



## Nitroprusiato: una droga confiable para la estimación de la reserva de flujo fraccional coronario

Dante Lindefeld<sup>1,2,3</sup>, José Díaz<sup>1</sup>, Rosa Cardenal<sup>1</sup>, Antonio Gómez-Menchero<sup>1</sup>, Carlos Sánchez-González<sup>1</sup>, Jessica Roa-Garrido<sup>1</sup>, Amit Sanghvi<sup>1</sup>, José Winter<sup>2,3</sup>, Nicolás Veas<sup>2,3</sup>, Osvaldo Pérez<sup>2,3</sup>, Manuel Méndez<sup>2,3</sup>, Eduardo Guarda<sup>2</sup>, Alejandro Martínez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva - España.

<sup>2</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago - Chile.

<sup>3</sup> Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago - Chile.

Recibido 15 de diciembre 2013 / Aceptado 12 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 20-26

**Resumen:** La angiografía coronaria permanece como “gold standard” para el diagnóstico y toma de decisiones en la enfermedad coronaria. Sin embargo, la significación de lesiones con estenosis de 50-70% es difícil. La medición de la reserva de flujo fraccional (FFR) es una herramienta útil para dilucidar esta interrogante. Generalmente se usa adenosina (A) en bolo intracoronario para inducir máxima vasodilatación y hay poca evidencia para drogas alternativas con este objeto. En este estudio evaluamos el uso de nitroprusiato (N) como droga alternativa.

**Métodos y Resultados:** Se efectuó un estudio clínico aleatorizado. A (120 ug IC) y posteriormente N (50 ug IC), o vice-versa, se usaron para evaluar cada lesión. Se evaluaron 60 lesiones en 44 pacientes (24 hombres) de  $63.5 \pm 9.6$  años, con masa corporal  $28.95 \pm 3.32$  kg/m<sup>2</sup>. Las lesiones se localizaron en arteria descendente anterior en 46.7%, coronaria derecha en 26.7%, circunfleja en 11.7% y 13.9% en las otras arterias. La estenosis coronaria promedio evaluada por

angiografía cuantitativa fue 49.5% (95% CI: 46.5 - 52.5%). La presión arterial media (PAM) basal fue similar en ambos grupos (pre - A:  $106.5 \pm 18.2$  mmHg, pre - N:  $105.6 \pm 18.8$  mmHg, NS) o después de A, pero se observó un descenso transitorio después de NP (descenso promedio de 12.5 mmHg, 95% CI: 9.2 a 15.7 mmHg,  $2p < 0.001$ ). Este efecto estaba asociado a la hiperemia prolongada lograda con N. (duración de hiperemia con N:  $39.2 \pm 8.7$  s., y con A of  $15.3 \pm 3.2$  s.  $2p < 0.001$ ). Hubo excelente correlación entre los resultados de A y de N respecto de FFR ( $r 0.986$ ). Se observó sólo 1 caso de hipotensión sintomática con N. cuatro pacientes con A y 2 con N desarrollaron angina. Además, 10 pacientes desarrollaron bloqueo A-V transitorio con A y ninguno con N.

**Conclusión:** El N en bolo intracoronario es una intervención segura y confiable para la determinación del FFR coronario. La vasodilatación más sostenida después del N puede simplificar el procedimiento y evitar algunas de las limitaciones observadas con A.

**Correspondencia:**

Dante Lindefeld, MD, MSc. División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
dslindf@puc.cl



## Nitroprusside: A Reliable Drug For Fractional Flow Reserve Assessment

Coronary angiography remains the gold standard for diagnosing coronary artery disease and making therapeutic decisions. However the significance of intermediate lesions (between 50-70%) is difficult to evaluate. Fractional flow reserve (FFR) measurement is an important tool for the evaluation of these lesions. To achieve maximum vasodilatation, Intracoronary (IC) bolus or a continuous intravenous infusion of (A) is usually used. There is very little data for an alternative drug. The aim of this study was to evaluate Sodium nitroprusside (N) 50  $\mu$ g IC bolus as an alternative to A for to determine FFR.

