

# Evaluación funcional invasiva de la enfermedad coronaria

## Functional invasive assessment of coronary disease

Guillermo Migliaro<sup>1</sup>

### Resumen

Este artículo repasa los conceptos de fisiología coronaria y de reserva de flujo fraccional, y también analiza la utilidad de la FFR en diferentes situaciones clínicas y anatómicas, tales como lesiones intermedias, lesiones de tronco de coronaria izquierda y enfermedad de múltiples vasos. Se mencionan, además, las consideraciones técnicas, las limitaciones y los diferentes protocolos para la obtención de hipere-mia coronaria.

**Palabras clave:** reserva de flujo fraccional, reserva coronaria, lesiones intermedias, enfermedad de tronco, enfermedad de múltiples vasos.

### INTRODUCCIÓN

Aunque la angiografía coronaria (AC) continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad coronaria en vasos coronarios epicárdicos (VCE), la cuantificación de una estenosis coronaria puede ser limitada, especialmente cuando se trata de lesiones moderadas que comprometen la luz del vaso entre el 40-70%.

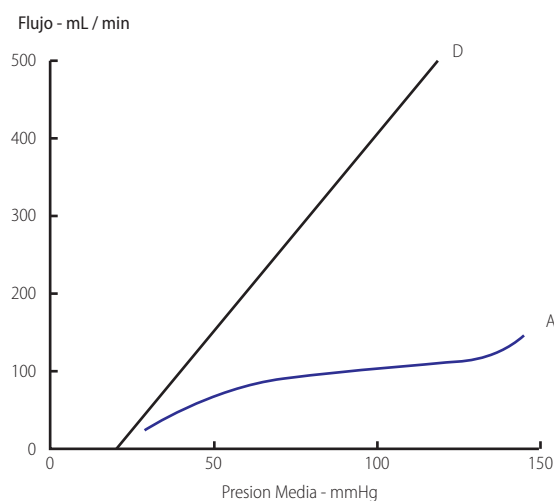
La AC carece de la posibilidad de obtener una evaluación funcional (valoración de isquemia miocárdica) correspondiente a un territorio coronario determinado, siendo la presencia de isquemia miocárdica el factor pronóstico más importante de eventos en el seguimiento clínico alejado. Muchas veces se necesitan exámenes complementarios no invasivos para tener esta información (estudios de perfusión con SPECT o ecocardiografía de estrés) que obligan a diferir el procedimiento en el caso de una eventual revascularización.

Los trabajos de Gould et al. describieron en forma experimental la relación entre la severidad anatómica de la estenosis y la resistencia (R) que ésta induce al flujo sanguíneo. En este modelo se acepta que hace falta una reducción mayor del 75% de la sección de corte del vaso (equivalente al 50% de estenosis por diámetro) para que se produzca una disminución del flujo sanguíneo coronario capaz de producir isquemia miocárdica con el esfuerzo. Estos datos se han trasladado a la práctica clínica, donde se ha generalizado el concepto de *estenosis coronaria significativa* a aquella que compromete la luz del vaso más allá del 50% si se considera el diámetro, o más del 70% si se considera el área, en comparación con un segmento de referencia.

La AC produce una silueta del vaso en estudio (luminograma), que no permite obtener detalles de defectos intraluminales o brindar información sobre las características de

1. Médico de Planta, Servicio de Hemodinamia del Hospital Alemán y Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: Dr. Guillermo Migliaro, Olazábal 1906 7º A, (1428) CABA, Rep. Argentina | guillermomigliaro@gmail.com



**Figura 1.** Relación presión / flujo coronario en condiciones de autorregulación (curva A, derecha) y la relación lineal en condiciones de máxima hiperemia (curva D, izquierda).

las placas o de la pared del vaso. Esto último, que se puede obtener mediante la realización de ultrasonido intracoronario (IVUS) o en forma no invasiva con la realización de la tomografía coronaria multicorte, lleva a la imposibilidad de asegurar que el segmento de referencia realmente se encuentre sano. Si el segmento de referencia también estuviese enfermo, como se observa en pacientes que presentan enfermedad coronaria difusa, el grado de estenosis producido por la lesión se infraestima.

También se ha constatado la falta de precisión visual de la severidad de la estenosis respecto de las técnicas de cuantificación automática, donde se tiende a infraestimar lesiones inferiores al 40% y a sobreestimar aquellas mayores al 50%. La presencia de artefactos del contraste por turbulencia, acortamientos de algunos segmentos en diferentes proyecciones, calcificaciones, lesiones de localización ostial o bifurcaciones puede contribuir a la inexactitud en la evaluación de algunas AC. Para mejorar la exactitud diagnóstica de la AC se han diseñado distintos programas (*software*) que emplean densitometría, angiografía rotacional y reconstrucción tridimensional, que si bien mejora visualización de la topografía, puede no reflejar su impacto en la circulación coronaria.

Diversos autores sostienen que se plantean dudas diagnósticas hasta en un 30% de las lesiones en las cuales se realiza angioplastia coronaria (ACTP).

## PRINCIPIOS DE FISIOLÓGIA CORONARIA

De forma práctica podemos considerar que el flujo coronario se compone de dos compartimentos, uno de **conductancia**, constituido por los VCE y uno de **resistencia (R)**, que tiene dos componentes: por un lado, los pequeños vasos y las arteriolas, es decir, la microcirculación; y por otro, los capilares intramiocárdicos o sistema endotelial. A nivel de la microcirculación es donde

se produce la autorregulación (capacidad de modificar el aporte sanguíneo a través de vasodilatación), que mantiene el flujo sanguíneo constante a pesar de los cambios de presión aórtica o demandas de oxígeno. Este aumento desde el nivel basal o de reposo hasta el máximo flujo que se puede obtener es denominado **reserva de flujo coronario** o simplemente **reserva coronaria (RC)** y puede ser de por lo menos hasta tres veces mayor que el basal en adultos sanos.

La **perfusión coronaria** o **flujo coronario (Q)** se produce durante la diástole y depende fundamentalmente de dos factores:

1. De la diferencia de las presiones entre la aorta (**Pa**) y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo o presión venosa central (**Pv**) (gradiente de presión).
2. Del grado de **R** que opone el vaso epicárdico.

Es decir:

$$Q = \frac{Pa - Pv}{R}$$

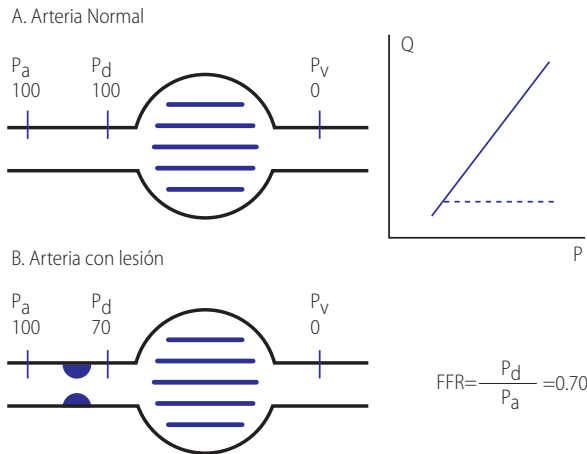
Normalmente, en ausencia de enfermedad coronaria, la Pa se transmite completamente sin pérdidas considerables, incluso hasta territorios muy distales. En presencia de compromiso del VCE, la estenosis genera R al flujo, por lo que el lecho vascular distal se dilata para mantener un flujo sanguíneo adecuado a las necesidades metabólicas (autorregulación). Si la estenosis es significativa o crítica, el gradiente translesional será mayor, agotará la reserva coronaria y la presión de perfusión disminuirá, con la consiguiente disminución del Q y la aparición de isquemia miocárdica.

