

Artículo original

Factores asociados al error en la estimación visual de la importancia funcional de lesiones coronarias



Ramón López-Palop*, Pilar Carrillo, Pilar Agudo, Alberto Cordero, Araceli Frutos, Samer Mashlab, Rubén Martínez, Amin El Amrani y David Ramos

Unidad de Hemodinámica, Sección de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de agosto de 2015

Aceptado el 3 de diciembre de 2015

On-line el 8 de abril de 2016

Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Angiografía coronaria

Angioplastia coronaria

Reserva fraccional de flujo

RESUMEN

Introducción y objetivos: La valoración angiográfica visual sigue utilizándose para decidir la revascularización de lesiones coronarias dudosas. Múltiples factores, distintos del grado de estenosis, se han asociado con la repercusión funcional de una lesión coronaria. El objetivo de este estudio es analizar la capacidad de predecir visualmente la repercusión funcional de una lesión coronaria y los condicionantes clínicos y angiográficos asociados con el error en la predicción.

Métodos: Estudio de concordancia entre la predicción de repercusión funcional realizada por intervencionistas expertos y el valor de reserva fraccional de flujo obtenido mediante guía intracoronaria de presión en 665 lesiones intermedias (estenosis del 40–70% del diámetro) en 587 pacientes. Se determinaron los factores independientemente asociados a un error en la predicción.

Resultados: Se observó una discordancia del 30,1% (sobrestimación, 11,3%; subestimación, 18,8%) entre el valor de reserva fraccional de flujo predicho $\leq 0,80$ y el observado. La localización en el *stent*, en una arteria distinta de la descendente anterior y en una bifurcación se asoció a sobrestimación. El sexo masculino, la calcificación grave y el mayor territorio miocárdico distal a la lesión se asociaron significativamente con importancia funcional de la lesión subestimada.

Conclusiones: Incluso integrando características angiográficas y clínicas, la estimación visual de la importancia funcional de estenosis coronarias intermedias se asocia a una alta tasa de discrepancias respecto a su determinación real. Determinadas características angiográficas y clínicas se asocian específicamente con mayor tendencia a sobrestimar o subestimar la importancia de la lesión.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factors Associated With Errors in Visual Estimation of the Functional Significance of Coronary Lesions

ABSTRACT

Introduction and objectives: Visual angiographic assessment continues to be used when decisions are made on whether to revascularize ambiguous coronary lesions. Multiple factors, other than the degree of stenosis, have been associated with the functional significance of a coronary lesion. The aim of this study was to investigate the ability of interventionists to visually predict the functional significance of a coronary lesion and the clinical and angiographic characteristics associated with errors in prediction.

Methods: We conducted a concordance study of the functional significance of coronary lesions predicted by experienced interventionists and fractional flow reserve values measured by intracoronary pressure wire in 665 intermediate lesions (40%-70% diameter stenosis) in 587 patients. We determined which factors were independently associated with errors in prediction.

Results: There was disagreement between the predicted fractional flow reserve value of ≤ 0.80 and the observed value in 30.1% of the lesions (overestimation: 11.3%; underestimation, 18.8%). Stent location in an artery other than the anterior descending artery or in a bifurcation was associated with overestimation. Male sex, severe calcification, and a greater myocardial territory distal to the lesion were significantly associated with the functional significance of the underestimated lesion.

Conclusions: Even when taking into account angiographic and clinical characteristics, there is a high rate of disagreement between visual estimation and direct measurement of intermediate coronary stenosis in relation to its functional significance. Specific angiographic and clinical characteristics are associated with an increased tendency to overestimate or underestimate the significance of lesions.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Coronary heart disease

Coronary angiography

Coronary angioplasty

Fractional flow reserve

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Ctra. Alicante-Valencia s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España. Correo electrónico: ramonlopezpalop@gmail.com (R. López-Palop).

Abreviaturas

RFF: reserva fraccional de flujo

INTRODUCCIÓN

Aunque el objetivo principal de la revascularización coronaria es el tratamiento de la isquemia miocárdica, el grado de estenosis angiográfica se utiliza como principal parámetro para considerar indicada la revascularización de una lesión¹⁻³ o determinar la presencia de reestenosis una vez tratada. La importancia de una lesión coronaria se ha definido clásicamente por el grado de estenosis angiográfica obtenido por el cociente entre el diámetro luminal mínimo y el diámetro de referencia en la proyección en que la estenosis es mayor^{4,5}. En los últimos años, la determinación invasiva de la reserva fraccional de flujo (RFF) se ha establecido como el método de elección para determinar la repercusión funcional de lesiones coronarias, especialmente cuando su capacidad para producir isquemia es dudosa^{4,5}. Varios estudios han demostrado la limitación de la angiografía para definir la repercusión funcional de una lesión⁶⁻⁹. Las limitaciones observadas pueden deberse a la dificultad para determinar el verdadero grado de estenosis en presencia de determinadas características angiográficas (curvas, calcificación, bifurcaciones, localización ostial, etc.) y a que la repercusión funcional de una lesión está condicionada por otros factores que se añaden al propio grado de estenosis. El valor de la RFF obtenido en una lesión determinada se ve afectado, entre otras circunstancias, por el tamaño del territorio miocárdico irrigado por el vaso donde se sitúa la lesión¹⁰, la longitud de esta^{11,12}, la presencia de colaterales^{13,14}, la aflicción difusa del lecho distal o el estado de la microcirculación^{15,16}.

