

## Original

## Concordancia de índice cFFR con el FFR con adenosina intracoronaria en la práctica real



Alejandro Gutiérrez-Barríos<sup>a,\*</sup>, Santiago Camacho-Freire<sup>b</sup>, Miguel Alba-Sánchez<sup>c</sup>, Jorge Chavarria-Viquez<sup>d</sup>, Soledad Ojeda-Pineda<sup>d</sup>, Diana Villanueva-Ospino<sup>a</sup>, Dolores Cañadas-Pruaño<sup>c</sup>, Germán Calle-Pérez<sup>a</sup>, Jesús Oneto-Otero<sup>c</sup>, José F. Díaz-Fernández<sup>b</sup>, Manuel Pan-Álvarez Ossorio<sup>d</sup> y Rafael Vázquez-García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>b</sup> Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>c</sup> Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

<sup>d</sup> Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2017

Aceptado el 25 de julio de 2017

On-line el 15 de septiembre de 2017

#### Palabras clave:

Reserva fraccional de flujo coronario

Guía de presión

Contraste FFR

### R E S U M E N

**Introducción:** En últimos años ha surgido el interés por nuevos índices para la valoración funcional de lesiones coronarias. Nuestro objetivo ha sido analizar la utilidad y la correlación entre la ratio presión coronaria distal y la presión aórtica (Pd/Pa) obtenida tras hiperemia submáxima con contraste no iónico y la FFR con adenosina en una población no seleccionada de pacientes en práctica real

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico en el que se incluyó de manera prospectiva a pacientes con lesiones coronarias en los que se consideró indicada su valoración funcional mediante guía de presión midiéndose: el cociente en reposo Pd/Pa, la FFR adenosina intracoronaria (IC) y la FFR con contraste (cFFR).

**Resultados:** Se incluyó a 70 pacientes (80 lesiones coronarias). Los 2 parámetros estudiados mostraron buena correlación con FFR-adenosina: Pd/Pa ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ) y cFFR ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ). Tomando como referencia el valor de  $FFR \leq 0,8$  para definir un resultado positivo, 44 (55%) lesiones fueron significativas funcionalmente. Las curvas COR para Pd/Pa y cFFR mostraron un área bajo la curva de 0,91 (IC del 95%, 0,85-0,98) y 0,91 (IC del 95%, 0,85-0,97), respectivamente. Los puntos de cortes óptimos fueron  $> 0,92$  y  $> 0,85$ , mostrando ambos un valor predictivo negativo del 80%, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 75 y el 83%, respectivamente.

**Conclusiones:** El índice cFFR demostró tener buena capacidad de discriminación de lesiones funcionalmente significativas tomando como referencia el FFR. Este índice podría eliminar la necesidad de administrar adenosina en algunos casos, reduciendo tanto costes como tiempo de procedimiento.

© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aleklos@hotmail.com](mailto:aleklos@hotmail.com) (A. Gutiérrez-Barríos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2017.07.002>

1889-898X/© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Concordance between cFFR and FFR with intracoronary adenosine in real life

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Fractional coronary flow reserve  
Pressure wire  
Contrast FFR

**Introduction:** Recently, there has been renewed interest in new coronary physiological indexes. Our aim was to investigate the correlation of resting baseline Pd/Pa and cFFR with FFR in real life patients and to test the accuracy of Pd/Pa and cFFR compare to FFR.

**Material and methods:** Multicenter prospective Study of patients with intermediate coronary stenosis functionally assessed by the ratio of distal coronary pressure and aortic pressure at rest (Pd/Pa), FFR and cFFR.

**Results:** 70 patients (80 coronary lesions) were enrolled. Pd/Pa( $r=0.82$ ,  $P<.001$ ) and cFFR ( $r=0.89$ ,  $P<.001$ ) showed a good correlation with FFR.

Based on the established FFR cutoff threshold of 0.8 to define a positive result, 44 (55%) lesions were functionally significant

ROC curve analysis of Pd/Pa and cFFR showed an area under the curve of 0.91 (95% IC 0.85-0.98) and 0.91 (95% IC 0.85-0.97) respectively.

The best cutoff values were  $>0.92$  and  $>0.85$  showing both of them a negative predictive value of 80%, a sensitivity of 84% and a specificity of 75% and 83% respectively.

**Conclusions:** Pd/PA but specially cFFR is accurate in predicting the functional significance of coronary stenosis. This could allow, in some cases, avoid the use of adenosine savings costs and time.