Sin embargo, la relación entre presión de perfusión y flujo coronario **no es lineal**, dada la presencia de la autorregulación coronaria, y sólo durante un estado de hiperemia (estado de máxima vasodilatación de los lechos vasculares) inducido farmacológicamente se convierte en **lineal** dado que las resistencias microvasculares son mínimas y constantes (**Figura 1**).<sup>1-3</sup>

## Reserva de flujo fraccional

Debido a que la relación entre la presión y el flujo es lineal en condiciones de máxima hiperemia, Pijls et al.,<sup>4</sup> en 1993, propusieron un modelo experimental basado en el concepto de que la proporción entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los flujos coronarios correspondientes a dichas presiones. Así, los investigadores definieron la **reserva de flujo fraccional (FFR)** como el índice de flujo máximo durante hiperemia en una arteria estenótica y el flujo máximo que tendría dicha arteria si no existiese la estenosis:

$$FFR = \frac{Q1}{Q2}$$



**Figura 2.** A. Arteria normal, sin estenosis. B. Arteria con estenosis. Se observa la presencia de un gradiente translesional en condiciones de máxima hiperemia. La presión distal de 70 mm Hg / la presión aórtica de 100 mm Hg permiten obtener una FFR de 0,70. **Pa:** presión aórtica. **Pv:** presión venosa central. **Pd:** presión distal. **Q:** flujo coronario.

donde **Q1** es el **máximo flujo miocárdico distal** en el territorio de la arteria estenótica y **Q2** el **máximo flujo** en el mismo territorio **si no existiese la estenosis**.

Por otra parte,

$$Q1 = \frac{P_d - P_v}{R_e} \quad \text{y} \quad Q2 = \frac{P_a - P_v}{R_n}$$

donde **Pd** es la **presión distal a la estenosis**, **Re** es la **resistencia en el vaso estenótico** y **Rn** es la **resistencia en el vaso normal**.

Al realizar las sustituciones se obtiene

$$FFR = \frac{Q1}{Q2} = \frac{P_d - P_v}{R_e} / \frac{P_a - P_v}{R_n}$$

Bajo hiperemia, las resistencias son mínimas y constantes, por lo que se pueden simplificar:

$$FFR = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

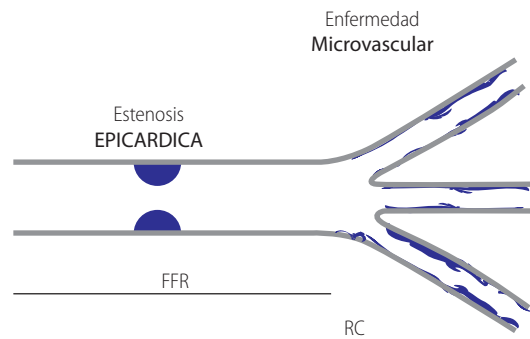
Como **Pv** es nula o de valor despreciable, se elimina y queda:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

**La FFR equivale, entonces, al cociente entre la presión distal a una estenosis y la presión proximal, que se corresponde con la presión aórtica.**

En términos prácticos, la presión distal se obtiene con un transductor que tiene la guía en su extremo distal, y la presión aórtica se obtiene directamente del catéter guía.

En arterias normales, sin estenosis y por ende sin descenso de presión, **FFR = 1**; no obstante, se toma un valor de corte de 0,75, denominado **umbral isquémico**, que se explicará más adelante (**Figura 2**).



**Figura 3.** La FFR es específica del vaso coronario epicárdico, mientras que la reserva coronaria involucra también la microcirculación y el endotelio. **FFR:** reserva de flujo fraccional. **RC:** reserva coronaria.

Podemos resumir diciendo que la FFR es la fracción del flujo coronario máximo que puede ser transportado por el vaso estenótico, y se expresa como un porcentaje del máximo flujo en el caso hipotético de que la arteria fuera completamente normal. Una FFR de 0,6 significa que el flujo máximo alcanzado por el vaso es el 60% del flujo que debería presentar en ausencia de estenosis.

Aunque la determinación de los gradientes de presión intracoronarios en las salas de cateterismo se realiza desde los comienzos de la práctica intervencionista, la información obtenida con este método se encontró muy cuestionada, en primer término porque el calibre de los catéteres utilizados producía algún grado de obstrucción al flujo, y, en segundo término, porque la medición no se realizaba bajo hiperemia, que es el estado bajo el cual la presión y el flujo presentan, como ya fue expuesto una relación lineal.

Existen dos modalidades alternativas a la FFR convencional. Una es la **reserva de flujo diastólico**, que utiliza el índice de presiones obtenidas sólo durante la diástole, lo cual, al evitar la interferencia de la sístole, le proporciona una alta sensibilidad en el diagnóstico de isquemia miocárdica (IM).<sup>5</sup> La otra es el análisis de la transmisión de los componentes de alta frecuencia a través de la estenosis, que se denomina **coeficiente de transmisión de pulso** y que no requiere de estado hiperémico para su cálculo. Ninguno de los *software* se encuentran actualmente disponibles.<sup>6</sup>

Otro parámetro que puede obtenerse para evaluación funcional invasiva es la **reserva coronaria (RC)**, que se calcula como el cociente entre la velocidad pico obtenida bajo máxima hiperemia y la velocidad basal. El cálculo de la velocidad se realiza con una guía que presenta un sensor en la punta y utiliza el principio *Doppler*:

$$RC = \frac{V1}{V2}$$

**TABLA 1.**

Variable	RC	RCr	FFR	IRE
Valor normal	3-5	1	1	0
Umbral isquémico	2	0,8	0,75	0,8
Específico de lesión epicárdica	No	Sí	Sí	Sí
Evaluación de función endotelial	Sí	Sí	No	Sí

RC: reserva coronaria. RCr: reserva coronaria relativa. FFR: reserva de flujo fraccional. IRE: índice de resistencia estenótica.

donde **V1** es la **velocidad pico obtenida bajo máxima hiperemia** y **V2** es la **velocidad basal**. El valor normal de la RC en ausencia de enfermedad coronaria es entre 2 y 5. La RC puede estar afectada aun en ausencia de enfermedad coronaria (por compromiso de la microcirculación o disfunción endotelial); es decir, un valor menor de 2 no permite discriminar cuál de los componentes de resistencia se encuentra afectado (si la patología radica en el VCE o a nivel capilar) y solamente es valorado cuando es mayor de 2, en cuyo caso permite descartar ambas patologías. La RC es un excelente método para evaluar la función microvascular en ausencia de enfermedad del VCE.<sup>7</sup>

La FFR tiene alta reproducibilidad y baja variabilidad individual. Su valor es independiente del género y de los factores de riesgo para enfermedad coronaria como hipertensión y diabetes; es, además, independiente de los cambios hemodinámicos. A diferencia de la RC, la FFR es específica del VCE (**Figura 3**).

