

Fase Piloto del Estudio SPECTRUM. Reserva Fraccional de Flujo *Versus* Angiografía para la Evaluación y Conducta en Pacientes con Lesiones Coronarias Obstructivas de Grado Moderado: Justificación y Diseño del Estudio

Geraldo Luiz de Figueiredo¹, Guilherme Bromberg-Marin¹, Gustavo Caires Novaes¹, Igor Matos Lago¹, Jorge Luis Haddad¹, André Vannucchi Badran¹, Moyses de Oliveira Lima Filho¹, Pedro Alves Lemos Neto², J. Antonio Marin-Neto¹

RESUMEN

Introducción: A pesar de sus reconocidas limitaciones, la angiografía coronaria invasiva es el método más usado (y a menudo el único disponible) para adoptar estrategias terapéuticas en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco diagnóstico. La medición de la reserva fraccional de flujo (FFR) se ha utilizado en diversos estudios, principalmente en el contexto de pacientes en los que la evaluación angiográfica *per se* indica la necesidad de intervención sobre las lesiones coronarias. Sin embargo, el método no ha sido prácticamente probado en condiciones opuestas, en donde las obstrucciones, desde el punto de vista angiográfico, no indican intervenciones. El propósito de este trabajo, que se llevará a cabo de forma piloto en dos centros, es poner a prueba la hipótesis de que también para las lesiones intermedias, en las que la angiografía no muestra la necesidad de intervención coronaria, el resultado de la medición del FFR resultaría en una modificación de la conducta terapéutica basada en la evaluación angiográfica. **Métodos:** Serán incluidos pacientes consecutivos y clínicamente estables, con enfermedad coronaria en el segmento proximal y/o medio de uno o más vasos epicárdicos (diámetro > 2,5 mm), presentando obstrucciones de entre 40 y 70% según estimación visual. A continuación, la conducta terapéutica (clínica o intervencionista), se establecerá para este tipo de lesiones de forma independiente por consenso de dos observadores basados en la angiografía. A partir de entonces, los pacientes de ambos grupos serán aleatorizados en dos subgrupos: (1) mantenimiento de la conducta basada en la angiografía; y (2) realización de FFR para tomar decisiones terapéuticas. Los pacientes con lesiones que obtuvieron una FFR < 0,80, serán tratados con revascularización percutánea o quirúrgica, mientras que los pacientes con lesiones con una FFR ≥ 0,80 serán tratados clínicamente. **Conclusiones:** Este estudio tiene como objetivo evaluar si la medida de FFR en lesiones intermedias, no indicadas para tratamiento intervencionista por los resultados de la angiografía, requieren un cambio de conducta.

Descriptor: Enfermedad arterial coronaria. Cateterismo cardíaco. Reserva fraccional de flujo miocárdico. Angiografía coronaria. Intervención coronaria percutánea.

ABSTRACT

Pilot Phase of the SPECTRUM Trial. Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Evaluation and Management of Patients with Intermediate Coronary Stenosis: Rationale and Study Design

Background: Despite its well-known limitations, invasive coronary angiography remains the most used, and often times the only method used to define treatment strategies in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. Measurement of coronary fractional flow reserve (FFR) has been used in several studies in patients for whom an interventional therapy strategy was determined based on angiography. However, this method has not been tested in the opposite scenario, in which the angiographic evaluation does not indicate the need for interventions. The purpose of this pilot study, to be performed in two sites, is to test the hypothesis that for intermediate lesions, in which angiography does not indicate the need for coronary intervention, measurement of FFR might change the therapeutic approach based on angiography. **Methods:** Consecutive clinically stable patients, with coronary disease in the proximal or middle segment of one or more epicardial vessels (diameter > 2.5 mm), with lesions between 40 and 70% by visual estimation will be enrolled in this trial. The treatment approach (clinical or interventional) based on angiography will be defined independently and by consensus of two observers. Thereafter, patients in both groups will be randomized into two subgroups: (1) maintenance of the angiography-based therapeutic strategy; and (2) use of FFR to define therapeutic strategy. Patients with FFR < 0.80 will be treated by percutaneous or surgical revascularization, whereas patients with FFR ≥ 0.80 will be treated clinically. **Conclusions:** The present study is aimed at evaluating whether FFR measurement in intermediate lesions in which an interventional therapy is not indicated by angiography results in change of conduct.

