



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Primera parte



Pedro R. Moreno^a y Juan H. del Portillo^{b,*}

^a Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, Estados Unidos

^b Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 3 de junio de 2016

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad coronaria;
Isquemia;
Cardiopatía isquémica;
Hibernación;
Flujo sanguíneo

KEYWORDS

Coronary heart disease;
Ischaemia;
Ischaemic cardiopathy;
Hibernation;
Blood flow

Resumen La isquemia miocárdica es el conjunto de una serie de fenómenos fisiológicos que se manifiesta por condiciones clínicas como isquemia silente, angina estable y síndromes coronarios agudos. Diversos mecanismos de la regulación del flujo sanguíneo, la demanda miocárdica, la liberación de adenosina y la función del endotelio en las arterias coronarias son claves para mantener la irrigación miocárdica y han sido la base fisiológica para el desarrollo de pruebas de detección de isquemia como lo es el flujo de reserva fraccional, que hoy día hace parte de las recomendaciones de las guías.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myocardial ischaemia: basic concepts, diagnosis and clinical implications

Abstract Myocardial ischaemia as a whole is a series of physiological phenomena manifested by clinical conditions such as silent ischaemia, stable angina and acute coronary syndromes. Various blood flow regulation mechanisms, myocardial demand, adenosine release and endothelial function in the coronary arteries are vital for maintaining myocardial irrigation, and have been the physiological basis for tests like fractional flow reserve, developed to detect ischaemia, that today forms part of the guideline recommendations.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La carga global de enfermedades cardiovasculares es responsable de 17,3 millones de muertes por año, y se espera que aumente a 23,6 millones en 2030¹. Estas enfermedades

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pedro.moreno@mountsinai.org (P.R. Moreno), drdelportillo@gmail.com (J.H. del Portillo).

cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo, con una carga económica de 47 trillones de dólares para los próximos 25 años. Aunque la incidencia mundial de hipertensión, tabaquismo e hipercolesterolemia ha disminuido, la obesidad, la diabetes y el envejecimiento han aumentado dramáticamente en el mundo, y con ello la posibilidad de padecer de alguna de estas enfermedades cardiovasculares²⁻⁸.

La aterotrombosis, la angina inestable, el infarto del miocardio y la muerte súbita cardíaca, también conocidos como síndromes coronarios agudos, son manifestaciones catastróficas de la isquemia miocárdica, en tanto que la isquemia silente, la angina estable y la cardiopatía isquémica son manifestaciones crónicas de esta condición, y todas son potencialmente reversibles. Sin embargo, el síndrome coronario agudo puede llevar a isquemia irreversible que genera daño miocárdico permanente. La razón por la que la oclusión coronaria puede desarrollar un síndrome coronario o un evento asintomático está relacionada con mecanismos de defensa múltiples y fascinantes, envueltos en la regulación del flujo sanguíneo coronario. La primera parte de este artículo estará dedicada a entender la isquemia miocárdica y el flujo sanguíneo coronario, mientras la segunda y tercera tratarán las manifestaciones clínicas de la isquemia miocárdica, controversias actuales y proyecciones futuras.

Isquemia miocárdica

El corazón prácticamente no tiene reservas de oxígeno y depende casi por completo del metabolismo aeróbico para funcionar. La isquemia miocárdica se define como la falta de balance entre el aporte y la demanda de oxígeno, y esta puede ser variable, dinámica y reversible. La hipoxia, que es una disminución únicamente del aporte de oxígeno, puede desarrollarse por la isquemia, que a su vez también genera pérdida de la presión hidrostática, reducción de la entrega de los sustratos para la producción de energía y disminución en la eliminación de residuos producto de la lesión celular. Por lo tanto, la hipoxia y la isquemia están relacionadas pero no son exactamente la misma entidad.

La reducción súbita del flujo sanguíneo coronario o isquemia aguda, usualmente es secundaria a obstrucción epicárdica por aterotrombosis o espasmo coronario; esta isquemia también se conoce como de bajo flujo, bajo aporte o baja suplencia, y es responsable de los síndromes coronarios agudos y de la muerte súbita. No obstante, la isquemia miocárdica no debe definirse solamente como bajo flujo, ya que si la demanda de oxígeno también es baja, tanto la suplencia como la demanda podrían estar balanceadas^{9,10}. Esto evidencia la limitación que existe en el cálculo de la isquemia miocárdica basado únicamente en los datos de las pruebas de perfusión miocárdica¹¹.

