

Artículo original

Precisión diagnóstica de la TC-RFF con un nuevo algoritmo de subpíxel grueso a fino en la detección de isquemia específica de lesión: un estudio multicéntrico prospectivo

Yaping Zeng^{a,◇}, Xiao Wang^{a,◇}, Zhe Tang^a, Tianchang Li^b, Xuejun Jiang^c, Fusui Ji^d, Yujie Zhou^e, Junbo Ge^f, Zhanquan Li^g, Yanyan Zhao^h, Changsheng Maⁱ, Gary S. Mintz^j y Shaoping Nie^{a,*}^a Center for Coronary Artery Disease, Division of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China^b Department of Cardiology, Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, China^c Department of Cardiology, Wuhan University Renmin Hospital, Wuhan, Hubei, China^d Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing, China^e Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China^f Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China^g Department of Cardiology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang, China^h Medical Research & Biometrics Center, National Center for Cardiovascular Diseases, Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, Chinaⁱ Arrhythmia Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China^j Cardiovascular Research Foundation, New York, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 10 de diciembre de 2022

Aceptado el 31 de mayo de 2023

On-line el 1 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Angiotomografía coronaria no invasiva

Enfermedad arterial coronaria

Reserva fraccional de flujo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se ha desarrollado una nueva técnica basada en tomografía computarizada para la evaluación de la reserva fraccional de flujo (TC-RFF) con un algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para generar contornos lumbinales precisos. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico de este nuevo algoritmo de TC-RFF para discriminar la isquemia específica de lesión utilizando la evaluación invasiva de la RFF $\leq 0,80$ como referencia en pacientes con enfermedad coronaria.

Métodos: Este estudio prospectivo y multicéntrico evaluó a 330 pacientes sometidos a angiografía coronaria no invasiva con TC (ACTC) y evaluación invasiva de la RFF (mediana del intervalo, 2 días) en 6 hospitales terciarios. La TC-RFF se evaluó a ciegas con un algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para la evaluación de la luz.

Resultados: Entre marzo de 2019 y mayo de 2020, se incluyó a un total de 316 pacientes con 324 vasos. Hubo una buena correlación entre la TC-RFF y la evaluación invasiva de la RFF ($r = 0,76$; $p < 0,001$). La sensibilidad, la especificidad y la exactitud diagnóstica por vaso fueron, respectivamente, del 95,3, el 89,8 y el 92,0% para la TC-RFF y del 96,4, el 26,4 y el 53,1% para la ACTC para las estenosis $> 50\%$. La TC-RFF mostró mejor discriminación de la isquemia que la ACTC sola en general (ABC = 0,95 frente a ABC = 0,74; $p < 0,001$) y en lesiones intermedias (ABC = 0,96 frente a ABC = 0,62; $p < 0,001$) y en «zona gris» (ABC = 0,88 frente a ABC = 0,61; $p < 0,001$). La especificidad, la exactitud y el ABC diagnóstica de la TC-RFF (el 71,9%, el 82,8% y 0,84) superaron las de la ACTC (el 9,4%, el 48,3% y 0,66) en pacientes o vasos con calcificación grave (todos, $p < 0,05$).

Conclusiones: La TC-RFF con un algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» proporcionó un alto rendimiento en la identificación de estenosis hemodinámicamente significativas. El rendimiento diagnóstico de la TC-RFF fue superior al de la ACTC en lesiones intermedias, de «zona gris» y con calcificación grave.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnostic accuracy of CT-FFR with a new coarse-to-fine subpixel algorithm in detecting lesion-specific ischemia: a prospective multicenter study

ABSTRACT

Introduction and objectives: A new computed tomography-derived fractional flow reserve (CT-FFR) technique with a “coarse-to-fine subpixel” algorithm has been developed to generate precise lumen contours. The aim of this study was to assess the diagnostic performance of this new CT-FFR algorithm for discriminating lesion-specific ischemia using wire-based FFR ≤ 0.80 as the reference standard in patients with coronary artery disease.

Keywords:

Coronary computed tomography

angiography

Coronary artery disease

Fractional flow reserve

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: spnie@ccmu.edu.cn (S. Nie).

◇ Los primeros dos autores han contribuido por igual.

Methods: This prospective, multicenter study screened 330 patients undergoing coronary CT angiography (CCTA) and invasive FFR (median interval 2 days) from 6 tertiary hospitals. CT-FFR was evaluated in a blinded fashion with a “coarse-to-fine subpixel” algorithm for lumen contour.

Results: Between March 2019 and May 2020, we included 316 patients with 324 vessels. There was a good correlation between CT-FFR and invasive FFR ($r = 0.76$, $P < .001$). The diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy on a per-vessel level were 95.3%, 89.8%, and 92.0% for CT-FFR, and 96.4%, 26.4%, and 53.1% for CCTA > 50% stenosis, respectively. CT-FFR showed improved discrimination of ischemia compared with CCTA alone overall (AUC, 0.95 vs 0.74, $P < .001$) and in intermediate (AUC, 0.96 vs 0.62, $P < .001$) and “gray zone” lesions (AUC, 0.88 vs 0.61, $P < .001$). The diagnostic specificity, accuracy, and AUC for CT-FFR (71.9%, 82.8%, and 0.84) outperformed CCTA (9.4%, 48.3%, and 0.66) in patients or in vessels with severe calcification (all $P < .05$).

Conclusions: CT-FFR with a new “coarse-to-fine subpixel” algorithm showed high performance in identifying hemodynamically significant stenosis. The diagnostic performance of CT-FFR was superior to that of CCTA in intermediate lesions, “gray zone” lesions, and severely calcified lesions.

Clinical Trial Register: NCT04731285

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACI: angiografía coronaria invasiva
 ACTC: angiografía coronaria con tomografía computarizada
 RFF: reserva fraccional de flujo
 TC-RFF: reserva fraccional de flujo mediante tomografía computarizada

INTRODUCCIÓN

La angiografía coronaria con tomografía computarizada (ACTC) es una modalidad no invasiva que puede identificar o descartar estenosis anatómicas en pacientes en quienes se sospecha enfermedad coronaria^{1,2}. No obstante, la ACTC tiene una precisión moderada a la hora de predecir isquemia específica de la lesión según las mediciones de la reserva fraccional de flujo (RFF), en particular en el caso de las lesiones intermedias con calcificación grave. La mala correlación entre la estenosis luminal y la significación funcional podría llevar a una angiografía coronaria invasiva (ACI) innecesaria e incluso a una revascularización³.

