

Trabajos seleccionados

Comportamiento funcional de lesiones de grado intermedio. Evaluación mediante Doppler intracoronario, angiografía digital y estudio de perfusión con imágenes tomográficas

FERNANDO A. CURA*, RUBEN PIRAINO, LUIS A. GUZMAN, ALEJANDRO MERETTA^Δ, DANIEL CRAGNOLINO, OSVALDO MASOLI^Δ, LUCIO T. PADILLA, JUAN FERNANDEZ, MARCELO TRIVI^Δ, ALEJANDRO PALACIOS, JORGE BELARDI^Δ

Departamento de Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97

Dirección para separatas: Dr. Fernando A. Cura, Blanco Encalada 1543, (1428) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Objetivo

Muchos son los factores anatómicos y fisiopatológicos que influyen en el comportamiento funcional de las lesiones de grado intermedio, generando dificultad para su evaluación por angiografía digital. El objetivo de este trabajo fue comparar la evaluación de la severidad funcional de las lesiones de grado intermedio (40-60%) mediante el flujo de reserva coronaria utilizando el Doppler intracoronario (velocidad de flujo con adenosina/basal), la estimación visual angiográfica, los parámetros cuantitativos obtenidos de la angiografía digital y los estudios de perfusión tomográficos, que fueron utilizados como patrón de referencia.

Material y método

Se incluyeron en forma prospectiva 22 pacientes, analizándose 23 arterias coronarias con lesiones de grado intermedio. Por estimación visual de dos observadores independientes, sin conocimiento del resto de los estudios, las lesiones se clasificaron en funcionalmente significativas o no significativas. Por angiografía digital se midieron: diámetro luminal mínimo, longitud y grado de estenosis. En la sala de cateterismo se les realizó la determinación del flujo de reserva coronaria mediante el Doppler intracoronario, definiéndolas como *normales*, con flujo de reserva coronaria ≥ 2 , o *anormales*, con flujo de reserva coronaria < 2 . Las lesiones se clasificaron en dos grupos, según los estudios de perfusión tomográficos realizados dentro de los 14 días del cateterismo, definiendo las 23 arterias en *grupo A* (n: 14) *no isquémicos*, y *grupo B* (n: 9) *isquémicos*, (si presentaban defecto transitorio de perfusión durante el apremio). Los *grupos A y B* no presentaron diferencias significativas en edad, factores de riesgo y clasificación de las lesiones según la arteria coronaria (tipos A, B o C). Se calcularon: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los estudios de flujo de reserva coronaria y estimación visual respecto de los estudios de perfusión tomográficos. La concordancia entre los estudios de flujo de reserva coronaria y los de perfusión tomográficos se analizaron con la prueba de Kappa y Mc Nemar para datos apareados.

Resultados

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al diámetro luminal mínimo ($1,52 \pm 0,3$ mm *versus* $1,47 \pm 0,3$ mm), longitud ($8,04 \pm 5,5$ mm *versus* $7,97 \pm 2,9$ mm) y porcentaje de estenosis ($52,4 \pm 3,8\%$ *versus* $49,8 \pm 5,5\%$) entre los *grupos A y B*, respectivamente. La sensibilidad (flujo de reserva coronaria 89% *versus* estimación visual 56%), especificidad (flujo de reserva coronaria 93% *versus* estimación visual 43%), valor predictivo (flujo de reserva coronaria 89% *versus* estimación visual 44%) y valor predictivo negativo (flujo de reserva coronaria 93% *versus* estimación visual 57%) fueron significativamente mayores para los estudios de flujo de reserva coronaria medidos por el Doppler intracoronario. La concordancia del flujo de reser-

va coronaria con los estudios de perfusión fue del 91%, con un coeficiente de 0,81, con $p < 0,0001$ confirmado con la prueba de Mc Nemar.

Conclusión

Este estudio demuestra el limitado papel de las determinaciones angiográficas objetivas y subjetivas para evaluar fisiológicamente las lesiones de grado intermedio. A su vez, se evidencia la gran utilidad del Doppler intracoronario en la determinación funcional de este tipo de lesiones, demostrada por la elevada correlación con los estudios de perfusión tomográficos. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (2): 139-149.

Palabras clave Doppler intracoronario - Angiografía - Perfusión miocárdica - Estenosis - Flujo de reserva coronaria

La evaluación del comportamiento fisiológico que una obstrucción coronaria produce sobre el tejido miocárdico continúa siendo un problema de la práctica clínica. De esta manera, la decisión de tratar o no una lesión coronaria frecuentemente se realiza dentro de la sala de cateterismo, definiéndola mediante la estimación visual del porcentaje de estenosis coronaria y en base a la sintomatología del paciente. (1, 2) Esta evaluación angiográfica está limitada debido a una sustancial variabilidad de interpretación intra e interobservador del grado de estenosis. (3-6) Incluso, con el advenimiento de la angiografía digital cuantitativa desarrollada para minimizar este error, el valor para la determinación del impacto funcional de una lesión coronaria sigue siendo controvertido. Las múltiples características geométricas, como el diámetro luminal mínimo, longitud, grado de estenosis, excentricidad, ángulo de entrada y salida y morfología de la placa, determinarían su comportamiento funcional. (7, 8) Esta limitación de la angiografía se manifiesta sustancialmente para las lesiones de grado intermedio (40-70%), ya que obstrucciones coronarias mayores del 70% poseen mayores posibilidades de presentar un comportamiento funcional patológico. (9, 10) La magnitud de este problema adquiere importancia cuando se considera que cerca del 90% de las lesiones a las que se realiza alguna revascularización tienen menos del 70% de obstrucción de la luz coronaria medida por angiografía digital cuantitativa. (11)

El grado de resistencia arteriolar varía en función de la magnitud de la obstrucción coronaria, siendo una lesión fisiológicamente significativa aquella que, en estado basal, la microvasculatura se encuentra con algún grado de vasodilatación y, en consecuencia, la reserva coronaria frente al ejercicio está disminuida. La respuesta al ejercicio de una arteria normal es disminuir la resistencia arteriolar aumentando de dos a cinco veces el flujo sanguíneo miocárdico respecto del basal. (12) Esta autorregulación intrínseca está influenciada por el consumo miocárdico de oxígeno, que a su vez está determinado por la frecuencia cardíaca, el estado inotrópico y los diferentes estados de carga ventricular.