Por su parte, la reducción crónica del flujo sanguíneo coronario se ve más a menudo en la enfermedad arterial coronaria estable, y es responsable de la cardiopatía isquémica y la angina. En estas condiciones el flujo sanguíneo coronario es relativamente fijo e insuficiente para incrementarse en casos de taquicardia, anemia y ejercicio, hecho que lleva a isquemia por aumento en la demanda¹².

Cascada isquémica

En los primeros segundos luego de una oclusión coronaria, la presión de oxígeno miocárdico cae rápidamente y ocurre disfunción ventricular; ya que la falta de oxígeno altera el metabolismo del calcio sarcomérico, cambiando la rigidez miocárdica y la relación de presión/volumen diastólica. La isquemia de suplencia se manifestará entonces como dolor torácico seguido por falla cardíaca diastólica y congestión pulmonar. Si esta no se corrige, una alteración sostenida en el metabolismo del calcio sarcomérico llevará a disfunción sistólica y asinergia regional que podrán inducir inestabilidad hemodinámica.

Luego de ocho segundos de reducción en el flujo sanguíneo coronario, el metabolismo de la energía miocárdica cambia inmediatamente de aeróbico a mitocondrial a glicólisis anaeróbica; este cambio en el metabolismo ocurre luego de que el tejido subperfundido consume las reservas de oxígeno almacenadas como oxihemoglobina y oximioglobina. Entonces la glicólisis anaeróbica tomará el mando y proporcionará un 80% de nuevos fosfatos de alta energía en la zona isquémica¹³. Sin embargo, la glicólisis anaerobia se torna luego insuficiente para cumplir con las demandas del miocito, lo cual lleva a disminución del ATP y acumulación del ADP. Esta depresión progresiva de energía conduce a falta de acoplamiento entre la excitación y contracción, y la asinergia del miocito. La fosfocreatina, que es la mayor reserva de fuente de energía, también disminuye rápidamente, agotándose en un 90% luego de 30 segundos de isquemia, generándose así acidosis tisular y salida de potasio del espacio extracelular, con edema intracelular ligero. Si el flujo no se restablece, los niveles de ATP caerán por debajo de lo que se requiere para mantener la función de la membrana, iniciándose así una cascada irreversible de muerte del miocito.

Regulación del flujo sanguíneo coronario

El flujo coronario es una respuesta directa al consumo de oxígeno miocárdico, el cual en reposo es aproximadamente de 200 ml/min y durante el ejercicio máximo puede incrementarse a 1.000 ml/min, aumento conocido como la reserva de flujo sanguíneo coronario (fig. 1). El mecanismo por el cual los lechos coronarios adaptan el flujo sanguíneo a la carga de trabajo cardíaco se conoce como autorregulación coronaria, que es el incremento de la reserva de flujo sanguíneo coronario para igualar o responder a la demanda de oxígeno. Las arterias epicárdicas no crean una resistencia significativa al flujo sanguíneo, e incluso a altas tasas de flujo inducidas por el ejercicio o infusión de adenosina, solo existe una diferencia mínima entre la presión central de la aorta y la parte más distal de las arterias epicárdicas visibles mediante angiografía. Por tanto, las resistencias de flujo sanguíneo coronario son insignificantes en arterias grandes como las epicárdicas > 400 μm , también llamados vasos conductores, mientras que arterias por debajo de 400 μm o vasos de resistencia, no están claramente delineados y aparecen como "blush" miocárdico; estos vasos se dilatan durante estímulos fisiológicos y farmacológicos e incluyen un compartimento proximal de vasos prearteriolas con un diámetro en rango de 100 a 400 μm y compartimentos