La RFF derivada de la ACTC (TC-RFF) es un nuevo enfoque para identificar una estenosis coronaria no invasiva y hemodinámicamente significativa. Se han aplicado métodos basados en la dinámica de fluidos computacional (DFC) y el aprendizaje automático para calcular la TC-RFF que establece buena correlación con la RFF invasiva y con una mejor eficacia comparado con la ACTC sola⁴⁻¹⁰. Recientemente, ha aparecido una nueva técnica de TC-RFF con un algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» (RuiXin-FFR, Raysight Medical, China) que podría generar contornos luminales precisos para la simulación de la DFC, que podría tener más aplicaciones en las lesiones calcificadas graves.

En este estudio prospectivo multicéntrico, se evaluó la eficacia diagnóstica de este nuevo algoritmo TC-RFF para detectar lesiones significativas en la función a partir de la RFF obtenida con guía intracoronaria de presión como método de referencia. También se comparó la precisión de la TC-RFF con la ACTC para predecir isquemia específica de la lesión.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio de cohortes multicéntrico (NCT04731285) realizado en 6 hospitales terciarios de China. El protocolo del estudio fue aprobado

por los comités de ética del Sixth Medical Center of PLA General Hospital, el Renmin Hospital de la Wuhan University, el Beijing Hospital, el Anzhen Hospital de Beijing, la Capital Medical University, el Zhongshan Hospital, la Fudan University y el The People's Hospital of Liaoning Province. La investigación cumplió los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito.

Eran aptos para participar en el estudio los pacientes adultos con enfermedad coronaria sospechada o conocida. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) edad ≥ 18 años; b) síntomas de angina de pecho o equivalentes; c) pacientes con una probabilidad pretest intermedia-alta de enfermedad coronaria obstructiva, y d) pacientes con una indicación clínica de ACI (síntomas graves resistentes a tratamiento médico, angina de pecho característica a bajo nivel de ejercicio, evaluación clínica con electrocardiogramas de esfuerzo que indican alto riesgo de eventos y disfunción del ventrículo izquierdo indicativa de enfermedad coronaria). Solo se incluyó a los pacientes sometidos a ACTC, además de ACI y RFF invasiva. Los principales criterios de inclusión de la ACTC fueron la presencia de una o más lesiones con estenosis del 30 al 90% del diámetro y un tamaño del vaso de referencia ≥ 2 mm en el segmento estenótico. Los criterios de exclusión fueron: a) haberse sometido a intervención coronaria percutánea, cirugía de revascularización coronaria o cirugía de válvula cardíaca o llevar marcapasos cardíaco o desfibrilador automático implantable; b) estar en situación de inestabilidad clínica como *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] III o IV) o edema pulmonar agudo; c) haber sufrido un infarto agudo de miocardio en la semana previa; d) otras enfermedades graves, tales como cardiopatía congénita compleja, síndrome del seno enfermo, síndrome de QT largo, arritmia grave o taquicardia, asma grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min/1,73 m²) o enfermedad no cardíaca con esperanza de vida < 2 años; e) alergia a las sustancias de contraste con yodo o al trifosfato de adenosina, y f) embarazo o estado de embarazo desconocido. Los principales criterios de exclusión de la ACTC fueron los artefactos de mala alineación y la oclusión total crónica.

Procedimiento de la ACTC

Todas las imágenes de la TC se obtuvieron con escáneres provistos de 64 o más filas de detectores. La realización de la ACTC y sus interpretaciones coincidieron con las pautas de la *Society of Cardiovascular Computed Tomography* con los distintos escáneres de tomografía computarizada de cada centro (Aquilion ONE, TOSHIBA, Japón; iCT 256, Philips, Países Bajos; Optima CT680

Series/Revolution CT, GE MEDICAL SYSTEMS, Estados Unidos; SOMATOM Definition/Definition Flash/Force, SIEMENS, Alemania; uCT960/960+, United Imaging Healthcare, China)¹¹. Los radiólogos de cada centro siguieron la misma norma para obtener las imágenes de la ACTC. Según esta norma, la cantidad se determinaba en función del peso del paciente, y la dosis de contraste fue de 0,8-0,9 ml/kg, mientras que la concentración fue de 350-370 mg/ml. Antes de la ACTC se administró nitroglicerina sublingual a 258 pacientes (82%) y bloqueadores beta a 271 (86%). La mediana de tiempo entre la ACTC y la ACI fue de 2 [intervalo intercuartílico, 1-3] días. No se produjeron efectos adversos importantes entre las pruebas de la ACTC y las mediciones de la RFF invasiva. Del análisis de las ACTC se encargaron investigadores locales expertos que desconocían los valores de la RFF con guía intracoronaria de presión o de la TC-RFF. Una estenosis > 50% en la ACTC se consideró significativa¹². Investigadores locales expertos clasificaron visualmente las estenosis. Las lesiones intermedias se derivaron de las mediciones de la ACTC y se definieron como estenosis del 30 al 70%.

Realización e interpretación de la TC-RFF

Dos observadores expertos analizaron las TC-RFF enmascaradas en un laboratorio central independiente (Yaping Zeng y Xiao Wang) con un sistema de *software* especializado externo (RuiXin-FFR, versión 1.0, Raysight Medical, China). El laboratorio central indicó las localizaciones de las mediciones de la RFF con guía

intracoronaria en un modelo reconstruido de anatomía coronaria. Este proceso permite comparar la TC-RFF y la RFF invasiva en las mismas localizaciones exactas.

Reconstrucción del modelo tridimensional

Los modelos anatómicos tridimensionales del árbol coronario se reconstruyeron a partir de imágenes de la ACTC. Primero se hizo una segmentación gruesa del árbol coronario con Frangifilter y se detectó el componente conectado más largo. En segundo lugar, se extrajeron automáticamente las líneas centrales arteriales por regiones que crecían a partir de la segmentación gruesa anterior¹³. Después, a lo largo de las líneas centrales extraídas, se utilizó un nuevo método basado en gradientes llamado algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para generar los contornos luminales en las imágenes transversales. Por último, se reconstruyó el modelo de superficie del árbol coronario mediante interpolación de *spline* y *lofting* (trazado) en todos los contornos transversales.