Descriptors: Coronary artery disease. Cardiac catheterization. Fractional flow reserve, myocardial. Coronary angiography. Percutaneous coronary intervention.

¹ Unidad de Cardiología Intervencionista, Hospital das Clínicas, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidad de San Pablo, San Pablo, SP, Brasil.

Correspondencia a: Geraldo Luiz de Figueiredo. Campus Universitário, Monte Alegre - CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto, SP, Brasil E-mail: glfigueiredo@yahoo.com.br

Recibido el: 04/06/2014 • Aceptado el: 26/08/2014

La determinación de la gravedad de las lesiones intermedias –estenosis– que reducen el diámetro luminal entre 40 y 70%– por métodos angiográficos, potencialmente incurren en numerosas limitaciones.^{1,2} Las correlaciones entre resultados histopatológicos y angiográficos evidencian muchas discrepancias entre estos análisis.³ Como se ha demostrado en estudios comparativos de angiografía cuantitativa, se produce una amplia variabilidad en las estimativas visuales de la gravedad de las lesiones documentadas por diferentes examinadores.^{4,5} Recientemente, estudios que correlacionaron las estimaciones angiográficas sobre la severidad de la estenosis coronaria con la ecografía intravascular realizada durante el cateterismo cardíaco, mostraron dificultades en la evaluación angiográfica, e inclusive demostraron discrepancias con los métodos que evalúan la función, como la gammagrafía de perfusión miocárdica.⁶

A pesar de estas limitaciones, la angiografía no sólo sigue siendo el método que se considera el estándar oro, sino también el más utilizado y preferido en la determinación de las conductas relacionadas con la revascularización miocárdica debido a lesiones en las arterias coronarias.⁷

En otras palabras, en la mayoría de los laboratorios de cardiología intervencionista y en la mayoría de las circunstancias en las que se diagnostican lesiones coronarias, los criterios angiográficos frecuentemente son absolutos y únicos para la indicación de tratamiento intervencionista percutáneo, para la derivación a cirugía de revascularización miocárdica (CRM), o alternativamente, para la permanencia del paciente en un tratamiento solamente clínico.⁸ En condiciones menos frecuentes, después de la angiografía y para definir el enfoque terapéutico, se recurre al uso de métodos complementarios de evaluación del impacto de la reperfusión funcional de las lesiones coronarias de severidad intermedia. En tales casos, se solicita la realización de exámenes como la gammagrafía de perfusión miocárdica o el ecocardiograma de estrés, en un momento posterior al cateterismo cardíaco diagnóstico.⁹ Al final de este proceso, que combina la información angiográfica, esencialmente anatómica, con los elementos diagnósticos funcionales, para elegir la conducta terapéutica que, si da lugar a procedimientos de cardiología intervencionista, de forma obligatoria exigirán la realización de otro cateterismo cardíaco, esta vez con fines terapéuticos.

Por lo tanto, la búsqueda de soluciones para los problemas que enfrentan los pacientes con coronariopatía adolece de dos limitaciones principales: la primera, debido a que los procedimientos de revascularización miocárdica por intervención percutánea o mismo de cirugía cardíaca, se basan en la estimación de la gravedad evaluada únicamente por el método anatómico (angiográfico), se terminan realizando procedimientos sin necesidad comprobada; y la segunda, por implicar una pérdida excesiva del momento oportuno para la intervención, al requerir la evaluación funcional con otro método y terminando por necesitar de dos procedimientos de cateterismo cardíaco: el que permitió la evaluación anatómica, y el que permitirá la

intervención terapéutica por vía percutánea. Además de estas limitaciones, existe también el consiguiente aumento en el gasto y comprometiendo la rentabilidad del proceso.