Para aumentar aún más la sensibilidad en cuanto a la medición de severidad de una estenosis coronaria e intentar eliminar el componente microvascular, Gould et al. han propuesto el concepto de **RC relativa (RCr)**, que es el cociente entre la RC del vaso en estudio y la RC de un vaso de referencia supuestamente considerado como sano. El valor de la RCr es entre 0,8 y 1, aunque debido a la gran variabilidad de la RC y las limitaciones que impone la enfermedad de múltiples vasos, y el concepto de que el compromiso microvascular no siempre es homogéneo, no es muy utilizada en la práctica clínica.

Los avances recientes en los sensores de guías únicas permiten obtener una información más completa de la circulación coronaria. Existen en la actualidad dos métodos disponibles. Uno de ellos, combina simultáneamente la información del gradiente de presión con la *velocidad por Doppler mediante la incorporación de una guía con doble sensor (sensor dual)* y permite calcular el **índice de resistencia estenótica (IRE)**, que es el **gradiente de presión / velocidad**, ambos parámetros obtenidos bajo hiperemia máxima. Este índice proporciona una medida fisiológica más exacta del grado de obstrucción ocasionado por una estenosis. Al igual que la FFR, es independiente de las variaciones hemodinámicas, y también tiene alta reproducibilidad y baja variabilidad. Su valor de referencia es igual a 0. Un valor de > 0,8 mmHg/seg es el umbral para la detección de isquemia validada en prue-

bas funcionales. La IRE tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la FFR y la RC, especialmente cuando hay discrepancia entre ambas.<sup>8</sup>

Otro de los métodos utiliza sensores de presión que combinados con técnicas de termodilución permiten obtener la RC y el IRE.

La **Tabla 1** resume y compara los diferentes métodos de evaluación fisiológica coronaria invasiva.

### Protocolos para obtención de hiperemia coronaria<sup>9</sup>

- **Administración de adenosina por vía intracoronaria**

Es el método más práctico y más utilizado en la actualidad. Se administran entre 30 y 60  $\mu\text{g}$  en la arteria coronaria izquierda y de 20 a 30  $\mu\text{g}$  en la arteria coronaria derecha. Esta dosificación tiene su pico de acción entre los 5 y los 10 segundos, con una vida media de entre 30 y 60 segundos. No produce efectos adversos graves, a excepción de bloqueo AV transitorio luego de inyección en la coronaria derecha. Sin embargo, este estímulo puede ser submáximo en algunos pacientes que pueden requerir inyecciones repetidas y no estaría aconsejada en pacientes que presenten lesiones aortoostiales, dado que podría no ser segura su biodisponibilidad a nivel intracoronario. Por la misma razón, tampoco se recomienda el uso de catéteres guía con agujeros laterales.

- **Administración de adenosina sistémica (vía intravenosa, preferentemente central)**

La dosis utilizada es de 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . El pico de acción es de 1 a 2 minutos. Si bien es el mejor método para la obtención de hiperemia, la presencia de efectos adversos sistémicos (hipotensión, dolor precordial, mareos y broncoespasmo) limitan algunas veces su utilización clínica. Mientras se realiza la administración sistémica se deben evitar las maniobras de Valsalva porque pueden interferir con el retorno venoso y, por consiguiente, con la disponibilidad de la droga. Durante la infusión se produce un descenso de la tensión arterial de entre un 10-20%, y un aumento similar en la frecuencia cardíaca.

- **Administración de papaverina intracoronaria**

En dosis de 10 mg y 15 mg para la coronaria derecha e izquierda, respectivamente. El pico de acción es entre 30-60 segundos. La vida media es de 2 minutos. Si bien sería la mejor opción para la administración en bolo, no es de primera elección, dado su potencial arritmogénico al prolongar el intervalo QT.

- **Otras alternativas**

Son el **nitroprusiato de sodio intracoronario** en dosis de 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bolo, aunque no se dispone de mucha evidencia. También hay protocolos realizados con la administración de **ATP en bolo o infusión** en dosis similares a la adenosina. Se encuentran en investiga-

ción (Fase 3) nuevos agentes agonistas de los receptores A2A y son el *regadenoson*, *binodenoson* y *el apadenoson*. Es importante mencionar que la *dobutamina* no es utilizada como agente inductor de hiperemia en las salas de cateterismo.

### Descripción de la técnica

La guía de presión tiene 0,014 pulgadas, de aspecto y flexibilidad similares a las guías de ACTP, y también puede ser utilizada para tal fin una vez terminada la obtención de la presión. Lleva incorporado un transductor de presión a tres centímetros de la punta. Existen actualmente dos guías comercialmente disponibles: la *pressure wire* de *RADI Medical Systems* y la *prime wire* de *Volcano Therapeutics*. Esta última tiene también un modelo *Combo XT*, que permite realizar también análisis *Doppler*. La parte proximal de la guía se conecta a una consola para el análisis de la señal.

Los pasos de la técnica son los que siguen:<sup>2-3</sup>

- Se cateteriza la coronaria con catéter guía 6 Fr. Si bien se puede realizar a través de catéteres diagnósticos 5 Fr, esta práctica se desaconseja.
- Se anticoagula al paciente por vía endovenosa con heparina a razón (70 UI/kg) y suplemento de dosis para obtener el tiempo de coagulación activado (ACT) deseado.
- Se administra nitroglicerina intracoronaria en dosis de 200 µg para abolir el tono vasomotor y minimizar los cambios en el diámetro luminal resultantes de vasodilatación mediada por flujo.
- Se introduce la guía de presión. Cuando la guía se encuentra a la altura del ostium de la coronaria se deben tomar los ceros en el catéter guía y con la guía de presión (igualación de presiones).
- Se cruza la estenosis con la guía de presión y se mide el gradiente de presión basal.
- Se realiza el protocolo farmacológico para obtener hiperemia máxima (según fue comentado con anterioridad).
- Se registran simultáneamente la presión aórtica (a través de catéter guía) y la presión intracoronaria distal (a través del extremo distal de la guía de presión).
- La consola calcula automáticamente la FFR.

Para el cálculo de la FFR, se realiza el cociente entre la **presión media distal** obtenida con la guía de presión posicionada distal a la estenosis y la **presión media aórtica** obtenida a través del catéter guía en condiciones de máxima hiperemia.

### Seguridad del procedimiento

La instrumentación coronaria con guías de presión así como la administración de agentes hiperémicos son muy seguras. Pijls et al. informaron que en 600 casos observaron 2 complicaciones ocasionadas por la manipulación de la guía.<sup>12</sup>

### Validación y umbral de isquemia

La FFR es un índice específico que refleja el efecto de una estenosis coronaria sobre la perfusión miocárdica.