Aunque múltiples trabajos han encontrado una pobre correlación entre la estimación visual de una lesión y su repercusión funcional obtenida mediante determinación de la RFF^{6-9,17}, pocos han analizado los factores asociados a esta discrepancia. El presente estudio tiene como objetivo estudiar las variables clínicas y angiográficas que pueden asociarse a un mayor grado de error al valorar angiográficamente la repercusión funcional de una lesión coronaria.

MÉTODOS

Diseño y pacientes incluidos

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte histórica de pacientes, remitidos a un laboratorio de hemodinámica para coronariografía por sospecha de enfermedad coronaria entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de mayo de 2012, en los que se estudió, mediante guía de presión y cálculo de la RFF, con el objeto de decidir su revascularización, una lesión coronaria de gravedad intermedia (entre el 40 y el 70% de estenosis por diámetro en la estimación visual). Se excluyó a los pacientes con lesiones > 20% en un segmento distal o proximal a la lesión estudiada. No se realizaron estudios de RFF en vasos que irrigasen territorios acinéticos o previamente infartados. En pacientes con síndrome coronario agudo, la RFF se midió solo en vasos no culpables.

Procedimiento

Todos los procedimientos se llevaron a cabo según el protocolo habitual del centro donde se realizó el estudio. Al decidirse la determinación de la RFF, el catéter diagnóstico empleado para

la coronariografía se sustituyó por un catéter guía de 6 Fr. Se repitieron con este catéter las proyecciones con que se obtuvo la mejor visualización de la lesión, con mayor estenosis visual y sin la superposición de ramas o pérdida de longitud del segmento por incurvación. Todos los pacientes incluidos recibieron, antes de la introducción de la guía intracoronaria, 100 UI de heparina sódica intravenosa/kg de peso si no se había suministrado previamente. La valoración funcional se realizó con una guía intracoronaria de presión de 0,014" (Pressure Wire, Certus o Airis, Radi Medical Systems; Uppsala, Suecia; o Primewire Prestige Pressure Guide Wire, Volcano Corp.; San Diego, California, Estados Unidos). La guía fue calibrada externamente y después se avanzó hasta el extremo distal del catéter guía, igualando las presiones de acuerdo con el sistema de medición de la RFF. Tras suministrar una dosis intracoronaria de 200-300 µg de nitroglicerina, se avanzó la guía hasta ubicar su sensor al menos 20 mm distal a la lesión en estudio. La RFF se obtuvo administrando 300-1.200 µg de adenosina intracoronaria, al ser la práctica habitual del centro, prestando especial atención a que no hubiera enclavamiento del catéter en el *ostium* coronario tras la inyección del bolo de fármaco. La RFF se determinó mediante el cociente, latido a latido, entre las medias de la presión aórtica (en el extremo del catéter guía) y la presión distal a la lesión (recogida por la guía de presión) en situación de hiperemia máxima. Se realizaron al menos tres determinaciones de la RFF, y finalmente se utilizó el menor valor de RFF obtenido. Se practicó un protocolo de 300, 600 y 1.200 µg administrados sucesivamente siempre que la dosis previa no produjera un periodo de asistolia ≥ 6 s.

La decisión de revascularizar quedó a criterio del operador, de acuerdo con los datos obtenidos en el estudio angiográfico y funcional.

Variables angiográficas

La práctica habitual de obtención de la RFF en el centro incluye la obtención de al menos una proyección (en la que se observa la mejor visualización de la lesión) con el catéter guía, tras la administración intracoronaria de nitroglicerina. Las secuencias de angiografía correspondientes al diagnóstico de cada procedimiento se separaron de las realizadas durante el intervencionismo (en caso de haberse producido). Los observadores solo dispusieron de las imágenes diagnósticas para las mediciones. Sin conocimiento del resultado de la RFF, se realizó la cuantificación digital de la lesión y se recogió la presencia de las siguientes variables: calcificación grave (múltiples opacificaciones visibles en más de una proyección, abarcando la totalidad de la luz del vaso en el lugar de la lesión); bifurcación (presencia de una rama lateral de diámetro > 1,5 mm y originada en el lugar de la lesión); angulación > 45° (lesión estudiada en un segmento con angulación > 45°); localización ostial (lesión en el origen del vaso en la aorta); territorio miocárdico irrigado (puntuación de riesgo de Duke^{18,19}), y localización de la lesión en el *stent*.

Para la cuantificación digital, se empleó el *software* de medición QAngio XA versión 7.1.43.0 (Medis Medical Imaging Systems; Leiden, Países Bajos).

Dos hemodinamistas expertos, con historia de más de 1.000 estudios con guía de presión y cálculo de la RFF, analizaron las lesiones, uno de ellos en dos ocasiones (OBS1A y OBS1B, con intervalo de 4 meses entre revisiones) y en una ocasión (OBS2), y realizaron una predicción de la positividad del estudio con guía de presión (RFF $\leq 0,80$). En cada revisión, los observadores estaban ciegos a las predicciones de las revisiones anteriores, la revisión del otro observador y el resultado de la RFF obtenida en el estudio.