Los estudios funcionales no invasivos, como la perfusión miocárdica con radioisótopos, son métodos frecuentemente utilizados para la evaluación funcional de las lesiones coronarias, siendo de gran utilidad en la toma de decisiones terapéuticas. (13) Recientemente se ha incorporado a la cardiología intervencionista la medición del flujo de reserva coronaria mediante el Doppler intracoronario de manera segura y rápida dentro de la sala de cateterismo diagnóstico. Este método podría ser un marcador confiable del comportamiento funcional de una estenosis coronaria. (14, 15)

El objetivo de este trabajo fue comparar la evaluación de la severidad funcional de las lesiones de grado intermedio mediante la determinación del flujo de reserva coronaria a través del Doppler intracoronario, la estimación visual angiográfica y los parámetros cuantitativos de la angiografía digital, utilizando los estudios de perfusión miocárdica con sestamibi-Tc 99m SPECT como patrón de referencia.

MATERIAL Y METODO

El diseño del estudio fue prospectivo, observacional y no consecutivo. Desde junio de 1996 hasta abril de 1997 se incluyeron 22 pacientes que presentaban 23 arterias con lesiones de grado intermedio determinadas por angiografía digital cuantitativa, por presentar estenosis entre el 40 y el 60%. Los pacientes presentaban angina crónica estable o angina inestable estabilizada. Catorce pacientes fueron derivados a nuestra institución para angiografía coronaria diagnóstica, mientras que ocho se incluyeron luego de realizar un procedimiento de angioplastia exitosa a una arteria diferente de la estudiada en este protocolo.

Los pacientes se incluyeron al presentar una única lesión de grado moderado en el tercio proximal o medio de una arteria coronaria epicárdica principal, determinado mediante angiografía digital cuantitativa y que pudieran realizar un estudio de perfusión con sestamibi-Tc99 SPECT dentro de los 14 días del cateterismo. Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus, menores de 18 años o

mayores de 80 años, bloqueo de rama izquierda o auriculoventricular de segundo o tercer grado, presión arterial mayor de 160/95 o frecuencia cardíaca mayor de 100 por minuto en el momento del estudio angiográfico, presencia de miocardiopatía hipertrófica, restrictiva o dilatada, hipertrofia ventricular en el electrocardiograma, enfermedad valvular aórtica o mitral de grado moderado o severo, fracción de eyección menor de 30%, antecedente de cirugía de revascularización, infarto dentro de la última semana, infarto tipo Q en el territorio a estudiar, angina inestable clase IIIB y IIIC de la clasificación de Braunwald, lesión de tronco mayor del 50%, oclusión total de otra arteria coronaria, flujo coronario angiográfico TIMI ≤ 2 , lesión con componente trombótico, enfermedad en los lechos distales de la arteria a estudiar o circulación colateral que involucre a la misma.

Durante las evaluaciones invasivas y no invasivas no hubo modificación del tratamiento.

El protocolo fue aprobado por el comité de docencia, investigación y ética de la institución.

Angiografía digital coronaria

Todos los pacientes recibieron tratamiento con difenhidramina y cefalotina previo a la realización de la angiografía. También se les administró 5.000 U de heparina luego de colocar el introductor arterial. La cinecoronariografía se realizó por técnica de Judkins utilizando catéteres diagnósticos habituales y proyecciones convencionales. Se administró 0,1 mg de nitroglicerina intracoronaria previo a las inyecciones de contraste para lograr una máxima vasodilatación coronaria epicárdica. Se determinaron dos proyecciones ortogonales de las arterias coronarias, buscando desplegar las lesiones. Luego de la cinecoronariografía se realizaron las mediciones cuantitativas mediante angiografía digital utilizando la proyección de mayor severidad. Se realizó un análisis digital mediante el angiógrafo Philips Optimus 1050 por detección de bordes automática de la coronaria, calculando de esta manera todas las variables angiográficas, como son longitud, diámetro de referencia, diámetro luminal mínimo y el porcentaje de estenosis. Se utilizó el catéter 6 u 8 french sin contraste para calibrar la escala de referencia. Aquellos pacientes que presentaban una lesión de grado intermedio entre 40 y 60% de estenosis y que no poseían criterios excluyentes fueron seleccionados para este estudio.

Doppler intracoronario

Luego del estudio angiográfico, los pacientes incluidos fueron estudiados mediante Doppler intracoronario utilizando una cuerda de 0,014" que posee, montado en el extremo distal, un transductor

de Doppler pulsado de 15 mHz (Flowire, de Cardiometrics, Mountain View, California). Se avanzó la cuerda Doppler posicionándola distal a la obstrucción coronaria a una distancia entre dos y tres centímetros de la lesión para evitar la turbulencia posestenótica. Se monitorizaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca de los pacientes en el momento de la determinación. Se administraron 100 microgramos de nitroglicerina intracoronaria previo a las mediciones. Se determinó el promedio de velocidad máxima sistólica y diastólica durante dos ciclos cardíacos, obteniendo el promedio de velocidad pico de flujo coronario. Para la evaluación del flujo de reserva coronaria (FRC) se administró adenosina intracoronaria en bolo, utilizando 24 microgramos para la coronaria izquierda y 12 microgramos para la coronaria derecha, logrando una máxima hiperemia por disminución farmacológica de la resistencia arteriolar.

Una computadora adosada al equipo Doppler calculó y realizó un muestreo en tiempo real de las variables espectrales calculando en forma objetiva el FRC, siendo éste el cociente entre la velocidad de flujo en hiperemia (con adenosina) con respecto al basal.

Se consideraron como lesiones funcionalmente significativas aquellas con FRC < 2 y como no significativas las que presentaron FRC ≥ 2 , basándonos en nuestra experiencia y en los estudios previamente publicados. (16-18) Es de destacar que, como parte del protocolo, el resultado del estudio Doppler intracoronario no influyó ninguna conducta terapéutica.

Estimación visual

Fuera del laboratorio de hemodinamia se realizó la determinación subsecuente de la cineangiografía en forma subjetiva por dos operadores experimentados en cardiología intervencionista en forma independiente, requiriéndoles que definieran si la lesión se podría comportar como funcionalmente significativa o no. En caso de discordancia se solicitó la opinión de un tercer operador.

Estas opiniones fueron volcadas sin tener conocimiento de las mediciones de la angiografía digital cuantitativa, la historia clínica, los resultados del Doppler intracoronario y de los resultados de los estudios de perfusión SPECT.