MÉTODO DE MEDIDA DE LA RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO

La reserva fraccional de flujo (FFR, abreviatura del inglés *fractional flow reserve*), se define como el flujo sanguíneo máximo hacia el miocardio en presencia de una determinada estenosis (o varias estenosis), dividido por el flujo máximo alcanzable si no hubiese una estenosis. Este coeficiente representa la fracción del flujo miocárdico máximo normal que se puede alcanzar a pesar de la presencia de una estenosis. Basada en conceptos teóricos, validados en modelos experimentales, la FFR se puede determinar directamente dividiendo la presión promedio distal a las lesiones de la arteria coronaria por la presión aórtica promedio durante la vasodilatación coronaria máxima (inducida por papaverina o adenosina intracoronaria o por adenosina o intravenosa). Una FFR de 0,60 significa que la cantidad máxima de sangre (y oxígeno) que irriga esa área específica del miocardio alcanza solamente el 60% de la cantidad que alcanzaría si la arteria fuera completamente normal. Si después de una intervención percutánea la FFR aumenta hasta 0,90, significa que el flujo máximo alcanzable en esta área del miocardio suministrado por esa arteria (y por lo tanto, el suministro de oxígeno) habrán aumentado en un 50% y ahora es del 90 % del valor alcanzable si la arteria fuera completamente normal.

UTILIZACIÓN DEL MÉTODO DE MEDICIÓN DE LA RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El método aplicado de medición de la FFR durante la realización del cateterismo cardíaco diagnóstico permite la evaluación intravascular inmediata de la importancia funcional de las lesiones coronarias detectadas por angiografía, de manera rápida y objetiva.¹⁴ Meta-análisis de múltiples estudios correlativos utilizando la determinación de la FFR, angiografías cuantitativas y/o exámenes funcionales no invasivos, demostraron que esta estimación de la FFR es apta para evaluar las condiciones de suministro sanguíneo miocárdico regional, independientemente de las condiciones existentes de frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad cardíaca.¹⁵

La medición de la FFR demuestra que es particularmente adecuada para el análisis del significado funcional de las lesiones coronarias moderadamente graves (reducción de 40 a 70% del diámetro luminal, detectado por angiografía).^{16,17} Basándose en los resultados de innumerables estudios, se demostró que los pacientes con lesiones coronarias asociadas con un valor de FFR > 0,80 pueden ser tratados de forma conservadora, sin requerir una intervención coronaria para revascularización miocárdica, y que su evolución en el mediano y largo plazo, es equivalente o incluso superior a la observada cuando a los pacientes se realiza una intervención coronaria percutánea (ICP) para tratar este tipo de lesiones.¹⁸⁻²⁰ Debe enfatizarse que el protocolo de estos

estudios siempre focalizó exclusivamente grupos de pacientes en los que el FFR se utilizó nada más que para mantener o no una conducta intervencionista, hasta entonces considerada preferible desde los aspectos meramente angiográficos.

Sin embargo, no existen estudios aleatorizados en poblaciones más amplias de pacientes con enfermedad coronaria estable y lesiones intermedias sometidos a angiografía coronaria sin exámenes funcionales previos, con la intención de que permitan identificar el cambio de conducta angiográfica respaldado en la FFR y el impacto en el pronóstico clínico, en comparación con el comportamiento usual basado únicamente en la angiografía. Para ello, es necesario evaluar el impacto del uso combinado de la evaluación angiográfica y la FFR sobre la población total de pacientes, presentando esencialmente el problema de una o más lesiones intermedias, pero que la conducta de intervención haya sido dictada exclusivamente por la angiografía. Esto debe llevarse a cabo mediante la aleatorización de un grupo de estos pacientes para determinar la FFR versus la conducta habitualmente basada apenas en la angiografía coronaria.