En la predicción, de acuerdo con la experiencia previa de ambos investigadores y la evidencia científica publicada, se tuvo en cuenta

no solo el grado de estenosis, sino también los demás parámetros que se han asociado al valor de RFF¹⁶. Para el estudio de discordancia, se consideró la moda de las tres predicciones realizadas. Se consideró sobrestimación de la lesión cuando se predijo una RFF $\leq 0,80$ y se obtuvo RFF $> 0,80$ en la medición real. Se consideró subestimación cuando se predijo un valor de RFF $> 0,80$ y se obtuvo RFF $\leq 0,80$. Se consideró discrepancia cuando hubo sobrestimación o subestimación. Se analizaron los factores asociados a discrepancia, sobrestimación o subestimación.

Análisis estadístico

Todas las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar y se comparan mediante el test de la *t* de Student. Las cualitativas se presentan como valor absoluto (porcentaje) y se comparan mediante el test de la χ^2 . Se analizaron las concordancias intraobservadores e interobservador calculando los correspondientes índices kappa. Mediante modelos de regresión logística, se analizaron las variables angiográficas y clínicas asociadas a que se observe RFF $\leq 0,80$, que los investigadores estimen una RFF $\leq 0,80$ y que haya discordancia –sobrestimación o subestimación– entre la repercusión funcional predicha y la observada. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para evaluar la bondad del ajuste de estos modelos, se empleó el test de Hosmer-Lemeshow, y para determinar su poder predictivo, el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). Se empleó el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Aunque no se trata de un estudio para evaluar la fiabilidad de un test diagnóstico, sino de la comparación específica de dos de ellos, se siguió en lo posible las recomendaciones de la iniciativa STARD en la presentación de los datos²⁰.

RESULTADOS

Durante el intervalo prefijado para el estudio, cumplieron criterios de inclusión 665 lesiones en 587 pacientes. Las características clínicas y angiográficas de los pacientes y las lesiones se muestran en la [tabla 1](#). En un 56% de los pacientes, la coronariografía se realizó en el contexto de un síndrome coronario agudo. Un 58% de las lesiones se encontraban en la arteria coronaria descendente anterior. Un 26% de las lesiones presentaban calcificación grave y un 9% de las lesiones fueron reestenosis en el *stent*. En un 29,9% de las lesiones (199) se obtuvo una RFF $\leq 0,80$.

La distribución de las variables clínicas y angiográficas según el valor de RFF obtenido se muestran en la [tabla 2](#). Tras ajustar por las demás variables, la edad, el sexo masculino, la ausencia de síndrome coronario agudo, la presencia de calcificación, una incurvación $> 45^\circ$ del segmento estudiado, la localización de la estenosis en la arteria descendente anterior, un mayor grado de estenosis, la mayor longitud, el menor diámetro de referencia y un mayor territorio distal a la lesión estudiada se asociaron a RFF $\leq 0,80$ ([tabla 2](#), derecha).

En la predicción hecha por los investigadores de un valor de RFF $\leq 0,80$, se observó una concordancia intraobservador del 83%, con un índice kappa de $0,54 \pm 0,039$ ($p < 0,0005$). La concordancia interobservadores fue del 79,4%, con un índice kappa de $0,43 \pm 0,041$ ($p < 0,0005$).

La concordancia entre el valor de RFF estimado por los investigadores (moda estadística de las estimaciones de OBS1A, OBS1B y OBS2) y el realmente medido fue del 69,9% (sobrestimación en un 11,3%; subestimación en un 18,8%). La estimación visual de una RFF $\leq 0,80$ tuvo una sensibilidad del 37,2% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,30-0,44), especificidad del 83,9% (IC95%, 0,81-0,87), valor predictivo positivo del 49,7% (IC95%,

Tabla 1

Características basales de los pacientes

Características clínicas de los pacientes (n = 587)	
Edad (años)	67,9 \pm 10,6
Mujeres	162 (27,6)
Hipertensión arterial	438 (74,6)
Diabetes mellitus	245 (41,7)
Tabaquismo	279 (47,5)
Hiperlipemia	316 (53,8)
Infarto previo	132 (22,5)
Revascularización coronaria previa	158 (26,9)
Percutánea	138 (23,5)
Quirúrgica	6 (1,1)
ACV previo	46 (7,8)
Indicación de coronariografía	
SCACEST	46 (7,8)
SCASEST	287 (48,9)
Angina estable/isquemia silente	254 (43,3)
Características angiográficas de las lesiones (n = 665)	
Vaso estudiado	
Descendente anterior	386 (58,0)
Arteria circunfleja	135 (20,3)
Coronaria derecha	136 (20,5)
Tronco común izquierdo	7 (1,1)
Angulación $> 45^\circ$	37 (5,6)
Calcio	170 (25,6)
Ostium	58 (8,7)
Bifurcación	35 (17,6)
Puntuación de riesgo de Duke	3,54 \pm 1,50
Localización en el <i>stent</i>	62 (9,3)
Estenosis (%)	50,3 \pm 9,7
Longitud (mm)	14,0 \pm 7,2
Diámetro de referencia (mm)	2,7 \pm 0,6
Valor de RFF	0,83 \pm 0,09
RFF $\leq 0,80$	199 (29,9)

ACV: accidente cerebrovascular; RFF: reserva fraccional de flujo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

0,42-0,58) y valor predictivo negativo del 75,8% (IC95%, 0,72-0,79). Las concordancias de cada observador con el valor de RFF $\leq 0,80$ observado en OBS1A, OBS1B y OBS2 fueron del 67,1, el 67,0 y el 70,1% respectivamente.