**Method and Results:** A multicentric, randomized clinical trial was conducted. A, (120  $\mu$ g IC) and subsequently N (50  $\mu$ g IC) or vice versa was used for every lesion.

60 coronary lesions were evaluated in 44 patients (24 men and 20 women), mean age  $63.5 \pm 9.6$  years and BMI  $28.95 \pm 3.32$  kg/m<sup>2</sup>. The lesions were located in the left anterior descending artery in 46.7% of patients, the right coronary in 26.7%, the circumflex in 11.7% and others in 13.9%. Mean coronary artery stenosis as assessed by quantitative coronary angiography (QCA) was 49.5% (95% CI: 46.5 - 52.5%). The mean arterial pressure (MAP) was similar in groups at baseline. (pre

- A:  $106.5 \pm 18.2$  mmHg, pre - N:  $105.6 \pm 18.8$  mmHg, NS), or after A, but there was a transient decrease in MAP when N was administered (average decline of MAP: 12.5 mmHg, (95% CI: 9.2 to 15.7 mmHg,  $2p < 0.001$ ). This effect was due to the prolonged hyperemia time achieved with the drug (hyperemia duration with nitroprusside  $39.2 \pm 8.7$  sec. and with adenosine of  $15.3 \pm 3.2$  sec.  $2p < 0.001$ ). We could demonstrate an excellent correlation between IC nitroprusside and IC adenosine with regard to FFR measurement, (correlation coefficient = 0.986,  $p < 0.001$ ). Only one case of transient symptomatic hypotension with nitroprusside was observed. Angina developed in 4 patients with adenosine as against only 2 patients with nitroprusside. In addition, 10 patients developed symptomatic Atrio-ventricular block (AV block) with adenosine as against none with nitroprusside.

**Conclusion:** IC bolus of nitroprusside is a safe and reliable alternative to induce hyperemia for FFR measurement. The more sustained vasodilatation and hyperemic response with nitroprusside can help to simplify the procedure and obviate the limitations seen with adenosine.

**Keywords:** Fractional flow reserve, coronary, adenosine, nitroprusside.

**Introducción:** La angiografía coronaria permanece como "gold standard" para el diagnóstico y toma de decisiones en la enfermedad coronaria. Sin embargo, la interpretación de la severidad de lesiones con estenosis entre 50-70% es compleja, por lo cual se han explorado diversas técnicas para definir si la estenosis tiene implicancia funcional o no. Una de las más exploradas es la reserva de flujo fraccional (FFR), que es un método altamente específico para estimar la severidad funcional de las estenosis coronarias y su potencial isquémico. Se calcula como la razón entre la presión coronaria distal a la estenosis y la presión aórtica, en condiciones de hiperemia máxima. Por ello, obtener una dilatación máxima en la micro circulación coronaria es requisito para medir FFR. Comúnmente, ello se obtiene con la inyección intracoronaria de un bolo

de adenosina (A).<sup>1-4</sup>

La administración intravenosa de adenosina (A) se ha usado para obtener hiperemia sostenida y registrar las diferencias de presión a través de una estenosis arterial. Sin embargo, ello es complejo y asociado a mayores efectos colaterales que la inyección intracoronaria. Esta última conduce a una hiperemia de corta duración, insuficiente para obtener un registro de retirada, pero suficiente para la evaluación de lesión únicas y cortas<sup>5-10</sup>.

La papaverina intracoronaria es otra alternativa para crear hiperemia, pero tiene la posibilidad de inducir taquicardia ventricular polimorfa<sup>11-15</sup>. También se ha explorado el uso de regadenoson, pero su uso no es práctico en el laboratorio de hemodinamia por diferentes motivos<sup>6</sup>.

El Nitroprusiato sódico (N) se presenta como una alternativa atractiva, ya que logra inducir una hiperemia más pro-



longada a través de la donación de óxido nítrico. Sin embargo, existe escasa información sobre la dosis requerida, la confiabilidad y la seguridad de su uso<sup>17-22</sup>. El propósito de este estudio fue investigar la precisión de la medición de FFR con bolo de N en comparación al uso tradicional de la A.

