



FISIOPATOLOGIA, CLINICA E INDAGINI CARDIOVASCOLARI

1. Fisiopatologia cardiovascolare
2. Anamnesi ed esame obiettivo
3. Prevenzione cardiovascolare
4. Ipertensione arteriosa
5. Dislipidemie
6. Fumo
7. Diabete mellito
8. Sindrome metabolica: diagnosi, prognosi e terapia
9. Sedentarietà
10. Genetica medica cardiovascolare
11. Clima e inquinamento
12. Medicina di genere in cardiologia
13. Elettrocardiogramma
14. Elettrocardiogramma da sforzo
15. ECG Holter, Loop Recorder, Event Recorder
16. Ecocardiogramma transtoracico
17. Ecocardiografia transesofagea
18. Ecocardiografia da stress
19. Ecografia polmonare
20. Radiologia tradizionale cardiovascolare
21. Tomografia computerizzata
22. Risonanza magnetica cardiaca
23. Cardiologia nucleare
24. Test cardiopolmonare
25. Cateterismo cardiaco
26. Coronarografia
27. Imaging e fisiologia intracoronarici
28. Biopsia endomiocardica
29. Studio elettrofisiologico
30. Cardiologia digitale

Fisiopatologia cardiovascolare

Pier Pasquale Leone, Giuseppe Biondi Zoccai, Gianluigi Condorelli

CASO CLINICO

Un paziente di 54 anni, sedentario, sovrappeso, fumatore di oltre 10 sigarette al giorno, dislipidemico (LDL 210 mg/dl), iperteso (pressione arteriosa 155/95 mmHg), si presentava in ambulatorio per dolore toracico oppressivo, comparso da diverse settimane, non ingravescente, associato a sforzi di modesta entità, quantificato secondo la scala della New York Heart Association in classe III. All'ECG a 12 derivazioni a riposo si evidenziava un ritmo sinusale a 64 battiti/minuto (bpm), in assenza di onde T patologiche o anomalie significative del tratto ST-T. Onde meglio valutare il quadro clinico, sia dal punto di vista diagnostico e fisiopatologico, che prognostico, veniva posta indicazione a scintigrafia

miocardica perfusionale da sforzo con tallio-201, che mostrava segni suggestivi di ischemia in regione apicale (**Fig. 1.1**). Alla valutazione con metodica *gated*, si evidenziava riduzione della contrattilità globale del ventricolo sinistro dopo sforzo, con recupero in fase di riposo (frazione d'iezione rispettivamente 44% e 68%). Tali alterazioni della contrattilità globale da sforzo si associavano ad acinesia transitoria di un'ampia area miocardica in sede apicale. Venivano pertanto raccomandati attività fisica aerobica, dieta ipocalorica, cessazione dal fumo, e terapia farmacologica con statine (atorvastatina), beta-blocanti (bisoprololo), sartani (ibersartan) e nitrati transdermici. Ciononostante, il burden sintomatico persisteva, con sostanziale limitazione funzionale.

Veniva pertanto posta indicazione a coronarografia, che veniva eseguita in regime di day hospital mediante accesso radiale sinistro distale. L'angiografia mostrava una stenosi lunga circa 40 mm di grado angiograficamente moderato (45-50%) al tratto medio dell'arteria discendente anteriore. Nel sospetto di una discrepanza tra dato anatomico e funzionale, veniva eseguita valutazione fisiopatologica invasiva sullo stesso vaso, mediante misurazione di *Fractional Flow Reserve* (FFR, valori normali >0,8), *instantaneous wave-Free Ratio* (iFR, valori normali $\geq 0,9$), e *Coronary Flow Reserve* (CFR, valori normali >2,0), con evidenza di valori patologici per tutti gli indici (rispettivamente 0,74, 0,87, e 1,78). Nonostante l'apparente discrepanza tra il dato ana-

