

Reserva fraccional de flujo en diabéticos. ¿Tiene fecha de caducidad?

Manel Sabaté

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

La determinación de la relevancia clínica de las estenosis coronarias intermedias, definidas como aquellas con una obstrucción luminal entre el 40 y el 70%, representa un desafío para el cardiólogo intervencionista. La angiografía coronaria tiene una pobre correlación con la importancia funcional de la enfermedad coronaria epicárdica, sobre todo en los casos con estenosis en el límite de la significación. Estudios post mórtem han demostrado que la luz coronaria sólo se reduce a partir de una carga de placa aterosclerótica de hasta un 40%. Este fenómeno se debe al remodelado positivo que experimenta el vaso durante el proceso aterosclerótico¹. Otra potencial fuente de error estriba en la propia metodología que se emplea en el cálculo de la severidad de las estenosis coronarias. Así, el porcentaje de estenosis suele ser el cociente entre el diámetro luminal mínimo a nivel de la obstrucción y un diámetro de referencia que se considera «normal», sin enfermedad². Obviamente, en el caso de enfermedad difusa se hace muy difícil determinar un diámetro de referencia libre de enfermedad, lo que puede hacer que se subestime el grado de obstrucción coronaria. Otras fuentes de error son las estenosis en arterias tortuosas, en bifurcaciones, con solapamiento de ramas o estenosis muy focales en «diafragma». A todo ello se debe sumar un grado no despreciable de variabilidad entre observadores en el cálculo cualitativo del grado de obstrucción. El cálculo de la reserva fraccional de flujo (RFF) ha ayudado a resolver muchas de estas limitaciones. La RFF se define como el cociente entre el flujo coronario máximo que se consigue en la arteria estenótica y el flujo coronario máximo en el mismo vaso en ausencia de obstrucción^{3,4}. Este cálculo debe

llevarse a cabo en vasodilatación arteriolar máxima, que determine una mínima resistencia miocárdica en el territorio a estudio. Normalmente esto se puede conseguir con la administración intravenosa de adenosina de forma continua durante 1-2 min. La RFF es independiente de los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y toma en consideración la presencia de circulación colateral⁵. Un valor de RFF < 0,75 se correlaciona con isquemia detectada con pruebas no invasivas^{3,6}. Asimismo, varios estudios^{7,8} han demostrado la fiabilidad de diferir el tratamiento de revascularización de estenosis intermedias con valores de RFF > 0,75. Una limitación del cálculo de la RFF es la presencia de disfunción microvascular. En tal caso la máxima hiperemia puede no conseguirse y eventualmente se podría sobrestimar el valor de RFF.

Los pacientes diabéticos presentan unas características anatómicas y funcionales específicas que dificultan su correcto diagnóstico. La enfermedad aterosclerótica en diabéticos es generalmente difusa, con tendencia al remodelado negativo del vaso⁹, hecho que puede hacer que se subestime el grado de obstrucción coronaria por la ausencia de segmentos realmente «sanos» con que comparar. Por otro lado, los pacientes diabéticos presentan anomalías estructurales en la microcirculación que contribuyen a una respuesta anormal a los vasodilatadores coronarios. Así, tanto la respuesta vasomotora dependiente del endotelio como la respuesta independiente han sido descritas como alteradas en los diabéticos, sobre todo en los de pobre control glucémico^{10,11}. Esta afección de la microvasculatura sería la causa de la dificultad en obtener un grado de hiperemia máxima. Hasta la fecha había pocos datos sobre la utilidad de la guía de presión en pacientes diabéticos. Yanagisawa et al¹² demostraron en una cohorte de 96 diabéticos que el valor de corte clásico de 0,75 se correlaciona con la presencia de isquemia evaluada con SPECT-201Tl. Asimismo, la sensibilidad y la especificidad eran comparables a las obtenidas en un grupo control de 149 pacientes no diabéticos evaluados en ese estudio. Un excepción fueron los pacientes diabéticos con mal control glucémico ($HbA_{1c} \geq 7\%$) que tenían una especificidad significativamente menor que los diabéticos con buen control glucémico.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Domínguez-Franco et al¹³ publican un meritorio y

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 352-9

Correspondencia: Dr. M. Sabaté.
Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: msabatet@santpau.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

original estudio en el que se evalúa la utilidad de esta técnica en pacientes diabéticos con estenosis de grado intermedio. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes consecutivos evaluadas con RFF entre 1997 y 2004. Se evaluó un total de 222 lesiones en 206 pacientes. Las estenosis con un valor de RFF > 0,75 no fueron revascularizadas inicialmente. Así, el tratamiento de revascularización de 42 lesiones en 40 pacientes diabéticos y de 102 estenosis en 96 pacientes no diabéticos fue diferido según el resultado de la guía de presión. Durante el seguimiento a largo plazo (30 meses de media), la necesidad de revascularización de la estenosis fue mayor en diabéticos, aunque no se llegó a la significación estadística.