© 2017 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La reserva fraccional de flujo coronario (FFR) se obtiene de la ratio de la medición de presiones obtenidas durante máxima hiperemia, habitualmente obtenida con adenosina<sup>1</sup>.

Sin embargo, la adenosina puede estar contraindicada en algunos pacientes con asma o EPOC y, aunque generalmente es bien tolerada, puede provocar efectos adversos (bloqueo AV transitorio, dolor torácico, cefalea, etc.). Además su elevado coste junto al consumo de tiempo que conlleva su empleo para el cálculo de la FFR ha supuesto que su uso no se haya generalizado, a pesar de la evidencia científica y las recomendaciones de las guías europeas de Cardiología<sup>2</sup>.

En los últimos años, han surgido nuevos índices sin adenosina para contrarrestar estas limitaciones (Advise, MEMENTO, FFR contrast, CANICA).

Nuestro objetivo ha sido analizar la utilidad y la correlación entre 2 de estos índices: la ratio la presión coronaria distal y la presión aórtica en reposo (Pd/Pa) obtenida tras hiperemia submáxima con contraste no iónico (cFFR) y Pd/Pa basal sin ninguna hiperemia con el FFR con adenosina en una población no seleccionada de pacientes en práctica real.

## Métodos

### Pacientes

Realizamos un estudio prospectivo y multicéntrico en el que participaron 4 centros andaluces (Hospital Puerta del Mar, de Cádiz; Hospital de Jerez, de Jerez de la Frontera, Cádiz; Hospital Juan Ramón Jiménez, de Huelva, y Hospital Reina Sofía, de Córdoba).

Desde mayo del 2016 hasta febrero del 2017 se incluyó de manera consecutiva a 70 pacientes y 80 lesiones coronarias en las que se indicó su estudio funcional mediante guía de presión.

La decisión sobre qué lesiones requería estudio funcional y, por tanto, eran incluidas en el estudio, se dejó a criterio del operador en cada caso. Se consideraron criterios de exclusión: intolerancia o contraindicación a la adenosina, paciente hemodinámicamente inestable, fase aguda de un SCACEST o comorbilidad importante con esperanza de vida limitada.

El estudio fue aprobado por el comité ético local y conforme a la declaración de Helsinki. Tanto el tipo de guía de presión empleada como la modalidad de administración de adenosina intracoronaria y el tipo de contraste no iónico utilizado se dejaron a criterio del operador y según la práctica local habitual de cada centro.

### Mediciones

Se realizó la intervención siguiendo la técnica estándar y conforme con el protocolo local en cada caso por vía percutánea radial o femoral.

Se utilizó una guía de presión (Aeris™ PressureWire™; St. Jude Medical, St. Paul, MN, EE. UU., o Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, EE. UU.) que se calibró antes de ser introducida en el catéter guía de 6 French, tras la ecualización se avanzó la guía distal a la lesión coronaria que se quería evaluar.

La presión aórtica y la presión coronaria distal se midieron tanto basalmente como tras inducir hiperemia. Se consideró como valor positivo para isquemia cuando el FFR era  $\leq 0,80$ .

El cociente Pd/Pa basal se midió antes de administrar ninguna medicación; posteriormente se administró contraste intracoronario para inducir hiperemia submáxima a dosis de

**Tabla 1 – Características de los pacientes**

Sexo (varón)	55 (77%)
Diabetes	35 (50%)
Dislipidemia	37 (53%)
Hipertensión	47 (68%)
Tabaquismo	26 (37%)
IMC	29 ± 5
ACTP previa	24 (34%)
IAM previo	14 (20%)
FEVI (%)	52 ± 12
ACTP a otro vaso	34 (42,5%)
<b>Forma de presentación</b>	
SCASEST	18 (26%)
SCAGEST	9 (13%)
Angina estable	25 (36%)
Otros	17 (24%)

ACTP: angioplastia coronaria percutánea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal. Valores expresados como n (%) o media ± desviación estándar.

7-8 ml en la coronaria izquierda y 6 ml en la coronaria derecha. Tras una espera de 1-2 min, se procedió con la inyección de adenosina intracoronaria según el protocolo local en cada caso, la dosis mínima para la coronaria izquierda fue de 288 µg y de 90 µg para la coronaria derecha. Así mismo se realizaron entre 2 y 4 mediciones de FFR con adenosina en cada caso según decisión del operador.

Se revisaron las angiografías y se recogió información descriptiva de las lesiones, incluyendo la medición de QCA mediante el software necesario.