En un estudio de Pijls<sup>10</sup> no aleatorizado (NA) realizado en 45 pacientes con estenosis coronaria moderada y dolor torácico de origen desconocido, se les realizó una ergometría, un SPECT, un ecoestrés con dobutamina y una AC; luego se compararon los resultados con las mediciones de FFR. En los 21 pacientes con FFR < 0,75, la isquemia miocárdica pudo ser demostrada al menos en un estudio no invasivo. Luego de la revascularización por PCI o cirugía, las pruebas funcionales retornaron a la normalidad. Por otro lado, 21 de los 24 pacientes con FFR > 0,75 tuvieron pruebas funcionales no invasivas negativas. Estos datos les confirieron a la FFR una sensibilidad (S) del 88%, una especificidad (E) del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 88% y una exactitud predictiva del 93%.

Valores de FFR > 0,80 están asociados con pruebas isquémicas con resultados negativos con una exactitud predictiva de un 95%. Cuando la FFR está entre 0,75 y 0,80 debería ser considerado como una zona gris en donde el juicio clínico debe complementar la información aportada por el método.

Un metaanálisis de 31 estudios<sup>11</sup> compararon los resultados de la FFR con los AC y/o con pruebas funcionales no invasivos (SPECT o ecoestrés con dobutamina) y encontraron que la AC (1.522 lesiones) tenía baja concordancia con la FFR. Si se consideraba un valor de corte < 0,75, la S para la AC era de 78% y la E era del 51%; para un valor de corte de 0,80, los respectivos valores eran 76% y 54%. En el subgrupo con lesiones de entre 30 y 70% la concordancia con AC también era baja (61%), no así para el subgrupo de lesiones menores al 30% (concordancia 95%) ni el grupo con lesiones mayores al 70% (concordancia 67%).

La concordancia entre FFR y las pruebas funcionales no invasivas (1.249 lesiones) fue más elevada. Tuvieron S y E del 76%.

**La FFR < 0,75 se relaciona con la presencia de isquemia miocárdica y pruebas funcionales positivas. La FFR < 0,80 se relaciona con ausencia de isquemia miocárdica y pruebas funcionales negativas.**

### Limitaciones

Varias dificultades pueden complicar o producir resultados erróneos en las mediciones de presión intracoronarias.<sup>13</sup> Los tres problemas mayores son:

- Obstrucción al flujo ocasionada por el catéter guía, dado que puede limitar la hiperemia máxima.
- Calibración inadecuada.
- Dampeo de presiones. La preservación de la incisura dicrota es un parámetro a considerar para evitar este artefacto. Se sugiere purgar el catéter con solución salina y considerar eventualmente colocar un catéter guía de mayor luz interna.

Autor	Método	Población	Valor de corte	MACE
Bech y col.	FFR	150	0.75	8%
Hernandez y col.	FFR	43	0.75	12%
Chamuleu y col.	FFR	92	0.75	9%
Leesar y col.	FFR	34	0.75	8%

**FFR:** reserva de flujo fraccional. **MACE:** eventos cardiovasculares mayores.

	Vasos epicárdicos	TCI	PTCA*
FFR	< 0,75	< 0,75	> 0,9
IVUS	DLM < 2 mm	DLM < 2,8 mm	Expansión**
	ALM < 4 mm <sup>2</sup>	ALM < 6 mm <sup>2</sup>	Aposición**
	EL > 70%	EL > 50%	Simetría**

**DLM:** diámetro luminal mínimo. **ALM:** área luminal mínima. **EL:** estenosis luminal. **FFR:** reserva de flujo fraccional. **TCI:** tronco de coronaria izquierda. **PTCA:** angioplastia coronaria. \*Correcta implantación del stent. \*\*Criterios MUSIC (Jaeger, et al. Eur Heart J 1998;19:1214–1223.)

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LA FISIOLÓGIA CORONARIA

### Detección de isquemia miocárdica. Umbral isquémico

La detección de la isquemia miocárdica se realiza en diferentes situaciones anatómicas y clínicas:

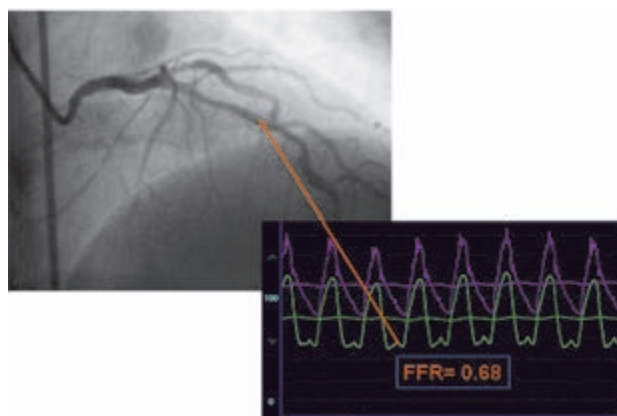
#### A. Lesiones intermedias

Cuando la FFR es < de 0,75, la estenosis es considerada significativa y se debería realizar una ACTP.

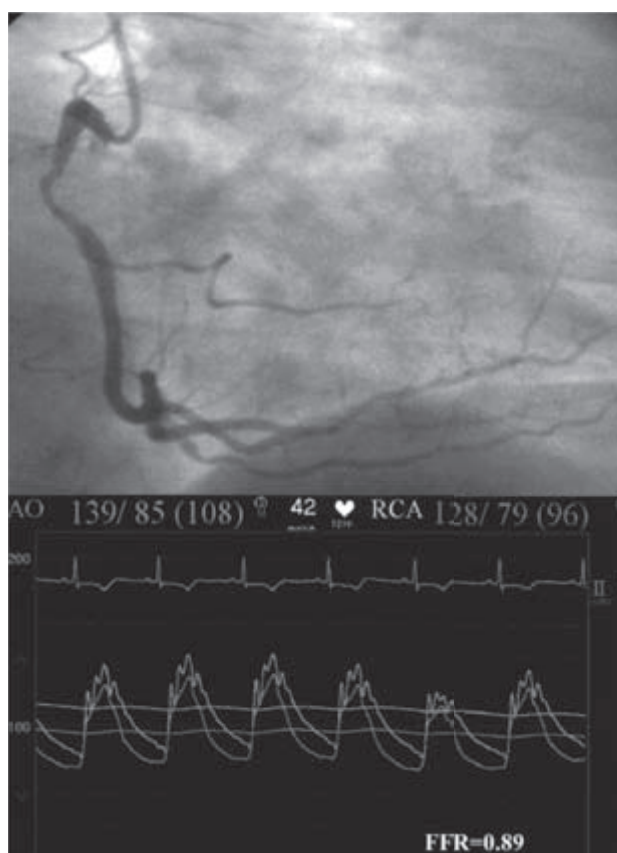
Si la FFR es > 0,80, el beneficio de la revascularización es cuestionado. El estudio *DEFER*<sup>14</sup> incluyó 325 pacientes a quienes se les planeó realizar ACTP coronaria sin isquemia documentada, y se les realizó a todos FFR. Aquellos que presentaron la FFR > 0,75 (n=181) fueron asignados aleatoriamente realizar ACTP (n=90) o a diferirla (n=91). Si la FFR era < 0,75 (n=144) se les realizó ACTP y conformaban el grupo control. Este estudio no encontró diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos ni en el porcentaje libre de angina a los 24 meses de seguimiento entre el grupo de ACTP y el grupo diferido (83% vs. 88%; p=NS).