La distribución de variables clínica y angiográficas según la repercusión funcional de la lesión estimada por los investigadores se muestran en la [tabla 3](#).

En el análisis univariable, el grado de gravedad angiográfica de la estenosis, un diámetro de referencia menor, la calcificación, la angulación de la bifurcación y la localización ostial se asociaron con que se estime una RFF $\leq 0,80$. En este análisis sin ajustar, el índice de puntuación de riesgo de Duke, paradójicamente, obtuvo relación inversa con una mayor estimación de RFF $\leq 0,80$ (puntuación de riesgo de Duke, 3,60 en lesiones con RFF estimada $> 0,80$ frente a 3,32 con estimaciones de RFF $\leq 0,80$; $p = 0,047$).

Se sobrestimó la significación funcional en 75 lesiones (el 16% de las que presentaron RFF $> 0,80$). Se subestimó la repercusión funcional en 125 lesiones (el 62,8% de las que presentaron RFF $\leq 0,80$). La distribución de variables según hubiera concordancia, subestimación o sobrestimación se muestran en la [tabla 4](#). La calcificación grave, la longitud y la situación de la lesión en la

Tabla 2Análisis univariable según el valor de reserva fraccional de flujo observada fuera $\leq 0,80$ o $> 0,80$ y análisis de regresión logística

	Análisis univariable			Análisis multivariable	
	RFF $> 0,80$ (n = 466)	RFF $\leq 0,80$ (n = 199)	p	OR (IC95%)	p
Edad (años)	68,4 \pm 10,8	67,0 \pm 10,1	0,06	0,97 (0,96-0,99)	0,005
Mujeres	151 (32,4)	35 (17,6)	< 0,0005	0,48 (0,30-0,77)	0,002
Diabetes mellitus	193 (41,6)	81 (41,1)	0,91	0,96 (0,66-1,47)	0,96
HTA	346 (73,9)	154 (74,4)	0,89	1,23 (0,77-1,96)	0,37
SCA	281 (60,3)	97 (48,7)	0,006	0,47 (0,32-0,70)	< 0,0005
Coronaria descendente anterior	231 (49,6)	155 (77,9)	< 0,0005	2,13 (1,30-3,49)	0,003
Angulación $> 45^\circ$	21 (4,5)	16 (8,0)	0,069	1,89 (0,83-4,28)	0,13
Calcio	85 (18,2)	85 (42,7)	< 0,0005	2,18 (1,40-3,40)	< 0,001
Ostium	44 (9,4)	14 (7,0)	0,31	1,18 (0,42-3,34)	0,75
Bifurcación	58 (12,4)	35 (17,6)	0,08	1,15 (0,67-1,96)	0,62
Puntuación de riesgo de Duke (por unidad)	3,4 \pm 1,4	4,0 \pm 1,7	< 0,0005	1,28 (1,10-1,49)	< 0,002
Localización en el <i>stent</i>	42 (9,0)	20 (10,1)	0,67	0,99 (0,52-1,88)	0,98
Longitud (mm)	12,7 \pm 5,1	16,9 \pm 10,0	< 0,0005	1,08 (1,05-1,11)	< 0,0005
Estenosis (%)	49,4 \pm 9,3	52,5 \pm 10,2	< 0,0005	1,04 (1,02-1,06)	< 0,0005
Diámetro de referencia (mm)	2,8 \pm 0,6	2,6 \pm 0,6	0,001	0,58 (0,40-0,85)	0,005

HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; RFF: reserva fraccional de flujo; SCA: síndrome coronario agudo.Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar. Prueba de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 7,03$; grados de libertad, 8; significación, 0,53. Área bajo la curva *receiver operating characteristic*, 0,81 (intervalo, 0,77-0,84; $p < 0,0005$).**Tabla 3**

Características clínicas y angiográficas de las lesiones según el valor de reserva fraccional de flujo estimado