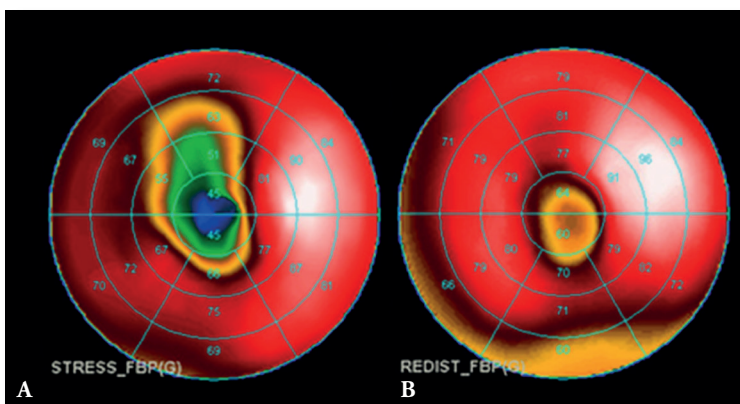


FIGURA 1.1 Scintigrafia miocardica perfusionale con tallio-201 dopo sforzo (stress) (A) e riposo (B) (*redistribution*), con evidenza di deficit perfusivo reversibile in regione apicale, compatibile con una stenosi emodinamicamente significativa della discendente anteriore al tratto medio.

tomico-angiografico e quello fisiologico-funzionale, vista anche la sostanziale concordanza tra quadro scintigrafico e indici FFR, iFR e CFR, si procedeva a discussione in *Heart Team* con il cardiologo clinico, a seguito del quale si poneva indicazione a rivascularizzazione percutanea. Sentito il parere del paziente, si procedeva quindi nella stessa seduta a rivascularizzazione miocardica mediante angioplastica ed impianto di *stent* medicato sull'arteria discendente anteriore, senza complicanze, aggiungendo in terapia clopidogrel.

Al successivo controllo clinico il paziente si mostrava asintomatico, in buon compenso. Dietro raccomandazione del curante, veniva ripetuta una scintigrafia miocardica, che mostrava normoperfusione in tutte le regioni e con contrattilità globale conservata, sia dopo sforzo che a riposo. Tale risultato confermava *ex adiuvantibus* la rilevanza fisiopatologica della stenosi coronarica, ancorché angiograficamente moderata, nel determinare ischemia miocardica durante sforzo, visto l'incremento della domanda di ossigeno miocardico a fronte di un apporto limitato dalla malattia coronarica, con conseguente deficit contrattile nella regione irrorata dal vaso colpevole.

SINTESI DEL TEMA

In una persona sana, la gittata cardiaca è proporzionale al fabbisogno metabolico totale del corpo.¹⁻⁴ La gittata cardiaca (*Cardiac Output*, CO) è uguale al prodotto della gittata sistolica (*Stroke Volume*, SV), il volume di sangue espulso ad ogni contrazione, e della frequenza cardiaca (*Heart Rate*, HR):

$$CO = SV \times HR$$

I tre principali determinanti dello SV sono il precarico, il postcarico e la contrattilità miocardica.

Precarico

Il concetto di precarico è stato descritto dai fisiologi Frank e Starling un secolo fa come la quantità di allungamento miocardico alla fine della diastole, appena prima della con-

trazione. Essi hanno dimostrato che, entro i limiti fisiologici, più un ventricolo è disteso durante la diastole, maggiore è il volume che viene espulso durante la contrazione sistolica successiva. Infatti, l'allungamento di un segmento isolato di muscolo cardiaco ottimizza la sovrapposizione e l'interazione dei filamenti di miosina e actina, aumentando il numero di ponti incrociati e la forza di contrazione, e aumenta la sensibilità dei miofilamenti al calcio. Se il muscolo viene quindi stimolato a contrarsi con le estremità tenute in posizioni fisse (contrazione isometrica), la tensione totale (la somma di tensione attiva e passiva) generata dalle fibre è proporzionale alla lunghezza del muscolo al momento della stimolazione (ab e cd in **Fig. 1.2A**). Le misurazioni correlate all'allungamento del miocardio sono il volume telediastolico ventricolare (*End Diastolic Volume*, EDV) e la pressione telediastolica (*End Diastolic Pressure*, EDP).

Postcarico

Quando alle fibre miocardiche è permesso l'accorciamento durante la stimolazione contro un carico fisso (contrazione isotonica), la lunghezza finale del muscolo è determinata dall'entità del carico, ma è indipendente dalla lunghezza del muscolo prima della stimolazione (**Fig. 1.2B**): maggiore è il carico che si oppone alla contrazione, meno la fibra muscolare ri-

