonino P *et al.* Fractional flow research and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3: 307–31.

107. Windecker S, Kolh P, Alfonso F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2014; 35: 2541–2619.

108. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA *et al.* Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210–5.

109. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333–42.

110. Boden WE. Which Is More Enduring — FAME or COURAGE? *N Engl J Med.* 2012; 367: 1059-61.

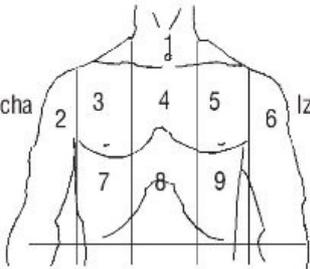
111. Hannan EL, Racz M, Holmes DR *et al.* Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the *stent* era. *Circulation* 2006; 113: 2406-12.

## 11. ANEXO

### Cuestionario de Rose

1. ¿A veces tiene algún dolor o molestia en el pecho?    Sí/No

2. ¿En qué lugar localiza este dolor o molestia?



Derecha    Izquierda

- Esternón: - superior (1); - medio (4); - inferior (8)
- Tórax anterior izquierdo (5)
- El brazo izquierdo (6)
- Resto

3. ¿Lo siente también en algún otro sitio?    Sí/No

4. Cuando camina a paso normal en llano, ¿esto le produce molestias?    Sí/No

5. Cuando camina cuesta arriba o a paso rápido, ¿esto le produce molestias?    Sí/No

6. Cuando caminando tiene algún dolor o molestia en su pecho, ¿qué hace?

- Para
- Disminuye la marcha
- Continúa al mismo paso

7. ¿Desaparece el dolor o la molestia en el pecho si se queda quieto?    Sí/No

8. ¿En cuánto tiempo desaparece?

- 10 minutos o menos
- Más de 10 minutos

9. ¿Ha visto a un médico a causa de este dolor?    Sí/No

10. En caso afirmativo, ¿qué dijo que era?

Clasificaciones del dolor torácico

- Ausencia de dolor torácico: p1) no
- Dolor torácico no de ejercicio: p1) sí; p3) y p4) no
- Angina de pecho definitiva: p1) sí; p3) o p4) sí; p2) sitios 4, 5 u 8; p5) para o disminuye la marcha; p6) sí; p7) 10 minutos o menos
  - Angina de pecho grado I: p1) sí; p3) no; p4) sí
  - Angina de pecho grado II: p1) sí; p3) sí; p4) sí
- Angina de pecho posible: p1) sí; p3) o p4) sí; no respuesta o no se cumple al menos uno de los cuatro criterios adicionales