Nuevo algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para el contorno luminal

Puesto que la segmentación coronaria gruesa a la escala de píxeles fue insuficiente para reconstruir el modelo de superficie, se propuso un nuevo algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para el contorno luminal para conseguir reconstrucciones más precisas. Los detalles de este algoritmo se muestran en el apartado

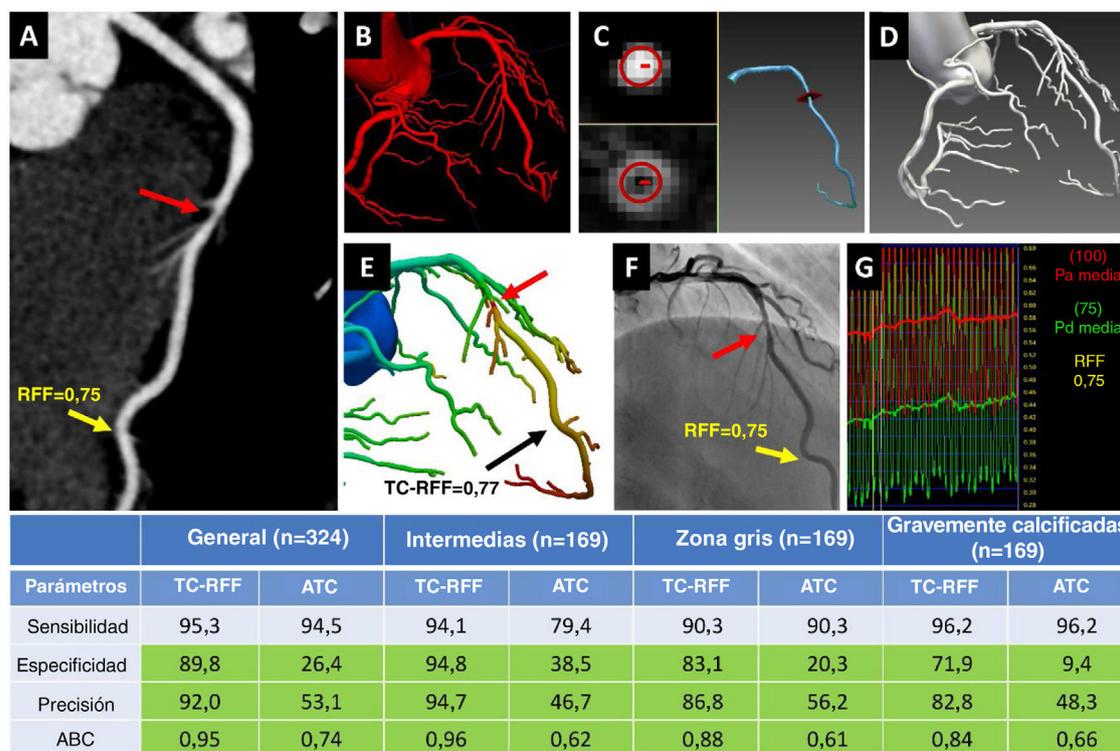


Figura 1. Figura central. Caso representativo y eficacia diagnóstica de la TC-RFF de Ruixin con un nuevo algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» en la discriminación de la estenosis funcional. A: la ACTC demuestra una lesión no calcificada con estenosis intermedia (60%) (flecha roja) en medio de la ADAI. B-D: algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para el modelado geométrico: segmentación inicial a nivel de vóxel (B), contornos de subpíxel calculados según la intensidad y el gradiente en UH y modelo arterial generado a partir de los contornos (C) y el modelo geométrico completo del árbol coronario (D). E: TC-RFF calculada a partir del modelo geométrico y utilizando dinámica de flujo computacional, que demuestra estenosis obstructiva (flecha roja), con valor de la TC-RFF = 0,77. F: angiograma coronario invasivo que muestra la estenosis intermedia en medio de la ADAI (flecha roja). G: se confirma una estenosis obstructiva mediante valor de la RFF invasiva de 0,75 (flecha amarilla). En la TC-RFF se observó mejora de la especificidad, la precisión y el ABC, comparado con la ACTC en general y en las lesiones intermedias, de la «zona gris» y gravemente calcificadas a nivel de vaso (tabla). La casilla verde claro indica la diferencia significativa entre la TC-RFF y la ACTC ($p < 0,05$). ABC: área bajo la curva ROC; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; ADAI: arteria descendente anterior izquierda; RFF: reserva fraccional de flujo; TC-RFF: reserva fraccional de flujo derivada de la angiografía por tomografía computarizada.

«Métodos» del [material adicional](#) y en la [figura 1 del material adicional](#). En resumen, primero se obtuvo la imagen transversal y se calculó su mapa de gradiente. Los contornos del subpíxel se calcularon según la intensidad y el gradiente en unidades Hounsfield (UH). Para obtener el límite luminal, se utilizó un método de ajuste de curvas para registrar el contorno cerrado en la región de gradiente alto. Después se optimizó el contorno adaptándolo más, tanto en el plano transversal como a lo largo de la dirección axial, donde se producía la estenosis o la curvatura de la línea central era grande. Los parámetros del algoritmo se optimizaron y validaron mediante comparación con la ACI (datos de otra cohorte independiente) antes de realizar este estudio ([figura 2 del material adicional](#)). Por último, se generaron contornos lumbales precisos en puntos específicos a lo largo de la línea central coronaria ([figura 1](#)). El tamaño del píxel de la ACTC de cada paciente oscila entre 0,3 y 0,7 mm, según el grosor de las distintas reconstrucciones. La intensidad de las UH en la luz coronaria oscila entre 200 y 450 UH, y la magnitud del gradiente calculado en cada píxel oscila entre 0 y 1. El algoritmo de segmentación del subpíxel «de grueso a fino» consiguió una precisión de subpíxel y dio como resultado un modelo más regular. Los resultados de la segmentación a la escala de subpíxel no son lo bastante regulares para representar con precisión la luz real del vaso, lo que llevaría a un mayor descenso de presión en la simulación de la DFC. En la [tabla 1 del material adicional](#) se muestra una comparación de los métodos de segmentación de reconstrucción de distintas técnicas de TC-RFF. En la [figura 3 del material adicional](#) se muestra una comparación de los modelos reconstruidos por segmentación a escalas de píxel y subpíxel «de grueso a fino».

Cálculo de la TC-RFF basado en la DFC

Las imágenes de la ACTC también permitieron obtener datos específicos del paciente, tales como el volumen del miocardio del ventrículo izquierdo. La distribución de fluidos entre las arterias descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda y coronaria derecha se determinó por el número y el área de salida de ramas en el modelo anatómico. Para calcular el flujo coronario total en la hiperemia para la TC-RFF, se multiplicó el flujo coronario total en reposo por un coeficiente constante. La sangre se modeló como un fluido newtoniano. Las ecuaciones de Navier-Stokes para fluidos no comprimibles se resolvieron con un método de elementos finitos. Por último, se obtuvieron los valores de la TC-RFF a partir de la solución de la DFC. Una TC-RFF $\leq 0,80$ se consideró hemodinámicamente significativa.