### Análisis estadístico

Los datos se expresaron como la media ± desviación estándar (DE) o como rango intercuartílico (25-75). Las variables según fueran continuas o categóricas se compararon usando el test de la t de Student o el test de la chi al cuadrado o el test exacto de Fisher.

Las correlaciones univariadas se estudiaron mediante la correlación de Pearson (r). Las curvas de receiver-operating characteristic se realizaron para analizar la capacidad discriminativa del cFFR-NTG, utilizando un valor de FFR > 0,8 como referencia. Un valor de p < 0,05 se consideró significativo.

## Resultados

Se estudiaron un total de 80 lesiones en 70 pacientes consecutivos de manera prospectiva. Las características de los pacientes están resumidas en la [tabla 1](#).

**Tabla 3 – Mediciones angiográficas y funcionales coronarias**

Pd/Pa	0,9 ± 0,07
Pa basal (mmHg)	104 ± 17
cFFR	0,83 ± 0,09
Pa cFFR (mmHg)	95 ± 15
FFR adenosina	0,8 ± 0,1
Pa adenosina (mmHg)	95 ± 16
Estenosis angiográfica QCA (%)	55 ± 14
≥ 2 lesiones en vaso estudiado (n (%))	13 (16%)
Longitud lesión (mm)	10,5 ± 6
<b>Vaso estudiado (valores expresados como n(%))</b>	
Descendente anterior	45 (56%)
Coronaria derecha	18 (22,5%)
Circunfleja/obtusa marginal	15 (19%)
Otros	2 (2%)

cFFR: FFR con contraste intracoronario; Pd/Pa: ratio entre presión coronaria distal (Pd) y presión aórtica (Pa) en reposo.

La edad media de la serie fue 60 ± 7 años. La forma más frecuente de presentación de los pacientes estudiados fue como angina estable, con una estenosis angiográficamente intermedia que se consideró subsidiaria de estudio funcional. Si bien es de reseñar que un 26% de los casos comenzaron como SCASEST en los que se valoraron lesión/es no responsables del evento. De la misma manera, una vez pasada la fase aguda de presentación, se procedió en el 13% de casos de SCAGEST. Un 24% de los casos no presentaban clínica anginosa, siendo en su mayoría pacientes a los que se solicitaba cateterismo por otros motivos (enfermedad valvular, miocardiopatías, etc.) o pacientes en estudio con dolor torácico atípico.

Durante la medición basal del Pd/Pa y durante la inyección de contraste, como era de esperar, no se produjo ninguna reacción adversa. Por el contrario, la adenosina intracoronaria indujo síntomas moderados (tos seca, sensación de calor, disnea y molestias torácicas) en un 12% de los pacientes, se produjeron 2 casos bloqueo AV sintomáticos (un síncope y un presíncope) que se resolvieron sin necesidad de ninguna medida adicional y una paciente desarrolló una fibrilación auricular que se resolvió con amiodarona IV unas horas tras finalizar el procedimiento ([tabla 2](#)).

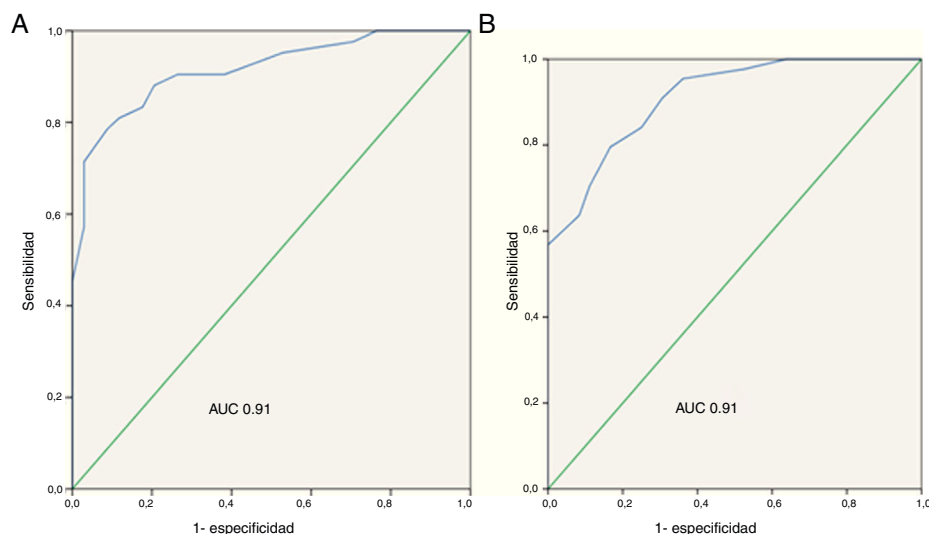
Las mediciones realizadas están reflejadas en la [tabla 3](#). El vaso más frecuentemente valorado fue la descendente anterior (55%).