Estudio de perfusión tomográfico con Tc 99m sestamibi

Los estudios de perfusión miocárdica fueron realizados dentro de las dos semanas posevaluación angiográfica. Se realizó el estudio de perfusión miocárdica con sestamibi-Tc 99m en reposo y con esfuerzo o apremio farmacológico. El esfuerzo se realizó

mediante una prueba ergométrica graduada en cicloergómetro con aumentos de la carga de 150 kgm cada 3 minutos, siendo los criterios de detención los clásicos descriptos en la bibliografía mundial. (19) Los pacientes que no pudieron realizar un esfuerzo suficiente eran sometidos a un estrés farmacológico con dipiridamol a dosis de 0,56 mg/kg en infusión intravenosa lenta en 4 minutos según protocolos habituales. (20, 21) Se utilizaron 15 mCi de sestamibi-Tc 99m por vía intravenosa para cada adquisición. Se obtuvieron 32 proyecciones de 40 segundos cada una en un arco de 180° en órbita circular. Los cortes tomográficos se ordenaron de acuerdo con normativas internacionales en: eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical. Para realizar el análisis segmentario se consideraron los ejes cortos en tres niveles: apicales, medioventriculares y basales, y el eje largo vertical. A su vez, en los ejes cortos y para cada uno de los tres niveles antedichos se consideraron los segmentos anterior, anteroseptal, anterolateral, inferolateral, inferior e inferoseptal. En el eje largo vertical se analizó el segmento anteroapical y el inferoapical, lo que constituye un total de 20 segmentos.

A los efectos de perfusión se les asignó correspondencia para cada arteria según la metodología habitual asignándose, como pertenecientes al territorio de descendente anterior, coronaria derecha y circunfleja, en forma ciega de los resultados de la cinecoronariografía y del estudio Doppler coronario.

Los estudios fueron analizados por el consenso de dos observadores experimentados y en caso de discordancia con un tercer observador, clasificándose como *isquémicos*: defecto de la perfusión miocárdica durante el esfuerzo o apremio farmacológico que normalizaba durante el reposo; o *normales*: sin defectos de la perfusión miocárdica.

Análisis estadístico

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Mann Whitney, y para variables categóricas se usó la prueba de Fisher o la de chi cuadrado, dependiendo del número de pacientes incluidos en los grupos. Para todos los análisis se tomó como valor significativo un valor de $p < 0,05$.

La determinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo se realizó utilizando las fórmulas convencionales, tomando como patrón de referencia a los estudios de perfusión tomográficos sestamibi Tc 99m.

Se realizó el análisis de concordancia usando el coeficiente de Kappa, confirmándose con la prueba de Mc Nemar. Se definió como aceptable a un coeficiente mayor de 0,70.

Con el fin de determinar si existía relación entre las variables continuas se realizó un análisis de re-

gresión lineal bivariado por el método de cuadrados mínimos.

RESULTADOS

Características demográficas de la población

Las características clínicas basales se muestran en la Tabla 1. La población estudiada fue de 22 pacientes con una edad media de $59,2 \pm 9,3$ años. Tres pacientes tuvieron antecedentes de infarto en un territorio diferente del irrigado por la lesión de grado intermedio en estudio. Dieciocho pacientes presentaban lesión de un único vaso, mientras que 4 pacientes tenían lesión de dos vasos. De los 22 pacientes incluidos, 14 (64%) fueron derivados para angiografía diagnóstica, mientras que 8 (36%) fueron incluidos luego de una angioplastia exitosa en otra arteria.

La distribución por arterias estudiadas fue de 11 para la descendente anterior (48%), 4 para la circunfleja (17%) y 8 para la coronaria derecha (35%). El rango de porcentaje de estenosis determinado por angiografía cuantitativa fue del 41 al 60% con una media del $51,56 \pm 4,6\%$ (Tabla 1).

La población fue dividida en dos grupos según el resultado del estudio de perfusión tomográfico. El grupo A ($n = 14$ arterias), con patrón normal, es decir sin isquemia evidenciable, y el grupo B ($n = 9$ arterias), con patrón anormal por presentar isquemia en el territorio de la lesión intermedia en el estudio de perfusión (Tabla 2). De los 22 pacientes incluidos, el 82% ($n = 18$) realizó el protocolo de ejercicio en cicloergómetro, mientras que en el 18% ($n = 4$) se realizó estrés farmacológico con dipiridamol. En el grupo A (sin isquemia) el 86% ($n = 12$) realizó el protocolo de ejercicio alcanzando una car-

Tabla 1
Características demográficas de la población

Población	22 pacientes
n	23 arterias
Sexo masculino	17/22 (77%)
Edad	$59,2 \pm 9,3$ años
(rango)	(37-77)
Antecedentes de infarto	3/22 (13%)
Tabaquismo	15/22 (68%)
Hipertensión	9/22 (40%)
Dislipémico	14/22 (63%)
Lesión de 1 vaso	18/22 (82%)
Lesión de 2 vasos	4/22 (18%)
Porcentaje de estenosis	$51,56 \pm 4,6$
(rango)	(41-60)

Los valores de edad y porcentaje de estenosis se expresan en valor medio \pm un desvío estándar. Los valores en antecedentes están en números absolutos en relación con la población total y el número entre paréntesis expresa el valor relativo porcentual.

Tabla 2
Características demográficas de ambos grupos

	Grupo A (sin isquemia)	Grupo B (con isquemia)
Arterias	14/23 (61%)	9/23 (39%)
Edad	61,5 ± 9,9	57,56 ± 9,5
Sexo masculino	78%	66%
Tabaquismo	64%	67%
Hipertensión	36%	44%
Dislipemia	64%	55%

El número de arterias se expresa en valor absoluto en relación con la cantidad total de arterias analizadas. Entre paréntesis se expresa el valor relativo porcentual. La edad se expresa en valor medio ± un desvío estándar.

ga media de 774 ± 261 kgm, una media de frecuencia cardíaca máxima de 135 ± 14 latidos por minuto y un doble producto medio de 23.791 ± 4.381, mientras que en el grupo B (con isquemia) el 78% (n = 7) realizó el protocolo de ejercicio alcanzando una carga de 699 ± 113 kgm, una frecuencia cardíaca máxima de 130 ± 13 y un doble producto de 21.305 ± 5.094, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos.