En el seguimiento a 5 años<sup>15</sup> del mismo estudio, la supervivencia libre de eventos fue del 79% en el grupo diferido y del 73% en el grupo ACTP (p=NS). El pronóstico de las estenosis funcionalmente no significativas fue excelente; la tasa de eventos cardiovasculares mayores (MACE) fue menor del 1% por año y no disminuía con la realización de la ACTP. Este estudio concluyó en que es seguro diferir las lesiones intermedias que presentan FFR > 0,75.

Asimismo, en un registro prospectivo publicado por Legalery et al. (n=407) en pacientes referidos para ACTP, ésta fue diferida en 271 de acuerdo con el resultado de la FFR y en los restantes se realizó revascularización (n=136). Al año de seguimiento no existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos entre ambos grupos (94% vs. 93%; p=NS).<sup>16</sup>



**Figura 4.**



**Figura 5.**

Un estudio realizado por Briguori et al.<sup>17</sup> en lesiones intermedias combinando IVUS y FFR mostró que el **área de estenosis > 70%** tenía S del 100% y E del 68% para predecir la FFR < 0,75, mientras que el **diámetro luminal mínimo (DLM)** de 1,8 mm tenía S del 100% y E del 66%, y el **área luminal mínima (ALM)** de 4 mm<sup>2</sup>, S del 92% y E del 56%. La **Tabla 2** resume los resultados de angioplastias diferidas de varios grupos de trabajo según los valores de FFR.<sup>2</sup> La **Tabla 3** muestra la comparación de los criterios de severidad para FFR y IVUS para la evaluación de lesiones intermedias.<sup>18</sup>

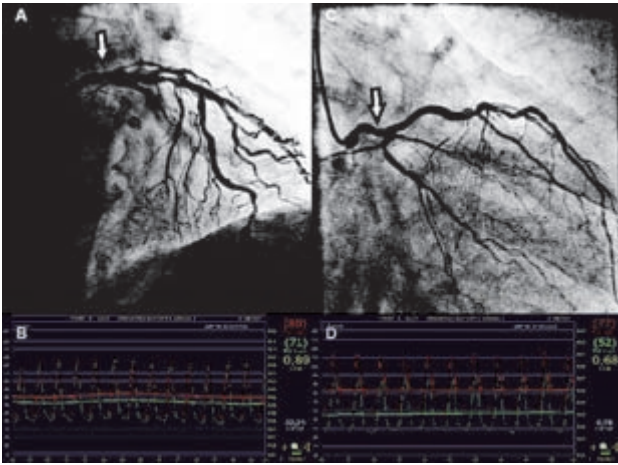


Figura 6.

En la evaluación de lesiones intermedias, la FFR > 0,75 permite diferir el procedimiento terapéutico con buen pronóstico alejado (Figuras 4 y 5).

### B. Enfermedad de múltiples vasos

La utilización de la FFR adquiere un importante valor terapéutico en la enfermedad de múltiples vasos (EMV). El SPECT miocárdico carece de la posibilidad de discriminar si en un mismo vaso coexisten múltiples lesiones y cuáles de ellas pueden ser clínicamente significativas. Asimismo, en pacientes con EMV, los defectos de perfusión pueden producirse en áreas de vasos coronarios contiguos que no permiten afirmar, en muchos casos, cuál es el vaso responsable. De la misma forma, estos resultados también puede verse alterados en presencia de isquemia balanceada.

Varios trabajos han estudiado la implementación de FFR en pacientes con EMV, revascularizando sólo aquellas lesiones que presenten un FFR > de 0,75 o >0,80.

En un reporte de Chamuleu et al. se difirió la ACTP en 107 pacientes con EMV de acuerdo con el resultado negativo para isquemia miocárdica (IM) del SPECT. A éstos se les realizó FFR, y quienes tenían un valor < 0,75 tuvieron MACE del 27% vs. el 8% de los que tenían FFR > 0,75. La FFR presentó un riesgo relativo de 3,1 para predecir eventos cardíacos.<sup>19</sup>

Un estudio NR de Botman et al. (n=150) comparó, en pacientes con EMV la revascularización completa con cirugía de bypass (n=87) vs la realización de ACTP (n=83) sólo a aquellas lesiones que presentaban FFR < 0,75. A los 2 años de seguimiento la sobrevida libre de eventos fue de 74% en el grupo de cirugía y de 72% en el grupo de ACTP, concluyendo que en P con EMV el tratamiento con ACTP de las lesiones significativas por FFR es una alternativa comparable a la revascularización completa por cirugía.<sup>20</sup>

El estudio FAME<sup>21</sup> publicado recientemente en 20 centros de Estados Unidos y Europa, asignó aleatoriamente 1005 pacientes con EMV a realizar ACTP con implantación de DES según el resultado de la AC (n=496) vs. ACTP de sólo aquellas lesiones que presentaran FFR < 0,80 (n=509). Al año de seguimiento la tasa de MACE

fue del 18,3% en el grupo guiado por AC y del 13% en grupo guiado por FFR (p=0,02), sin diferencias en la sobrevida libre de angina en el mismo período de seguimiento (78% vs. 81%; p=0,20). El estudio concluyó que la revascularización con ACTP y DES guiada con FFR con valor de corte <0,80 reduce la tasa de MACE durante el primer año de tratamiento.

En el seguimiento a 2 años de este estudio la tasa de MACE fue de 22,2% y del 17,7% para los grupo de AC y FFR, respectivamente (p = 0,07). La sobrevida libre de angina fue del 75% y 79%, respectivamente (p=NS). Sólo el 0,2% de las lesiones diferidas en el grupo que presentaron FFR > 0,80 presentaron IAM. Por otro lado, el 1,9% de las lesiones diferidas progresaron y necesitaron una nueva realización de ACTP.<sup>22</sup>

**En pacientes con EMV, las lesiones con FFR > 0,75 o 0,80 pueden recibir tratamiento médico y sólo ser tratadas con angioplastia aquellas con FFR < 0,75 o 0,80 (revascularización completa funcional).**

### C. Lesiones de tronco de coronaria izquierda

La AC presenta dificultad para la valoración de algunas lesiones localizadas en el tronco de coronaria izquierda (TCI). En el *EuroHeart Survey* las lesiones de tronco con estenosis mayores del 50% se comunican hasta en el 9% de las AC. El TCI es el segmento que mayor variabilidad interobservador.

La consideración técnica en el momento de realizar FFR en el TCI radica en la posición del catéter guía, dado que éste debe encontrarse fuera del *ostium* del tronco porque si el mismo es oclusivo puede producir resultados erróneos. Si la lesión se localiza en el TCI distal y la medición es dudosa, puede repetirse con la guía desde el otro vaso: por ejemplo, si la primera medición se realizó con la guía en la descendente anterior, puede repetirse con la guía en la circunfleja o viceversa.

