

# Consenso CACI: Medición de la fracción de reserva de flujo coronario

Consensus from the Argentine Society for Cardiac Interventions (CACI): coronary fraction flow reserve

José Álvarez, Alejandro Cherro, Alejandro Diego Fernández, Leandro Lasave, Alejandro Palacios y Ernesto Torresani.

**Palabras clave:** fracción de reserva de flujo coronario, lesiones coronarias, angioplastia coronaria.

**Key words:** FFR, coronary lesions, coronary angioplasty.

*Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2016;7(2):078-082*

## INTRODUCCIÓN

La angiografía coronaria permite visualizar la luz arterial e inferir la presencia de lesiones obstructivas a través de la disminución localizada o difusa de la luz.

Sin embargo, especialmente en obstrucciones intermedias, el significado funcional de una estenosis está relacionado no solo al grado de estrechamiento de la luz sino a la longitud de ese estrechamiento, a la cantidad de miocardio dependiente del vaso comprometido y a la circulación colateral, en caso de que estuviera presente<sup>1,2</sup>.

Lo expuesto precedentemente más la gran variabilidad interobservador y el hecho de que los sistemas computarizados de angiografía cuantitativa solo tienen valor marginal para definir el grado de significancia de una lesión hacen de la coronariografía un método impreciso para identificar qué lesiones producen isquemia miocárdica cuando el compromiso de la luz es intermedio (40 a 70% del diámetro).

Las pruebas funcionales tienen una especificidad limitada y no permiten identificar lesión responsable cuando más de una placa obstruye la luz en grado intermedio en el mismo territorio.

En este contexto y considerando la elevada prevalencia de ateromatosis coronaria, especialmente de lesiones

intermedias, la falta de un diagnóstico funcional más preciso puede derivar en una cantidad de revascularizaciones innecesarias.

La medición de la Fracción de Reserva de Flujo Coronario, conocida como FFR por su acrónimo en inglés, permite determinar el grado de significación funcional de las lesiones obstructivas coronarias y definir con mayor precisión la necesidad de tratamiento de las mismas.

## FRACCIÓN DE RESERVA DE FLUJO CORONARIO (FFR):

En condiciones normales los vasos coronarios de diámetro superior a las 400  $\mu\text{m}$  no ofrecen resistencia al paso de sangre, son los denominados vasos de conductancia. La regulación del flujo de sangre al miocardio tiene lugar en los vasos de menor diámetro llamados vasos de resistencia, especialmente a nivel arteriolar y en mínima proporción en el lecho capilar.

En situaciones de alto consumo en que el flujo coronario puede aumentar hasta 4 o 5 veces el basal no existe gradiente de presiones entre la aorta y los vasos coronarios superiores a los 400  $\mu\text{m}$ . En estas condiciones la presencia de una estenosis localizada inducirá un gradiente que será proporcional al grado de obstrucción y limitación para incrementar el flujo distal<sup>3</sup>.

**Se denomina Reserva de Flujo a la capacidad del lecho** coronario de mantener una adecuada irrigación miocárdica a través del aumento del flujo sanguíneo por vasodilatación de arteriolas y capilares en situaciones de alta demanda o de menor perfusión.

**La Fracción de Reserva de Flujo Coronario (FFR)**

Comité Revisor: Miguel Ballarino, Claudio Cigalini, Aníbal Damonte, Arturo Fernández Murga y Jorge Leguizamón.

✉ Correspondencia: Dr. José Álvarez | [jagalvarez@gmail.com](mailto:jagalvarez@gmail.com)

Recibido: 13/05/2016 | Aceptado: 16/05/2016

es definida como el cociente entre el máximo flujo posible antes y después de una estenosis coronaria y se mide como gradiente de presión media entre la aorta y el lecho distal a la lesión en condiciones de máxima hiperemia. El valor normal es de 1 y se considera que una estenosis no es significativa cuando esta relación es mayor o igual a 0,80.

Una FFR de 0.70 significa que el flujo sanguíneo máximo que puede entregarse a la porción de músculo cardíaco irrigado por la arteria distal a la estenosis examinada es de solo el 70% de lo que podría aumentar si no existiera esa estenosis.

El valor de FFR es poco dependiente de cambios hemodinámicos y no presenta variabilidad interobservador, aunque sí puede modificarse por una mala técnica en su realización.

## TÉCNICA

Para la medición de la FFR se registra el gradiente de presiones en la aorta, a través del catéter guía, y la arteria distal a la estenosis a través de una guía con un microtransductor cercano a su extremo distal en condiciones de máxima hiperemia.