	RFF $> 0,80$ (n = 516)	RFF $\leq 0,80$ (n = 149)	p
Edad (años)	67,9 \pm 10,5	67,8 \pm 10,9	0,96
Mujeres	149 (28,9)	37 (24,8)	0,33
Diabetes mellitus	213 (41,4)	61 (41,5)	0,99
HTA	387 (75,3)	103 (70,1)	0,20
SCA	298 (57,8)	80 (53,7)	0,38
<i>Arteria estudiada</i>			
Descendente anterior	299 (57,9)	87 (58,4)	0,92
Circunfleja	99 (19,2)	36 (24,2)	0,18
Coronaria derecha	110 (21,3)	26 (17,4)	0,30
Tronco común	2 (0,4)	5 (2,5)	0,016
<i>Características de la lesión</i>			
Angulación $> 45^\circ$	22 (4,3)	15 (10,1)	0,006
Calcio	113 (21,9)	57 (38,3)	< 0,0005
Ostium	34 (6,6)	24 (16,1)	< 0,0005
Bifurcación	54 (10,5)	39 (26,2)	< 0,0005
Puntuación de riesgo de Duke	3,60 \pm 1,54	3,32 \pm 1,30	0,047
Localización en el <i>stent</i>	54 (10,5)	8 (5,4)	0,059
Longitud (mm)	13,5 \pm 6,7	15,5 \pm 8,2	< 0,002
Estenosis (%)	49,6 \pm 9,6	52,9 \pm 9,6	< 0,0005
Diámetro referencia (mm)	2,8 \pm 0,6	2,5 \pm 0,5	< 0,0005

HTA: hipertensión arterial; RFF: reserva fraccional de flujo; SCA: síndrome coronario agudo.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

coronaria derecha se asociaron con subestimación de la repercusión de la lesión. La localización en el *stent*, en bifurcación u ostial y la angulación, con la sobrestimación.

En el análisis multivariable realizado, la presencia de calcificación grave en la angiografía, una angulación $> 45^\circ$ en el segmento estudiado, la situación de la lesión en una bifurcación, una mayor longitud y una mayor grado de estenosis y un menor diámetro de referencia se asociaron a la estimación de repercusión funcional de la lesión (tabla 5).

Las variables asociadas de manera independiente tras ajustar por las demás a una mala clasificación de la repercusión funcional de la lesión mediante estimación visual fueron la localización en el *stent*, la presencia de calcificación y el tamaño del territorio coronario distal a la lesión estudiada (tabla 5).

Las variables que se asociaron a sobrestimación de la importancia funcional de la estenosis fueron la localización en el *stent*, la ubicación en una arteria distinta de la descendente anterior y la situación en una bifurcación (tabla 5).

Tabla 4

Características clínicas y angiográficas de las lesiones según la concordancia entre la repercusión funcional de la lesión estimada mediante la valoración visual y la reserva fraccional de flujo observada

	Concordancia (n = 465)	Discordancia (n = 200)	p	Sobrestimación (n = 75)	p	Subestimación (n = 125)	p
Edad (años)	67,7 ± 10,8	68,0 ± 10,1	0,76	70,0 ± 10,8	0,17	67,8 ± 10,8	0,52
Mujeres	140 (30,1)	46 (23,0)	0,06	24 (32,0)	0,73	22 (17,6)	0,006
Diabetes mellitus	188 (40,8)	86 (43,0)	0,59	33 (44,0)	0,59	53 (42,4)	0,73
HTA	338 (73,3)	152 (76,0)	0,47	54 (72,0)	0,80	98 (78,4)	0,25
SCA	263 (56,6)	115 (57,5)	0,82	49 (65,3)	0,15	66 (52,8)	0,47
Descendente anterior	256 (55,1)	130 (65,0)	0,02	31 (41,3)	0,028	99 (79,2)	< 0,005
Circunfleja	96 (20,6)	39 (19,5)	0,73	30 (40,0)	< 0,005	9 (7,2)	< 0,005
Coronaria derecha	110 (23,7)	26 (13,0)	0,02	14 (18,7)	0,35	12 (9,6)	0,001
Angulación > 45°	20 (4,3)	17 (8,5)	0,03	8 (10,7)	0,021	9 (7,2)	0,18
Calcio	98 (21,1)	72 (36,0)	< 0,0005	22 (29,3)	0,108	50 (40,0)	< 0,0005
Ostium	19 (4,1)	11 (5,5)	0,42	7 (9,3)	0,04	4 (3,2)	0,65
Bifurcación	55 (11,8)	38 (19,0)	0,01	21 (28,0)	< 0,005	17 (13,6)	0,59
Puntuación de riesgo de Duke	3,45 ± 1,38	3,75 ± 1,71	0,02	3,01 ± 1,20	0,01	4,32 ± 1,97	< 0,0005
Localización en el <i>stent</i>	46 (9,9)	16 (8,0)	0,44	2 (2,79)	0,042	14 (11,2)	0,66
Longitud (mm)	13,6 ± 6,3	14,7 ± 8,9	0,12	12,7 ± 5,5	0,2	15,9 ± 10,2	0,002
Estenosis (%)	49,8 ± 9,7	51,4 ± 9,6	0,05	51,4 ± 8,9	0,19	51,4 ± 9,9	0,12
Diámetro referencia (mm)	2,70 ± 0,59	2,60 ± 0,60	0,01	2,60 ± 0,59	0,007	2,70 ± 0,60	0,09

HTA: hipertensión arterial; RFF: reserva fraccional de flujo; SCA: síndrome coronario agudo. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

El sexo masculino, un mayor territorio miocárdico dependiente de la lesión y la presencia de calcificación grave se asociaron significativamente e independientemente a que la estimación visual subestime la importancia funcional de la lesión (tabla 5).