### Material y métodos

El estudio se diseñó como un ensayo clínico multicéntrico, pareado aleatorizado. Estimamos el FFR en 60 lesiones coronarias de magnitud intermedia, en 44 pacientes consecutivos referidos a coronariografía por indicación clínica. El estudio se efectuó entre 2010 y 2011 en un centro en España y 2 en Chile.

El objetivo principal fue evaluar la confiabilidad diagnóstica (grado de concordancia) del FFR medido con bolo intracoronario de N (50ug), comparado con el medido usando A (120 ug). Los objetivos específicos fueron determinar el grado de concordancia diagnóstica entre N y A como análisis dicotómico ( $FFR \leq 0.80$  anormal o  $FFR > 0.80$  normal), por una parte, y como variable continua por otra.

Como objetivos secundarios se evaluaron los períodos de “inicio” de efecto, “máximo” efecto y “duración” de efecto atribuible a la hiperemia inducida por ambas drogas y la respuesta de la presión arterial media pre y post administración de las drogas. Asimismo, se estudiaron los efectos indeseados y síntomas asociados a la administración de A y de N.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética Científica de los Centros involucrados.

El FFR fue medido mediante un protocolo ya descrito<sup>2</sup>, usando un catéter guía 6F, un alambre guía de 0.014” (PressureWire, Radi Medical Systems, Uppsala, Sweden). Se administró un bolo intracoronario de 200 ug de nitroglicerina antes de la inyección de A o de N. Cada lesión a evaluar fue aleatorizada para recibir A (120 ug) o N (50 ug) y posteriormente se repitió la medición invirtiendo el orden de administración de las drogas. Entre la administración de cada droga se permitió un período de blanqueo o lavado de 2 minutos.

Se estimó necesaria una muestra de 60 lesiones intermedias, fijando un coeficiente kappa de 0.95, odds ratio diagnóstico de 20% y precisión de 10% absoluta, con 95% de confianza. Se incluyeron a todos los pacientes referidos a coronariografía diagnóstica o terapéutica en quienes se demostraran lesiones intermedias, cualquiera fuere el sexo. El valor más bajo de FFR obtenido con cualquiera de las drogas fue usado para determinar la necesidad de intervención.

Se excluyeron pacientes con enfermedad difusa en el vaso evaluado, bypass aortocoronario, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca descompensada o disfunción VI severa ( $FE < 40\%$ ), enfermedad valvular severa, hipertensión pulmonar moderada o severa, asma o EPOC, o presencia de defectos de conducción aurículo-ventricular.

**Análisis estadístico.** Los datos se presentan como promedios  $\pm$  DE, mediana (rangos intercuartílicos) o proporciones. Como test de significación se usó t de Student (o Fischer). Para comparaciones relacionadas con FFR se dicotomizó la variable con punto de corte en 0.80 y se evaluó la concordancia diagnóstica con el índice Kappa. En el análisis de la variable continua se empleó el test de r de Pearson. También se utilizó el test de Bland Altman y las gráficas de supervivencia – acuerdo (survival – agreement plots) de Kaplan Meier. La significancia estadística se fijó en alfa 0.05.

### Resultados

Se evaluaron 60 lesiones coronarias en 44 pacientes (24 de ellos hombres). La edad promedio fue  $63.4 \pm 9.6$  años, el IMC  $28.9 \pm 3.3$  Kg/m<sup>2</sup>.

La distribución de las lesiones fue: descendente anterior 46.7%; coronaria derecha 26.7%, circunfleja 11.7% y otras 13.9%. El grado de estenosis, definido por angiografía cuantitativa (QCA) fue  $49.5 \pm 11.5\%$  (CI 95%: 46.5 – 52.5%).