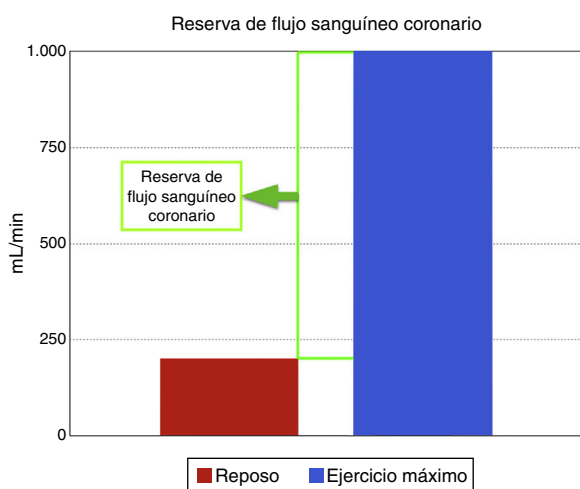


Figura 1 El flujo sanguíneo coronario en reposo es de unos 200 mL/min en un ciclo cardíaco, durante el ejercicio máximo aumenta hasta 1000 mL/min, esta capacidad de aumentar unos 800 mL/min se conoce como la *reserva de flujo sanguíneo coronario*.

distales de arteriolas con diámetros menores de 100 μm . Su tono es controlado por el flujo coronario que media la presión de distensión y el tono miogénico, y es modulado por el sistema nervioso autónomo y la función endotelial. Los lechos capilares distales consisten en una red de vasos interconectados de diámetro similar, de unos 5-10 μm ; y por último los miocitos se organizan dentro de la red de capilares y están interconectados por fibras de colágeno¹⁴.

La primera característica del flujo sanguíneo coronario se relaciona con su naturaleza diastólica, ya que las fuerzas de compresión de la contracción miocárdica son opuestas al flujo sanguíneo coronario durante la sístole, mientras que la relajación ventricular permite una perfusión miocárdica óptima durante la diástole temprana. Como consecuencia, la sístole contribuye con menos del 20% del flujo sanguíneo coronario durante un ciclo cardíaco en reposo. Sin embargo, la contribución de la sístole no debe ser subestimada durante el ejercicio máximo, ya que al incrementarse la frecuencia cardíaca disminuye el tiempo diastólico, y entonces la sístole contribuye hasta con un 40% del flujo sanguíneo coronario (fig. 2).

Una segunda característica del flujo sanguíneo coronario es que se dirige desde el subendocardio al subepicardio. En un corazón normal, el flujo sanguíneo en el subendocardio es aproximadamente 125% del que está en el subepicardio; no obstante, esta relación disminuye dramáticamente en condiciones en las que la presión de perfusión se reduce o durante la oclusión coronaria epicárdica. Esta inversión de la relación de flujo endoepicárdica predomina, y se convierte en una característica de la isquemia miocárdica¹⁵. Los vasodilatadores son medicamentos que también pueden alterar esta relación de flujo sanguíneo coronario, ya que aumentan el flujo sanguíneo al subepicardio a expensas del subendocardio, condición conocida como robo coronario. Además, situaciones asociadas como la hipertrofia cardíaca que contribuyen al desplazamiento del flujo del endocardio al epicardio, hacen que el subendocardio sea más vulnerable a la isquemia miocárdica, y sea el primer segmento que sufre durante un evento coronario agudo¹⁶.

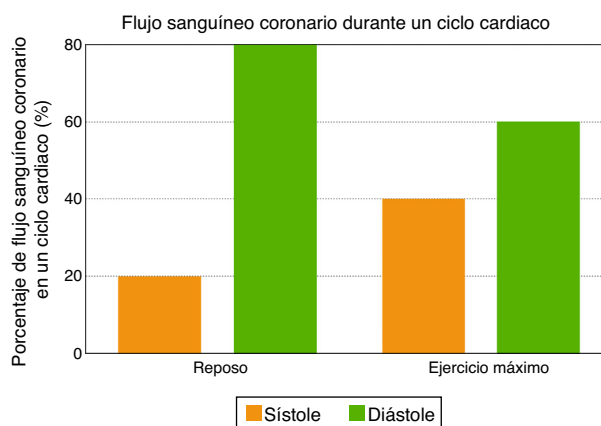


Figura 2 Porcentaje de aumento del flujo sanguíneo coronario en la sístole durante el ejercicio máximo (un incremento de más o menos un 20%).