Desde mi punto de vista, estos resultados deberían leerse asumiendo una serie de limitaciones (en su mayoría ya apuntadas por los autores). En primer lugar, el tamaño muestral (sólo se ha evaluado a 40 pacientes diabéticos) impide en cualquier caso sacar una conclusión definitiva. A pesar de no tener poder estadístico suficiente, la tasa de nueva revascularización durante el seguimiento fue un 40% menor en los no diabéticos (el 8,8 frente al 14,3% en diabéticos). Quedaría para un estudio más amplio la corroboración de esta hipótesis. Por otro lado, las lesiones evaluadas son angiográficamente focales (9-10 mm) en vasos relativamente grandes (3 mm de diámetro de referencia). Seguramente, este tipo de estenosis es poco representativo de la enfermedad aterosclerótica del paciente diabético. Así, en el estudio DIABETES¹⁴, por ejemplo, el diámetro de referencia medio fue de 2,3 mm y la longitud media, 15 mm. Incluso un tercio de los pacientes presentaban un diámetro de referencia < 2 mm¹⁵. Un tercer aspecto que tener en cuenta es que se desconoce el control glucémico de estos pacientes, lo que parece en relación con una menor especificidad en el cálculo de la RFF¹². Esto podría ser relevante, ya que de forma indirecta se ha podido ver que la mayoría de las revascularizaciones en esta cohorte fueron en pacientes insulín dependientes, que podrían tener un peor control glucémico (hecho no demostrable por la ausencia de datos al respecto) y una mayor alteración de la microvasculatura. Por último, me gustaría mencionar un problema conceptual. Lo que uno exige a la guía de presión es la evaluación funcional de una estenosis en un momento determinado con el objeto de definir la necesidad o no de revascularizar esa lesión. Ahora bien, la capacidad de prevenir la evolución de esa estenosis a largo plazo, es decir, la capacidad de prevenir la progresión de la aterosclerosis, nunca se debe pretender llevarla a cabo con este u otro dispositivo diagnóstico (ecografía intracoronaria, por ejemplo). La enfermedad coronaria progresa y, sobre todo, lo hace en los diabéticos y mal controlados. Como dato comparativo, en un seguimiento a 2 años, alrededor de un 10% de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio DIABETES presentaron una nueva revascularización

en un vaso o segmento distante y diferente del tratado previamente¹⁶. Estos datos son comparables a los encontrados en esta cohorte estudiada con guía de presión¹³. Atribuir este fenómeno a largo plazo a un error de la técnica parecería cuando menos injusto. Por tanto, quedaría por definir la potencial fecha de caducidad que puede tener una medición funcional realizada de forma técnicamente correcta, especialmente en pacientes diabéticos poco controlados.

En conclusión, el cálculo de la RFF en pacientes diabéticos con estenosis focales y proximales parece segura, y probablemente permite evitar un exceso de revascularización en lesiones que funcionalmente no presentan isquemia. Hay que agradecer a los autores de ese trabajo¹¹ su aportación a la validación de esta técnica en este grupo de pacientes. Ahora bien, probablemente la guía de presión no sea una herramienta que pueda utilizarse como prevención secundaria de la aterosclerosis en los pacientes diabéticos, sobre todo los insulín dependientes. El estricto control metabólico y de los factores de riesgo sigue siendo el mejor mecanismo para mantener la guía de presión «negativa» durante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
2. Cequier A, Sabaté M, Gómez-Hospital JA, et al. Análisis cuantitativo en la evaluación de las estenosis coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 1994;47 Supl 4:140-6.
3. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-8.
4. Botas J. Evaluación y guía terapéutica de las lesiones coronarias intermedias en el laboratorio de hemodinámica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1218-30.
5. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94:1842-9.
6. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bollen R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1115-21.
7. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:178-87.
8. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:841-7.
9. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Bañuelos C, et al. LDL-cholesterol predicts

- negative coronary artery remodelling in diabetic patients: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 2005;26:2307-12.
10. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1995; 91:635-40.
 11. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1387-93.
 12. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. *Circ J*. 2004;68:993-8.
 13. Domínguez-Franco AJ, Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Alonso-Brailes JH, Hernández-García JM, De Teresa Galván E. Pronóstico a largo plazo de diferir la intervención coronaria en diabéticos sobre la base de la reserva fraccional de flujo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:325-9.
 14. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005; 112:2175-83.
 15. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Gómez-Hospital JA, et al. Eficacia de la implantación del *sent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños ($\leq 2,25$ mm). Subanálisis del estudio DIABETES. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1000-7.
 16. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, SanMartín M, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*. 2007;28:1946-52.
 17. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:801-6.
 18. Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes. Guía de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:e1-64.