

Artículo Original

Utilización del Flujo Fraccionado de Reserva del Miocardio para Identificar Variables Predictivas de Peor Pronóstico Luego de Intervenciones Coronarias Percutáneas

Marcelo Bastos Brito¹, Fernando Mendes Sant'Anna², Ricardo Santana Parente Soares Jr³, Sérgio Lívio Menezes Couceiro⁴, Leonardo da Costa Buczynski⁵, Carlos Alberto Mussel Barrozo⁶

RESUMEN

Introducción: Varios estudios fueron utilizados para definir predictores de eventos adversos pos intervención coronaria percutánea (ICP). Pacientes cuyo flujo fraccionado de reserva del miocardio (FFR) pos procedimiento es $< 0,90$ presentaban índice de eventos cardíacos adversos mayores en 6 meses por lo menos 3 veces mayor que aquellos cuyo FFR es $\geq 0,90$. Este estudio tuvo por objetivo identificar factores clínicos, angiográficos y del procedimiento asociados a FFR post ICP $< 0,90$. **Métodos:** Se incluyeron 193 pacientes (256 lesiones) tratados entre 2004 y 2005, y el FFR se midió antes y después de la ICP en todos los vasos tratados. Los pacientes fueron divididos en grupos FFR $< 0,90$ y FFR $\geq 0,90$. Se utilizó análisis multivariada por regresión para determinar las razones de chances (*odds ratio* - OR) ajustadas. **Resultados:** Fue posible obtener el FFR en todas las lesiones. No se observó diferencia en los parámetros clínicos entre dos grupos de pacientes. Hubo diferencia en algunos parámetros angiográficos y del procedimiento, pero, cuando aplicamos el modelo de regresión logística, la única variable que se asoció con FFR post ICP $< 0,90$ fue el tratamiento de la arteria descendente anterior (OR = 12,1; IC 95% 6,4 - 22,9; P $< 0,01$). **Conclusiones:** La única variable predictiva de FFR post ICP $< 0,90$ fue el tratamiento de la arteria descendente anterior.

DESCRIPTORES: Intervención coronaria percutánea. Stents. Circulación coronaria. Estenosis coronaria.

SE sabe que el factor pronóstico más importante en pacientes con enfermedad arterial coronaria (DAC) es la presencia de isquemia miocárdica.^{1,2} Por otra parte, el valor del flujo fraccionado de reserva del miocardio (FFR) en la detección de la isquemia miocárdica ya fue ampliamente establecido.^{3,5} Vasos que presentan FFR $\geq 0,80$ pueden ser tratados con seguridad de forma conservadora, mientras

ABSTRACT

Use of Myocardial Fractional Flow Reserve to Identify Predictors of Poor Prognosis After Percutaneous Coronary Interventions

Background: Several studies were performed to define predictors of adverse events after percutaneous coronary intervention (PCI). Patients whose post-procedure myocardial fractional flow of reserve (FFR) is < 0.90 have an incidence of major cardiac events at 6 months at least 3 times higher than those whose FFR is > 0.90 . The aim of this study was to identify clinical, angiographic and procedure-related factors associated with a post-PCI FFR < 0.90 . **Methods:** One hundred and ninety-three patients (256 lesions) treated between 2004 and 2005 were included, and FFR was measured before and after PCI in all of the treated vessels. Patients were divided into groups with FFR < 0.90 and FFR > 0.90 . Logistic regression multivariate analysis was used to determine the adjusted odds ratio (OR). **Results:** FFR was measured in all lesions. No difference was observed in clinical parameters between groups. There were differences in angiographic and procedure-related parameters, however, when the logistic regression model was used, the only variable associated to post-PCI FFR < 0.90 was the treatment of the left anterior descending artery (OR, 12.1; 95% CI, 6.4-22.9; P < 0.01). **Conclusions:** The only predictor of a FFR < 0.90 after PCI was the treatment of the left anterior descending artery.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Coronary circulation. Coronary stenosis.