Medición invasiva de la RFF

Cirujanos que desconocían los resultados de la TC-RFF obtuvieron mediante un sistema comercializado la RFF con guía intracoronaria de presión según la eficacia habitual durante la hiperemia máxima, inducida por administración de adenosina intravenosa o intracoronaria¹⁴, según eligiera el cirujano. Antes de la medición, se igualaron la guía intracoronaria de presión y la presión aórtica en la punta del catéter guía. Al final de la intervención, se hizo una comprobación de la deriva devolviendo el cable de presión al catéter guía en la misma localización que en la igualación inicial. Las diferencias > 3 mmHg entre el cable de presión y el catéter guía indicaban fallo en la medición y se hacía otro intento. La RFF se consideró funcionalmente significativa en el umbral $\leq 0,80$ según el paciente y el vaso. Una RFF entre 0,75 y 0,85 se consideró «zona gris»¹⁵.

Objetivos del estudio

Los objetivos coprimarios del estudio fueron la sensibilidad y la especificidad de la TC-RFF en la predicción de estenosis coronaria hemodinámicamente significativa con RFF con guía intracoronaria de presión $\leq 0,80$. Los principales objetivos secundarios fueron la precisión diagnóstica, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo (VPN), el área bajo la curva (ABC) ROC de la TC-RFF y su correlación con la RFF. También se comparó la eficacia diagnóstica de la TC-RFF con la de la ACTC.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadísticos

Se establecieron hipótesis para el cumplimiento de los objetivos de eficacia de los criterios de valoración principales: sensibilidad de la TC-RFF = 90% y especificidad de la TC-RFF = 70%. Se establecieron los valores objetivo correspondientes a la sensibilidad (80%) y la especificidad (60%). Con una prevalencia supuesta de RFF positiva del 33 al 50%, un error de tipo I (α) = 0,025 (unilateral), una potencia estadística ($1 - \beta$) = 80% y una pérdida de datos del 10%, se requirió un total de 330 pacientes para el estudio.

Tabla 1
Características basales

Pacientes, n	316
<i>Edad (años)</i>	
Media \pm DE	61,4 \pm 9,1
Intervalo	33-82
<i>Varones</i>	204 (64,6)
<i>Índice de masa corporal</i>	25,2 \pm 3,2
<i>Diabetes</i>	65 (20,6)
<i>Hipertensión</i>	169 (53,5)
<i>Hiperlipemia</i>	93 (29,4)
<i>Fumador en el momento del estudio</i>	67 (21,2)
<i>Infarto de miocardio previo</i>	8 (2,5)
<i>Cuadro clínico</i>	
Isquemia silente	52 (16,5)
Angina de pecho estable	25 (7,9)
Angina de pecho inestable	239 (75,6)
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,77 [0,66-0,88]
<i>Fración de eyección del ventrículo izquierdo*</i>	61 [58-66]
<i>Vaso afectado (n = 324)</i>	
DAI	212 (65,4)
CxI	44 (13,6)
CD	68 (21,0)
<i>Número de vasos</i>	
1	308 (97,5)
2	8 (2,5)
<i>Diámetro de referencia del vaso (mm)</i>	3,0 [3,0-3,5]
<i>Estenosis (% del diámetro, estimación visual)</i>	62,5 [50,0-80,0]
<i>Longitud de la lesión (mm)</i>	22,0 [15,0-30,0]
<i>Puntuación de Agatston</i>	
Por paciente (190 pacientes)	157 [51-428]
Por vaso (195 vasos)	161 [51-404]

CD: coronaria derecha; DAI: descendente anterior izquierda; CxI: circunfleja izquierda.

Los valores expresan media \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

* n = 239; no hubo datos sobre la fracción de eyección de 77 participantes.

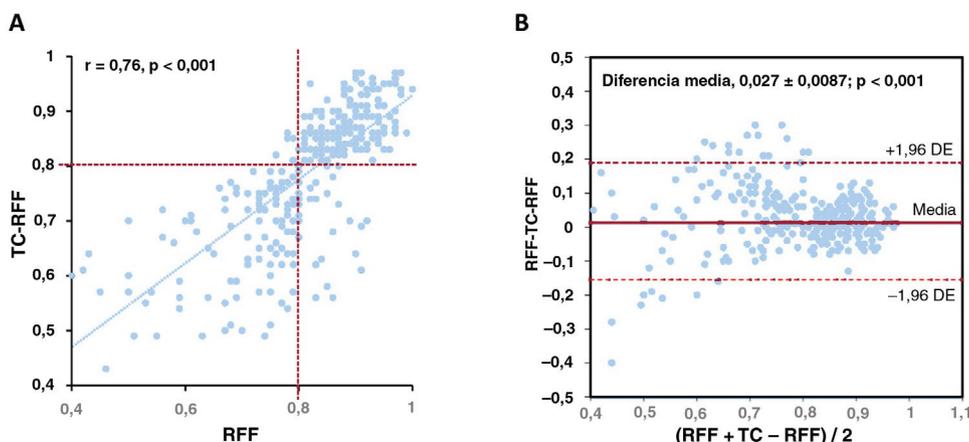


Figura 2. Correlación entre la TC-RFF y la RFF invasiva y gráfico de Bland-Altman a nivel de vaso. A: correlación entre el diagrama de dispersión y la regresión lineal ($r = 0,76$). B: gráfico de Bland-Altman con intervalo de confianza del 95% entre $-0,144$ y $0,198$ para las diferencias absolutas; la diferencia media se muestra como una línea roja, y las líneas de puntos indican los límites correspondientes de la concordancia. RFF: reserva fraccional de flujo; TC-RFF: reserva fraccional de flujo derivada de la angiografía por tomografía computarizada.