La presión arterial media (PAM) basal fue similar en ambos grupos (A  $106.5 \pm 18.2$  mmHg y N  $105.6 \pm 18.8$  mmHg,  $p = NS$ ). No hubo caída significativa de la PAM después de la inyección de A. La PAM disminuyó después de inyectar N en promedio  $12.5$  mmHg  $\pm$   $12.7$  mmHg (CI 95%: 9.2 a 15.7 mmHg,  $2p < 0.001$ ). La duración de la hiperemia inducida por N fue mayor que la inducida por A ( $39.2 \pm 8.7$  seg vs  $15.3 \pm 3.2$  seg,  $2p < 0.001$ ) (Figura 1) (Fotografía 1 y 2).

No hubo diferencia significativa en el FFR promedio medido por A vs N ( $0.87 \pm 0.73$  vs  $0.87 \pm 0.73$ , respectivamente) (Figura 2). El nivel de consenso diagnóstico entre ambas mediciones, con FFR dicotomizado (anormal/normal) fue alta con Kappa = 1,  $p < 0.001$ . La correlación lineal entre ambas mediciones fue de  $r = 0.986$ ,  $p < 0.001$ . (Figura 3) y también se obtuvo un alto índice de acuerdo diagnóstico con FFR como variable continua con el coeficiente de correlación intraclass = 0.993,  $p < 0.001$ . Además, aceptando solo una diferencia de 0.02 puntos de FFR se logra un acuerdo diagnóstico  $> 90\%$  (dispersión  $\pm$  2DS) entre ambas mediciones de FFR con A y N (Figura 4 y 5).

Hubo sólo un caso de hipotensión transitorio con N. Hubo

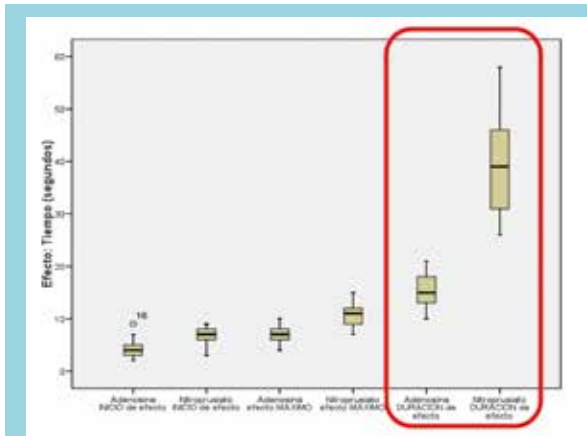


Figura 1: Comparación de los periodos hiperemia con A y N: INICIO de efecto, efecto MAXIMO y DURACION de efecto: (duración:  $39.2 \pm 8.7$  seg para N vs  $15.3 \pm 3.2$  seg para A, diferencia media de  $24 \pm 7.6$  seg. CI 95%: 22.2 a 26.8 seg,  $2p < 0.001$ ).

4 casos de angina con A y 2 con N. Diez pacientes desarrollaron bloqueo AV de primer grado transitorio con A, y ninguno con N.

### Discusión

Estos resultados muestran una alta precisión diagnóstica del N al compararla a A durante la evaluación funcional de lesiones coronarias intermedias.

En el estudio FAME se demostró que la evaluación de severidad funcional de lesiones intermedias con infusión de adenosina y resultados de  $FFR \leq 0.80$  llevaban a una mejor decisión terapéutica que la basada solo en la estimación angiográfica<sup>23,24</sup>. Por ello, usamos el punto de corte de FFR 0.80 (anormal/normal) para evaluar el grado de concordancia entre mediciones con A y N.



Fotografía 1: Se observa la caída de la PAM y el efecto prolongado del bolo intracoronario de Nitroprusiato.