El rol de la demanda miocárdica

El principal determinante del flujo sanguíneo coronario es el consumo de oxígeno miocárdico, que se calcula como el producto entre el flujo coronario y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Sin embargo, la extracción de oxígeno miocárdico de la arteria coronaria en reposo es en promedio del 75-80%, y puede incrementarse solo un poco más llegando hasta el 90% en situaciones de demanda máxima como ocurre en el ejercicio intenso, donde aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el estrés de la pared del ventrículo izquierdo. Como consecuencia, el principal mecanismo para entregar más oxígeno al miocardio en el momento que aumenta la demanda, es elevar el flujo sanguíneo coronario. Varios mecanismos actúan de manera simultánea y sinérgica sobre la demanda miocárdica para aumentar el flujo sanguíneo coronario, incluyendo la producción de adenosina, la autorregulación coronaria mediada por la presión y el metabolismo, y otros factores no metabólicos que regulan el flujo sanguíneo coronario como el endotelio y el sistema nervioso autónomo.

El rol de la adenosina en el flujo sanguíneo coronario

Uno de los más potentes dilatadores de la circulación coronaria es la adenosina. La administración de adenosina por la arteria mamaria interna o intracoronaria genera un incremento inmediato en el flujo sanguíneo, medido por la señal Doppler intracoronaria. La relación entre el flujo sanguíneo coronario en reposo y después de la administración de adenosina representa la *reserva del flujo coronario*. En condiciones normales, esta relación está entre 4 y 5 para un rango de flujo entre 200 ml/min en reposo hasta 1.000 ml/min en el ejercicio máximo en atletas bien entrenados. En miocitos cardíacos *in vivo*, la adenosina se forma cuando la tasa de degradación de ATP (adenosín trifosfato) excede su tasa de regeneración. Considerando que la concentración de adenosina en el tejido cardíaco es aproximadamente 1.000 veces más baja que la concentración de ATP, y que la regeneración de este último resulta del incremento funcional de la adenosina, la hipoxia es el mayor

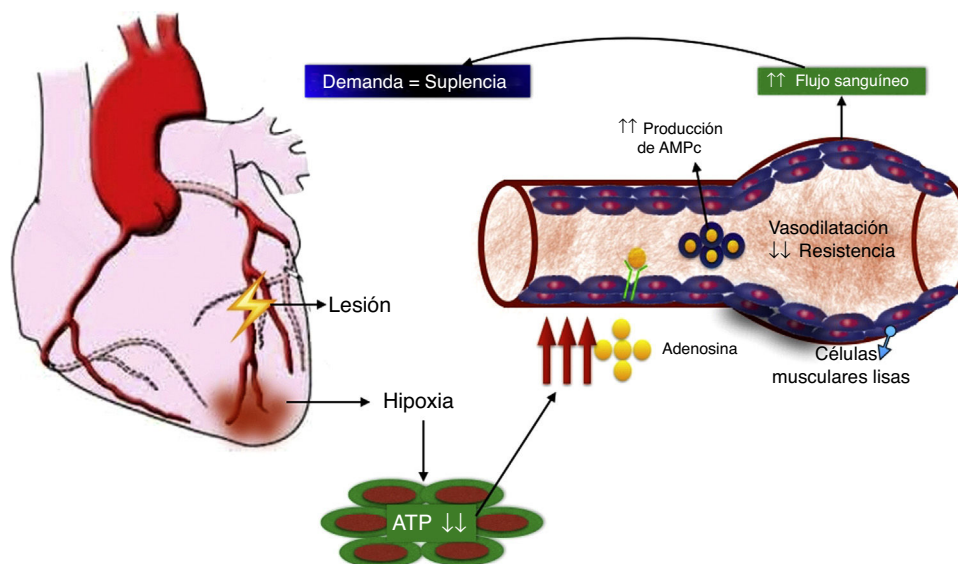


Figura 3 Rol de la adenosina en la vasodilatación para mejorar el flujo sanguíneo coronario y balancear la demanda y la suplencia de oxígeno miocárdico. ATP (adenosin trifosfato), AMPc (adenosin monofosfato cíclico).

desencadenante de la producción de adenosina, que se libera de los miocitos y se une a receptores de adenosina de las células musculares lisas vasculares, estimulando la vasodilatación a través de la producción de AMPc (adenosin monofosfato cíclico). El resultado de la disminución en la resistencia vascular es el aumento en el flujo sanguíneo coronario, que restablece el balance entre la demanda de oxígeno y la suplencia (fig. 3). Esta adenosina también se unirá a receptores de adenosina del miocito cardiaco para disminuir la inotropía y permitir un preacondicionamiento.