OBJETIVOS

El propósito de este trabajo que se llevará a cabo de forma piloto en dos centros, pero con vistas a una futura ampliación en un formato multicéntrico, (con objetivos más amplios y clínicamente más relevantes), es comprobar el impacto de la evaluación combinada angiográfica y funcional por medio de cateterismo cardíaco en pacientes estables con lesiones consideradas intermedias. Por lo tanto, definimos los objetivos primarios y secundarios que se describen a continuación.

Objetivo primario

Evaluar si en esta población de pacientes la estrategia de medición de la FFR en lesiones coronarias intermedias determina un cambio significativo en la conducta habitualmente adoptada basada en la angiografía y relacionada con procedimientos de revascularización miocárdica. La modificación de la conducta eventualmente promovida por la medición de la FFR será entonces comprobada no solamente en pacientes en los que la angiografía indica la necesidad de una intervención coronaria, sino también –y especialmente–, en aquellos que, evaluados únicamente por angiografía, seguirían una conducta conservadora, de tratamiento clínico sin intervención coronaria.

Objetivo secundario

Evaluar si la estrategia apoyada en este enfoque funcional inmediato y directo, en la sala de cateterismo cardíaco, produce resultados clínicos superiores a los que ofrecen las estrategias basadas exclusivamente en angiografías. En la fase piloto del estudio, en una muestra limitada de la población, este objetivo tendrá un carácter meramente exploratorio de la hipótesis.

MÉTODOS

Se incluirán pacientes consecutivos y clínicamente estables, remitidos para angiografía coronaria sin evidencia funcional de isquemia con métodos de diagnóstico por imagen cardíaca.

En esta fase piloto del proyecto SPECTRUM, el estudio se desarrollará en dos centros, con los criterios iniciales para la inclusión de pacientes que se describen a continuación.

Los criterios de inclusión son: pacientes mayores de 18 años; presentar enfermedad coronaria en los segmentos proximal y/o medios de uno o más vasos epicárdicos principales, con al menos una lesión de entre 40 y 70% por estimativa visual en la angiografía; y deben ser capaces de dar su consentimiento informado. Serán excluidos: los pacientes con disfunción ventricular severa (fracción de eyección ventricular izquierda - FEVI < 30%); con enfermedad multiarterial coronaria con disfunción ventricular izquierda (VI) (FE < 40%); con enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda > 50% por estimativa visual; que muestren vasos con oclusiones crónicas; que presenten vasos con un diámetro < 2,5 mm; con anatomía coronaria desfavorable a la intervención percutánea (por ejemplo: tortuosidad excesiva) o revascularización quirúrgica (por ejemplo: coronaria sin lechos quirúrgicos adecuados para el implante de injertos arteriales y/o venosos); ; con trombo intracoronario; que presenten infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST < 30 días; con evidencia funcional de isquemia con imagen anterior a la cateterización inicial; con revascularización miocárdica quirúrgica previa; que tengan enfermedad valvular cardíaca necesitando de una intervención percutánea o quirúrgica; con contraindicaciones para anticoagulación; con contraindicaciones para el uso de antiagregantes plaquetarios; embarazadas; con comorbilidades que limitan la esperanza de vida a menos de dos años.

Después de la clarificación en relación a los propósitos del estudio y de haber firmado el formulario de consentimiento informado, los pacientes serán sometidos a una angiografía coronaria de manera habitual, en la Unidad de Cardiología Intervencionista del Hospital de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, en Ribeirão Preto (SP) y en el Instituto del Corazón de São Paulo (SP). El protocolo fue examinado y aprobado el 14 de abril de 2008 por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (Protocolo 2317/2008).