que FFR $< 0,80$ es indicio de isquemia miocárdica, estando indicada, en algunos casos, la revascularización percutánea o quirúrgica.⁶⁻⁹

Registro multicéntrico publicado en 2002 mostró que el valor del FFR pos intervención coronaria percutánea (ICP) tiene importantes implicaciones pronósticas.¹⁰

¹ Cardiólogo intervencionista do Serviço de Cardiologia Intervencionista de la Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

² Doctor. Director del Servicio de Cardiología Intervencionista de la Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

³ Cardiólogo intervencionista do Serviço de Cardiologia Intervencionista da Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

⁴ Cardiólogo de la Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

⁵ Cirujano cardiovascular de la Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil. ⁶ Cirujano cardiovascular de la Clínica Santa Helena. Cabo Frio, RJ, Brasil.

Correspondencia: Fernando Mendes Sant'Anna. Praça Tiradentes, 1 43 - Centro - Cabo Frio, RJ, Brasil - CEP 28906-290

E-mail: fmsantanna@bol.com.br

Recibido el: 22/9/2013 • Aceptado el: 25/11/2013

Pacientes cuyo FFR pos procedimiento fue $< 0,90$ presentaron índice de eventos cardíacos adversos mayores tras 6 meses por lo menos 3 veces mayor que aquellos con $\text{FFR} \geq 0,90$.

El objetivo de este estudio fue analizar cuáles son las variables predictivas de un FFR pos procedimiento $< 0,90$ en pacientes sometidos a ICP en un servicio de Cardiología intervencionista, identificando, de tal manera, factores que podrían conducir a la evolución clínica desfavorable en el seguimiento tardío.

MÉTODOS

La casuística de este estudio se constituyó de pacientes derivados al Servicio de Cardiología Intervencionista de la Clínica Santa Helena en el período de octubre de 2004 a abril de 2005, para ICP electiva. Se excluyeron del análisis los pacientes con oclusión crónica del vaso o lesión del tronco de la coronaria izquierda $\geq 50\%$.

Cateterismo cardíaco y medidas de las presiones intracoronarias

El cateterismo se realizó por vía femoral, utilizándose catéteres guía 6 o 7 F sin orificios laterales. Antes de la angiografía, se administraron 10.000 UI de heparina endovenosa y 0,5 mg de nitroglicerina por vía intracoronaria. En seguida, se realizaron medidas de las presiones intracoronarias en todos los vasos con estenosis $\geq 50\%$ por la estimativa visual, utilizándose una cuerda guía 0,014" (PressureWire® 4 Sensor, RAD Medical Systems, Uppsala, Suecia) puesto en el lecho distal de cada coronaria a ser analizada, una de cada vez.¹¹ Se administró adenosina intravenosa por medio de vaina introducida en la vena femoral, en la dosis de 140 mg/kg/min, para inducir a hiperemia máxima. El FFR se determinó automáticamente como la razón entre la presión media distal de la coronaria y la presión media en la aorta, medida por el catéter guía durante la hiperemia máxima.³ Todas las estenosis responsables de isquemia ($\text{FFR} < 0,75$, valor de corte utilizado en época anterior al estudio FAME) se trataron por ICP, siempre que técnicamente fuese posible. Luego del procedimiento, el FFR fue medido nuevamente, y las lesiones e los pacientes fueron divididos en dos grupos: $\text{FFR} \geq 0,90$ (85 pacientes/107 lesiones) y $\text{FFR} < 0,90$ (108 pacientes/149 lesiones). En casos en que el paciente presentó más de una lesión tratada y una de ellas mostró FFR pos procedimiento $< 0,90$ y la(s) otra(s) $\text{FFR} \geq 0,90$, ese paciente fue colocado en el grupo $\text{FFR} < 0,90$.