El rol del endotelio en el flujo sanguíneo coronario

Varias sustancias vasoactivas producidas por el endotelio incluidos el óxido nítrico, la prostaciclina, la endotelina y otros, desempeñan un rol muy importante en el flujo sanguíneo coronario. El vasodilatador más potente producido por el endotelio es el óxido nítrico, que se produce como un gas por la cascada colinérgica, el cual se difunde inmediatamente a las células musculares lisas adyacentes induciendo GMPc (guanosin monofosfato cíclico) dependiente de la relajación vascular. Además, el óxido nítrico también puede influir en la resistencia de los vasos coronarios manteniendo la perfusión miocárdica distal a la estenosis coronaria. La vasodilatación dependiente del óxido nítrico se ve entorpecida en pacientes con disfunción del endotelio, lo que hace que estos sean más vulnerables a la hipoperfusión distal en una estenosis epicárdica¹⁷.

Concepto de flujo miocárdico absoluto

En individuos con buen estado de salud el flujo sanguíneo miocárdico en reposo es alrededor de 1 ml/g/min y se incrementa hasta 4 ml/g/min durante la vasodilatación¹⁸. Estudios recientes muestran un aumento en el interés de cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico absoluto de manera

no invasiva, particularmente en vasodilatación completa de los lechos vasculares coronarios. Reducciones de este flujo no relacionadas con enfermedad arterial coronaria epicárdica se han convertido en una herramienta importante para identificar disfunción microvascular. Las nuevas terapias diseñadas para estimular la angiogénesis y la regeneración miocárdica pueden ejercer su efecto al mejorar este flujo microvascular.

Cuantificación de flujo

La cuantificación del flujo sanguíneo regional miocárdico es posible con el uso de PET/CT (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) y RMC (resonancia magnética cardiaca)¹⁹. Los trazadores comúnmente usados para medir el flujo sanguíneo miocárdico por PET son el agua marcada con oxígeno ($H_2^{15}O$), el nitrógeno de amonio ($^{13}NH_3$), y el rubidio (^{82}Rb ; catión análogo del potasio). El $^{13}NH_3$ y el ^{82}Rb son administrados por vía intravenosa en bolo, mientras que el $H_2^{15}O$ se puede administrar en varios bolos, infusión lenta o por inhalación de dióxido de carbono marcado con oxígeno ($C^{15}O_2$), el cual luego se convierte en $H_2^{15}O$ por la anhidrasa carbónica de los pulmones. La tasa de captación del trazador dentro del miocardio provee un estimado del flujo sanguíneo miocárdico en ml/g/min, el cual puede ser calculado en condiciones basales y en el pico de la hiperemia. La reserva del flujo miocárdico está dada por la relación entre el flujo pico y el flujo basal. La extensión de su uso clínico es limitada por el número de cámaras de PET, materiales radioactivos de vida media corta, exposición a radiación ionizada y baja resolución espacial. La perfusión por RM puede cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico absoluto en comparación con la PET, que solo da el flujo sanguíneo miocárdico relativo, en reposo y en el pico de hiperemia.

El flujo sanguíneo miocárdico y la relación entre la reserva de flujo sanguíneo miocárdico y la reserva de flujo

coronario se calculan mediante PET o RM, las cuales ofrecen información respecto a la circulación epicárdica y microvascular. Por ejemplo, una reserva de flujo sanguíneo miocárdico de 2,04 medida por RM, tiene una sensibilidad mayor al 93% y una especificidad del 49% para predecir un flujo de reserva fraccional (FFR) $< 0,75$ ²⁰. Sin embargo, estas podrían ser áreas en la circulación miocárdica con un FFR normal y baja reserva de flujo coronario, lo que indica la presencia de disfunción microvascular. La disfunción microvascular involucra un compromiso estructural como se ve en la miocardiopatía hipertrófica, la estenosis aórtica severa o el infarto del miocardio, y podría ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos. En pacientes sin enfermedad arterial coronaria, factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad pueden tener efectos en la reserva del flujo miocárdico, la cual podría medirse de manera no invasiva y dar información importante para modificar estilos de vida o terapia farmacológica.