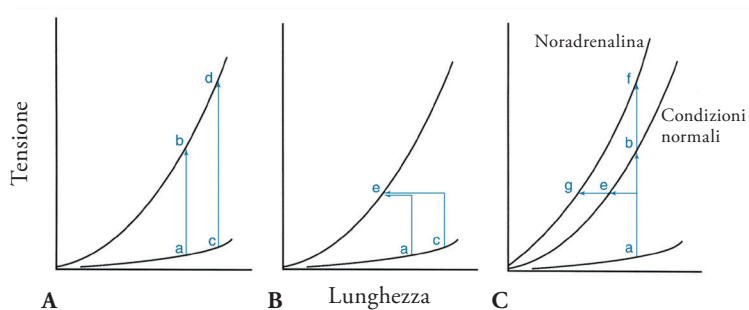


FIGURA 1.2 Relazioni lunghezza-tensione passiva (curva inferiore) e totale (curva superiore) di un segmento isolato di muscolo cardiaco normale: A) le linee ab e cd rappresentano la forza sviluppata durante contrazione isometrica a diverse lunghezze muscolari passive iniziali; B) la lunghezza della fibra muscolare alla fine della contrazione isotonica dipende dal carico, ma non dalla lunghezza iniziale della fibra; la stimolazione nel punto a o c produce la stessa lunghezza finale della fibra (punto e); C) in presenza di noradrenalina, la contrazione isometrica genera una forza maggiore (punto f) e la contrazione isotonica provoca un maggior accorciamento delle fibre muscolari (punto g).

uscirà ad accorciarsi. Pertanto, la pressione generata dal ventricolo e le dimensioni telesistoliche dipendono dal carico contro il quale il ventricolo si contrae, ma sono indipendenti dall'entità dell'allungamento delle fibre miocardiche prima della contrazione.

Il postcarico è più formalmente definito come lo stress di parete ventricolare che si sviluppa durante l'eiezione sistolica. Lo stress di parete (σ), come la pressione, è espresso come forza per unità di area e, per il ventricolo sinistro, può essere stimato dalla relazione di Laplace:

$$\sigma = \frac{P \times r}{2h}$$

dove P è la pressione ventricolare, r è il raggio della camera ventricolare e h è lo spessore della parete ventricolare.

Contrattilità miocardica

La contrattilità miocardica spiega i cambiamenti nella forza di contrazione indipendentemente dal precarico e dal postcarico. Riflette influenze chimiche e ormonali sulla contrazione cardiaca, come l'esposizione alle catecolamine; a livello molecolare, è verosimilmente correlato a un aumento della velocità di ciclo della formazione di ponti incrociati actina-miosina. Quando la contrattilità è aumentata, si sviluppa una maggiore tensione totale in contrazione isometrica o isotonica a ogni specifico precarico o postcarico, rispettivamente (Fig. 1.2C). Mettendo in relazione una misura della prestazione ventricolare (SV o CO) al precarico (EDV o EDP), ciascuna curva di Frank-Starling è un riflesso dello stato inotropo del cuore in un determinato momento (Fig. 1.3). Un'alterazione del precarico provoca un cambiamento di posizione lungo una particolare curva, mentre un cambiamento nella contrattilità sposta l'intera curva verso l'alto (ad es. infusione di catecolamine) o verso il basso (ad es. insufficienza cardiaca). I meccanismi compensatori che si instaurano nell'insufficienza cardiaca, così come l'impatto dei sistemi di supporto meccanico di circolo, verranno discussi in capitoli dedicati.

Diagrammi pressione-volume

I cambiamenti in uno qualsiasi dei determinanti della funzione cardiaca si riflettono in alterazioni del diagramma pressione-volume, che mette in relazione i cambiamenti nel volume ventricolare con i cor-