Los valores continuos se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según convenga. Las variables binarias se expresan en número y porcentaje. Se utilizó la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas. Se calcularon medidas diagnósticas como la sensibilidad, la especificidad, la precisión, el valor predictivo positivo y el VPN según el paciente o el vaso para la TC-RFF y la ACTC y se compararon con la prueba de McNemar. Se calcularon las ABC ROC para la TC-RFF con RFF invasiva $\leq 0,80$ como patrón de referencia y se compararon con la ACTC mediante la prueba de DeLong. También se evaluó la eficacia diagnóstica en subgrupos que incluían a pacientes y vasos con lesiones intermedias (estenosis del 30-70% según ACTC), lesiones calcificadas (puntuación de Agatston > 0) o gravemente calcificadas (puntuación de Agatston ≥ 400) y lesiones en la «zona gris» en la RFF ($0,75 \leq RFF \leq 0,85$). Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para determinar la relación entre la TC-RFF y la RFF invasiva. Se hizo el análisis de

Bland-Altman para analizar la concordancia entre la TC-RFF y la RFF invasiva. Se utilizaron los coeficientes de correlación intraclase para medidas aisladas para evaluar la concordancia entre observadores y en un mismo observador del valor de la TC-RFF con intervalos de confianza del 95% (IC95%) (30 vasos seleccionados al azar). Se consideró que un valor de p bilateral $< 0,05$ indicaba significación estadística. Todos los análisis se hicieron con el software patentado SAS (versión 9,4, SAS Institute, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características del paciente y de la lesión

Entre marzo de 2019 y mayo de 2020, se cribó a un total de 330 pacientes. Se excluyó a 14 pacientes por llevar un desfibrilador

Tabla 2
Eficacia diagnóstica de la TC-RFF y la ACTC frente a la RFF invasiva, en general y entre pacientes y vasos con una lesión de gravedad intermedia

General	Por paciente (n = 316)			Por vaso (n = 324)		
	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC $> 50\%$	p^*	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC $> 50\%$	p^*
PV/FN/FP/NV, n	120/6/19/171	119/7/140/50	-	121/6/20/177	120/7/145/52	-
Sensibilidad (%)	95,2 (89,9-98,2)	94,4 (88,9-97,7)	0,999	95,3 (90,0-98,2)	94,5 (89,0-97,8)	0,999
Especificidad (%)	90,0 (84,8-93,9)	26,3 (20,2-33,2)	$< 0,001$	89,0 (84,8-93,7)	26,4 (20,4-33,1)	$< 0,001$
VPP (%)	86,3 (79,5-91,6)	45,9 (39,8-52,2)	$< 0,001$	85,8 (78,9-91,1)	48,3 (39,2-51,5)	$< 0,001$
VPN (%)	96,6 (92,8-98,7)	87,7 (76,3-94,9)	0,01	96,7 (93,0-98,8)	88,1 (77,1-95,1)	0,01
Precisión (%)	92,1 (88,5-94,8)	53,5 (47,8-59,1)	$< 0,001$	92,0 (88,5-94,7)	53,1 (47,5-58,6)	$< 0,001$
ABC (%)	0,95 (0,92-0,97)	0,74 (0,69-0,79)	$< 0,001$	0,95 (0,92-0,97)	0,74 (0,69-0,79)	$< 0,001$
Lesiones intermedias	Por paciente (n = 164)			Por vaso (n = 169)		
	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC $> 50\%$	p^*	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC $> 50\%$	p^*
PV/FN/FP/NV, n	32/2/7/123	27/7/80/50	-	32/2/7/128	27/7/83/52	-
Sensibilidad (%)	94,1 (80,3-99,3)	79,4 (62,1-91,3)	0,18	94,1 (80,3-99,3)	79,4 (62,1-91,3)	0,18
Especificidad (%)	94,6 (89,2-97,8)	38,5 (30,1-47,4)	$< 0,001$	94,8 (89,6-97,9)	38,5 (30,3-47,3)	$< 0,001$
VPP (%)	82,1 (66,5-92,5)	25,2 (17,3-34,6)	$< 0,001$	82,1 (66,5-92,5)	24,5 (16,8-33,7)	$< 0,001$
VPN (%)	98,4 (94,3-99,8)	87,7 (76,3-94,9)	0,002	98,5 (94,6-99,8)	88,1 (77,1-95,1)	0,002
Precisión (%)	94,5 (89,8-97,5)	47,0 (39,1-54,9)	$< 0,001$	94,7 (90,1-97,5)	46,7 (39,0-54,6)	$< 0,001$
ABC	0,96 (0,92-0,99)	0,62 (0,54-0,70)	$< 0,001$	0,96 (0,92-0,99)	0,62 (0,55-0,70)	$< 0,001$

ABC: área bajo la curva ROC; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; TC-RFF: reserva fraccional de flujo mediante tomografía computarizada; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

* El valor de p indica la comparación entre la TC-RFF y la ACTC para predecir una RFF invasiva $\leq 0,80$. Se utilizó la prueba de McNemar para comparar la sensibilidad, la especificidad, la precisión, el VPP y el VPN. Se utilizó la prueba de DeLong para comparar el ABC.

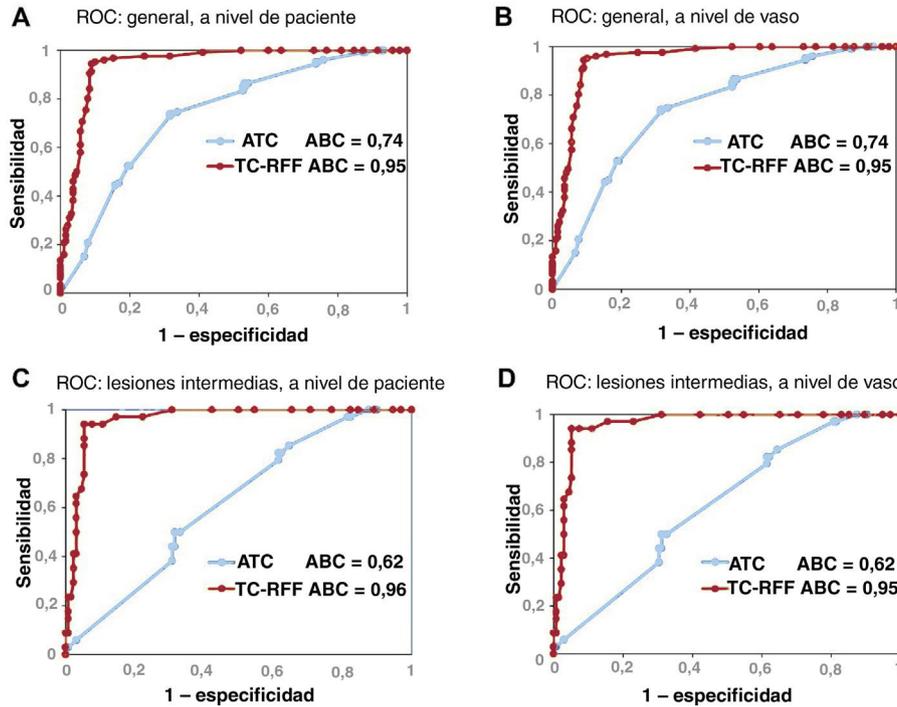


Figura 3. Curva ROC (de eficacia diagnóstica) y ABC de la TC-RFF frente a la ACTC para detectar la isquemia funcional significativa (RFF invasiva $\leq 0,8$) en todos los pacientes (A, B) y los pacientes con lesiones intermedias (C, D), a nivel de paciente (A, C) y a nivel de vaso (B, D). ABC: área bajo la curva ROC; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; TC-RFF: reserva fraccional de flujo derivada de la angiografía por tomografía computarizada.