El concepto del flujo de reserva

Hiperemia reactiva

Cuando la arteria es ocluida por más de unos segundos, el corazón es desprovisto de oxígeno y las células musculares lisas se relajan en las arterias coronarias pequeñas, una vez que pasa la oclusión el flujo sanguíneo se incrementa por encima de los valores normales (aproximadamente 3 a 5 veces el déficit de volumen que se presentó durante la oclusión temporal); este fenómeno se conoce como hiperemia posoclusiva o hiperemia reactiva. Durante el flujo con hiperemia, la diferencia arteriovenosa de oxígeno disminuye, lo cual indica que la extracción relativa de oxígeno es menor que en condiciones de flujo en reposo antes de la hiperemia. Inicialmente se pensó que la adenosina era el mediador principal del flujo sanguíneo con hiperemia; sin embargo, trabajos más recientes sugieren que luego de una pequeña restauración del flujo el estrés de alta tensión producido sobre la pared arterial estimula la liberación de óxido nítrico llevando a una vasodilatación prolongada. Independiente de este mecanismo multifactorial, el flujo de reserva coronario puede dividirse en flujo de reserva relativo y absoluto.

Flujo de reserva absoluto

El grado al que se puede incrementar el flujo coronario se conoce como flujo de reserva absoluto, definido como la relación del flujo hiperémico con el flujo en reposo, según la propuesta inicial de Gould²¹. Un incremento en el flujo cinco veces por encima del basal, identifica un flujo de reserva coronario normal. En presencia de estenosis, el flujo de reposo no cambia hasta que el estrechamiento sea del 80 al 85%; sin embargo, el flujo hiperémico coronario comienza a disminuir cuando el diámetro de la estenosis sea aproximadamente del 50%.

Flujo de reserva relativo

El flujo de reserva relativo se define como el flujo sanguíneo máximo en una arteria estenótica dividido por el

flujo sanguíneo máximo en una arteria normal adyacente. Este concepto fue popular cuando se desarrolló la perfusión por gammagrafía; sin embargo, este requiere diferentes medidas en múltiples vasos, de modo que no puede ser aplicado en pacientes con enfermedad arterial coronaria de tres vasos, y actualmente tiene uso limitado o ningún valor clínico.

Flujo de reserva fraccional

La reserva de flujo fraccional (FFR) puede ser calculada a partir de medidas de presión intracoronaria durante la hiperemia máxima. Se define como la relación entre la presión distal a la lesión y la presión aórtica, asumiendo que esta puede ser la presión proximal a la lesión en el pico máximo de hiperemia. La deducción de la ecuación del FFR ayuda a entender la fisiología, la presunción y las limitaciones de este cálculo²² (fig. 4). El cálculo del FFR es la relación de la presión distal a la lesión y la presión aórtica ($Q/Q_e = P_{Distal}/P_{Ao}$) y únicamente es verdadera si la resistencia vascular distal no está influenciada por la presión proximal o la estenosis, siendo despreciable la presión