Angiografía coronaria cuantitativa

La angiografía coronaria cuantitativa se realizó *off-line*, tomándose la proyección según la cual sería posible demostrar la sesión más grave, utilizándose *software* con algoritmo de detección automática de contorno (CAAS II, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands), conforme descrito previamente.¹²

Análisis estadístico

Todas las variables se probaron para normalidad por medio de los tests de Shapiro-Wilks y/o Kolmogorov-Smirnov. En el análisis descriptivo, las variables numéricas se presentaron con media \pm desvío estándar o medianas e intervalos intercuartiles [IQ], y las categóricas, como números (n) y porcentajes (%). Tests Chi-cuadrado o exacto de Fisher se usaron para variables categóricas; el test *t* de Student no pareado y el de Wilcoxon-Mann-Whitney se usaron para variables continuas. En las variables con diferencia significativa entre los grupos ($P < 0,05$), se utilizó el análisis multivariado por regresión logística para determinar los predictores independientes de $\text{FFR} < 0,90$ pos procedimiento. El análisis estadístico se realizó con el programa R 3.0.1 (R Core Team, Viena, Austria). Valores de $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos, siendo que todas los tests fueron bicaudales.

RESULTADOS

Durante 7 meses consecutivos, 284 pacientes fueron admitidos en el servicio para someterse a la ICP con o sin implante de stent. De estos pacientes, 9 presentaron infarto agudo del miocardio, 25 mostraron oclusión crónica del vaso culpable y 57 presentaron lesiones cuyo FFR pre ICP era $> 0,75$, habiendo sido excluidos del presente análisis. De esta manera, 193 pacientes (256 lesiones) fueron incluidos en este estudio. En todos los pacientes la cineangiografiografía diagnóstica se realizó de 2 días a 3 semanas antes.

Las características clínicas de esos pacientes pueden verse en la Tabla 1. El promedio de edades fue de $61,6 \pm 10,5$ años, el 34,7% eran del sexo femenino y el 24,4% eran diabéticos. La mayoría de los pacientes presentaba angina estable (71,5%), enfermedad multiarterial (71%) fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada ($59 \pm 15\%$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas de los grupos analizados.

La medida del FFR se obtuvo con éxito en todas las lesiones analizadas. Se realizó ICP con implante de stent en 238 estenosis de 179 pacientes, con 100% de éxito en el procedimiento. En 18 estenosis (14 pacientes) se realizó ICP con catéter balón, también con éxito angiográfico y clínico en todos los casos.

Características angiográficas y del procedimiento de las lesiones abordadas

Las características angiográficas de las lesiones se pueden observar en la Tabla 2. La arteria descendente anterior (DA) fue el vaso más frecuentemente tratado en el grupo $\text{FFR} < 0,90$. Los pacientes de ese grupo tenían diámetro de referencia del vaso menor ($2,61 [2,29 - 2,93]$ mm frente a $2,84 [2,49 - 3,11]$ mm; $P < 0,01$), mayores diámetros lumbales mínimos pre ($0,89 [0,7 - 1,14]$ mm frente a $0,80 [0,63-1]$ mm; $P = 0,02$) e igual extensión de la lesión ($14,0 [9,7-20,1]$ mm frente a $15,1 [10,3-20,2]$ mm; $P = 0,41$). La