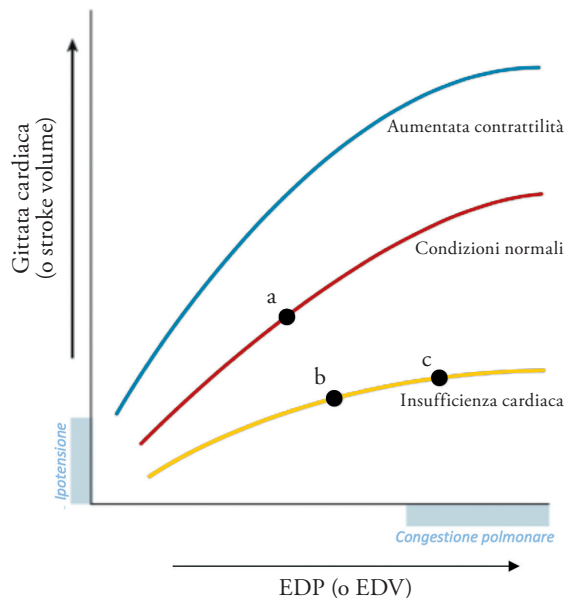


FIGURA 1.3 Curva di Frank-Starling. Essa relaziona il precarico, misurato come EDP o EDV, alla performance cardiaca, misurata come gittata cardiaca, o stroke volume. Il punto a rappresenta una persona normale a riposo, mentre il punto b rappresenta la stessa persona dopo aver sviluppato disfunzione sistolica ed insufficienza cardiaca: qui, l'elevato EDV ha un ruolo compensatorio perché si traduce in un aumento della gittata sistolica, anche se inferiore rispetto a quanto accadrebbe sulla curva normale. Un ulteriore aumento del riempimento del ventricolo sinistro nel paziente con insufficienza cardiaca è rappresentato dal punto c, che risiede sulla parte relativamente piatta della curva: la gittata sistolica è solo leggermente aumentata, ma l'EDP significativamente aumentata si traduce in congestione polmonare. EDP: pressione telediastolica; EDV: volume telediastolico.

rispondenti cambiamenti nella pressione durante il ciclo cardiaco (Fig. 1.4A). La curva tra i punti a e b rappresenta il riempimento diastolico: all'aumentare del volume durante la diastole è associato un aumento della pressione, in accordo con la distensibilità (*compliance*) del miocardio. Dopodiché, segue la contrazione isovolumetrica (bc). La pressione contro la quale il ventricolo viene espulso (postcarico) è rappresentata dalla curva cd; infine segue il rilassamento isovolumetrico (da). Il punto b rappresenta la pressione e il volume alla fine della diastole, mentre il punto d rappresenta la pressione e il volume alla fine della sistole: la differenza tra l'EDV e il volume sistole-

lico telesistolico (*End Systolic Volume*, ESV) rappresenta lo SV. Una rappresentazione grafica del ciclo cardiaco è illustrata in **Figura 1.4B**.

Alterazioni del precarico

Mantenendo postcarico e contrattilità costanti, le condizioni che riducono il volume intravascolare, e quindi riducono il precarico ventricolare (come disidratazione o emorragia), determinano un EDV più piccolo e quindi una riduzione dello SV; al contrario, un'infusione di fluidi endovena si traduce in un aumento dello SV.

Sebbene l'EDV e l'EDP siano spesso usati in modo intercambiabile come indicatori di precarico, se la compliance ventricolare è ridotta (ad es., in caso di severa ipertrofia del ventricolo sinistro), la pendenza della curva di riempimento diastolico (segmento ab in **Fig. 1.5A**) diventa più ripida. Un ventricolo "rigido" o scarsamente cedevole (come osservato in alcune forme di insufficienza cardiaca) riduce la capacità della camera di riempirsi durante la diastole, determinando un EDV inferiore al normale, quindi l'SV sarà ridotto anche se l'ESV è invariato.

Alterazioni del postcarico

Se il precarico e la contrattilità vengono mantenuti costanti e il postcarico aumenta a causa di un carico di pressione maggiore o di aumentate dimensioni ventricolari, la pressione sistolica ventricolare aumenta, così come l'ESV; pertanto, lo SV è ridotto. La dipendenza dell'ESV dal postcarico è approssimativamente lineare: maggiore è il postcarico, maggiore è l'ESV. Questa relazione è rappresentata in **Figura 1.5B** come la relazione pressione-volume telesistolica (*End Systolic Pressure-Volume Relation*, ESPVR), ed è analoga alla curva di tensione totale negli esperimenti muscolari isolati descritti in precedenza.