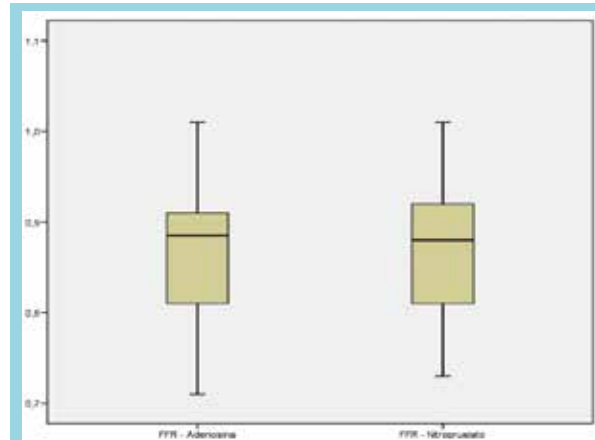
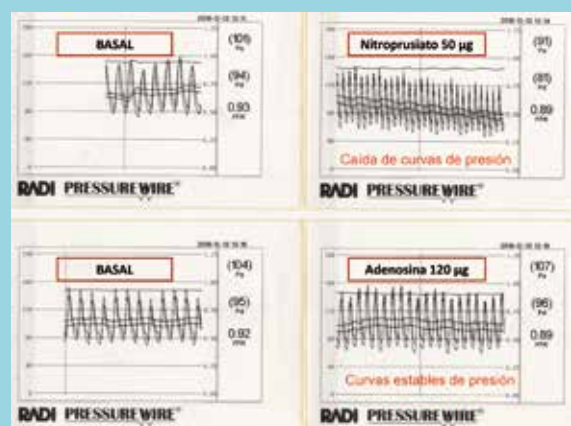


Figura 2: comparación del promedio de FFR con A y N:  $0.866 \pm 0.734$  vs  $0.868 \pm 0.729$ , respectivamente. Los valores obtenidos por ambos métodos son muy similares.



Fotografía 2: Comparación de registros de FFR basales y después de la administración de 50ug de Nitroprusiato y 120 ug de Adenosina efectuados en la lesión de un mismo paciente.

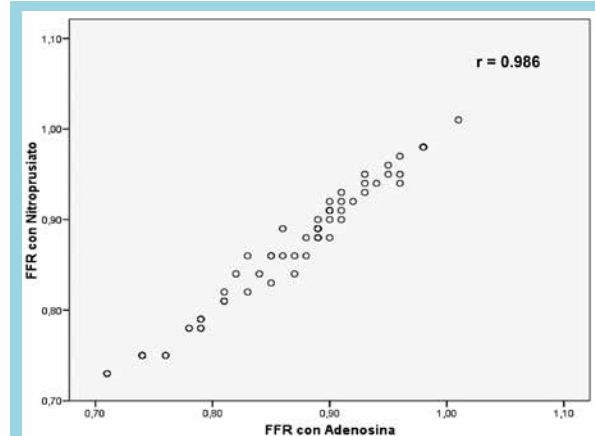


Figura 3: Correlación lineal de los efectos de A y N ( $r=0.986$ ,  $p < 0.001$ ). Demostrando la excelente relación lineal entre ambas variables.

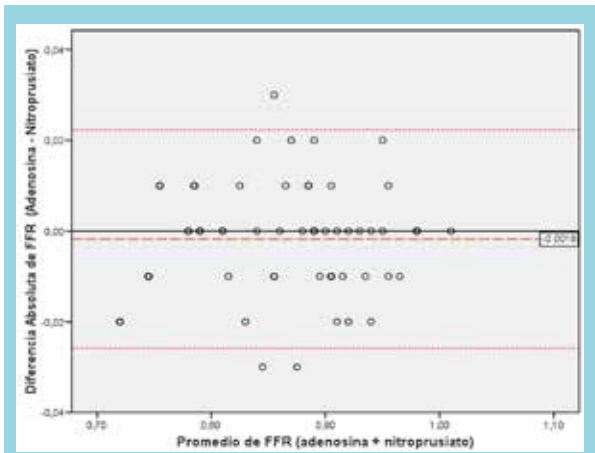


Figura 4: Se muestra la pequeña diferencia sistemática para las medias de FFR (sesgo relativo: A 0.0018 menor a N) y un alto acuerdo diagnóstico entre las mediciones efectuadas con N y con A al aceptar 0.02 puntos de FFR de diferencia (más de 95% de los resultados dentro de  $\pm 2SD$ ).