TABLA 1 Características clínicas basales

Características clínicas	Grupos			Valor de P
	Pacientes (n = 193)	FFR post ICP < 0,90 (n =	FFR post ICP > 0,90 (n=85)	
Edad, años	61,6 ±10,5	60,8 ±10	62,6 ±11,1	0,24
Sexo femenino, n (%)	67 (34,7)	33 (30,6)	34 (40,0)	0,22
Síntomas, n (%)				0,30
Angina estable	138(71,5)	82 (75,9)	56 (65,9)	
Isquemia silenciosa	39 (20,2)	19(17,6)	20 (23,5)	
Angina inestable	16(8,3)	7(6,5)	9(10,6)	
Factores de riesgo, n (%)				
Hipertensión arterial	162(83,9)	90 (83,3)	72 (84,7)	0,85
Dislipidemia	90 (46,6)	52(48,1)	38 (44,7)	0,66
HF de DAC	74 (38,3)	47 (43,5)	27 (31,8)	0,10
Diabetes	47 (24,4)	27 (25)	20 (23,5)	0,87
Tabaquismo	43 (22,3)	24 (22,2)	19(22,4)	>0,99
IAM previo, n (%)	92 (47,7)	50 (46,3)	42 (49,4)	0,77
ICP previa, n (%)	31 (16,1)	19(17,6)	12(14,1)	0,56
RM previa, n (%)	6(3,1)	4(4,7)	2(1,9)	0,41
Fracción de eyección del VE, %	59 ±15	56,9 ±15,3	60,7 ±14,6	0,08
Compromiso multiarterial, n (%)	137(71)	79(73,1)	58 (68,2)	0,52

FFR = flujo fraccionado de reserva do miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; HF de DAC = historia familiar de enfermedad arterial coronaria; IAM = infarto agudo del miocardio; RM = cirugía de revascularización do miocardio; VE = ventrículo izquierdo.

TABLA 2
Características angiográficas y del procedimiento (análisis por lesión)

Características	Lesiones (n = 256)	Grupos		Valor de P
		FFR post ICP < 0,90 (n = 149)	FFR post ICP > 0,90 (n = 107)	
Arteria coronaria, n (%)				<0,01
Descendente anterior	140(54,7)	117(78,5)	23 (21,5)	
Coronaria derecha	61 (23,8)	13(8,7)	48 (44,9)	
Circunfleja	55 (21,5)	19(12,8)	36 (33,6)	
ACC/AHA B2 o C, n (%)	127(49,6)	69 (46,3)	58 (54,2)	0,25
Lesiones calcificadas, n (%)	117(45,7)	75 (50,3)	42 (39,3)	0,10
Número de stents por lesión	1,02 ± 0,39	0,97 ± 0,43	1,08 ± 0,34	0,02
Diámetro medio del stent, mediana [IQ], mm	3 [2,5-3,5]	2,75 [2,5-3]	3,0 [2,75-3,5]	<0,01
DR pre, mediana [IQ], mm	2,70 [2,35-2,99]	2,61 [2,29-2,93]	2,84(2,49-3,11)	<0,01
DLM pre, mediana [IQ], mm	0,83(0,66-1,10)	0,89(0,7-1,14)	0,80(0,63-1)	0,02
Diámetro da estenosis pre, mediana [IQ], %	68 [60-75]	66 [58-73]	70 [64,5-78]	<0,01
Extensión da lesión, mediana [IQ], mm	14,5(10,1-20,2)	14,0(9,7-20,1)	15,1 [10,3-20,2]	0,41
FFR pre, mediana [IQ]	0,60 [0,47-0,69]	0,61 [0,49-0,69]	0,57 [0,46-0,69]	0,63
DR post, mm	3,0 ± 0,49	2,90 ± 0,50	3,14 ±0,46	<0,01
DLM post, mm	2,63 ± 0,50	2,52 ± 0,52	2,78 ± 0,43	<0,01
Diámetro da estenosis post, mediana [IQ], %	12(9-16)	12(8-14,5)	12(9-16)	0,10
FFR post ICP, mediana [IQ]	0,88 [0,82-0,93]	0,84 [0,80-0,86]	0,95 [0,92-0,97]	<0,01

FFR = flujo fraccionado de reserva del miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; DR = diámetro de referencia; DLM = diámetro luminal mínimo.

importancia funcional de la lesión, medida por el FFR pre ICP, fue igual en los dos grupos (0,61 [0,49 - 0,69] frente a 0,57 [0,46 - 0,69]; P = 0,63).