En un trabajo de Bech et al. (n=54) se incluyó a pacientes con lesión de TCI, a quienes se les realizó FFR, diferenciándose la cirugía si la FFR era >0,75 (n=24). Luego de 3 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de eventos ni en la clase funcional entre ambos grupos.<sup>23</sup>

Un estudio de Lindstaedt et al. (n=51) incluyó pacientes con lesión de TCI de entre 40 y 80% de estenosis. Aquellos cuya FFR era menor de 0,80 fueron tratados con cirugía (n=27) y si la FFR era mayor de 0,80 fueron tratados médicamente (n=24). Luego de 4 años de seguimiento, la sobrevida fue de 81% para el grupo quirúrgico y del 100% para el grupo conservador guiado por FFR. La sobrevida libre de eventos fue del 66% y del 69% respectivamente, concluyendo que la FFR es un método útil para identificar a pacientes con lesiones intermedias de TCI en quienes el procedimiento de revascularización puede ser diferido.<sup>24</sup> Hamilos et al. (n=274) incluyeron pacientes con lesión de TCI con estenosis de entre 30% y 70%, a

quienes se les realizó FFR. Tomando como punto de corte 0,80, quienes tenían FFR <0,80 fueron a cirugía de revascularización (n=73), mientras que los que presentaron FFR >0,80 recibieron tratamiento médico. A los 5 años de seguimiento el grupo guiado por FFR (diferido) presentó una sobrevida del 89% y el grupo quirúrgico del 85% (p=NS). En un subgrupo que tenía lesión aislada de tronco, la sobrevida fue de 100% para el grupo con tratamiento médico *vs.* 75% para el grupo quirúrgico (p=NS). En este mismo trabajo se encontró que el diámetro de estenosis calculado por QCA mayor del 50% se correlacionaba significativamente con FFR <0,80 y se encontraron discordancias en 29% de los casos con FFR. El 23% presentó diámetros < del 50% con FFR < 0,80 y el 6% presentó estenosis > 50% con FFR > 0,80.<sup>25</sup>

Jasti et al. (n=55) combinaron IVUS y FFR como patrón oro y evidenciaron que el diámetro luminal mínimo de 2,8 mm y el área luminal mínima de 5,9 mm<sup>2</sup> tenían la mayor S (93%) y E (85%) para predecir FFR <0,75.<sup>26</sup>

La **Tabla 3** resume los criterios de severidad de FFR y IVUS para las lesiones de TCI.

**Los pacientes con lesiones de tronco limitrofes y que presentan una FFR >0,75-0,80 pueden ser tratados médicamente con buena sobrevida alejada (Figura 6).**

#### D. Lesiones «en tandem» (en serie) y enfermedad difusa

Cuando el vaso tiene 2 o más lesiones, tanto el flujo como la presión intracoronaria pueden verse atenuados por la presencia de la primera lesión o viceversa y así no permitir la discriminación fehaciente de cuál es el aporte real de cada una de las lesiones por separado.

La FFR es el único método que permite el estudio *por lesión*, es decir, del aporte individual de cada una lesiones por separado, a diferencia de las otras pruebas funcionales no invasivas que sólo aportan información *por paciente* (en caso de la ergometría) o *por vaso* en el caso del SPECT y/o ecoestrés. Las lesiones deben tener una separación (distancia) de al menos 6 veces el calibre del vaso de referencia para poder ser interrogadas en forma individual. La consideración técnica es realizar un *pullback* manual de la guía durante hiperemia máxima e ir obteniendo diferentes valores en cada una de las lesiones que se deseen explorar y tomando como *Pa* la *Pd* de la lesión proximal. La enfermedad difusa con leve compromiso luminal es la forma de presentación más frecuente de la aterosclerosis. Se observó que aunque no existan compromisos focales, las resistencias se hallan aumentadas y existe disminución progresiva de la presión y por consiguiente del flujo coronario. Esto último puede ser consecuencia de la IM y no puede ser objetivado con la AC.

Con la FFR se utiliza de forma similar como en el caso de lesiones en serie. Se intenta obtener, con la maniobra de retirada manual de la guía, el comportamiento en la presión. En algunos casos se puede encontrar un patrón de resalto o caída brusca de presión que eventualmente po-

dría ser consecuencia de un compromiso más focal del vaso y ser tratado con ACTP o un patrón de descenso gradual a largo de todo el vaso que abogaría más a favor de una revascularización quirúrgica o tratamiento médico.

#### E. Lesiones en bifurcación

La superposición de los vasos sumada a la presencia de otros artefactos hacen que muchas veces sea dificultosa la evaluación de las lesiones de bifurcación, particularmente el caso de un vaso colateral que quedó encarcelado por la colocación de un *stent* en el vaso principal.

Koo et al. analizaron 97 lesiones encarceladas por un *stent* a las cuales se les realizó FFR. Ninguna de las lesiones con estenosis inferior a 75% tuvo FFR < 0,75. Entre las lesiones con porcentaje de estenosis superior a 75%, sólo el 27% tuvo FFR < 0,75.<sup>27</sup>

En otro informe de Koo et al. (n= 91) se evidenció que cuando la FFR en el vaso colateral era < 0,75 y se realiza técnica de *kissing ballon* con nueva FFR > 0,75, la tasa de reestenosis era del 8%.<sup>28</sup>

#### F. Permeabilidad en puentes coronarios

Aunque las recomendaciones quirúrgicas en pacientes con EMV es realizar *bypass* coronario a todas las lesiones que tienen una estenosis superior al 50%, se ha sugerido que el *bypass* de las lesiones no significativas funcionalmente podría cumplir algún rol en la oclusión precoz de los puentes venosos.

Botman et al. (n=164) realizaron FFR en lesiones intermedias en pacientes a quienes se les iba a realizar un *bypass* coronario. A éstos se les realizó un control angiográfico al año y se observó que el 8,9% de los puentes con FFR <0,75, comparado con el 21% de los puentes con FFR >0,75, se encontraban ocluidos, y que esta diferencia era significativa tanto para puentes venosos como para puentes arteriales (p<0,001).<sup>29</sup>

El mecanismo exacto por el que la estenosis funcionalmente no significativa lleva a la oclusión precoz del puente se desconoce, pero se postula que podría ser el bajo flujo a través del puente por competencia a través de un vaso nativo que no tiene resistencia elevada.

#### G. Síndromes coronarios agudos

La FFR tiene un uso limitado en el infarto agudo de miocardio (IAM) una vez que se ha establecido la terapia de reperfusión. Esto se debe a la presencia de varios factores; entre ellos la presencia de embolización distal, vasoconstricción, atontamiento miocárdico y disfunción microvascular aguda, es decir, todas causas que puedan alterar la vasodilatación de la MC y por consiguiente de la resistencia.