Después de la inclusión en el estudio, la conducta terapéutica inicial, basada en la angiografía para este tipo de lesiones, siempre será configurada de forma independiente por consenso de dos observadores con experiencia angiográfica e intervencionista. En caso de desacuerdo entre los dos observadores, un tercer observador será responsable del desempate, incluso de forma independiente. Después de la definición de la conducta basada en la angiografía, que puede indicar una estrategia clínica

o intervencionista (percutánea o quirúrgica) para cada una de las lesiones coronarias intermedias, los pacientes serán asignados por un algoritmo aleatorio central, en una proporción 1: 1 entre dos grupos: (1) Grupo de mantenimiento de la conducta basada en la angiografía; (2) Grupo en el que se procederá a la estimación de la FFR de las lesiones en cuestión.

Los pacientes con lesiones que obtuvieron un valor de FFR < 0,80, serán tratados con revascularización percutánea o quirúrgica de forma convencional, mientras que los pacientes con lesiones con una FFR ≥ 0,80 serán tratados clínicamente. La determinación de la modalidad de la revascularización (percutánea o quirúrgica), se realizará de acuerdo con el criterio del investigador, considerando los aspectos angiográficos, clínicos y logísticos de la institución. Estos pasos se muestran en la Figura 1.

La estimación de la FFR se realizará con analizadores manométricos y mediante instrumentación intracoronaria con cable guía (0,014" de diámetro, 0,36 mm), que utiliza un sensor específico ubicado a 3 cm de la punta (Radi Medical Systems, Uppsala, Suecia o Volcano SmartWire II, Volcano Corporation, Rancho Cordova, EE.UU.) después de hiperemia máxima inducida por la inyección en bolo de 80 a 450 mg de adenosina intracoronaria. Por lo general, para cada evaluación de una lesión coronaria, se aplican de dos a tres inyecciones intracoronarias de adenosina y se computa el valor más bajo de la FFR. En caso de lesiones en serie, la revascularización solamente será indicada si la FFR < 0,80, después de traspasadas todas las lesiones; en el caso de revascularización percutánea, el investigador deberá