automático implantable (n = 1), sufrir insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA III) o porque no se pudo determinar la RFF (n = 12). Por último, se analizó a 316 pacientes con 324 vasos (figura 4 del material adicional). En la tabla 1 se describen las características basales. La media de edad fue $61,4 \pm 9,1$ años, 204 pacientes (64,6%) eran varones y 65 (20,6%) tenían diabetes

mellitus. Según la RFF invasiva $\leq 0,80$, en 126 pacientes (39,9%) y 127 vasos (39,2%) se constataron lesiones que se consideraron hemodinámicamente significativas. Hubo 139 pacientes (44,0%) con TC-RFF $\leq 0,80$, 214 (67,7%) con estenosis $> 50\%$ en la ACI, 212 (67,1%) con estenosis $> 50\%$ en la ACTC y 164 (51,9%) con estenosis intermedias.

Tabla 3

Eficacia diagnóstica de la TC-RFF y la ACTC frente a la RFF invasiva entre pacientes y vasos con lesiones calcificadas

Lesiones calcificadas ^a (Puntuación de Agatston > 0)	Por paciente (n = 190)			Por vaso (n = 195)		
	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p ^b	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p ^b
PV/FN/FP/NV, n	68/3/15/104	68/3/93/26	—	68/3/16/108	68/3/97/27	—
Sensibilidad (%)	95,8 (88,1-99,1)	95,8 (88,1-99,1)	0,999	95,8 (88,1-99,1)	95,8 (88,1-99,1)	0,999
Especificidad (%)	87,4 (80,1-92,8)	21,8 (14,8-30,4)	< 0,001	87,1 (79,9-92,4)	21,8 (14,9-30,1)	< 0,001
VPP (%)	81,9 (72,0-89,5)	42,2 (34,5-50,3)	< 0,001	81,0 (70,9-88,7)	41,2 (33,6-49,1)	< 0,001
VPN (%)	97,2 (92,0-99,4)	89,7 (72,6-97,8)	0,08	97,3 (92,3-99,4)	90,0 (73,5-97,9)	0,08
Precisión (%)	90,5 (85,4-94,3)	49,5 (42,2-56,8)	< 0,001	90,3 (85,2-94,0)	48,7 (41,5-56,0)	< 0,001
ABC	0,94 (0,89-0,97)	0,73 (0,66-0,79)	< 0,001	0,95 (0,89-0,97)	0,74 (0,67-0,80)	< 0,001
Lesiones gravemente calcificadas (puntuación de Agatston ≥ 400)	Por paciente (n = 190)			Por vaso (n = 58)		
	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p ^b	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p ^b
VP/FN/FP/VN, n	25/1/9/23	25/1/29/3	—	25/1/9/23	25/1/29/3	—
Sensibilidad (%)	96,2 (80,4-99,9)	96,2 (80,4-99,9)	0,999	96,2 (80,4-99,9)	96,2 (80,4-99,9)	0,999
Especificidad (%)	71,9 (53,3-86,3)	9,4 [2,0-25,0]	< 0,001	71,9 (53,3-86,3)	9,4 [2,0-25,0]	< 0,001
VDP (%)	73,5 (55,6-87,1)	46,3 (32,6-60,4)	0,01	73,5 (55,6-87,1)	46,3 (32,6-60,4)	0,01
VPN (%)	95,8 (78,9-99,9)	75,0 (19,4-99,4)	0,14	95,8 (78,9-99,9)	75,0 (19,4-99,4)	0,14
Precisión (%)	82,8 (70,6-91,4)	48,0 (35,0-61,8)	< 0,001	82,8 (70,6-91,4)	48,0 (35,0-61,8)	< 0,001
ABC	0,84 (0,72-0,92)	0,66 (0,52-0,78)	0,03	0,84 (0,72-0,92)	0,66 (0,52-0,78)	0,03

ABC: área bajo la curva ROC; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; TC-RFF: reserva fraccional de flujo mediante tomografía computarizada; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a En 3 participantes no se dispuso de la puntuación de Agatston.

^b La p indica la comparación entre la TC-RFF y la ACTC.

Correlación entre la TC-RFF y la RFF invasiva

Por vasos, las medianas de RFF invasiva y TC-RFF fueron 0,84 [0,76-0,90] y 0,83 [0,70-0,87]. Se observó una buena correlación entre las variables continuas de la TC-RFF y la RFF invasiva ($r = 0,76$, $p < 0,001$) a nivel de los vasos (figura 2A), así como una buena concordancia (diferencia media, $0,027 \pm 0,087$; límites de concordancia del 95%, $-0,144$ a $0,198$) (figura 2B). La concordancia entre observadores en la TC-RFF fue de 0,92 (IC95%, 0,83-0,96) y en un mismo observador, 0,91 (IC95%, 0,82-0,96).

Eficacia diagnóstica de la TC-RFF frente a la ACTC coronaria

Frente a la RFF invasiva $\leq 0,80$, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el VPN y la precisión de la TC-RFF $\leq 0,80$ fueron del 95,2, el 90,0, el 86,3, el 96,6 y el 92,1% respectivamente, según el paciente, y del 95,3, el 89,8, el 85,8, el 96,7 y el 92,0% según el vaso. Tanto por paciente como por vaso, la TC-RFF $\leq 0,80$ mejoró considerablemente la especificidad, el valor predictivo positivo, el VPN y la precisión comparada con la estenosis $> 50\%$ en la ACTC (tabla 2). El ABC para la TC-RFF $\leq 0,80$ (0,95; IC95%, 0,92-0,97) excedió el de la estenosis $> 50\%$ en la ACTC clasificada visualmente (0,74; IC95%, 0,69-0,79) a nivel de paciente (todos los valores de $p < 0,001$) (tabla 2, figura 3A,B). Estos resultados también concordaron en pacientes con lesiones intermedias (tabla 2, figura 3C,D). Curiosamente, todos los vasos se diagnosticaron correctamente con TC-RFF cuando la RFF invasiva fue $< 0,75$. Cuando la RFF invasiva fue $> 0,85$ o $< 0,75$, se diagnosticaron correctamente 193 de las 203 lesiones estenóticas (figura 5 del material adicional).