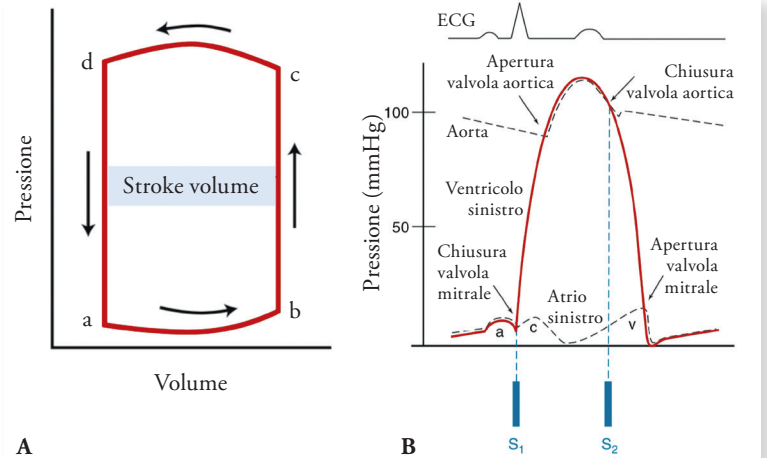


FIGURA 1.4 Il ciclo cardiaco: A) il diagramma pressione-volume di un ventricolo in condizioni normali; B) le relazioni di pressione tra le camere cardiache sinistre e l'aorta durante un ciclo cardiaco. Le onde di pressione in atrio sinistro si verificano quando l'atrio si contrae (onda a), con la contrazione ventricolare, che spinge le valvole atrioventricolari verso gli atri (onda c) e con il reflusso di sangue durante il riempimento atriale dopo che ha colpito la valvola atrioventricolare chiusa (onda v). Il primo tono cardiaco (S1) è dovuto alla chiusura delle valvole atrioventricolari, mentre il secondo tono cardiaco (S2) è dovuto alla chiusura delle valvole semilunari.

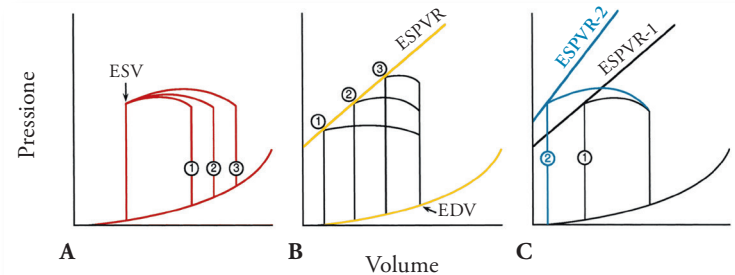


FIGURA 1.5 L'effetto della variazione di precarico, postcarico e contrattilità sul diagramma pressione-volume: A) l'aumento sequenziale (linee 1, 2 e 3) del precarico è associato ad un aumento progressivo dello stroke volume, in presenza di un ESV costante; B) l'aumento sequenziale (punti 1, 2 e 3) del postcarico è associato ad una riduzione progressiva dello stroke volume e ad un aumento dell'ESV, secondo l'ESPVR; C) un fattore inotropo positivo sposta l'ESPVR verso l'alto e verso sinistra, generando uno stroke volume maggiore ed un ESV minore. ESV: volume telesistolico; ESPVR: relazione pressione-volume telesistolica.

Alterazioni della contrattilità

La pendenza della linea ESPVR sul diagramma pressione-volume è una funzione della contrattilità cardiaca. In condizioni di aumentata contrattilità, la

pendenza ESPVR si sposta verso l'alto e verso sinistra: quindi, ad ogni dato precarico o postcarico, il ventricolo si svuota più completamente, l'ESV si riduce e l'SV aumenta (Fig. 1.5C). Il contrario è vero in situazioni di ridotta contrattilità. Pertanto, l'ESV dipende dal postcarico e dalla contrattilità, ma è indipendente dal volume telediastolico.

Apporto e consumo di ossigeno

In condizioni normali, il fabbisogno miocardico di ossigeno viene continuamente compensato dall'apporto coronarico. La seguente sezione introduce i determinanti chiave dell'apporto e del fabbisogno miocardico di ossigeno, e come questi possono essere alterati (Fig. 1.6A).

Apporto miocardico di ossigeno

L'apporto di ossigeno al miocardio dipende dal contenuto di ossigeno nel sangue e dal flusso sanguigno coronarico. Il contenuto di ossigeno è determinato dalla concentrazione di emoglobina e dal grado di ossigenazione sistemica. In assenza di anemia o malattie polmonari, il contenuto di ossigeno rimane abbastanza costante. Al contrario, il flusso sanguigno coronarico è molto più dinamico e la sua regolazione è responsabile della corrispondenza tra l'apporto di ossigeno e le esigenze metaboliche.⁵

Come in tutti i vasi sanguigni, il flusso dell'arteria coronaria è direttamente proporzionale alla pres-

sione di perfusione del vaso ed è inversamente proporzionale alla resistenza vascolare coronarica. La perfusione coronarica avviene principalmente durante la diastole, visto che il flusso sistolico è limitato dalla compressione dei piccoli rami coronarici mentre attraversano il miocardio in contrazione. Pertanto, nel caso delle coronarie, la pressione di perfusione può essere approssimata dalla pressione diastolica aortica, e le condizioni che la riducono (come l'ipertensione o il rigurgito valvolare aortico) possono diminuire l'apporto di ossigeno al miocardio.