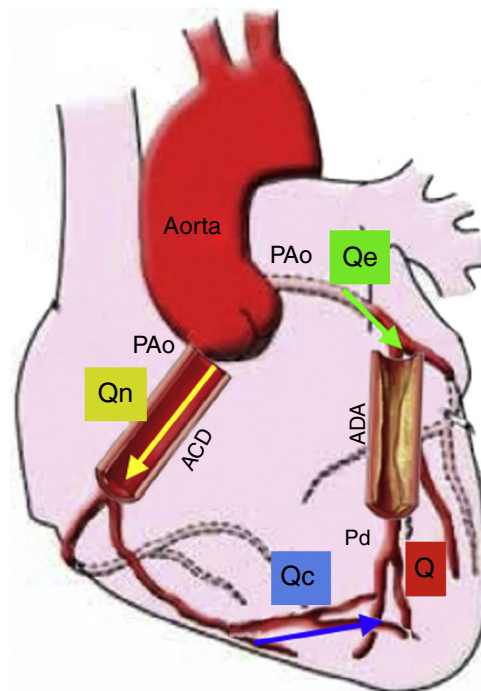


Figura 4 Modelo de la circulación coronaria: donde Q_e indica el flujo hiperémico con estenosis, Q_n es el flujo hiperémico sin estenosis, y Q_c es el flujo colateral. Q va a ser la suma del flujo anterógrado a través de la estenosis (Q_e) y el flujo colateral (Q_c). Entonces el FFR es igual a Q/Q_n es decir P_d/P_{Ao} . En esta gráfica se representa el flujo sanguíneo colateral (Q_c), el cual afecta el resultado del FFR; sin embargo, también podría medirse la suplencia colateral por FFR como ya se explicó en el texto. Si no existiera estenosis de la arteria descendente anterior (ADA), Q sería igual a 0, Q_e sería igual a Q_n , así como P_d sería igual a P_{Ao} . Presión aórtica (P_{Ao}), Presión distal (P_d), Arteria coronaria derecha (ACD) (Modificado de Circulation. 2006;113:446-455)²².

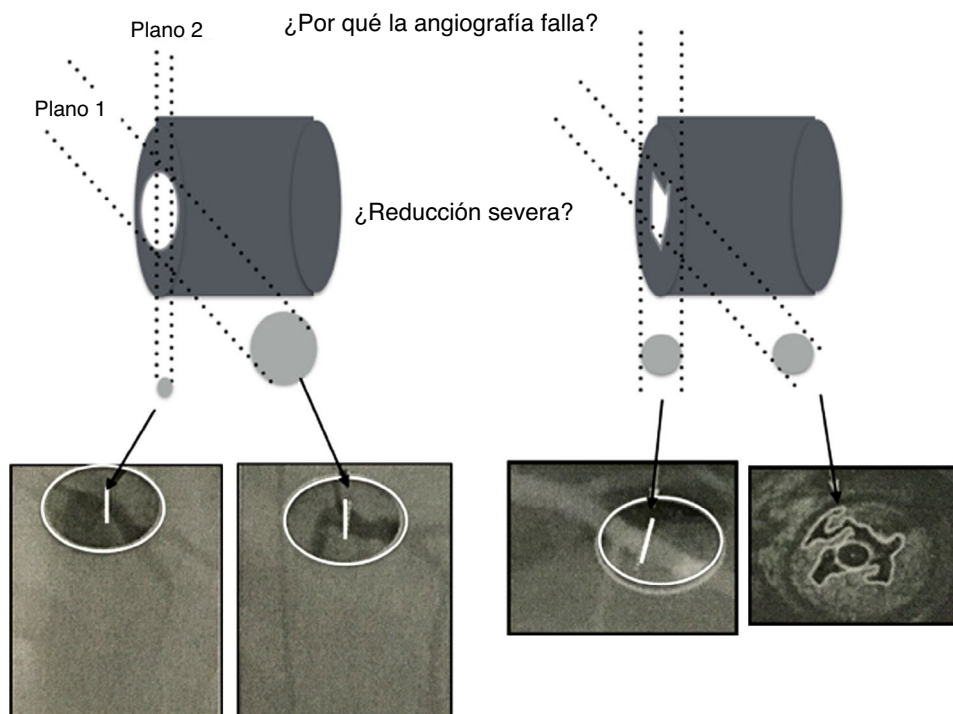


Figura 5 La ilustración muestra el uso regular de la intervención por angiografía rotacional y reconstrucción tridimensional, así como la complejidad anatómica del lumen aterosclerótico que realmente no refleja el impacto fisiológico en la circulación. El angiograma es una imagen de dos dimensiones de una estructura tridimensional. La mayoría de lesiones intermedias son ovaladas con dos diámetros, uno estrecho y el otro amplio. La angiografía de lesiones excéntricas indica adecuadamente el flujo. Otras lesiones (abajo a la derecha) pueden ser confusas pero altamente permeables, siendo solo responsables de angina luego de la ruptura de una placa, como se identifica con el ultrasonido intravasculare (abajo a la derecha en la esquina).

venosa. Sin embargo, estas presunciones no son del todo ciertas, ya que la resistencia microvascular distal podría incrementarse con la presencia de estenosis proximal²³. Por lo tanto, la medida del FFR no es confiable en condiciones donde el sistema microvascular se ve afectado, como el síndrome coronario agudo o la hipertrofia del ventrículo izquierdo, en la cual la masa muscular hace que el sistema microvascular aumente de tamaño. A pesar de estas limitaciones, el FFR como índice específico del potencial isquémico de una lesión ha sido validado en numerosos trabajos clínicos²⁴. La utilidad del FFR para guiar la intervención coronaria percutánea (ICP) comparada con la ICP guiada solo por angiografía, es apoyada por datos robustos de desenlaces clínicos. El FFR para guiar la ICP (FFR < 0,8) en enfermedad arterial coronaria multivaso se asoció con menor número de eventos cardiovasculares mayores (13% ICP guiados por FFR vs. 18% ICP guiados por angiografía), menor número de implante de *stents* y menor cantidad de contraste. Medir de manera rutinaria el FFR en este estudio, redujo en un 30% todos los tipos de eventos adversos^{25,26}.