Después del sexto día de evolución post- IAM, Bruyne et al. observaron (n=57) que una FFR >0,75 realizada en el vaso culpable tenía S de 82% y E de 87% para predecir SPECT normales, con una concordancia entre ambos métodos del 85%.<sup>30</sup>



En síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, Leesar et al. realizaron un estudio en 70 pacientes y los aleatorizaron a una estrategia precoz guiada por FFR (n=35) o a realización de SPECT (n=35). La decisión de revascularizar o no se tomó considerando los resultados anormales en estas pruebas. No se encontraron diferencias en MACE entre ambos grupos al año de seguimiento, pero el grupo guiado por FFR presentaba una reducción significativa en el tiempo de internación sin mostrar diferencias en el tiempo de procedimiento, exposición a radiación y cantidad de contraste utilizado.<sup>31</sup>

### Valoración pronóstica luego de una intervención percutánea

En cuanto al uso de *stents*, si bien la FFR, a diferencia del IVUS, no aporta datos específicos sobre la correcta implantación como son los criterios de adecuada aposición, correcta expansión y simetría, ni tiene en cuenta la longitud de las lesiones, brinda información pronóstica a largo plazo. Pijls et al. (n=750) examinaron el valor de FFR luego de la colocación de un *stent* y evidenciaron que aquellos con FFR >0,95 tenían una tasa de eventos del 5%. Si la FFR se encontraba entre 0,90 y 0,95, era del 6%, y si era < 0,90 la tasa de MACE era del 20%. Es decir, cuanto más alta es la FFR luego de la implantación del *stent*, mejor es el pronóstico.<sup>32</sup>

**Luego de la colocación de un *stent* coronario una FFR >0,90 predice buen pronóstico a largo plazo.**

### Evaluación de la circulación colateral

La *Pd* medida con la guía de presión es la resultante no sólo del flujo anterógrado, sino también del flujo que se recibe por circulación colateral (CC) en los casos en que ésta existe. Es decir, que el cálculo de FFR tiene en cuenta la presencia de CC. Si se desea valorar sólo el aporte de CC hay que calcular la *Pw* (o presión en cuña) que se obtiene ocluyendo la arteria con un balón y midiendo la presión media *más allá* de la estenosis. La diferencia entre *Pd* y *Pw* es un parámetro del flujo aportado por la CC. También puede estudiarse de modo similar el aporte de circulación colateral en los vasos dadores. Estos estudios se encuentran en un plano experimental y no tienen utilidad en la práctica diaria actual.

### Otras aplicaciones

Se ha comunicado la utilización de la guía de presión para medición del **gradiente transvalvular aórtico**. Entre las ventajas que posee este método está la de permitir la obtención del gradiente simultáneo con una sola punción, y que el gradiente no se ve afectado por la presencia de un catéter colocado a través de la válvula.<sup>33</sup> Hay un informe que avala la utilización de FFR en la evaluación de **lesiones intermedias en las arterias re-**

**nales**. En estos casos el valor de corte es de 0,90; debajo de este valor es probable que el riñón presente una retroalimentación positiva con la secreción de renina y la consecuente hipertensión renovascular.<sup>34</sup>

### TOMA DE DECISIONES Y ANÁLISIS DE COSTOS

Un estudio publicado por Sant Anna et al. (n=284) analizó el cambio de decisión que producía una estrategia guiada por FFR en comparación con una estrategia guiada por AC y encontró discordancias en un 32% de lesiones. Estos cambios radicaban en diferir la ACTP en el 22% y realizar una ACTP no planeada en otro 10%.<sup>37</sup>

La utilización de FFR tiene un impacto económico favorable en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Fearon et al. realizaron un análisis de costos y encontraron que la estrategia de realizar FFR a los pacientes con lesiones intermedias y guiando el tratamiento de acuerdo con su resultado era más económico (se ahorran 1.795 dólares por paciente) cuando se comparaba con una estrategia diferida inicialmente y luego guiada de acuerdo con el resultado del estudio de perfusión, y más económica aun (con ahorro de 3.830 dólares por paciente) cuando todas las lesiones eran tratadas con *stents*, sin tener en cuenta que cantidad de ellas realmente era significativa.<sup>38</sup>

Asimismo, Leesar et al. evidenciaron que en la angina inestable la estrategia precoz guiada con FFR *vs.* la realización previa de SPECT disminuía el costo de 2.113 a 1.329 dólares.<sup>31</sup>

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA EN FISIOLÓGIA CORONARIA INVASIVA

La Asociación Americana del Corazón (AHA), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardíacas (SCAI) en la guías de práctica clínica, otorgan a la FFR los siguientes grados de recomendación y niveles de evidencia.<sup>35-36</sup>

1. Evaluación de los efectos de lesiones coronarias intermedias (entre 30 y 70%) en pacientes con síntomas anginosos. La FFR puede ser una alternativa útil a la realización de pruebas funcionales no invasivas para determinar si un procedimiento terapéutico debe ser llevado a cabo (**Clase IIa, nivel de evidencia A**).
2. Evaluación del éxito de una angioplastia para reestablecer el flujo coronario y predecir el riesgo de reestenosis (**Clase IIb, nivel de evidencia C**).
3. Evaluación de pacientes con síntomas anginosos y sin una lesión claramente responsable en la angiografía coronaria (**Clase IIb, nivel de evidencia C**).

4. La evaluación rutinaria de lesiones coronaria severas que ya tienen un test funcional no invasivo positivo (**Clase III, nivel de evidencia C**).

## CONCLUSIONES

La evaluación coronaria invasiva es una técnica sencilla que puede ser aplicada durante el cateterismo diagnóstico y/o terapéutico, y que determina con alto grado de especificidad la severidad funcional o no de una estenosis coronaria; por lo tanto, constituye una alternativa *ad hoc* a los procedimientos no invasivos.

Los valores inferiores a 0,75 (valor de corte) permiten la detección de isquemia miocárdica; y en los pacientes con FFR >0,75 o 0,80 es posible diferir la revascularización.

Su alta reproducibilidad, baja variabilidad individual, independencia de factores de riesgo y cambios hemodinámicos, junto con su especificidad por el vaso epicárdico, la convierten en el patrón oro para la evaluación fisiológica. Es un método útil para la evaluación de isquemia miocárdica fundamentalmente de lesiones intermedias y de lesiones de tronco de coronaria izquierda, y permite guiar la estrategia en pacientes con EMV para obtener una revascularización funcional.

La FFR puede, además, ser una guía para la evaluación pronóstica luego de la colocación de un *stent* coronario.

## RESUMEN CONCEPTUAL

- En condiciones de máxima hiperemia, la presión y el flujo coronario presentan una relación lineal.
- El agente inductor de hiperemia más utilizado es la adenosina por vía sistémica o intracoronaria.
- La FFR es el cociente entre la presión distal a una estenosis y la presión proximal, que se corresponde con la presión aórtica. - En términos prácticos, la presión media distal se obtiene con un transductor que tiene la guía en su extremo distal y la presión media aórtica se obtiene directamente del catéter guía.
- La FFR es un índice específico que refleja el efecto de una estenosis coronaria sobre la perfusión miocárdica. El valor normal de FFR = 1.
- Una FFR <0,75 se relaciona con la presencia de isquemia miocárdica y pruebas funcionales positivas, mientras que una FFR <0,80 se relaciona con ausencia de isquemia y pruebas funcionales negativas.
- En la evaluación de lesiones intermedias, una FFR >0,75 permite diferir el procedimiento terapéutico con buen pronóstico alejado.
- Los pacientes con lesiones de tronco limítrofes y que presenten una FFR > 0,75-0,80 pueden ser tratados médicamente con buena sobrevida a largo plazo.
- En pacientes con EMV, las lesiones con FFR >0,75 o 0,80 pueden ser tratadas médicamente y sólo realizar-

se una angioplastia a aquellas con FFR < 0,75 o 0,80 (revascularización completa funcional).