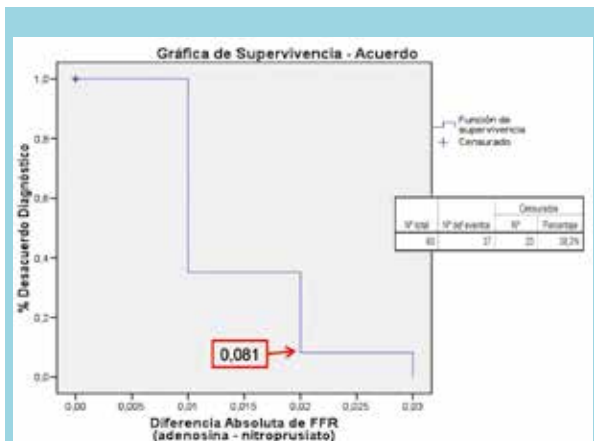


Figura 5: Se obtiene un acuerdo diagnóstico > 90% ( $\pm 8\%$  de desacuerdo) aceptando solo 0.02 puntos de desacuerdo entre las mediciones de FFR con ambas drogas.

La afirmación de que la medición de FFR por N es totalmente comparable a la obtenida con A quedó bien sustentada en el alto coeficiente kappa en la evaluación dicotómica como en el alto coeficiente de correlación intraclase basado en modelos de ANOVA, para la correlación de FFR-A y FFR-N con sus valores continuos.

Del mismo modo el análisis; siguiendo el método de Bland-Altman y gráficas de supervivencia – acuerdo de Kaplan Meier, mostró una mínima diferencia de la media de FFR (A 0.00183 menor que N) distribuida en forma aleatoria y tan solo 0.02 puntos de FFR para tener un acuer-

do diagnóstico mayor al 90% entre ambas mediciones.

Parham et al, mostró excelente correlación del FFR medido con A comparado con el medido con N, tanto a dosis de 0.6 como a 0.9 ug/kg de N. La dosis de 0.9 ug indujo más episodios de hipotensión sintomática<sup>19</sup>. Rudzinski et al comunicaron un alto grado de precisión diagnóstica del bolo intracoronario de N comparado con la infusión IV de A. En este estudio la dosis de N equivalió a 1.25 ug/kg y se asoció a significativa caída de la presión arterial<sup>22</sup>. En nuestro estudio, empleando 0.6 ug/kg de nitroprusiato hubo solo moderados cambios de la PA, asintomáticos. Sin embargo, es posible que sea conveniente un estudio dirigido a precisar la dosis óptima de N.

Respecto de A, tanto Leone et al<sup>21</sup> como De Luca et al<sup>9</sup> mostraron que cambios de hasta 600 ug en bolo intracoronario se asociaron a muy pequeñas diferencias en el FFR medido, insuficientes para cambiar la categoría de severidad de la estenosis.

Un aspecto importante a considerar al comparar N con A en bolo intracoronario para medir FFR, se relaciona con la duración de la hiperemia inducida por cada droga. Si bien la A es de efecto más rápido, la duración de la hiperemia es menor, lo que impide efectuar registros de retirada. Por otra parte, si bien la A infundida intravenosa es considerada como “gold standard” para medir FFR, el procedimiento se torna más prolongado, eleva los costos, y puede producir efectos adversos desagradables para el paciente. Además, está contraindicada en sujetos con broncoconstricción reactiva y en aquellos con trastornos avanzados de conducción al ECG.

En contraste, el N es de menor costo, y su administración intracoronaria acorta el procedimiento. La hiperemia más sostenida con N (diferencia media de  $24 \pm 7.6$  seg, CI 95%: 22.2 a 26.8 seg,  $2p < 0.001$ ) permite en muchos casos efectuar un registro de retirada y se puede intuir el inicio y efecto de la hiperemia inducida con N al observar la caída de las curvas de presiones, “el efecto visible del N”. (Fotografía 1 y 2).

Aunque la limitación del presente estudio fue el no comparar N intracoronario con A intravenosa considerada “gold standard” para la medición de FFR, podemos argumentar que múltiples estudios demostraron la alta correlación entre la A intracoronaria con la infusión endovenosa para evaluar lesiones simples en las cuales no era necesario hacer un registro de retirada.