No se evidenciaron diferencias respecto de la edad y sexo, ni de la presencia de factores de riesgo coronarios, como ser tabaquismo, dislipidemia o hipertensión arterial entre los grupos A (sin evidencia de isquemia) y B (con evidencia de isquemia) (Tabla 2).

Tabla 3
Características angiográficas y Doppler intracoronario en ambos grupos

	Grupo A (sin isquemia)	Grupo B (con isquemia)	Valor de p
% de estenosis	52,4 ± 3,8%	49,8 ± 5,5%	NS
DLM	1,45 ± 0,3	1,37 ± 0,3	NS
Longitud	8,04 ± 5,5	7,97 ± 2,9	NS
PVP	14,4 ± 2,7	14,4 ± 4,9	NS
FRC	2,7 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,009
Lesiones A-B1	86%	100%	NS

PVP: promedio de velocidad pico sistólico-diastólico de flujo coronario en cm/seg. DLM: diámetro luminal mínimo en mm. Longitud: expresada en mm. Los valores se expresan en valor medio ± un desvío estándar.

El papel de los parámetros de la angiografía digital cuantitativa

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de estenosis, longitud de la lesión diámetro luminal mínimo, ni en la clasificación del ACC del tipo de lesiones coronarias entre los pacientes del grupo A (sin isquemia) y los del grupo B (con isquemia), respectivamente (Tabla 3).

No existieron diferencias significativas en cuanto a la distribución por las distintas arterias estudiadas entre ambos grupos (descendente anterior 50% versus 44%, coronaria derecha 35% versus 33% y

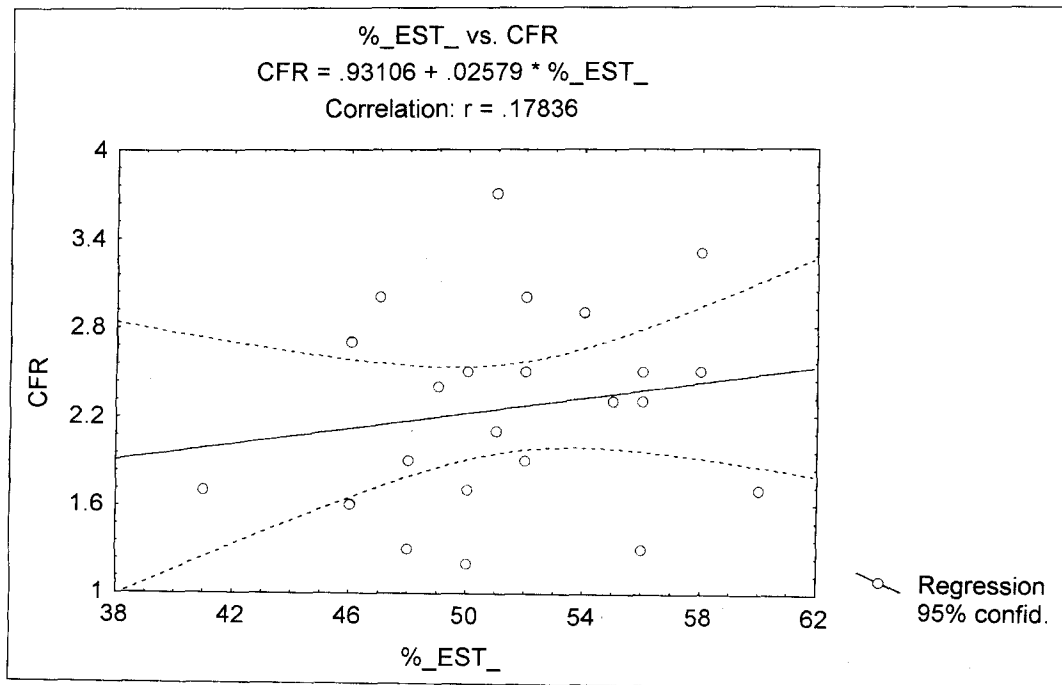


Fig. 1. Regresión lineal entre el porcentaje de estenosis medido por angiografía cuantitativa y el flujo de reserva coronaria. % EST: porcentaje de estenosis. CFR: flujo de reserva coronaria.

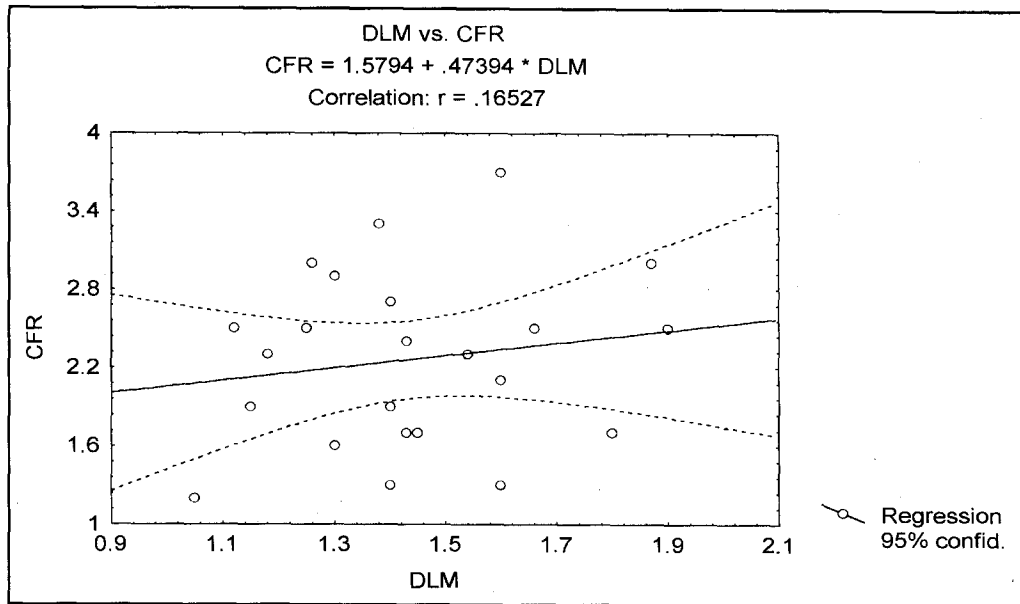


Fig. 2. Regresión lineal entre el diámetro luminal mínimo medido por angiografía cuantitativa y el flujo de reserva coronaria. DLM: diámetro luminal mínimo. CFR: flujo de reserva coronaria.

circunfleja 14% versus 22% para los grupos A y B, respectivamente).