La Figura 1 muestra la mediana [IQ] del FFR post ICP cuando el vaso tratado fue la arteria DA, comparado con otros vasos. Podemos constatar claramente que los valores medianos del FFR post ICP en la arteria DA fueron significativamente menores que aquellos medidos en otros vasos (0,84 frente a 0,93; P < 0,01).

Cuando insertamos las variables cuyas pruebas estadísticas muestran diferencias significativas entre los dos grupos en el modelo de análisis multivariado por regresión logística, constatamos que solamente el tratamiento de la arteria DA mostró ser predictor independiente de FFR < 0,90 pos ICP (Tabla 3 y Figura 2). El tratamiento de ese vaso mostró riesgo 12 veces mayor de obtenerse FFR post ICP < 0,90 comparado a las demás arterias coronarias (OR = 11,9; IC 95% 6,4 - 23,2; P < 0,01). Entre los vasos que, luego de tratados, presentaban FFR < 0,90, en cerca del 79% de los casos la lesión se localizó en la arteria DA; por otra parte, de todas las lesiones tratadas en la arteria DA, el 84% produjeron FFR post ICP < 0,90 (Figura 3) y, en más del 75% de los casos, ese FFR se debió a la presencia de enfermedad aterosclerótica difusa presente a lo largo del vaso, de acuerdo con los resultados obtenidos por la curva de retracción del cable guía tras la ICP. Además, en el 23% de las lesiones tratadas en la arteria DA (33/140 lesiones), el FFR post ICP fue < 0,80, de modo que ese vaso aun mostraba señales de isquemia miocárdica, a pesar de que sus lesiones angiográficamente visibles ya habían sido abordadas por la ICP.

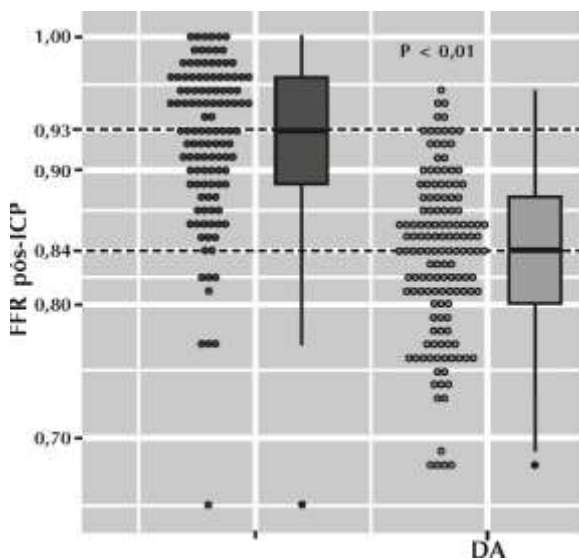


Figura 1. Distribución del flujo fraccionado de reserva del miocardio (FFR) post stent cuando se trata la arteria descendente anterior (DA) frente a otros vasos. Es de destacar que el FFR mediano post stent en la DA es significativamente menor que en las otras coronarias (0,84 frente a 0,93; P < 0,01).

DISCUSIÓN

Los resultados de ese estudio confirman que el tratamiento de la arteria DA es un predictor importante de FFR pos intervención coronaria percutánea < 0,90, lo que puede tener importancia pronóstica. Las demás variables clínicas y angiográficas analizadas no se mostraron predictoras independientes tras el análisis multivariado.