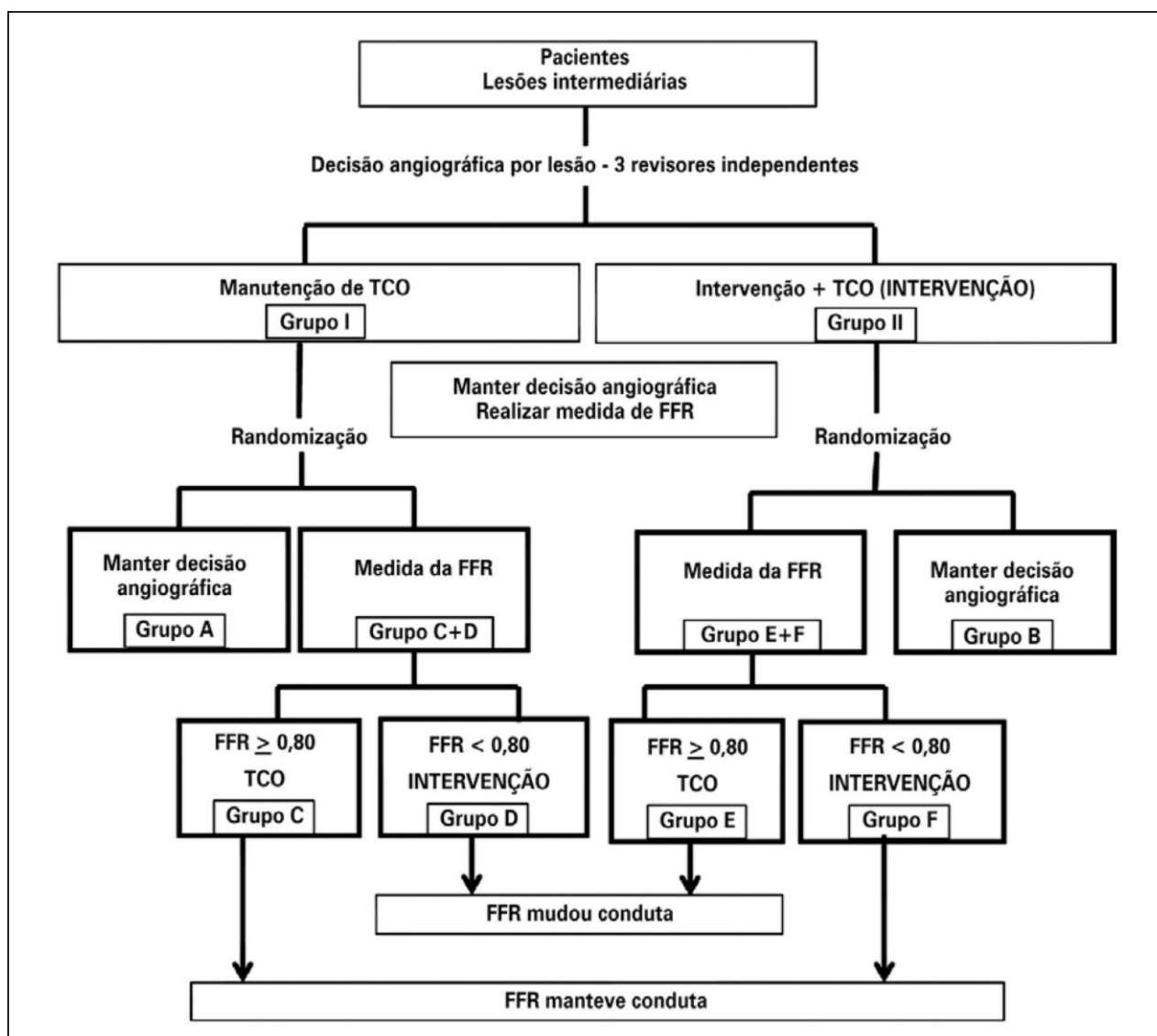


Figura 1. Pacientes remitidos para angiografía coronaria sin pruebas funcionales por imagen. TCO: tratamiento clínico optimizado. FFR: reserva fraccional de flujo.

intervenir en la lesión que parece ser la más grave. Después de la intervención de esta lesión, la FFR se deberá medir nuevamente y las lesiones residuales serán tratadas si la FFR permanece $< 0,80$.

Los pacientes serán seguidos por un período de al menos 12 meses, con visitas programadas a los 30, 90, 180 y 360 días después de la aleatorización. En las visitas a los 30, 180 y 360 días, está previsto realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones. El objetivo primario de esta etapa piloto del estudio SPECTRUM consiste en medir la tasa de incidencia de cambios en la conducta que habitualmente se adopta sobre la base de la angiografía para procedimientos de revascularización miocárdica, indicados o no a partir de los resultados de la FFR. El objetivo secundario consiste en estudiar la tasa acumulada de incidencia de un compuesto de eventos cardíacos adversos, incluida la muerte, infarto de miocardio no fatal y nueva revascularización, para las lesiones inicialmente intermedias (objeto del estudio) durante el primer año de seguimiento.

Cálculo de la muestra

En el cálculo de la muestra, se tomaron en cuenta los siete supuestos que siguen, en la fórmula Pocock.²¹

Premisa I: lesiones intermedias (reducción de 40 a 70% en el diámetro luminal, en por lo menos dos proyecciones angiográficas definidas por análisis cualitativo). Un paciente deberá tener una o más lesiones intermedias y todas serán aleatorizadas individualmente.