Se obtuvo un valor positivo de FFR (≤ 0,8) en 44 (55%) de las lesiones valoradas. En 6 casos no se realizó angioplastia sobre el vaso estudiado a pesar de tener un FFR ≤ 0,8. Dos casos fueron pacientes sin angina con un FFR adenosina de 0,8 y 0,79 en los que, al encontrarse dentro de la denominada zona

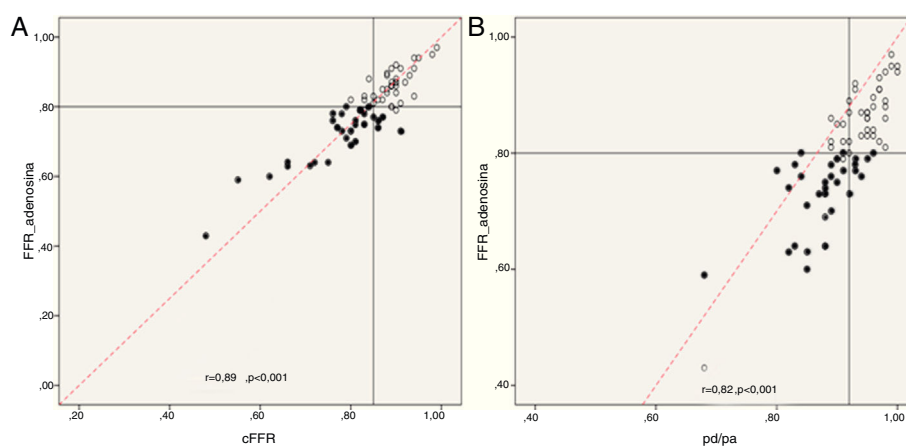
**Tabla 2 – Síntomas durante la administración de adenosina IC**

	Adenosina IC	Pd/Pa basal	Contraste IC
Síntomas (disnea, dolor torácico, sensación de calor)	9 (12%)	0	0
BAV sintomático	2 (3%)	0	0
FA paroxística	1 (1,5%)	0	0

BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular.



**Figura 1 – Curvas receiver-operating characteristic (ROC) de la cFFR (A) y de Pd/Pa en reposo (B), utilizando el valor de FFR  $\leq$  0,8 como referencia.**



**Figura 2 – Correlaciones entre FFR adenosina y cFFR (A) y entre FFR adenosina y Pd/Pa de reposo (B). Representados como círculos negros los casos que fueron revascularizados y como círculos blancos los no revascularizados.**

gris, se decidió manejo conservador con tratamiento médico y los otros 4 casos fueron remitidos para revascularización quirúrgica.

Se realizó ACTP sobre vaso estudiado en 38 (47,5%), implantándose un total de 42 stents y siendo la longitud media de los stents implantados de  $18,5 \pm 9$  mm.

Los 2 parámetros estudiados (cFFR y Pd/Pa) mostraron una buena correlación con FFR-adenosina: Pd/Pa ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ) y FFR-C ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) como vemos en la [figura 1](#).

Tomando como referencia el valor  $FFR \leq 0,8$  para definir un resultado positivo, 44 (55%) lesiones fueron significativas funcionalmente. Las curvas COR para Pd/Pa y cFFR mostraron un área bajo la curva de 0,91 (IC del 95%, 0,85-0,98) y 0,91 (OC del 95%, 0,85-0,97), respectivamente ([fig. 1](#)). Los puntos de cortes óptimos fueron  $> 0,92$  y  $> 0,85$ , y mostraron ambos un valor predictivo negativo del 80%, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 75% y el 83%, respectivamente. Resultando positivas con esos puntos corte 42 lesiones (52%) según el valor de cFFR y 45 (56%) según el Pd/Pa.

La correlaciones de los 2 parámetros estudiados (Pd/Pa y cFFR) con el FFR con adenosina fueron buenas ([fig. 2](#)).

## Discusión

Nuestros resultados confirman que tanto el cFFR como el Pd/Pa basal tienen capacidad de predecir el valor de FFR en una población no seleccionada de pacientes, si bien la cFFR muestra una mayor correlación con la FFR que el Pd/Pa. Estos hallazgos refuerzan la opción de la no utilización de adenosina en muchos casos y solo reservarla para casos con resultados no definitivos tras el estudio funcional sin adenosina.