Eficacia diagnóstica de la TC-RFF en las lesiones calcificadas

La mediana de la puntuación de Agatston (190 pacientes, 195 vasos) fue 157 [51-428] por paciente y 161 [51-404] por vaso. Se halló una puntuación de Agatston ≥ 400 en el 30,5% a nivel de paciente y en el 29,7% a nivel de vaso. La especificidad diagnóstica, la precisión y el ABC en la TC-RFF $\leq 0,80$ a nivel de vasos (el 87,1%, el 90,3% y 0,95) superaron las de la estenosis $> 50\%$ en la ACTC (el 21,8%, el 48,7% y 0,74) (todos, $p < 0,001$). Esto fue cierto sobre todo en pacientes con lesiones gravemente calcificadas. No se observó ninguna diferencia significativa en la sensibilidad y el VPN entre la TC-RFF $\leq 0,80$ y la estenosis $> 50\%$ en la ACTC (tabla 3). En la figura 6 del material adicional se muestra un caso representativo.

Eficacia diagnóstica de la TC-RFF en las lesiones en la «zona gris»

En 118 (36,4%) vasos con lesiones de la «zona gris» (RFF invasiva 0,75-0,85), la especificidad, la precisión y el ABC diagnósticos se mantuvieron altos con la TC-RFF $\leq 0,80$ según el vaso (el 83,1%, el 86,8% y 0,88) y superaron la estenosis $> 50\%$ en la ACTC (el 20,3%, el 56,2% y 0,61) (todos, $p < 0,001$) (tabla 4). Los 6 vasos «falsos negativos» en los casos en que la TC-RFF no identificó isquemia presentaron valores de la RFF invasiva entre 0,75 y 0,80 (figura 5 del material adicional).

DISCUSIÓN

En el presente estudio prospectivo multicéntrico, se demostró la buena eficacia diagnóstica de la TC-RFF con un nuevo algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para detectar la estenosis hemodinámicamente significativa. La sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnósticas globales fueron altas (todas $> 89\%$) comparada con la RFF invasiva y superaron el objetivo de eficacia preespecificado. En concreto, la eficacia diagnóstica de la TC-RFF

fue superior a la detección de estenosis con ACTC en varios tipos de lesiones, como las lesiones intermedias, las de la «zona gris» y las gravemente calcificadas.

La estenosis anatómica según la ACTC o la angiografía muestra mala correlación con la presencia de isquemia hemodinámicamente significativa^{3,16}. La RFF ha aparecido como criterio de referencia para determinar la isquemia específica de la lesión y orientar la revascularización coronaria¹⁷⁻¹⁹, pero se halla limitada inherentemente por su invasividad y por los costes. En la última década se han creado varios algoritmos de TC-RFF no invasiva basados en el aprendizaje automático o la DFC⁴⁻¹⁰, como los 2 productos de China llamados uCT-FFR y CT-QFR^{4,5}. Comparado con estudios previos, en el presente estudio se observaron una sensibilidad (95%), una especificidad (90%) y una precisión (92%) notablemente mayores a la hora de detectar la isquemia específica de la lesión. Más de la mitad de los pacientes (171/316) recibieron un diagnóstico correcto sin lesiones obstructivas con TC-RFF, con RFF como patrón de referencia. Además, con la TC-RFF se identificó de manera satisfactoria a un tercio de los pacientes (120/316) con isquemia funcional que probablemente se beneficiarían de una revascularización. Esto fue así en los pacientes con lesiones intermedias. Aunque la presencia de lesiones de la «zona gris» influyó negativamente en la eficacia de la TC-RFF, esta siguió siendo superior a la ACTC en el diagnóstico de isquemia (ABC: 0,88 frente a 0,61).

Las lesiones calcificadas son un reto diagnóstico para la ACTC y son la causa más frecuente de resultados falsos positivos comparada con la ACI²⁰. La calcificación coronaria grave afecta a la segmentación de la luz del vaso y a las condiciones de contorno para el modelado fisiológico y altera la eficacia diagnóstica de la TC-RFF²¹. En el presente estudio, la especificidad y la precisión diagnósticas de la TC-RFF fueron significativamente superiores a las de la ACTC en lesiones calcificadas y lesiones con puntuación de Agatston ≥ 400 (todos, $p < 0,001$) con una sensibilidad parecida. En las lesiones gravemente calcificadas (el 30% de los pacientes), se constató mejor discriminación de la isquemia con la TC-RFF que con la ACTC, tanto a nivel de paciente ($p = 0,03$) como de vaso ($p = 0,03$), un resultado similar al observado también en publicaciones recientes^{4,6,21-23}, lo que destaca su potencial prometedor en una amplia aplicación clínica.

Es de destacar que la buena eficacia diagnóstica de la TC-RFF podría atribuirse a la nueva técnica del algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» de contorno de la luz. En la tabla 1 del material adicional se comparan varios de los métodos de reconstrucción de la segmentación con TC-RFF. El método de reconstrucción de HeartFlow (FFRct) y el United Imaging (uCT-FFR) son ambos a escala de píxel. El primero utiliza los algoritmos clásicos de procesado de imágenes y el segundo, el algoritmo de las redes neuronales convolucionales. La TC-RFF de Toshiba tiene que reconstruirse en 4 fases (el 70, el 80, el 90 y el 99% del intervalo R-R de las imágenes de la ACTC). La RFFc de Siemens extrae la geometría coronaria tridimensional mediante vectores de característica 1 D y a continuación predice la TC-RFF con un modelo de aprendizaje automático. Aunque su velocidad de predicción es rápida, los vectores de característica abstracta pierden abundante información tridimensional y llevan a una disminución de la precisión. Con la técnica propuesta se calculó el contorno de la luz a escala de subpíxel y se generó la línea central de la arteria tras la primera segmentación coronaria gruesa a escala de píxel. La nueva tecnología consiguió reconstrucciones más precisas del vaso y el contorno de la luz y mejoró considerablemente la eficacia diagnóstica. Una segunda explicación fue el cumplimiento riguroso de las pautas y la recomendación para la adquisición con ACTC y el control de calidad de las imágenes, en especial en el control de la frecuencia cardíaca (el 86% de los pacientes tomaron bloqueadores beta antes de la tomografía) y la administración de nitrato sublingual (el 82% de los pacientes). Se ha demostrado que esto

Tabla 4

Eficacia diagnóstica de la TC-RFF y la ACTC frente a la RFF invasiva entre pacientes y vasos con lesiones de la «zona gris»