Para lograr la máxima hiperemia se utilizan diferentes agentes y regímenes de administración.

- **Adenosina intravenosa**

La adenosina es un nucleótido endógeno formado por la unión de la adenina y una pentosa que actúa sobre la adenil-ciclasa a distintos niveles del organismo; en las arterias coronarias su acción vasodilatadora se debe a su acción sobre los receptores A<sub>2A</sub>. Su efecto es de corta duración porque es metabolizada en la sangre. La dosis utilizada es de 140 µg/kg/min y puede ser administrada por una vena central o periférica, aunque en este último caso se tarda un poco más en alcanzar la hiperemia<sup>4-6</sup>. El pico de acción es de 1 a 2 minutos. La presencia de efectos adversos sistémicos (hipotensión, dolor precordial, mareos y broncoespasmo) limitan algunas veces su utilización. 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. El incremento de la dosis más allá de la mencionada no parece modificar los resultados<sup>7</sup>.

- **Adenosina intracoronaria**

Se administran en forma progresiva entre 30 y 60 µg en la arteria coronaria izquierda y de 20 a 30 µg 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 sub-máximo en algunos pacientes que pueden requerir inyecciones repetidas y no estaría aconsejada en pacientes que presenten lesiones aorto-ostiales, 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. Existe evidencia de que aumentando la dosis hasta los 720 mcg se aumenta la sensibilidad de la FFR que en estos valores podría ser igual o superior a la administración intravenosa<sup>8,9</sup>.

- **Reganedoson**

Es un agonista selectivo de los receptores A<sub>2A</sub>, responsable del efecto vasodilatador de la adenosina pero con menos efectos adversos. Se administra por vía EV y la dosis validada como equivalente es de 400 mcg en bolo, con lo que se consigue una hiperemia entre los 19 y 58 segundos de la administración<sup>10</sup>.

- **Otros fármacos**

El nitroprusiato de sodio y la dobutamina han sido utilizados por vía intracoronaria pero no hay demasiada evidencia de equivalencia al respecto.

## ESTUDIOS DE VALIDACIÓN

Tres estudios prospectivos randomizados han demostrado la utilidad clínica de la medición de la reserva de flujo coronario (FFR).

El ensayo DEFER randomizó a 181 pacientes con enfermedad coronaria estable y lesiones intermedias con FFR igual o mayor a 0,75 a intervención percutánea o tratamiento médico. En el seguimiento a 5 años la tasa de infarto de miocardio fue significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento conservador sin diferencias en mortalidad, por lo que se consideró seguro diferir el tratamiento de lesiones intermedias con FFR > 0,75. Los resultados de seguimiento a 15 años muestran similar resultado<sup>11,12</sup>.

En el estudio FAME se compararon en forma aleatorizada 1005 pacientes con angina estable, angina inestable o infarto sin elevación ST a una estrategia de angioplastia guiada por angiografía vs FFR. A dos años de seguimiento el evento combinado de muerte e infarto fue menor en el grupo que guió la intervención por la medición de la reserva de flujo<sup>13,14</sup>.

En el estudio FAME 2 se estudió la evolución de 888 pacientes con enfermedad coronaria estable randomizados a ICP guiada por FFR más tratamiento médico óptimo vs una estrategia conservadora de solo tratamiento médico óptimo. El ensayo fue detenido prematuramente por una significativa diferencia en el punto final primario; el beneficio se produjo por una disminución en la necesidad de revascularización urgente sin diferencias en mortalidad o infarto de miocardio<sup>15</sup>. En un metanálisis de cuatro estudios prospectivos y

tres retrospectivos que involucran un total de 49.517 pacientes y en comparación con la angioplastia guiada por FFR, la intervención guiada solo por angiografía tuvo mayor incidencia de Eventos Cardiovasculares Mayores (MACE) ((OR 1.71, 95% CI 1.31 a 2.23), de mortalidad (OR 1.64, 95% CI 1.37 a 1.42), de infarto de miocardio (OR 2.05 95% CI 1.61 a 2.60), y de nueva revascularización (OR 1.25, 95% CI 1.09 a 1.44)<sup>16</sup>. Finalmente, un análisis económico del estudio FAME 2 con un año de seguimiento muestra que, debido a la menor cantidad de stents farmacoactivos utilizados, la revascularización guiada por reserva de flujo resultó costo-efectiva a pesar del costo de la guía de presiones y la adenosina<sup>17</sup>.