En conclusión, la administración de N por vía intracoronaria en bolo es un procedimiento seguro y confiable para la estimación de FFR. Tiene la ventaja de una hiperemia más prolongada y de menores efectos colaterales.



## Referencias:

1. PIJLS NH, VAN SON JA, KIRKKEIDE RL, DE BRUYNE B, GOULD KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354 – 67.
2. PIJLS NH1, 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: 3183 – 3196.
3. PIJLS NH1, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK J KOOLEN JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703 – 1708.
4. HAU WK. Routine pressure-derived fractional flow reserve guidance: From diagnostic to everyday practice. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 240 – 245.
5. JEREMIAS A1, WHITBOURN RJ, FILARDO SD, FITZGERALD PJ, COHEN DJ, TUZCU EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperaemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000; 140: 651 – 657.
6. MURTAGH B, HIGANO S, LENNON R, MATHEW V, HOLMES DR JR, LERMAN A. Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am Heart J* 2003; 146: 99 – 105.
7. DE BRUYNE B1, PIJLS NH, BARBATO E, BARTUNEK J, BECH JW, WIJNS W, HEYNDRIKX GR. Intracoronary and intravenous adenosine 50'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast media to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107: 1877 – 83.
8. LOPEZ-PALOP R, SAURA D, PINAR E, LOZANO I, PÉREZ-LORENTE F, PICÓ F, et al. Adequate intracoronary adenosine doses to achieve hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: A dose response study. *Heart* 2004; 90: 95 – 96.
9. DE LUCA G, VENEGONI L, IORIO S, GIULIANI L, MARCINO P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4: 1079 – 84.
10. CASELLA G1, LEIBIG M, SCHIELE TM, SCHREPF R, SEELIG V, STEMPFLE HU, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004; 148: 590 – 595.
11. KERN MJ, DELIGONUL U, SEROTA H, GUDPATI C, BUCKINGHAM T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: Analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 229 – 236.
12. CHIRSTENSEN CW, ROSEN LB, GAL RA, et al. Coronary vasodilator reserve. Comparison of the effects of papaverine and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* 1990; 83: 294 – 303.
13. VROLIX M, PIESENS J, DE GEEST H. Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991; 12: 273 – 276.
14. INOUE T, ASAH1 S, TAKAYANAGI K, MOROOKA S, TAKABATAKE Y. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology* 1994; 84: 9 – 13.
15. WILSON RF, WHITE CW. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1998; 62: 1301 – 1302.
16. NAIR PK, MARROQUIN OC, MULUKUTLA SR, KHANDHAR S, GULATI V, SCHINDLER JT, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 1085 – 92.



17. YEH BK, GOSSELIN AJ, SWAYE PS, LARSEN PB, GENTSCH TO, TRAAD EA, et al. Sodium nitroprusside as a coronary vasodilator in man. Effect of intracoronary sodium nitroprusside on coronary arteries, angina pectoris and coronary blood flow. *Am Heart J* 1977; 93: 610 – 616.
18. BATES JN1, BAKER MT, GUERRA R JR, HARRISON DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue: evidence that reduction of the nitroprusside ion and cyanide loss are required. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: S157 –S165.
19. PARHAM WA1, BOUHASIN A, CIARAMITA JP, KHOUKAZ S, HERRMANN SC, KERN MJ. Coronary hyperaemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. *Circulation* 2004; 109: 1236 – 1243.
20. MCGEOCH RJ, OLDROYD KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 71: 198 – 204.
21. LEONE AM, PORTO I, DE CATERINA AR, BASILE E, AU-RELIO A, GARDI A, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprusiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 402 – 8.
22. RUDZINSKI W, WALLER AH, RUSOVICI A, DEHNEE A, NASUR A, BENZ M, et al. Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 81: 540 – 4.
23. TONINO PA1, DE BRUYNE B, PIJLS NH, SIEBERT U, IKENO F, VAN' T VEER M, et al. for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 15: 213 – 24.
24. PIJLS NH1, FEARON WF, TONINO PA, SIEBERT U, IKENO F, BORNSCHEIN B, et al. for the 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: 177 – 84.