Estudio multicéntrico coordinado por Pijls et al.,¹⁰ involucrando 750 pacientes electivos tratados por ICP

TABLA 3
Razón de chances (*odds ratio* - OR) para flujo fraccionado de reserva del miocardio pos intervención coronaria percutánea (ICP) < 0,90 con intervalo seguro de 95% (IC 95%)

	OR	IC 95%	Valor de P
Arteria descendente anterior	11,9	6,4-23,2	<0,01
Número de stents por lesión	0,8	0,3-2,3	0,69
Diámetro medio del stent	0,7	0,3-1,4	0,32
DR pre ICP	0,3	0,03-2,9	0,33
DLM pre ICP	15,8	0,08-329	0,30
% Estenosis pre CP	57,2	0,08-752	0,56
DR post ICP	0,7	0,07-7,8	0,81
DLM post ICP	0,8	0,08-8,4	0,89

DR = diámetro de referencia; DLM = diámetro luminal mínimo.

Figura 2. Razón de chances (*odds ratio* - OR) determinada por el análisis multivariado por regresión logística. Es de destacar que el tratamiento de la arteria descendente anterior (DA) es predictor independiente significativo de un flujo fraccionado de reserva del miocardio (FFR) pos intervención coronaria percutánea (ICP) < 0,90 (OR = 11,9; IC 95% 6,5-23,4; P < 0,01). DLM = diámetro luminal mínimo; DR = diámetro de referencia.

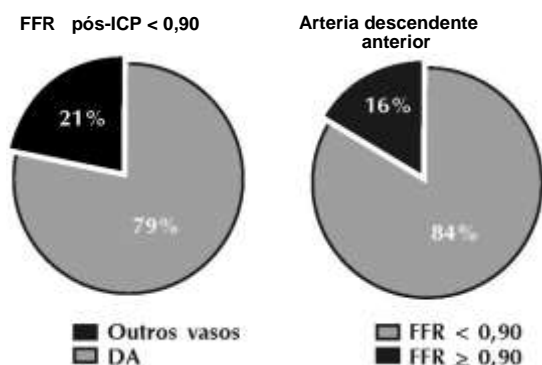


Figura 3. Distribución, en porcentajes, de las lesiones tratadas en la arteria descendente anterior (DA) de acuerdo al flujo fraccionado de reserva del miocardio (FFR) pos intervención coronaria percutánea (ICP) y del FFR post ICP según la arteria tratada (DA vs. otros vasos).

con implante de stents no farmacológicos y seguidos durante 6 meses, mostró un índice global de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) de 10,2%. Sin embargo, cuando se separaron los pacientes de acuerdo con su FFR post stent, se notó que aquellos cuyo FFR era $\geq 0,90$ presentaban tasas de ECAM de sólo 6,2%, mientras que en los que mostraban FFR post stent $< 0,90$, la tasa de ECAM fue de 20,3% ($P < 0,001$). En 6% de los pacientes, el FFR post stent fue $< 0,80$ y, en estos pacientes, la tasa de eventos alcanzó la cifra de 29,5%. Dicho de otro modo, cuanto mayor es el FFR post stent, menor la tasa de eventos tardíos y viceversa. La obtención de un FFR post stent menor que el ideal puede explicarse, resumidamente, de tres maneras: (1) implante sub óptimo del stent no detectado por la angiografía, que podría ser reconocido y corregido con el empleo de la ultrasonografía intracoronaria; (2) la presencia de un gradiente persistente a lo largo del segmento tratado por stent indica estándar de flujo anormal en aquel sitio, con tensiones de corte (*shear stress*) bajas y heterogéneas, lo que puede favorecer el proceso de reestenosis, a pesar del buen resultado anatómico;¹³ (3) la medida del FFR post ICP no sólo señala anomalías en el sitio tratado sino que también a lo largo del restante del vaso.¹⁴ Aunque no sea detectable por la angiografía o por la ultrasonografía, una enfermedad “difusa” puede ser responsable de la mayor tasa de eventos en el grupo FFR $< 0,90$.