**En pacientes con enfermedad coronaria estable la FFR es útil para evaluar y decidir la revascularización de lesiones intermedias (50 a 70%) o más severas (menores a 90%) en las siguientes situaciones:**

- **Cuando las pruebas de esfuerzo están contraindicadas, no están disponibles o no son concluyentes (Clase I nivel de evidencia A).**
- **En pacientes con enfermedad de múltiples vasos que serán sometidos a un procedimiento de angioplastia múltiple (Clase IIa nivel de evidencia B).**

## ESCENARIOS ESPECIALES

### Lesión del tronco de la coronaria izquierda

La lesión del Tronco de la Coronaria Izquierda está presente en el 4 a 9% de las coronariografías diagnósticas y puede estar localizada en el ostium, en el cuerpo o comprometer la bifurcación. Su interpretación es en ocasiones difícil, especialmente para las lesiones ostiales y difusas, y se ha descrito una gran variabilidad inter-observador. La revascularización de las lesiones no significativas se asocia a una elevada tasa de oclusión de los injertos.

La medición de FFR ha demostrado ser útil en la evaluación de lesiones intermedias del TCI y un valor mayor a 0.80 se asocia a buena evolución alejada bajo tratamiento médico<sup>18,19</sup>.

Con respecto a la técnica se debe tener en consideración:

- En las lesiones de ostium o proximales del cuerpo el catéter guía debe estar coaxial a la lesión, se debe evitar la “amortiguación” de la presión aórtica, se deben equalizar las presiones aórtica y de la guía sin cateterizar el tronco en forma selectiva y la hipermia debe realizarse con la administración de drogas por vía endovenosa.
- En las lesiones que comprometen la bifurcación se deben interrogar ambas ramas y la lesión se considera significativa si se obtiene FFR <0,80 en alguna de ellas.
- En presencia de lesiones distales es aún posible exa-

minar la lesión del tronco si se coloca la guía de presiones en un vaso coronario mayor sin lesiones significativas, pero deben considerarse dos situaciones, por un lado existe alguna evidencia que sugiere que la presencia de lesiones severas en la arteria Descendente Anterior puede tener como consecuencia una subestimación de la lesión intermedia del TCI, por otro la presencia de lesiones significativas distales lleva a una sobreestimación de la FFR por lo que un valor <0.75 indica una lesión significativa.

### Lesiones en serie

En presencia de dos lesiones en serie en el mismo vaso, el flujo hiperémico y el gradiente de presiones a través de la lesión más proximal será atenuado por la presencia de la lesión distal y viceversa. Esta interacción entre ambas lesiones dependerá esencialmente del grado de severidad de las mismas, aunque también de la distancia entre ambas y del flujo sobre ese vaso.

Se define como FFR aparente a la relación de presiones a ambos lados de una lesión secundaria, y como FFR real a la relación de presiones a ambos lados de esta lesión secundaria luego de haber tratado la lesión principal.

Si bien es posible calcular la FFR real de cada una de una serie de lesiones sobre la misma arteria esto exige la medición de la presión de enclavamiento. En la práctica el método más utilizado, cuando luego de una serie de lesiones la FFR es menor a 0,80, consiste en realizar un *pull-back* de presiones bajo condiciones de máxima hipermia con adenosina endovenosa, tratar la lesión en donde se observa la máxima caída de presión y repetir la evaluación y el procedimiento en el caso de existir más de dos lesiones en serie<sup>20</sup>.

### Lesiones de Bifurcación

La evaluación de la severidad de estenosis en el vaso lateral de una lesión de bifurcación es en muchas ocasiones difícil, con ciertas particularidades a tener en cuenta:

- La cantidad de miocardio irrigado por el vaso lateral puede ser muy variable,
- El ostium de ese vaso lateral tiene un remodelamiento negativo y la placa es habitualmente excéntrica, con menor compromiso de la carina
- El mecanismo por el cual se compromete la luz del vaso lateral luego de la angioplastia del vaso principal obedece a diversos factores como presencia de placa nativa, corrimiento de placa del vaso principal, desplazamiento de la carina, trombosis, presencia de un “strut” del stent, espasmo o disección.

La medición de FFR en el vaso lateral de una lesión de bifurcación es posible pero debe considerar el impacto que la presencia de placa en el vaso principal pueda te-

ner en el resultado final; una FFR menor a 0,75 en el vaso lateral puede ser el resultado de la sumatoria del compromiso de ambos.