DISCUSIÓN

Estudios previos han demostrado la débil correlación entre la cuantificación angiográfica de una lesión coronaria (visual o automatizada) y la repercusión funcional de esta^{6,9}. Este es el primer trabajo que analiza las variables que se asocian a un error en la valoración visual de la gravedad funcional de una lesión coronaria (tanto su sobrestimación como subestimación). Los hemodinamistas que llevaron a cabo la estimación visual son no solo experimentados en intervencionismo, sino con experiencia en la utilización de la RFF para la toma de decisiones y tuvieron en cuenta tanto el grado de estenosis de la lesión como el resto de los factores que pueden condicionar la repercusión funcional de una lesión coronaria. El presente estudio demuestra que incluso intervencionistas habituados a la utilización de la valoración funcional de lesiones invasiva fallan en predecir visualmente la importancia funcional de una lesión.

La situación de la lesión en una arteria distinta de la descendente anterior, la localización en el *stent* y en una bifurcación se asociaron a sobrestimación de la importancia funcional de la lesión. El sexo masculino, la presencia de calcificación grave y la existencia de un mayor territorio coronario distal a la lesión se asociaron a subestimación de la repercusión funcional de la lesión (figura).

Correlación angiográfica-funcional

Este trabajo coincide con otros estudios previos en la baja concordancia intraobservador e interobservadores en la valoración visual de la gravedad de las lesiones coronarias intermedias. Los valores de concordancia fueron superiores a los de otros trabajos

basados únicamente en el grado de estenosis^{6,8}. Si bien, a pesar de ser miembros del mismo equipo intervencionista y utilizar unos criterios similares para la estimación, se obtuvo $\kappa < 0,6$, lo que denota la baja fiabilidad de la valoración visual de las lesiones.

La determinación invasiva de la RFF integra características de la lesión coronaria distintas del mero grado de estenosis. La utilización frecuente de la RFF en el laboratorio de hemodinámica puede tener en el intervencionista un efecto «instructivo», que lo llevaría a tener en cuenta aspectos como la longitud, la afección del lecho distal o el tamaño del miocardio distal a la lesión evaluada y modular la valoración de la importancia de una lesión conjuntamente con su grado de estenosis. Park et al⁹, en un reciente estudio en el que se utilizó como parámetro de clasificación solo el grado de estenosis angiográfica (valor de estenosis por diámetro del 52%) observaron una concordancia del 66% con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 67% y valores predictivos positivos y negativos del 48 y el 81% respectivamente. En este trabajo, en el que se consideraron múltiples parámetros clínicos y angiográficos para estimar visualmente la repercusión funcional de la lesión, se observó una concordancia ligeramente superior (70%), con menos sensibilidad y mayor especificidad. El porcentaje de lesiones con RFF > 0,80 consideradas significativas en la estimación visual fue notablemente inferior al observado por Park et al (el 16 frente al 57%). Por contra, el porcentaje de lesiones con RF ≤ 0,80 clasificadas visualmente como funcionalmente no significativas fue considerablemente superior (el 63 frente al 16%). Probablemente, el uso frecuente de la RFF en lesiones intermedias lleve a aplicar una «aproximación funcional» a su valoración, sin realizar la determinación invasiva, lo que induciría a ser más conservador al considerar funcionalmente significativa una lesión.

Características angiográficas asociadas a sobrestimación visual de una lesión

Junto a la escasa capacidad de la angiografía para predecir la repercusión funcional de una lesión coronaria, en este estudio se

Tabla 5

Análisis de regresión logística con las variables asociadas a la predicción de un valor reserva fraccional de flujo $\leq 0,80$ y que haya discordancia (subestimación o sobrestimación) respecto al valor de reserva fraccional de flujo observado

	OR (IC95%)	p
<i>Variables independientes asociadas a la predicción de un valor de RFF $\leq 0,80$</i>		
Diámetro de referencia (por mm)	0,43 (0,28-0,65)	< 0,0005
Estenosis (por unidad)	1,04 (1,01-1,06)	0,002
Longitud (por mm)	1,03 (1,00-1,06)	0,028
Angulación > 45°	2,67 (1,25-5,72)	0,011
Calcio	1,58 (1,02-2,51)	0,045
Bifurcación	2,94 (1,78-4,85)	< 0,0005
Localización en el stent	0,51 (0,23-1,54)	0,09
Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 7,03$; grados de libertad, 8; p = 0,53 Área bajo la curva ROC, 0,81; intervalo, 0,77-0,84; p < 0,0005		
<i>Variables asociadas independientemente a la discrepancia entre RFF $\leq 0,80$ predicha y observada</i>		
Localización en el stent	2,33 (1,29-4,19)	0,005
Calcio	2,07 (1,32-3,25)	0,002
Puntuación de riesgo de Duke	1,25 (1,01-1,46)	0,003
Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 8,1$; grados de libertad, 8; p = 0,42 Área bajo la curva ROC, 0,75; intervalo, 0,70-0,78; p < 0,0005		
<i>Variables asociadas independientemente a sobrestimación de la gravedad de la estenosis (RFF estimada $\leq 0,80$ y RFF medida > 0,80)</i>		
Localización en el stent	2,67 (1,20-5,92)	0,016
Arteria distinta de la descendente anterior	2,09 (1,05-4,17)	0,036
Bifurcación	2,33 (1,14-4,76)	0,02
Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 4,6$; grados de libertad, 8; p = 0,80 Área bajo la curva ROC, 0,70; intervalo, 0,65-0,74; p < 0,001		
<i>Variables asociadas independientemente a subestimación de la gravedad de la estenosis (RFF estimada > 0,80 y RFF medida $\leq 0,80$)</i>		
Sexo masculino	1,93 (1,02-3,64)	0,042
Calcio	2,05 (1,19-3,53)	0,010
Puntuación de riesgo de Duke (por unidad)	1,36 (1,15-1,61)	< 0,0005
Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 13,6$; grados de libertad, 8; p = 0,1 Área bajo la curva ROC, 0,75; intervalo, 0,70-0,79; p < 0,0005		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RFF: reserva fraccional de flujo; ROC: receiver operating characteristic.