No se obtuvieron regresiones lineales significativas entre el porcentaje de estenosis o el diámetro luminal mínimo medido por angiografía digital con respecto a los resultados del FRC determinados mediante el Doppler intracoronario, evidenciando de esta manera el limitado papel de estos parámetros de la angiografía digital en la estimación del comportamiento funcional de las lesiones de grado intermedio (Figuras 1 y 2).

El papel de la estimación visual angiográfica

No se observó concordancia entre la evaluación realizada en forma subjetiva mediante dos observadores independientes con los resultados de los estudios de perfusión tomográficos para la predicción del comportamiento funcional de las lesiones coro-

narias de grado intermedio ($r = 0,11$; p NS). La correspondencia entre ambos métodos se obtuvo en el 43% de las evaluaciones (Tabla 4).

La estimación visual tuvo una sensibilidad del 56%, especificidad del 43%, valor predictivo positivo del 44% y negativo del 57% con respecto a los estudios de perfusión tomográficos (Tabla 5).

Por otro lado, se requirió la determinación de un tercer operador por discordancia entre los dos primeros en el 44% (10/23) de las evaluaciones.

El papel de la determinación del flujo de reserva coronaria mediante el Doppler intracoronario

La determinación del FRC utilizando la cuerda Doppler intracoronaria se pudo realizar en todos los casos en forma rápida y sin complicaciones.

Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el FRC entre el grupo A, con una media del FRC $2,7 \pm 0,4$, y el grupo B, que evidenció una

Tabla 4
Concordancia de la estimación visual con los estudios de perfusión tomográficos

	Grupo A Perfusión normal (n = 14)	Grupo B Perfusión anormal (n = 9)
Estimación visual anormal	8 (57%)	4 (44%)
Estimación visual normal	6 (43%)	5 (56%)
Kappa $r = 0,11$ pns Concordancia 43% (10/23)		

Perfusión normal = sin isquemia. Perfusión anormal = con isquemia.

Tabla 5
Comparación entre el Doppler intracoronario y la estimación visual angiográfica con respecto a los estudios de perfusión tomográfica

	Se	Es	VP P	VP N
FRC - Doppler intracoronario	89%	93%	89%	93%
Estimación visual angiográfica	56%	43%	44%	57%

FRC: flujo de reserva coronaria. Se: sensibilidad. Es: Especificidad. VP P: valor predictivo positivo. VP N: valor predictivo negativo.

Tabla 6
Concordancia del Doppler intracoronario con los estudios de perfusión tomográfica

	Grupo A Perfusión normal (n = 14)	Grupo B Perfusión anormal (n = 9)
FRC < 2	1 (7%)	8 (89%)
FRC ≥ 2	13 (93%)	1 (11%)

Kappa r = 0,81 IC 95% = 0,42-1,2
p < 0,001
Concordancia 91% (21/23)

FRC: flujo de reserva coronaria. Perfusión normal = sin isquemia. Perfusión anormal = con isquemia.

media del FRC $1,6 \pm 0,3$ ($p = 0,009$). No hubo diferencias respecto de la velocidad del flujo coronario basal (PVP) entre ambos grupos de arterias (Tabla 3).

A su vez se observó una alta concordancia entre el Doppler determinado como variable dicotómica (FRC ≥ 2 como patrón normal y FRC < 2 como patrón anormal o isquémico) y los estudios de perfusión tomográficos en el 91% de los casos, con una $r = 0,81$ y una $p < 0,001$ con un intervalo de confianza del 95% =

0,42-1,2 (Tabla 6). El FRC medido por el Doppler intracoronario mostró una sensibilidad del 89%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 89% y negativo del 93% con respecto a los estudios de perfusión tomográficos con sestamibi-Tc 99m (Tabla 5). Las Figuras 3 y 4 muestran ejemplos en los que dos lesiones de grado intermedio presentan diferente comportamiento funcional. Además, se evidencian dos ejemplos de la asociación que existe entre el FRC mediante el Doppler y los estudios de perfusión tomográficos.

DISCUSION

Durante muchos años la toma de decisiones terapéuticas en cardiología se basó en la estimación visual del porcentaje de estenosis angiográfica, calificando las lesiones en significativas o no significativas. (22, 23) Como se demuestra en la literatura, existe amplia variabilidad intra e interobservador en la evaluación por la estimación visual de la angiografía coronaria. (3-6) Un dato interesante a destacar en nuestro trabajo es el análisis mediante la estimación visual angiográfica subjetiva, por medio de dos observadores experimentados, quienes consideraron



Fig. 3. Ejemplo de lesión intermedia con flujo de reserva coronaria disminuida. Superior izquierdo: se muestra arteria coronaria descendente anterior con 59% de lesión medida por angiografía digital. Superior derecho: obtención del flujo basal y bajo adenosina intracoronaria con flujo de reserva anormal (CFR 1.6). Inferior derecho: perfusión miocárdica con sestamibi Tc-99m. Esfuerzo (fila superior), hipoperfusión anterior y anterolateral en los cortes tomográficos apicales medioventriculares y basales, que normaliza durante el reposo (fila inferior).