Nuestro estudio plantea la posibilidad de que un FFR post ICP sub óptimo ($< 0,90$) es consecuencia del abordaje de vasos con enfermedad aterosclerótica difusa y señala la arteria DA como el sitio más común de la ocurrencia de ese patrón fisiológico anormal. Desafortunadamente, el aspecto angiográfico del vaso no siempre permite inferir la presencia de ese tipo de enfermedad, como ya se demostró.^{14,15}

El advenimiento de los stents farmacológicos, utilizados en los estudios FAME 1 e 2,^{8,9} disminuyó la importancia de la

mensuración del FFR post ICP, ya que el índice de eventos cardíacos adversos tardíos con el uso de esos stents es muy bajo. De todos modos, no se tiene datos respecto del FFR tras el implante de stents farmacológicos y su impacto en la evolución clínica de los pacientes tratados, comparando aquellos cuyo FFR normalizó a los que demostraron alguna isquemia residual. Además, el uso de stents farmacológicos no es la realidad en nuestro país, donde la mayor parte de los pacientes sometidos a la ICP reciben stents no farmacológicos, los únicos subvencionados por el Sistema Público de Salud brasileño (SUS, por sus iniciales en portugués, Sistema Único de Saúde). Registros del Sistema de Informaciones Hospitalarias del SUS (SIH/SUS)¹⁶ muestran que, en el 2008, ocurrieron cerca de 47 mil internaciones en el SUS para la realización de ICP y que la tendencia de ese número es crecer.

En este contexto, nuestro estudio tiene gran importancia pues la medida del FFR post ICP podría identificar pacientes en los cuales el resultado fisiológico post ICP no fue adecuado. Estos pacientes merecerían recibir acompañamiento clínico más cercano así como también la utilización de todas las herramientas terapéuticas disponibles, de modo a minimizar el riesgo de eventos tardíos.

Existen algunas limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, no randomizado en el cual no se realizó seguimiento clínico de los pacientes. Sin embargo, el objetivo del estudio fue identificar las variables predictoras de isquemia miocárdica post ICP y no evaluar la evolución de esos pacientes. De tal manera, nuestro estudio sirve más para generar hipótesis a ser investigadas que propiamente para sacar conclusiones clínicas y recomendar conductas. En segundo lugar, no se utilizaron stents farmacológicos en la población tratada, lo que disminuye, como se mencionó anteriormente, la importancia de la evaluación fisiológica post ICP. Como la práctica corriente en el 90% de las ICP realizadas en Brasil es el implante de stents no farmacológicos, creemos que nuestro estudio refleja adecuadamente, bajo ese aspecto, nuestra práctica clínica.

CONCLUSIONES

Este estudio mostró que la única variable clínica o angiográfica que pudo predecir adecuadamente el flujo fraccionado de reserva del miocardio post implante de stent fue el vaso tratado. El tratamiento de la arteria descendente anterior se asoció a un flujo fraccionado de reserva del miocardio pos intervención coronaria percutánea $< 0,90$ en la mayor parte de los casos, lo que podría resultar en una evolución clínica desfavorable en ese grupo de pacientes. Tal hallazgo debería ser investigado adecuadamente en ensayos clínicos futuros.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses relacionados a este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95(8):2037-43.
2. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11 (2):171-85.
3. Pijls NH, Van Gelder B, Van Der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11): 31 83-93.
4. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92(1):39-46.
5. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1 703-8.
6. Bech GJW, Pijls NH, De Bruyne B, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-34.
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):21 3-24.
8. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al.; FAME Study Investigators. 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(3):1 77-84.
9. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
10. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon W, et al.; Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multi-center registry. *Circulation*. 2002;105(25):2950-4.
11. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1 085-93.
12. Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation*. 1985;71 (2):280-8.
13. Wentzel J, Krams R, Schuurbiers JCH, Oomen JA, Kloet J, van Der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation*. 2001;103(13):1 740-5.
14. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech GJ, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
15. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Diffuse atherosclerotic disease unmasked by invasive physiologic assessment of coronary flow. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(2):135-7.
16. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) [Internet]. Brasília; 2009 [citado 2013 set. 10]. Disponible en: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/piuf.def>