- Luego de la colocación de un *stent* coronario, una FFR >0,90 predice buen pronóstico a largo plazo.

**Conflicto de intereses.** Los autores no poseen conflictos de interés que declarar.

## ABSTRACT

### Functional invasive assessment of coronary disease

This review addressed the concepts of coronary physiology and fractional flow reserve: the utility of FFR in different anatomical and clinical setting, like intermediate lesions, left main and multiple vessels disease. Some technique considerations, pitfalls and issues regarding the pharmacological options for inducing maxima hyperaemia were also revisited

**Key words:** *fractional flow reserve, coronary flow reserve, intermediate lesions, left main disease, multiple vessels disease.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kern M, Lerman A, Bech J, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon W, Hogano S, Lim M, Meuwissen M, Piek J, Pijls N, Siebes M, Spaan J. Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1321-41.
2. Kern M, Samady H. Current Concepts of Integrated Coronary Physiology in the Catheterization Laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:173-185
3. De Bruyne B, Sraam J. Fractional Flow reserve: a review. *Heart* 2008; 94:949-959
4. Pijls N, Van Son J, Kirkeeide R, De Bruyne B, Gould K. 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; 97:1354-1367
5. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba H. Diastolic Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Moderate Coronary Stenosis: Comparisons with Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Velocity Reserve. *Circulation* 2000; 102:2365-7
6. Brosh D, Higano S, Slepian M, Miller H, Kern M, Lennon R, Holmes D. Pulse Transmission Coefficient: A Novel Nonhyperemic Parameter for Assessing the Physiological Significance of Coronary Artery Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 30:1012-9
7. Spaan J, Piek J, Hoffman J, Siebes M. Physiological Basis of Clinically Used Coronary Hemodynamic Indices. *Circulation* 2006; 113:446-55
8. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau S, Eck-Smit B, Koch K, Winter R, Tijssen J, Spaan J, Piek J. Hyperemic Stenosis Index for Evaluation of Functional Coronary Lesion Severity. *Circulation* 2002; 106:441-6
9. Geoch R, Oldroyd K. Pharmacological Options for Inducing Maximal Hyperemia During Studies for Coronary Physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71:198-204
10. Pijls N, De Bruyne B, Peels K, van der Voort P, Bonnier H, Bartunel J, Koolen J. Measurements of fractional Flow Reserve to assess the Functional Severity of Coronary Artery Stenosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-8
11. Chrisou M, Siontis G, Katritsis D, Ioannidis J. Meta-Analysis of Fractional flow Reserve Versus Quantitative Coronary Angiography and Noninvasive Imaging for Evaluation of Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 2007; 99:450-6
12. Pijls N, De Bruyne B. Coronary Pressure. Eds Kwulver Publishers. Dordrecht 1997:60-8

13. Pijls N, Kern M, Yock P, De Bruyne B. Practice and Potential Pitfalls of Coronary Pressure Measurement. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000; 49:1-16
14. Bech G, De Bruyne B, Pijls N, Muinck E, Hoortje J, Escaned J, Stella P, Boersma E, Bartunek J, Koolen J, Wijns W. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. *Circulation* 2001; 103:2928-34
15. Pijls N, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J, van 't Veer M, Barr F, Hoortje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous Coronary Interventions of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5 year Follow Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2105-11
16. Legale P, Schiele F, Seronde M, Meneveau N, Wei H, Didier K, Blonde M, Caulfield F, Bassand J. One year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J* 2005; 26:2623-9.
17. Briguori C, Anzuini A, Airoldi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A. Intravascular Ultrasound for the Assessment of the Functional Significance of Intermediate Coronary Artery Stenosis and Comparison With Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87:136-41
18. Botas J. Assessment and Therapeutic Guideline of Intermediate Coronary lesions on the Catheterization Laboratory. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:1218-30
19. Chamuleu S, Meuwissen M, Van Eck-Smit B, Koch K, Tio R, Tijssen J, Piek J. Usefulness of Fractional Flow Reserve for Risk Stratification of patients with Multivessel Coronary Disease and an Intermediate Stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89:377-380
20. Botman K, Pijls N, Bech J, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels H, Bonnier H, Koolen J. Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Multivessel Disease?. A tailored Approach Based on Coronary Pressure Measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:184-191
21. Torino P, De Bruyne B, Pijls N, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, Klauss V, Manlharan G, Enstrom T, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-24
22. Torino P, De Bruyne B, Pijls N, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, Klauss V, Manlharan G, Enstrom T, Oldroyd K, Ver Lee P, Mac Carthy P, Fearon W. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. 2 year Follow Up. Presented at TCT 2009.
23. Bech G, Droste H, Pijls N, De Bruyne B, Bonnier H, Michels H, Peels K, Koolen J. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86:547-552.
24. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A, Fritz M, Holland Letz T, Mugge A, Bojara W. Clinical outcome in patient with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2006; 156:1-9
25. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx G, Wijns W, De Bruyne B. Long Term Clinical Outcome After Fractional Flow Reserve Guided Treatment in patient With Angiographically Equivocal Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circulation* 2009; 120:1505-12.
26. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar A. Correlations Between Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound in Patients With an Ambiguous Left main Coronary Artery Stenosis. *Circulation* 2004; 110:2831-2836
27. Koo B, Kang H, Youn T, Chae I, Choi D, Kim H, Sohn D, Hee B, Lee M, Park Y, Choi Y, Tahk S. Physiologic Assessment of Jailed Side Branch Lesions Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:633-7
28. Koo B, Park K, Kang H. Physiological Evaluation of the Provisional Side Branch Intervention Strategy for Bifurcation Lesion Using Fractional Flow Reserve. *Eur Heart J* 2008; 29:726-32
29. Botman C, Schomberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, Eeckhout E, Pijls N. Does Stenosis Severity of Native Vessels Influence Bypass Graft Patency?. A Prospective Fractional Flow reserve Guided Study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2093-7
30. De Bruyne B, Pijls N, Bartunek J, Kulecki K, Bech J, Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx G, Wijns W. Fractional Flow Reserve in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Circulation* 2001; 104:157-162
31. Leesar M, Baki T, Akkus N, Sharma A, Kannan T, Bolli 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.
32. Pijls N, Klaus V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon W, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B. Fractional Flow Reserve (FFR) Post Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurements after stenting predicts adverse outcome at follow up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105:2950-2954.
33. Fussman B, Faxon D, Feldman T. Hemodynamic Round: Transvalvular Pressure Gradient Measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53:553-61
34. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls N, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx G. Assessment of Renal Artery Stenosis Severity by Pressure Gradient Measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1851-5
35. ACC/AHA/SCAI 2005. Guidelines Update for Percutaneous Coronary Interventions. A report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1-121
36. ACC/AHA/SCAI 2009 focused Updates: STEMI and PCI Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-41.
37. San Anna F, Silva E, Batista L, Ventura F, Barrozo C, Pijls N. Influence of Routine Assessment of Fractional Flow Reserve on Decision Making During Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 2007; 99:504-8
38. Fearson W, Yeung A, Lee D, Yock P, Heidenreich P. Cost effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary Interventions. *Am Heart J* 2003; 145-882-887