El FFR puede también estimar el flujo colateral distal a la oclusión con una relación entre la presión en caña (medida después del pico de hiperemia ocluyendo con un balón a nivel proximal) y la presión proximal a una vasodilatación máxima. Un valor menor a 0,25 indica una circulación colateral inadecuada²⁷. La limitación del FFR es que solo calcula el compromiso del vaso epicárdico y no toma en cuenta la resistencia microvascular. La medida también depende

de la vasodilatación máxima en el vaso epicárdico, que se logra con nitroglicerina intracoronaria 200 mcg, y de la vasodilatación microvascular que se obtiene con papaverina intracoronaria y adenosina intravenosa 140 mcg/min, la cual ha sido usada en estudios aleatorizados controlados. Insertar la guía del FFR puede disminuir el área del vaso en un 10%, reducción que puede ser significativa en estenosis críticas.

A pesar de las limitaciones inherentes, el FFR funciona como un revelador de isquemia y es el estándar para la valoración invasiva funcional de la enfermedad arterial coronaria. Este es más útil en lesiones coronarias ambiguas vistas por angiografía, en las cuales se observa una estructura de tres dimensiones en solo dos (fig. 5).

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 en este artículo no aparecen 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 que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Bibliografía

- Fuster V. Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:520–2.
- Fuster V, Narula J, Kelly BB. Promoting global cardiovascular and cerebrovascular health. *Mt Sinai J Med*. 2012;79:625–31.
- Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2293–300.
- Fuster V, Kelly BB, Vedanthan R. Promoting global cardiovascular health: moving forward. *Circulation*. 2011;123:1671–8.
- Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114:1959–75.
- WPA. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). ST/ESA/SER.2013:A/348.
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196–208.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3.
- Hearse DJ. Myocardial ischaemia: can we agree on a definition for the 21st. century? *Cardiovasc Res*. 1994;28:1737–44, discussion 1745–6.
- De Boer RA, Pinto YM, Van Veldhuisen DJ. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities. *Microcirculation*. 2003;10:113–26.
- Handley MG, Medina RA, Nagel E, Blower PJ, Southworth R. PET imaging of cardiac hypoxia: opportunities and challenges. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:640–50.
- Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:768–76.
- Kassiotis C, Rajabi M, Taegtmeyer H. Metabolic reserve of the heart: the forgotten link between contraction and coronary flow. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:74–8.
- Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev*. 1992;72:369–417.
- Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat*. 2009;22:114–28.
- Shimada K, Sakanoue Y, Kobayashi Y, Ehara S, Hirose M, Nakamura Y, et al. Assessment of myocardial viability using coronary zero flow pressure after successful angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:71–6.
- Furchgott RF, Zawadzki J, editores. *Vasodilatation*. New York: Raven Press; 1981.
- Klocke FJ, Lee DC. Absolute myocardial blood flow emerging role in coronary pathophysiology and clinical disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:999–1001.
- Motwani M, Jogiya R, Kozerke S, Greenwood JP, Plein S. Advanced cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion imaging: high-spatial resolution versus 3-dimensional whole-heart coverage. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:339–48.
- Costa MA, Shoemaker S, Futamatsu H, Klassen C, Angiolillo DJ, Nguyen M, et al. Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:514–22.
- Gould KL. *Coronary collateral function assessed by PET*. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc; 1991.
- Spaan JAE, Piek JJ, Hoffman JIE, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation*. 2006;113:446–55.
- Spaan JA, Cornelissen AJ, Chan C, Dankelman J, Yin FC. Dynamics of flow, resistance, and intramural vascular volume in canine coronary circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H383–403.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87:1354–67.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–24.
- De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
- Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1522–8.