La resistenza vascolare coronarica è l'altro importante determinante del flusso sanguigno coronarico. Nell'arteria normale, questa resistenza è modulata dinamicamente da forze che comprimono esternamente le arterie coronarie e fattori che alterano il tono coronarico intrinseco. La compressione esterna è dovuta principalmente alla contrazione del miocardio adiacente ed è correlata alla pressione intramiocardica, specialmente elevata in sistole. Inoltre, quando il miocardio si contrae, il subendocardio, adiacente all'elevata pressione intraventricolare, è sottoposto a una forza maggiore rispetto agli strati muscolari esterni, e quindi è la regione più vulnerabile.

A differenza della maggior parte dei tessuti, il cuore non può aumentare l'estrazione di ossigeno su richiesta perché già nel suo stato basale rimuove la massima quantità di ossigeno possibile per il suo apporto di sangue. Pertanto, qualsiasi ulteriore ri-

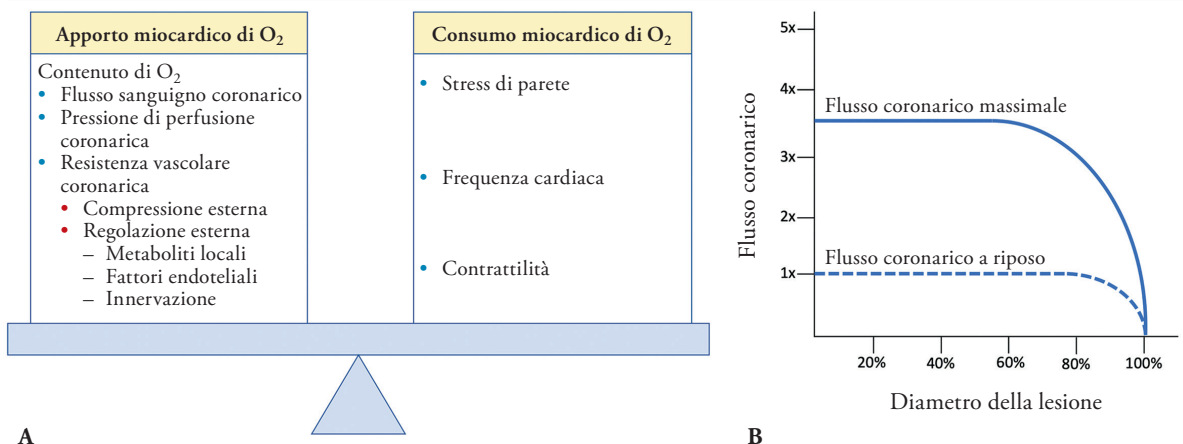


FIGURA 1.6 Ischemia miocardica: A) fattori determinanti per l'apporto ed il consumo miocardico di ossigeno; B) influenza del grado di stenosi coronarica sul flusso coronarico massimale ed a riposo. La compromissione del flusso coronarico massimale è evidente quando la stenosi prossimale riduce il diametro del lume coronarico di oltre il 70% circa, mentre il flusso a riposo è compromesso se la stenosi supera il 90% circa.

chiesta di ossigeno deve essere soddisfatta da un aumento del flusso sanguigno, e l'autoregolazione della resistenza vascolare coronarica è il mediatore più importante di questo processo. I fattori che partecipano alla regolazione della resistenza vascolare coronarica includono l'accumulo di metaboliti locali, in particolare l'adenosina, che agiscono a livello del microcircolo coronarico. Inoltre, le cellule endoteliali della parete arteriosa producono numerose sostanze vasoattive che contribuiscono alla regolazione del tono vascolare; tra queste, l'ossido nitrico è un importante vasodilatatore. Infine, anche l'innervazione neurale contribuisce all'autoregolazione della resistenza vascolare coronarica.

Fabbisogno miocardico di ossigeno

I tre principali determinanti della richiesta di ossigeno del miocardio sono lo stress di parete del ventricolo sinistro, la frequenza cardiaca e la contrattilità. Inoltre, piccole quantità di ossigeno vengono consumate per fornire energia per il metabolismo cardiaco basale e la depolarizzazione elettrica.