En todos los casos se ha ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome coronario agudo, localización en arteria descendente anterior, diámetro de referencia, longitud de la lesión, grado de estenosis, localización en el stent, localización en bifurcación, localización ostial, angulación > 45°, presencia de calcio y puntuación de riesgo de Duke.

observa que ciertas características angiográficas de la lesión pueden asociarse a subestimación o sobrestimación de la importancia de la estenosis. De concurrir estas características angiográficas en una estenosis angiográficamente intermedia, la probabilidad de errar al decidir la revascularización sin un estudio funcional puede ser todavía mayor que en la población general.

En el presente estudio, la reestenosis en el stent moderada (estenosis 40-70%) fue el factor con más firme asociación a sobrestimar la importancia de la lesión. La presencia del metal del stent dificulta la delimitación de la luz del vaso, lo que podría favorecer que se estime menor diámetro y mayor reestenosis. Si bien estudios previos han demostrado las limitaciones de la angiografía para evaluar la reestenosis en el stent^{21,22}, ensayos clínicos recientes siguen utilizando el valor de estenosis angiográfica para determinar la aparición del evento reestenosis o decidir la revascularización de la lesión tratada²³⁻²⁵. El empleo de la valoración funcional de la lesión mediante determinación de la RFF en el seguimiento de estos estudios podría haber ocasionado una menor asignación de eventos a los pacientes con intervencionismo percutáneo.

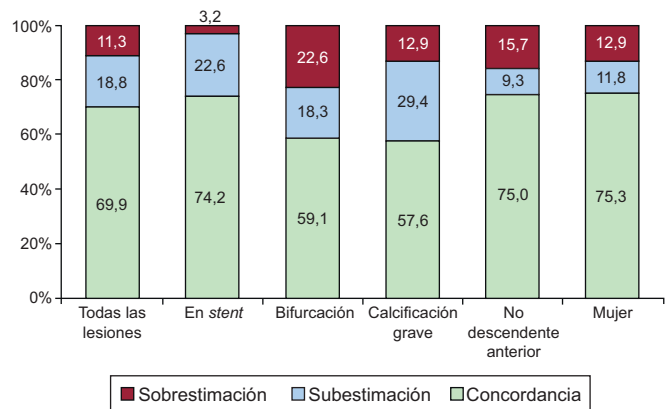


Figura. Porcentajes de sobrestimación, subestimación y concordancia entre la estimación visual de la significación funcional de la lesión coronaria (reserva fraccional de flujo $\leq 0,80$) y su valor observado de acuerdo con las características clínicas y angiográficas.

La situación en una arteria distinta de la descendente anterior es otra de las variables asociadas a una sobrestimación de la repercusión funcional de la lesión. En el análisis multivariable realizado, se efectuó un ajuste por el territorio miocárdico suplido por la arteria donde se encontraba la lesión. Este ajuste puede no haber sido suficiente, de modo que la sobrestimación observada puede representar una menor masa miocárdica en las lesiones ubicadas en localizaciones distintas de la descendente anterior con mayor valor de RFF para un mismo valor de estenosis por diámetro. El hallazgo concuerda con la observación de que también se haya encontrado asociación entre un mayor territorio miocárdico distal a la lesión y una subestimación de la lesión. A pesar de que los investigadores son conocedores del efecto del territorio miocárdico irrigado en el valor de la RFF para determinada lesión, las características angiográficas de la lesión siguieron primando sobre el resto a la hora de realizar la estimación. La situación en una bifurcación también se asoció a sobrestimación funcional de la estenosis. Varios estudios han demostrado la dificultad de valorar angiográficamente estas lesiones, con una menor repercusión funcional cuando se estudian mediante RFF que la que podría esperarse con el grado de estenosis observado, tanto antes como después del tratamiento de la lesión^{26,27}.