Premisa II: por consenso de dos examinadores con experiencia, o por el voto de un tercero en caso de discrepancia entre ellos, y también por la evaluación angiográfica cualitativa, una primera decisión será: (A) seguir tratamiento médico optimizado; (B) revascularizar el miocardio dependiente de esta lesión, tratamiento por vía percutánea o quirúrgica, en combinación con tratamiento médico optimizado. Así, de acuerdo a la angiografía:

- N = número total final de lesiones.
- N1 = número de lesiones asignadas para el tratamiento clínico optimizado (M).
- N2 = número de lesiones asignadas a revascularización (R).

Premisa III: cálculo de la muestra basado en la comparación de la proporción de las lesiones que serán revascularizadas (R), todas las cuales están en los dos grupos M y R, aleatorizados en una relación 1:1, para evaluar (+F) o no (-F) el significado funcional de la lesión con la medición de la FFR.

Premisa IV: el error alfa y el error beta para el cálculo de la muestra tendrán valores fijos, respectivamente, de 5 y 20% (poder del estudio para detectar diferencias en las proporciones, como se relata a continuación, de 80%).

Aleatorización en el grupo N1

Lesiones asignadas para tratamiento médico optimizado (M) por la angiografía:

$N1 \times 0,5$: aleatorizadas para (-F): N1' = número de lesiones que serán tratadas clínicamente (M)

En los otros 50% de este grupo:

$N1' = N1 \times 0,5$: aleatorizadas para (+F)

Premisa V: la evaluación basada en la FFR alterará en 20% la conducta angiográfica.²² Así:

$N \times 0,5 \times 0,8$: número de lesiones que continuarán en tratamiento clínico optimizado (M)

$N \times 0,5 \times 0,2$: número de lesiones que se tratarán con revascularización percutánea o quirúrgica (R)

Entonces,

- P(0), si no hubiese evaluación con FFR: 100% de las lesiones que serían tratadas clínicamente (M) y 0% de revascularización (R).

- P(1), después de la evaluación con FFR: 90% de las lesiones que continuarán siendo tratadas clínicamente (M) y 10% de revascularización (R).

- $N1' = [(100 \times 0) + (90 \times 10)] \times 7,9 / (100 - 90)^2$.

- N1' = 71 lesiones (en cada brazo de la aleatorización).

- $N1 = 2 \times N1' = 142$ lesiones.

Aleatorización en el grupo N2

Lesiones asignadas para revascularización (R) por la angiografía:

$N2 \times 0,5 = N2'$: aleatorizadas para (-F): entonces, todas serán tratadas con revascularización (R)

En los otros 50% de este grupo: $N2' = N2 \times 0,5$: aleatorizadas para (+F).

Premisa VI: la evaluación con FFR en este grupo alterará la conducta en un 35%.²¹

Así:

$N \times 0,5 \times 0,35$: número de lesiones que pasarán para tratamiento clínico optimizado (M).

$N \times 0,5 \times 0,65$: número de lesiones que seguirán con revascularización (R)

Entonces,

- P(0), si no hubiese evaluación con FFR: 0% seguirían tratados clínicamente (M) e 100% serían tratados con revascularización (R).

- P(1), después de la evaluación con FFR: 17,5% de las lesiones pasarán a tratamiento médico (M) y 82,5% continuarán con la revascularización (R).

- $N2' = [(0 \times 100) + (17,5 \times 82,5)] \times 7,9 / (100 - 82,5)^2$.

- $N2' = 38$ lesiones (en cada brazo de la aleatorización).
- $N2 = 2 N2' = 76$ lesiones

Así: $N = 142 + 76 = 218$ lesiones.

En proporción, por lo tanto, 65% frente a 35% de las lesiones intermedias asignadas por angiografía, respectivamente, en los grupos de tratamiento médico optimizado y revascularización.

Premisa VII: en proporción de 1,3 lesiones por paciente, será necesario incluir 177 individuos en esta fase del proyecto SPECTRUM.