Lo stress di parete del ventricolo sinistro è stato già citato come espressione del postcarico nel contesto della meccanica cardiaca, e rappresenta la forza tangenziale che agisce sulle fibre miocardiche e tende a separarle; è necessaria energia per opporsi a tale forza. Come già accennato, circostanze che aumentano la pressione del ventricolo sinistro, come stenosi aortica o ipertensione, così come condizioni che aumentano il riempimento del ventricolo sinistro, come il rigurgito mitralico o aortico, aumentano il consumo di ossigeno del miocardio. Al contrario, terapia anti-ipertensiva o con nitrati riducono lo stress di parete; allo stesso modo, quando l'ipertrofia si sviluppa in condizioni di sovraccarico pressorio cronico, come la stenosi aortica, essa svolge un ruolo compensatorio nella riduzione del consumo di ossigeno.

Un secondo fattore determinante della richiesta di ossigeno del miocardio è la frequenza cardiaca. Il rallentamento della frequenza cardiaca (ad es. con un farmaco beta-bloccante) diminuisce l'utilizzo di ATP, ed è alla base della terapia nella cardiopatia ischemica. È ben nota la relazione diretta tra frequenza e forza di contrazione (relazione forza-frequenza o effetto Bodwich), per la quale aumentando la frequenza, aumenta la forza di contrazione e, di conseguenza, il consumo d'ossigeno.

Un terzo fattore determinante è la contrattilità miocardica. Le catecolamine, o la somministrazione di farmaci inotropi positivi, aumentano direttamente la forza di contrazione, quindi l'utilizzo dell'ossigeno. L'effetto inotropo negativo dei farmaci beta-bloccanti e più in generale dei farmaci con effetto cronotropo negativo rende pertanto il loro utilizzo ottimale nel contesto della cardiopatia ischemica.

Cause di ischemia

In condizioni normali, i meccanismi di autoregolazione regolano il tono coronarico per far corrispondere l'apporto di ossigeno al miocardio con il fabbisogno di ossigeno. Nel contesto dell'aterosclerosi coronarica, la causa più comune di ischemia miocardica, la caduta della pressione di perfusione distale alla stenosi coronarica pone tuttavia le basi per una mancata corrispondenza tra l'apporto di sangue disponibile e le richieste metaboliche del miocardio. La resistenza al flusso sanguigno R in un vaso può essere espressa come:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

dove r è il raggio del vaso, η è la viscosità del fluido e L è la lunghezza del vaso. La riduzione del flusso sanguigno nel contesto dell'aterosclerosi coronarica risulta pertanto dal restringimento del vaso. Il significato emodinamico di un restringimento delle coronarie dipende dal grado di stenosi della porzione epicardica del vaso e dalla quantità di vasodilatazione compensatoria che i vasi di resistenza distali sono in grado di raggiungere (**Fig. 1.6B**). Questi ultimi, infatti, regolano il tono in risposta alle richieste metaboliche, ad esempio dilatandosi se una stenosi coronarica è sufficientemente severa. Quando una stenosi restringe il diametro di oltre il 70% circa, il flusso sanguigno a riposo è normale, ma il flusso sanguigno massimo, quando la richiesta di ossigeno aumenta, è ridotto anche con la piena dilatazione dei vasi di resistenza. Se la stenosi compromette il lume del vaso di oltre il 90%, anche con la massima dilatazione dei vasi di resistenza, il flusso sanguigno può essere inadeguato a soddisfare i requisiti basali e l'ischemia può svilupparsi anche a riposo.

Gioca però un ruolo importante anche la disfunzione endoteliale indotta dall'aterosclerosi stessa, che induce un alterato rilascio di vasodilatatori endoteliali, e conseguente vasocostrizione inappropriata e/o perdita delle normali proprietà antitrombotiche vascolari.