La angioplastia coronaria guiada por FFR ha probado ser superior al tratamiento guiado por angiografía y por eso esta estrategia es la recomendada en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>2,3</sup>.

Sin embargo, a pesar de la evidencia y de la recomendación de las guías, la preocupación respecto al coste y a los efectos

secundarios de la adenosina son los principales argumentos que han limitado la generalización del uso de la FFR. Por este motivo, han surgido nuevos índices, como el Pd/Pa de reposo o el iFR. Sin embargo, la correlación entre iFR y el FFR ha sido moderada en algunos estudios, incluso se ha visto que comparativamente con el Pd/Pa, el iFR no añade valor a la capacidad de predicción de la FFR<sup>4-6</sup>. No obstante, recientemente se han publicado los primeros resultados clínicos mostrando que la revascularización percutánea guiada por iFR no es inferior a la guiada por FFR<sup>7,8</sup>.

En cualquier caso, parece claro que si tomamos la FFR con adenosina como referencia, la cual por definición se obtiene durante máxima hiperemia, es necesario inducir al menos cierto grado de hiperemia para lograr una predicción más exacta de la FFR.

Es conocida desde la década de los 50 la capacidad del contraste para inducir cierto grado de hiperemia y aumentar el flujo coronario, aunque menor que el que induce la adenosina, y esta capacidad se ha relacionado con algunas de sus propiedades, como son su osmolaridad, su viscosidad, su contenido en cationes y su pH<sup>9-12</sup>. La utilidad del empleo de la cFFR para predecir el valor de FFR y su empleo clínico se ha constatado en varios estudios<sup>13-15</sup>. Nuestros resultados en pacientes en práctica clínica real muy poco seleccionados reflejan que el Pd/Pa y especialmente la cFFR tienen capacidad de predecir el FFR con adenosina y, en concordancia con estudios previos, el valor de 0,85 resultó ser el mejor punto de corte para esta discriminación<sup>14,15</sup>.

## Conclusiones

Se confirma que la cFFR es una herramienta segura y de muy fácil aplicación con una buena correlación con la FFR, y puede ser de utilidad en la valoración funcional de lesiones coronarias en la práctica diaria evitando, en muchos casos, la necesidad de administrar adenosina.

Limitaciones: estudio no aleatorizado con un tamaño muestral pequeño.

Se utilizaron diferentes protocolos de administración de adenosina, según la práctica local de cada centro, si bien esto pudiera llegar a ser un punto fuerte del estudio al permitir una mayor generalización de los resultados obtenidos.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses..

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: A review: Invasive imaging. *Heart*. 2008;94:949-59.
2. Task Force MembersMontalescot G, Sechtem U, 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. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
3. Xu B, Whitbourn R, Wilson A, et al. Clinical impact of fractional flow reserve in a real-world cohort of patients. *Int J Cardiol*. 2014;172:251-2.
4. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: The RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1253-61.
5. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392-402.
6. Berry C, van 't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice): A multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1421-7.
7. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824-34.
8. Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813-23.
9. Guzman SV, West JW. Cardiac effects of intracoronary arterial injections of various roentgenographic contrast media. *Am Heart J*. 1959;58:597-607.
10. Jynge P, Blankson H, Falck G, et al. Sodium-calcium relationships and cardiac function during coronary bolus perfusion. *Acta Radiol Suppl*. 1995;399:122-34.
11. Baile EM, Paré PD, D'yachkova Y, et al. Effect of contrast media on coronary vascular resistance: contrast-induced coronary vasodilation. *Chest*. 1999;116:1039-45.
12. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877-83.
13. Leone AM, Scalone G, de Maria GL, et al. Efficacy of contrast medium induced Pd/Pa ratio in predicting functional significance of intermediate coronary artery stenosis assessed by fractional flow reserve: Insights from the RINASCI study. *EuroIntervention*. 2015;11:421-7.
14. Spagnoli V, Amabile N, Dillinger JG, et al. Myocardial fractional flow reserve measurement using contrast media as a first line assessment of coronary lesions in current practice. *Can J Cardiol*. 2016;32:739-46.
15. Leone AM, Martin-Reyes R, Baptista SB, et al. The Multi-center Evaluation of the Accuracy of the Contrast MEdium INduced Pd/Pa RaTiO in Predicting FFR (MEMENTO-FFR) Study. *EuroIntervention*. 2016;12:708-15.