Luego de la colocación de un stent en la rama principal angiografía sobreestima la severidad de la estenosis en el vaso lateral enjaulado. En estas ocasiones la medición de FFR permite identificar un grupo de pacientes en los que no es necesario realizar intervenciones sobre el vaso lateral. De el mismo modo que en el resto de las lesiones, una técnica de angioplastia del vaso lateral guiada por FFR resulta en similar evolución clínica que la técnica guiada por angiografía, con menos intervenciones<sup>21,22</sup>.

***En lesiones intermedias del tronco de la coronaria Izquierda y en ausencia de otro marcador de riesgo una FFR mayor a 0,80 permite identificar a aquellos pacientes que tendrán buena evolución sin tratamiento de revascularización (Clase IIb nivel de evidencia C). En lesiones de bifurcación y luego de tratar con stent el vaso principal, una FFR mayor de 0,80 en el vaso lateral indica que no es necesario tratar este vaso lateral (Clase IIa nivel de evidencia B).***

### Síndromes coronarios agudos

**En síndromes coronarios agudos con elevación del ST** el valor de la FFR aún no ha sido definido. En el vaso culpable la medición de la reserva de flujo podría ser útil para evaluar lesiones no responsables de la oclusión; en lesiones localizadas en vasos no culpables podría servir para evaluar la necesidad de revascularización en casos de decidirse una estrategia de revascularización completa inmediata. Sin embargo las alteraciones de la microcirculación por embolismo, edema, cambios neurohormonales y los cambios hemodinámicos con incremento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo pueden interferir sobre la respuesta vasodilatadora necesaria para la medición. En el recientemente publicado DANAMI 3 - PRIMULTI STEMI Trial la revascularización completa de lesiones no responsables guiada por FFR resultó en una menor necesidad de futuras revascularizaciones guiadas por isquemia (23)

A la fecha de esta publicación se esperan los resultados del COMPARE-ACUTE Trial en el que 885 pacien-

tes son randomizados a revascularización completa inmediata guiada por FFR vs tratamiento por test de isquemia, y de un subestudio del COMPLETE Trial en el que en un subgrupo de pacientes randomizados a revascularización completa se realizará FFR para guiar el tratamiento (24, 25)

**En síndromes coronarios agudos sin elevación del ST** si bien persisten los reparos acerca de la influencia que los eventos asociados a la inestabilidad de la placa pueden tener sobre la posibilidad de lograr una máxima hiperemia, algunos estudios sugieren que la medición de la reserva de flujo puede ser una alternativa válida tanto para la evaluación de lesiones intermedias consideradas responsables como para una estrategia de revascularización completa en pacientes con enfermedad de múltiple vasos(26, 27, 28, 29).

En el estudio FAME la tercera parte de los pacientes incluidos tenían angina inestable o IAM no ST y si bien en la evolución a dos años esta población tuvo más eventos que la población de pacientes con angina estable, la diferencia a favor de la utilización de FFR fue similar (30)

En el estudio FAMOUS-NSTEMI 350 pacientes con IAM sin ST fueron randomizados a tratamiento guiado por angiografía o por FFR, observándose que en el grupo que recibió la evaluación funcional invasiva más pacientes recibieron solo tratamiento médico con similar incidencia de eventos cardíacos adversos mayores al año de seguimiento.(31)

***En el Infarto agudo con supradesnivel ST no debe realizarse medición de la reserva de flujo en el vaso responsable (Clase III nivel de evidencia C).***

***En el Infarto agudo con supradesnivel ST la medición de la reserva de flujo en un vaso no responsable puede servir para identificar lesiones que no requieren ser tratadas en una estrategia de revascularización inmediata (Clase IIb con nivel de evidencia B).***

***En síndromes coronarios agudos sin supradesnivel ST la medición de la reserva de flujo en lesiones no responsables permite identificar aquellas que no requieren tratamiento de revascularización (Clase IIa nivel de evidencia B).***