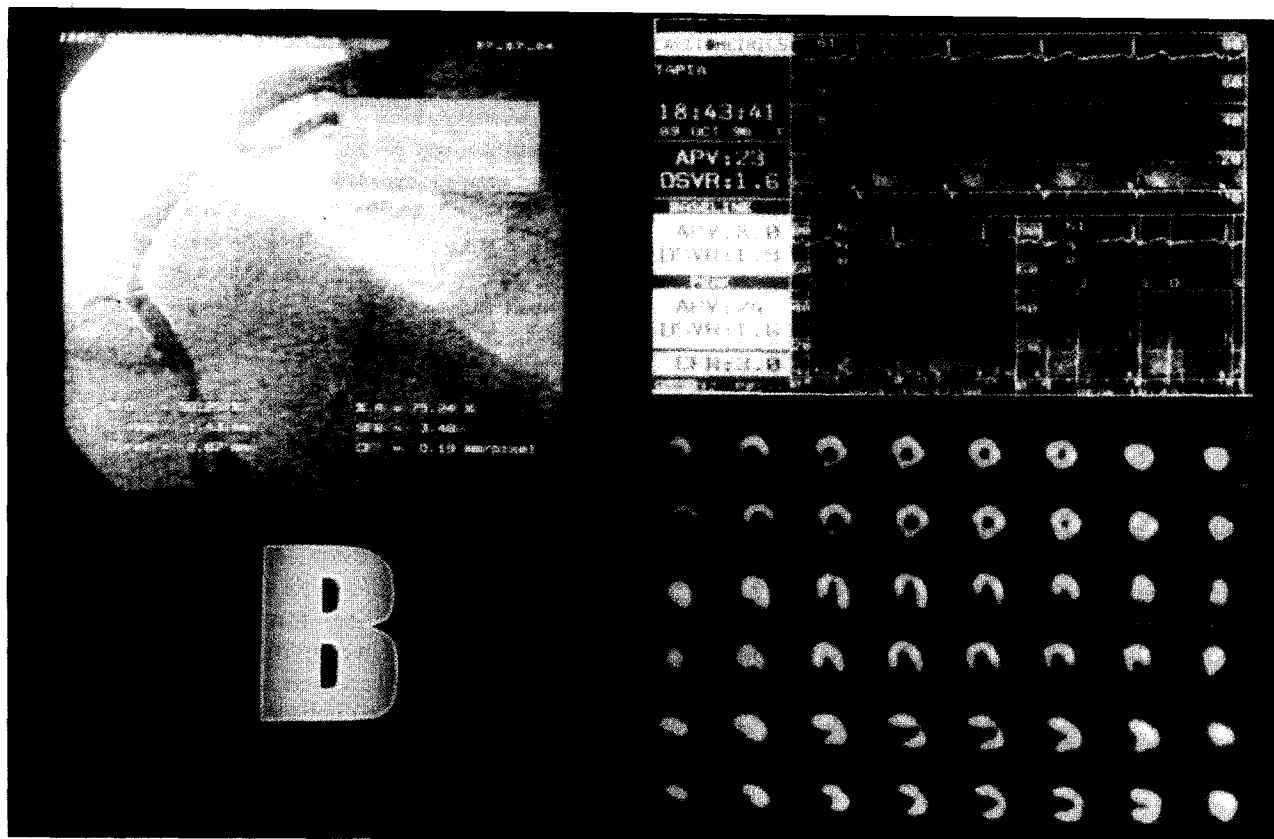


Fig. 4. Ejemplo de lesión intermedia con flujo de reserva coronaria normal. *Superior izquierdo*: se muestra arteria coronaria derecha con 50% de lesión medida por angiografía digital. *Superior derecho*: obtención del flujo basal y bajo adenosina intracoronaria con flujo de reserva normal (CFR 3.0). *Inferior derecho*: estudio de perfusión miocárdica con sestamibi Tc-99m. Se observa durante el esfuerzo y durante el reposo perfusión homogénea en todos los segmentos.

todas las características morfológicas de las lesiones de grado intermedio y del trayecto arterial en conjunto para intentar predecir el comportamiento funcional de estas lesiones. Solamente existió un 43% de concordancia entre la estimación visual y los estudios de perfusión tomográficos con sestamibi-Tc 99m, encontrándose además un gran porcentaje de discordancia entre los observadores que se vio reflejada por la necesidad de definir la severidad de la obstrucción por medio de un tercer observador en el 43% de los casos. Nuestros resultados demuestran que la valoración visual de las lesiones de grado intermedio no tienen una adecuada predicción funcional, además de mostrar una importante discordancia entre los observadores. Este hecho pone de manifiesto la falta de confiabilidad de la estimación visual para valorar este tipo de lesiones.

Con el advenimiento de la angiografía digital cuantitativa, que fue desarrollada para disminuir el error subjetivo, se siguen evidenciando las limitaciones porque, a pesar de ser un método anatómico objetivo, no puede determinar confiablemente el comportamiento funcional de las lesiones coronarias. La angiografía nos muestra un luminograma en dos di-

mensiones de la silueta coronaria anatómica. El grado de estenosis de una lesión está influenciado por la elección de la proyección para tomar las mediciones (24) y depende del sector de la arteria coronaria angiográficamente sana que sirva como diámetro de referencia. (25) Este concepto anatómico angiográfico es cuestionado actualmente frente al concepto fisiopatológico, ya que no todas las lesiones con similares porcentajes de estenosis se comportan funcionalmente de la misma manera. Existen otros factores, como las diferentes morfologías geométricas de las lesiones coronarias y alteraciones de la anatomía y fisiopatología metabólica del resto de la arteria, que podrían ejercer distintos impactos funcionales sobre la perfusión miocárdica. (7, 8) Esta limitación de la angiografía se manifiesta especialmente para las lesiones de grado intermedio definidas entre el 40 y el 70%. Este problema adquiere fundamental relevancia, ya que cerca del 90% de las lesiones a las que se les realiza alguna revascularización, ya sea mediante cirugía o angioplastia, tiene menos del 70% de estenosis. (9, 19, 20)

Desde las primeras experiencias en cardiología intervencionista, los operadores han intentado corroborar los hallazgos angiográficos con determinaciones

hemodinámicas para fundamentar los tratamientos intervencionistas o para evaluar los resultados terapéuticos. (26) En la actualidad existen numerosos métodos no invasivos para la evaluación funcional de pacientes con enfermedad coronaria, como son los estudios de perfusión con radioisótopos, que intentan evidenciar el grado de reserva coronaria ante un estímulo hiperémico, ya sea a través del esfuerzo o apremios farmacológicos. Recientemente, la incorporación a la cardiología intervencionista del Doppler intracoronario permite la evaluación del comportamiento funcional de una estenosis coronaria dentro de la sala de cateterismo. Este método brinda una evaluación para muchos pacientes que llegan a la angiografía con lesiones de grado dudoso sin un estudio funcional previo. (27) Actualmente la tecnología permite la utilización de dispositivos de bajo calibre (similar a la cuerda de angioplastia) para obtener la medición del flujo de reserva coronaria. Esta evaluación funcional de la estenosis coronaria se puede realizar durante la angiografía diagnóstica de manera segura, confiable y rápida, como hemos podido comprobarlo en nuestra práctica. De esta manera se agrega una información fisiológica complementaria a la que ofrece la anatomía coronaria. (17, 18, 28, 29) La valoración del flujo de reserva coronaria utilizando la cuerda de Doppler nos permitió detectar confiablemente territorios isquémicos y no isquémicos, determinando de esta manera el comportamiento fisiopatológico de estas lesiones, como lo demuestra la concordancia del 91% con los resultados de los estudios de perfusión tomográficos sestamibi-Tc 99m.