Características angiográficas asociadas a subestimación visual de una lesión

El sexo masculino y la presencia de calcificación grave se asociaron a subestimación de la repercusión funcional de la lesión. Los investigadores desconocían el sexo del paciente durante la evaluación de las lesiones, por lo que no pueden haber tenido en cuenta esta variable en la estimación. Los hallazgos obtenidos concuerdan con varios estudios que han encontrado asociación entre el sexo femenino y un mayor valor de RFF para un mismo grado de estenosis²⁸⁻³⁰.

La presencia de calcificación limita la valoración angiográfica, tanto visual como automatizada, de la estenosis coronaria. En este estudio, a diferencia de lo que ocurrió con la reestenosis en el stent, la calcificación se asoció a subestimación de la importancia de la lesión. La presencia de radiodensidades en el espesor del vaso puede contribuir a sobrestimar la luz de la arteria, lo que motivaría el error sistemático en la valoración visual. Por otra parte, la calcificación coronaria puede ser un marcador de enfermedad más extensa y difusa que ocasione considerarse como referencias segmentos coronarios enfermos, y subestimar el grado de estenosis o la longitud de la lesión.

Limitaciones

El estudio se realizó en un solo centro. Aunque los investigadores que realizaron la valoración visual de las lesiones estaban ciegos a los resultados de la RFF y la estimación del otro investigador, factores locales pueden haber influido la estimación de la importancia funcional de las lesiones. El escaso acuerdo interobservadores, similar al de otros estudios publicados, y la concordancia con la bibliografía de las variables asociadas con las predicciones respaldan la generalización de los hallazgos de este estudio. Al utilizarse la moda de las tres estimaciones, se dio más importancia al OBS1, quien presentaba una concordancia ligeramente peor.

CONCLUSIONES

La estimación visual de la repercusión funcional de estenosis coronarias intermedias (40-70%), aun con una valoración integral que no solo tenga en cuenta el grado de estenosis, puede discordar en más de un 30% de la observada mediante el cálculo invasivo de la RFF con un punto de corte de 0,80. Especialmente la presencia de calcio en la lesión, el sexo masculino o las lesiones situadas en arterias con grandes territorios miocárdicos pueden ocasionar que se subestime la importancia funcional de la lesión. Las lesiones en vasos distintos de la descendente anterior, las reestenosis en el *stent* y las lesiones en bifurcación tienden a estar sobrestimadas en la estimación visual. La utilización del estudio invasivo funcional de lesiones con estas características está aún más indicada si se quiere evitar decisiones de revascularización equivocadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503–15.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503–16.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961–72.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31:2501–55.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e44–122.
- Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimble LW, 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.
- Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2007;99:450–6.
- Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, Lawo T, Yazar A, Holland-Letz T, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol.* 2007;120:254–61.
- Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1029–36.
- Leone AM, De Caterina AR, Basile E, Gardi A, Lazzera D, Mazzari MA, et al. Influence of the amount of myocardium subtended by a stenosis on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:29–36.
- López-Palop R, Carrillo P, Cordero A, Frutos A, Mateo I, Mashlab S, et al. Effect of lesion length on functional significance of intermediate long coronary lesions. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2013;81:e186–94.
- Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S, Nakata S, Kataoka T, Ehara S, et al. Impact of lesion length on functional significance in intermediate coronary lesions. *Clin Cardiol.* 2013;36:172–7.
- Sachdeva R, Uretsky BF. The effect of CTO recanalization on FFR of the donor artery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:367–9.
- Melikian N, Cuisset T, Hamilos M, De BB. Fractional flow reserve—the influence of the collateral circulation. *Int J Cardiol.* 2009;132:e109–10.
- Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Courtis J, Larose E, Dery JP, Cote M, et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol.* 2011;108:483–90.
- Pijls NHJ, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1045–57.
- Tonino PA, Fearon WF, De BB, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2816–21.
- Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. I: Relation to angiographic extent of coronary disease and to remote myocardial infarction. *Br Heart J.* 1977;39:733–9.
- Califf RM, Phillips III HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:1055–63.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ.* 2003;326:41–4.
- López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J.* 2004;25:2040–7.
- Nam CW, Rha SW, Koo BK, Doh JH, Chung WY, Yoon MH, et al. Usefulness of coronary pressure measurement for functional evaluation of drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2011;107:1783–6.
- Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, et al. The REMEDIE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:334–43.
- Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1679–85.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;381:461–7.
- Ahn JM, Lee JY, Kang SJ, Kim YH, Song HG, Oh JH, et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:155–61.
- Girasis C, Onuma Y, Schuurbiens JCH, Morel Ma, Van Es GA, Van Geuns RJ, et al. Validity and variability in visual assessment of stenosis severity in phantom bifurcation lesions: A survey in experts during the fifth meeting of the European bifurcation club. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2012;79:361–8.
- Fineschi M, Guerrieri G, Orphal D, Palmerini E, Munzel T, Warnholtz A, et al. The impact of gender on fractional flow reserve measurements. *EuroIntervention.* 2013;9:360–6.
- Kim HS, Tonino PA, De BB, Yong AS, Tremmel JA, Pijls NH, 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;5:1037–42.
- Kang SJ, Ahn JM, Han S, Lee JY, Kim WJ, Park DW, et al. Sex differences in the visual-functional mismatch between coronary angiography or intravascular ultrasound versus fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:562–8.