En resumen, dadas las hipótesis del estudio, con la medición de la FFR habrá una reducción del 20% de las revascularizaciones y un cambio de conducta en 25% de las lesiones, según el protocolo experimental realizado en esta etapa. Sin embargo, si la medición de la FFR fuese implementada en todos los pacientes, el potencial de cambio de conducta para las lesiones sería hasta del 60% (20% en el 60% de las lesiones asignadas por la angiografía para tratamiento clínico y el 40% en el 40% asignado por la angiografía para revascularización). También por estas hipótesis, el potencial para el cambio de la conducta de revascularización sería: $60\% / 5 = 12\%$ de aumento en el grupo 1 (asignado para tratamiento clínico inicialmente por la angiografía) y $40\% / 3 = 16\%$ de reducción en el grupo 2 (asignado para revascularización inicialmente, por la angiografía), con una economía neta de 4%. De esta manera, los resultados reales del estudio, en esta su fase piloto, se medirán estos cambios y proporcionarán la base para continuar con la fase multicéntrica del proyecto.

CONCLUSIONES

Esta es la primera investigación en el que los pacientes serán estudiados en grupos constituidos de forma aleatorizada y, por lo tanto, con lesiones angiográficamente de gravedad intermedia, en la que una decisión inicial, basándose únicamente en criterios anatómicos, pero no limitándose a los casos remitidos para la intervención, será comparada a la decisión apoyada por la medición de la reserva de flujo fraccional. De este modo, el impacto de la evaluación funcional con reserva fraccional de flujo será evaluado también en pacientes en los que la decisión angiográfica inicial es sólo para tratamiento clínico, sin intervención coronaria. Esta fase piloto del estudio SPECTRUM servirá de base para su fase de verificación, en un mayor número de casos, del impacto de ambas estrategias de decisión, sobre la evolución del paciente, centrándose en los resultados clínicamente relevantes.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

1. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol.* 2002;90(3):210-5.
2. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92(8):2333-42.
3. Roberts WC, Virmani R. Quantification of coronary arterial narrowing in clinically-isolated unstable angina pectoris: an analysis of 22 necropsy patients. *Am J Med.* 1979;67(5):792-9.
4. Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation.* 1975;52(6):979-86.
5. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation.* 1976;53(4):627-32.
6. Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Angel J, de Leon G, Perezto O, Castell-Conesa J, et al. Relation of myocardial perfusion defects and nonsignificant coronary lesions by angiography with insights from intravascular ultrasound and coronary pressure measurements. *Am J Cardiol.* 2005;96(12):1621-6.
7. Marin-Neto JA, Ayres-Neto EM. Cinecoronariografía: quando não é e quando é preciso indicar? In: Timerman A CL, editor. *Manual de cardiologia.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 207-11.
8. Feres FM, Marin-Neto JA. Angiografia de contraste: ainda o método padrão para estratificação de risco em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável em nosso meio? In: Nicolau JC M-NJ, editor. *Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.* São Paulo: Atheneu; 2001. p. 189-201.
9. Simões MV, Salis FV, Marin-Neto JA. Exames com radionuclídeos nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis: o que acrescentam à avaliação ergométrica e ecocardiográfica? In: Nicolau JC M-NJ, editor. *Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.* São Paulo: Atheneu; 2001. p. 135-76.
10. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Davies JE, Siebes M, Spaan JA, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(8):439-52.
11. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. 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(12):1321-41.
12. Lim MJ, Kern MJ. Coronary pathophysiology in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31(8):493-550.
13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33(1):87-94.
14. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
15. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):450-6.
16. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):377-80.
17. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, et al. Use of fractional myocardial flow reserve to assess

- the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):1013-4, A10.
18. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):21 05-11.
 19. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention inpatients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):438-42.
 20. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, Satran A, Chandra M, Masden R, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):877-84.
 21. Pocock SJ. *The size of a clinical trial, clinical trials: a practical approach.* Chichester: John Wiley & Sons; 1983. p.123-38.
 22. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):504-8.