Se eligió a los estudios de perfusión tomográficos sestamibi-Tc 99m como patrón de referencia por ser un método de evaluación funcional cuya eficacia está comprobada a pesar de no existir en la literatura un patrón de referencia establecido para la determinación del comportamiento fisiológico de una obstrucción coronaria.

Nuestro estudio coincide con la experiencia recientemente publicada por Heller y colaboradores, (29) quienes en un estudio multicéntrico incluyendo 55 pacientes obtuvieron resultados similares a los hallados en nuestro trabajo, sin encontrar asociación entre los datos anatómicos cuantitativos, (porcentaje de estenosis, longitud de la lesión y diámetro luminal mínimo) con los funcionales mediante el Doppler intracoronario y estudios de perfusión para las lesiones de grado intermedio.

A pesar de no existir en la literatura un patrón de referencia definido para evaluar el comportamiento fisiológico de las lesiones coronarias, (2, 30, 31) nosotros encontramos una gran concordancia entre el Doppler intracoronario y los estudios de perfusión tomográficos. Miller y colaboradores, (18) usando una metodología similar, encontraron una asociación

del 89%, Deychak y colaboradores (28) obtuvieron una concordancia del 96% con un valor de corte ligeramente menor ($FRC \geq 1,8$ como valor normal), el estudio de Joyce y colaboradores (17) muestra una concordancia del 94% y el estudio de Heller y colaboradores (29) encuentra un valor de corte retrospectivo de 1,7 para definir las lesiones en significativas y no significativas correlacionándolo con los estudios de perfusión con radioisótopos.

Es importante destacar que en nuestra población, en donde los pacientes no se diferenciaban en cuanto a las características demográficas ni angiográficas, se encontraron dos grupos funcionalmente diferentes donde la conducta terapéutica podría estar influenciada por los hallazgos de los estudios funcionales.

Limitaciones del estudio

Existen algunas consideraciones para el correcto empleo de la cuerda Doppler intracoronaria. La calidad de la señal Doppler depende principalmente de su cuidadosa posición. Aunque el gran ángulo de divergencia del transductor (28 grados) facilita su empleo, el operador debe posicionar la cuerda en la dirección de mayor captura del flujo laminar para así lograr una señal nítida y estable. En el presente estudio no se observaron inconvenientes técnicos con la utilización de este método, siendo solamente un paciente excluido por no lograr una adecuada señal Doppler.

Aunque el estudio Doppler intracoronario es frecuentemente utilizado en la evaluación de lesiones epicárdicas, el FRC es un índice hemodinámico que también refleja la suma de las lesiones en todo el trayecto de la arteria coronaria y la microvasculatura distal. No se les realizó medición del FRC a arterias coronarias normales de los pacientes para utilizarlos como control, con el fin de descartar enfermedad de la microvasculatura. De todas maneras, los estudios de perfusión suelen ser patológicos cuando existen estas alteraciones arteriolares.

La literatura muestra diferencias en el valor de corte del FRC normal con valores entre 1,7 y 2,0. Se utilizó el valor 2,0 ya que al momento de iniciarse este estudio este valor era aceptado como valor de corte por la literatura.

La mayoría de los pacientes estudiados presentaban lesión de un vaso para poder evaluar selectivamente los territorios miocárdicos afectados por las arterias con lesiones intermedias. Los pacientes con enfermedad de tres vasos fueron excluidos de este análisis ya que pueden tener dificultad en la interpretación de los estudios de perfusión en lo que hace a los territorios afectados.

Dado que este estudio carece de seguimiento alejado, no es posible demostrar observaciones clínicas respecto del tratamiento o no de este tipo de lesiones. No se realizó el seguimiento clínico de estos pa-

cientes, ya que no se podría obtener poder estadístico debido al bajo número de la muestra y la baja prevalencia de eventos de esta población.

Implicancias clínicas

Los resultados que muestra este estudio evidencian que, en pacientes con lesiones coronarias de grado intermedio, la medición del FRC mediante el Doppler durante la angiografía coronaria diagnóstica y los estudios de perfusión miocárdica no invasivos ofrecen información funcional equivalente.

La posibilidad de utilizar un estudio funcional dentro de la sala de cateterismo podría tener un impacto clínico y económico importante, ya que si los pacientes presentaran un estudio Doppler con flujo de reserva coronaria normal, la intervención no estaría justificada. Si en cambio tuvieron un estudio Doppler patológico se podría realizar la intervención en el momento de la angiografía diagnóstica, que en algunos pacientes podría representar un beneficio para disminuir costos, días de internación y los riesgos de una nueva intervención. El estudio funcional mediante la cuerda Doppler intracoronaria ofrece como ventaja adicional la medición selectiva de la reserva coronaria de cada arteria coronaria.

CONCLUSION

Los hallazgos principales de este estudio son la gran asociación de los resultados del Doppler intracoronario con los estudios de perfusión tomográficos en la predicción del comportamiento funcional de las lesiones de grado intermedio. Por otro lado, se destaca el limitado valor de la angiografía cuantitativa y de la estimación visual angiográfica para valorar el comportamiento de este tipo de lesiones. Esta alta concordancia demostrada sugiere que la evaluación de las lesiones de grado intermedio mediante estudios de Doppler intracoronario ofrece una información fisiológica comparable a la evaluación no invasiva, permitiendo combinar durante un estudio angiográfico diagnóstico los hallazgos anatómicos con los funcionales.

SUMMARY

FUNCTIONAL BEHAVIOR OF INTERMEDIATE CORONARY STENOSES. ASSESSMENT BY INTRACORONARY DOPPLER, DIGITAL ANGIOGRAPHY AND TOMOGRAPHIC STRESS PERFUSION IMAGING

Objectives

There are significant number of anatomic and pathophysiologic factors that influence the functional behavior of intermediate coronary stenoses,

leading to a difficult assessment by digital angiography. The aim of this study was to compare the functional assessment of the degree of significance of intermediate coronary stenoses (40-60%) determined by the coronary flow reserve using intracoronary Doppler flow wire measurement (hyperemic flow velocity using adenosine/baseline), visual estimation of coronary angiogram, quantitative angiographic parameters and tomographic stress perfusion imaging that was used as a gold standard.