### BIBLIOGRAFÍA

1. Iguchi T MD, Hasegawa T MD, Nishimura S MF PhD, et al **Impact of Lesion Length on Functional Significance in Intermediate Coronary Lesions** *Clinical Cardiology* 2012; 36(3): 172-177.
2. Leone AM, De Caterina AM, Basile E, et al. **Influence of the Amount of Myocardium Subtended by a Stenosis on Fractional Flow Reserve** *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:29-36.
3. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al **Fractional Flow Reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.** *Circulation* 1995;92:3183-93.
4. Pim A.L, Tonino, M.D., Bernard De Bruyne, M.D., Ph.D, et al, **Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention** *N Engl J Med* 2009; 360:213-224
5. Seo MK, Koo BK, Kim JH et al. **Comparison of Hyperemic Efficacy Between Central and Peripheral Venous Adenosine Infusion for Fractional Flow Reserve Measurement.** *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Jun;5(3):401-5.
6. Scott P, Sirker A, Dworakowski R **Fractional Flow Reserve in the Transradial Era: Will Hand Vein Adenosine Infusion Suffice?: A Comparative Study of the Extent, Rapidity, and Stability of Hyperemia From Hand and Femoral Venous Routes of Adenosine Administration** *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8(4):527-535.
7. De Bruyne B MD PhD, Pijls NHJ MD, PhD, Barbato E MD et al. **Intracoronary and Intravenous Adenosine 5<sub>2</sub>-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans.** *Circulation.* 2003;107:1877-1883.

8. G. De Luca, Venegoni L, Iorio S et al. Effects of Increasing Doses of Intracoronary Adenosine on the Assessment of Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4(10):1079-84.
9. López-Palop R, Carrillos P, Frutos A, et al. Comparison of Effectiveness of High-Dose Intracoronary Adenosine Versus Intravenous Administration on the Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2013;111:1277-1283.
10. Van Nunen L, Lenders G, Scghampaert S et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. *Eurointervention*. 2015 Dec 22;11(8):905-13
11. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111
12. Pijls NHJ. 15-year follow-up of the DEFER trial. Presented at: EuroPCR; May 19, 2015; Paris, France.
13. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikena F, Van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional Flow Reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
14. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184.
15. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001
16. Zhang D, Lv S, Song X et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015 Mar;101(6):455-62.
17. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122: 2545-2550.
18. Rishi Puri, MBBS, Samir R. Kapadia, MD, Stephen J. Nicholls, MBBS, PHD, Optimizing Outcomes During Left Main Percutaneous Coronary Intervention with Intravascular Ultrasound and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5(7):697-707
19. Michalis H, Olivier M, Thomas C, Argyrios N, Gregory C, Giovanna S, Olivier N, Jozef B, Marc V, Eric W, Emanuele B, Guy RH, William W, Bernard DB. Long-Term Clinical Outcome After Fractional Flow Reserve-Guided Treatment in Patients With Angiographically Equivocal Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-1512
20. Hack-Lyong Kim, MD,\* Bon-Kwon Koo, MD, PHD,\* Chang-Wook Nam, MD, PHD,† Clinical and Physiological Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Serial Stenoses Within One Coronary Artery. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5:1013-8
21. Kumsars I et al. Nordic-Baltic PCI study group. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordi-Baltic Bifurcation Study III substudy. *Eurointervention* 2012;7:1155-1161.
22. Jung-Min Ahn, MD; Jong-Young Lee, MD; Soo-Jin Kang, MD, PhD et al. Functional assessment of jailed side branches in coronary bifurcation lesions using FFR. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2012;5(2):155-161.
23. Engstrom T, Henning K, Steffen H, et al. Complete revascularization vs. treatment of the culprit lesion only in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI 3 - PRIMUMULTI): an open label randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 15;386(9994):665-71.
24. Smits PC, Vlachojannis GJ, Lunde K, et al. TCT-328 FFR-guided complete revascularization during primary PCI: preliminary data from the COMPARE ACUTE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11\_S).
25. Complete vs Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary PCI for STEMI <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740479>
26. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toro M, Bertomeu-Martínez V. Utilidad de la reserva fraccional de flujo obtenida mediante guía intracoronaria de presión en la valoración de lesiones angiográficamente moderadas en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:686-94.
27. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010; 3:1274-81.
28. Pilar Carrillo, Ramón López-Palop, Francisco Torres, Iñigo Lozano, Araceli Frutos. Resultados del empleo de la reserva fraccional de flujo en la valoración de lesiones no causales en el síndrome coronario agudo. *Rev. Esp. Cardiol*. 2012; 65(2):164-170.
29. Carrick D, Behan M, Foo F, Hillis W, Norrie J, Keith G, Colin B et al. Usefulness of fractional flow reserve to improve diagnostic efficiency in patients with non-ST Elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111:45-50.
30. Jan-Willem E, Pim A, Tonino L, Siebert U, Fearon F, Van't Veer M, De Bruyne B et al. Fractional Flow Reserve in Unstable Angina and Non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;4: 1183-9.
31. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAIMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 7;36(2):100-11.