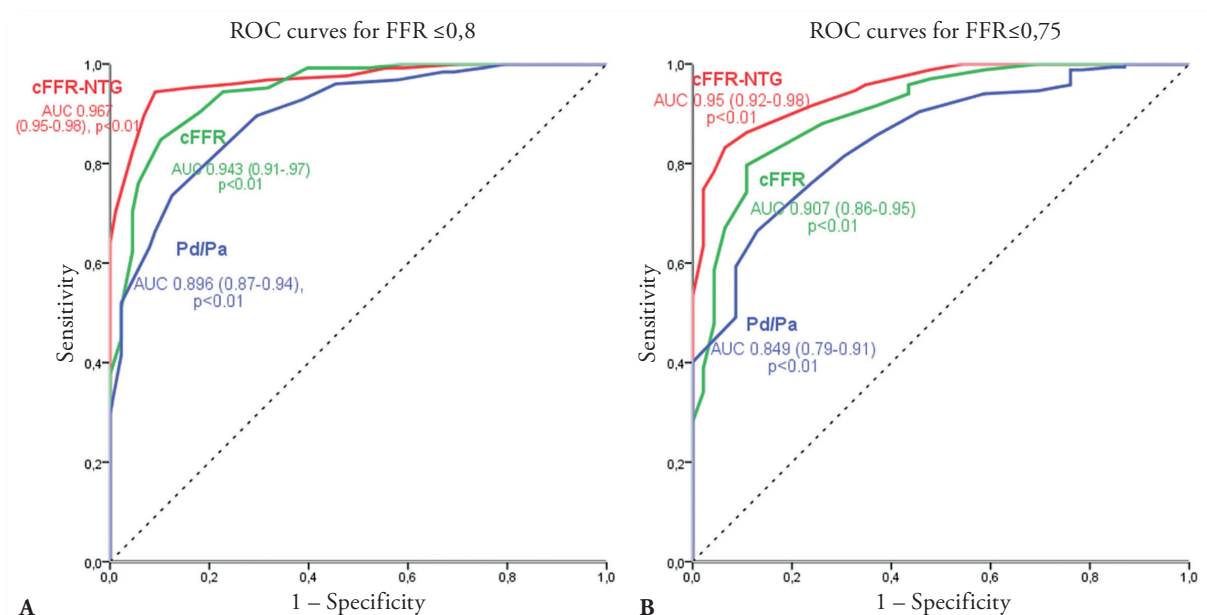


FIGURA 1.7 Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) e corrispondenti Area Under the Curve (AUC) per Fractional Flow Reserve dopo somministrazione di contrasto (cFFR), Fractional Flow Reserve dopo somministrazione di contrasto e nitroglicerina (cFFR-NTG), e rapporto pressione diastolica coronarica/pressione aortica (Pd/Pa), usando come *cut-off* la Fractional Flow Reserve (FFR) dopo somministrazione di adenosina $\leq 0,80$ (A), e $0,75$ (B).

Altre cause comuni di ischemia miocardica comprendono ipotensione o marcata anemia (per ridotto apporto di ossigeno) e tachicardia, ipertensione o stenosi aortica severa (per aumentata richiesta di ossigeno). Le conseguenze dell'ischemia miocardica verranno trattate in capitoli dedicati.

STUDIO SCIENTIFICO

Gutiérrez-Barrios A, Noval-Morillas I, Camacho-Freire S, *et al.* **Contrast FFR plus intracoronary injection of nitroglycerine accurately predicts FFR for coronary stenosis functional assessment.** *Minerva Cardioangiol* 2020 Dec 1. [Epub ahead of print].

Lo sviluppo di moderni sistemi di diagnosi invasiva permette oggi di valutare la rilevanza fisiologica e fisiopatologica della sospetta malattia coronarica con molteplici strumenti e indici, che vanno dalla FFR, alla CFR, fino ad altri indici quali il rapporto tra pressione diastolica coronarica/pressione aortica (Pd/Pa), e l'*instantaneous wave-Free Ratio* (iFR). Tali

indici possono spesso dare informazioni concordi e sovrapponibili, ma possono dare anche informazioni apparentemente discrepanti, in quanto rappresentano dimensioni diverse della fisiopatologia coronarica. Similmente, giocano un ruolo potenzialmente molto rilevante gli stimoli iperemici usati, ad esempio per FFR e CFR, in quanto necessari per confrontare le misurazioni basali con quelle in iperemia massiva.

Gutiérrez-Barros *et al.* hanno recentemente condotto uno studio di confronto su varie metodiche diagnostiche di fisiologia coronarica invasiva, che includono Pd/Pa, iFR, FFR dopo somministrazione di contrasto intracoronarico, FFR dopo somministrazione di contrasto e nitroglicerina intracoronarici, e FFR dopo somministrazione di adenosina endovenosa o intracoronarica.⁶ Lo studio includeva 266 pazienti e 329 lesioni coronariche, la metodologia statistica di riferimento per il confronto dei vari indici era la misurazione dell'area sotto la curva (*Area Under the Curve*, AUC) della curva caratteristica operatore-ricevitore (*Receiver Operating Characteristic*, ROC), considerando come valore di riferimento anormale FFR $\leq 0,8$.