Material and method

We prospectively included 22 patients and analyzed 23 coronary arteries with intermediate coronary stenoses. The visual estimation of coronary angiogram was determined by two observers in a blind fashion and they were asked to classify the stenoses as significant or not significant with no acknowledgment of other results. Minimal lumen diameter, length and percentage of stenoses were measured by quantitative angiography. During the catheterization there was determined the coronary flow reserve by Doppler wire measurement classifying the arteries as normal with coronary flow reserve ≥ 2 or abnormal with coronary flow reserve < 2 . The 23 arteries were classified in two groups depending on the results of the tomographic stress perfusion imaging that were realized within 14 days of the catheterization, *group A* ($n = 14$) as *not ischemic* and *group B* ($n = 9$) as *ischemic* (if the stress perfusion defect was present in the territory of the intermediate lesion). There were no significant differences between *groups A* and *B* with regard to age, coronary risk factors and type of lesions by ACC angiographic classification (A, B or C types). Sensibility, specificity, positive and negative predictive values of the coronary flow reserve results and the visual estimation were determined using the perfusion imaging studies as the gold standard. Correlation between coronary flow reserve and perfusion imaging studies were analyzed using Kappa and Mc Nemar for paired data.

Results

The quantitative angiography did not show any significant difference in minimal luminal diameter (1.52 ± 0.3 mm versus 1.47 ± 0.3 mm), length (8.04 ± 5.5 mm versus 7.97 ± 2.9 mm) and percentage of stenoses ($52.4 \pm 3.8\%$ versus $49.8 \pm 5.5\%$) between *group A* and *group B*, respectively. Sensibility (coronary flow reserve 89% versus visual estimation of coronary angiogram 56%), specificity (coronary flow reserve 93% versus visual estimation of coronary angiogram 43%), positive (coronary flow reserve 89% versus visual estimation of coronary angiogram 44%) and negative predictive values (coronary flow reserve 93% versus visual estimation of

coronary angiogram 57%) of the coronary flow reserve results were significantly higher than the visual estimations of coronary angiogram. Correlation between coronary flow reserve and perfusion imaging studies was obtained in 91% of cases with an $r = 0.81$, $p < 0.0001$, confirmed by Mc Nemar test.

Conclusions

This study showed the limited role of the objective or subjective angiographic measurements in the physiological assessment of intermediate coronary stenoses. It was evidenced the great utility of the intracoronary Doppler flow wire in the functional measurement of these kind of lesions that was demonstrated by the high correlation with the perfusion imaging studies.

Key words Intracoronary Doppler - Angiography - Myocardial perfusion - Stenoses - Coronary flow reserve

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a la Dra. Ruth Henquin por su valiosa colaboración en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFIA

- White CW, Wright CB, Doty DB y col. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819-824.
- Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR y col. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: a battered gold standard. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 882-885.
- Arnett EN, Isner JM, Redwood DR y col. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-356.
- Detre KM, Wright E, Murphy ML y col. Observer agreement in evaluating coronary arteriograms. *Circulation* 1975; 52: 979-986.
- Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE y col. Interobserver variability in coronary arteriography. *Circulation* 1976; 53: 627-633.
- Kleiman NS, Rodríguez AR, Raizner AE. Interobserver variability in grading of coronary arterial narrowings using the American College/American Heart Association grading criteria. *Am J Cardiol* 1992; 69: 413-415.
- Young DF, Cholvin NR, Roth AC. Pressure drop across artificially induced stenosis in the femoral arteries of dogs. *Circ Res* 1975; 36: 735-743.
- Lipscomb K, Hooten S. Effect of stenotic dimensions and blood flow on the hemodynamic significance of model coronary arterial stenosis. *Am J Cardiol* 1978; 42: 781-792.
- Klocke FJ. Cognition in the era of technology: Seeing the shades of gray. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 763-769.
- Wilson R. Validation of noninvasive studies for detecting coronary artery disease: Beauty versus bood flow. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: S1-S9.
- Rensing BJ, Hermans MD, Deckers JW y col. Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty nears a Gaussian distribution: a quantitative angiographic study in 1445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 939-945.
- Gould KL Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during hiperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94.
- Brown K. Prognosis value of myocardial perfusion imaging: State of the art and new development. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 508-537.
- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.
- Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. *Am J Cardiol* 1978; 41: 267-278.
- De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA y col. Coronary reserve flow calculated for pressure measurements in humans. *Circulation* 1994; 89: 1013-1022.
- Joye DJ, Shulman DS, Lasorda D y col. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic Thallium 201 imaging in assessment of intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 940-947.
- Miller DD, Donohue TJ, Younis LT y col. Correlation of pharmacological Tc99-Sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with intermediate coronary stenosis. *Circulation* 1994; 89: 2150-2160.
- Gibbons R, Baladi G, Beasley J. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315.
- Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 94-111.
- Leppo J. Comparison of pharmacologic stress agents. *J Nucl Cardiol* 1996; 3 (S): 22-26.
- European Coronary Surgery Study Group. Long term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angine pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-1180.
- CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68: 951-958.
- Jost S, Deckers J, Nikutta P y col. Influence of the selection of angiographic projection on the results of coronary angiographic follow up trials. International Nifedipine Trial on antiatherosclerotic therapy investigators. *Am Heart J* 1995; 130: 433-439.
- Leung WH, Alderman EL, Lee TC y col. Quantitative arteriography of apparently normal coronary segments with nearby or distant disease suggests presence of occult, non-visualized atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 2: 311-317.
- Gruntzig AR, Jennings A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
- Topol EJ, Ellis SE, Cosgrove DM y col. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993; 87: 1489-1497.
- Deychak YA, Segal J, Reiner JS y col. Doppler wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenosis associated with reversible Thallium perfusion defects. *Am Heart J* 1995; 129: 219-227.
- Heller LI, Cates CH, Popma J y col. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary disease. Comparison with Thallium 201 imaging and coronary angiography. FACTS study group. *Circulation* 1997; 96: 484-490.
- Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FR y col. Assessment of angiographically intermediate coronary artery disease stenosis using the Doppler wire. *Am J Cardiol* 1993; 71: 26-33.
- Wilson RF, Marcus ML, Christensen BV y col. Accuracy of exercise electrocardiography in detecting physiologically significant coronary arterial lesions. *Circulation* 1991; 83: 412-421.