«Zona gris» con RFF $\geq 0,75$ y $\leq 0,85$	Por paciente (n = 118)			Por vaso (n = 121)		
	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p*	TC-RFF $\leq 0,80$	ACTC > 50%	p*
VP/FN/FP/VN, n	55/6/9/48	55/6/45/12	–	56/6/10/49	56/6/47/12	–
Sensibilidad (%)	90,2 (79,8–96,3)	90,2 (79,8–96,3)	0,999	90,3 (80,1–96,4)	90,3 (80,1–96,4)	0,999
Especificidad (%)	84,2 (72,1–92,5)	21,1 (11,4–33,9)	< 0,001	83,1 (71,0–91,6)	20,3 (11,0–32,8)	< 0,001
VDP (%)	85,9 (75,0–93,4)	55,0 (44,7–65,0)	< 0,001	84,8 (73,9–92,5)	54,4 (44,3–64,2)	< 0,001
VPN (%)	88,9 (77,4–95,8)	66,7 (41,0–86,7)	0,07	89,1 (77,8–95,9)	66,7 (41,0–86,7)	0,06
Precisión (%)	87,3 (79,9–92,7)	56,8 (47,3–65,9)	< 0,001	86,8 (79,4–92,2)	56,2 (46,9–65,2)	< 0,001
ABC	0,88 (0,81–0,94)	0,61 (0,52–0,70)	< 0,001	0,88 (0,81–0,93)	0,61 (0,52–0,70)	< 0,001

ABC: área bajo la curva ROC; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; TC-RFF: reserva fraccional de flujo mediante tomografía computarizada; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor pronóstico negativo; VPP: valor pronóstico positivo.

* El valor de p indica la comparación entre la TC-RFF y la ACTC.

último se correlaciona con la calidad de la ACTC, la simulación de la DFC y la eficacia diagnóstica¹¹. Por último, la mediana de 2 días entre la adquisición con ACTC y la RFF invasiva fue menor que en el estudio NXT (media de 18 días) y en un estudio retrospectivo realizado en China (3 meses)^{4,8} y fue parecido al del estudio DISCOVER-FLOW (diagnóstico de estenosis causantes de isquemia obtenido mediante reserva fraccional de flujo no invasiva en 2,3 días, con un amplio intervalo de 0 a 26 días)¹⁰, lo que puede haber contribuido a la consistencia en la precisión diagnóstica.

Limitaciones

En este estudio, no se exploraron todos los vasos de todos los pacientes incluidos. Los vasos con estenosis < 30% o > 90% del diámetro no se evaluaron. Se excluyó a los pacientes ya sometidos antes a una intervención coronaria percutánea o una cirugía de revascularización coronaria. La administración de nitroglicerina sublingual o bloqueadores beta no fue congruente entre los distintos pacientes y la frecuencia en la toma de nitroglicerina sublingual fue relativamente baja comparada con la de otros informes^{8,11}. Por consiguiente, se hizo un subanálisis que reveló precisión diagnóstica congruente entre los pacientes que tomaban nitroglicerina y los que no (el 91,9 frente al 93,1%; p = 0,96). En el presente estudio, el cuadro clínico fue angina de pecho inestable en la mayoría de los pacientes y ninguno tenía enfermedad de 3 vasos o del tronco coronario izquierdo, lo que indica posible sesgo de selección. Se requieren más estudios para validar esta nueva técnica en una población más amplia. Frente a otros estudios^{9,22}, los pacientes incluidos en este presentaban una calcificación coronaria relativamente reducida. Puesto que la calcificación coronaria influiría en la precisión diagnóstica de la TC-RFF, se hizo un análisis de subgrupo y se observaron resultados congruentes en los pacientes con calcificación grave (tabla 3). Además, no se hizo ninguna comparación directa entre el algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» de la TC-RFF y otros algoritmos basados en la TC. En este estudio no se tuvo en cuenta la gran cantidad de artefactos, como el calcio, los movimientos de los pacientes y la mala obtención de imágenes, que pueden influir en la eficacia diagnóstica de la ACTC. Por último, el valor pronóstico y socioeconómico de esta TC-RFF no invasiva en los sistemas médicos nacionales requiere más estudio.

CONCLUSIONES

En este estudio prospectivo multicéntrico, la TC-RFF con un nuevo algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» tuvo mayores especificidad y precisión diagnóstica que la ACTC. Esta nueva técnica puede discriminar la estenosis hemodinámicamente

significativa en varios tipos de lesiones como las lesiones intermedias, las de «zona gris» y las gravemente calcificadas.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se ha creado una nueva técnica de TC-RFF con un algoritmo de subpíxel «de grueso a fino» para generar contornos lumbales precisos para la simulación de la DFC, pero su eficacia diagnóstica sigue siendo dudosa.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En el presente estudio prospectivo multicéntrico se demuestra que el nuevo algoritmo de la TC-RFF proporcionó buena eficacia diagnóstica para detectar la estenosis hemodinámicamente significativa. La sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnósticas globales fueron altas (todas > 89%) frente a la RFF invasiva. La eficacia diagnóstica de la TC-RFF fue superior a la detección de estenosis con ACTC en varios tipos de lesiones, como las lesiones intermedias, las de la «zona gris» y las gravemente calcificadas.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por subvenciones del National Key R&D Program de China (2022YFC2505600, 2020YFC2004800), el Beijing Nova Program (Z201100006820087) y el proyecto de cooperación interdisciplinario del Beijing Nova Program (Z211100002121165).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Idea y diseño del estudio: Z. Li y S. Nie. Adquisición, análisis, interpretación de los datos: Y. Zeng, X. Wang, Z. Tang, T. Li, X. Jiang, F. Ji, Y. Zhou, J. Ge, Z. Li y S. Nie. Redacción del artículo: Y. Zeng y X. Wang. Revisión estadística del artículo: Y. Zhao. Revisión crítica del artículo por su importante contenido intelectual: C. Ma, G.S. Mintz y S. Nie. Todos los autores han leído y aprobado este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Ma: honorarios de Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Johnson & Johnson, Boehringer-Ingelheim (BI), Bayer y AstraZeneca por dar

conferencias. G.S. Mintz: honorarios de Boston Scientific, Philips y Terumo. S. Nie: becas de investigación a la institución de Boston Scientific, Abbott, Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals, China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceuticals, East China Pharmaceuticals. Los demás autores no tienen nada que declarar.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.013>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
2. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–1732.
3. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:636–643.
4. Tang CX, Liu CY, Lu MJ, et al. CT FFR for Ischemia-Specific CAD With a New Computational Fluid Dynamics Algorithm: A Chinese Multicenter Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:980–990.
5. Li Z, Zhang J, Xu L, et al. Diagnostic Accuracy of a Fast Computational Approach to Derive Fractional Flow Reserve From Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:172–175.
6. Coenen A, Kim YH, Kruk M, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007217.
7. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:663–673.
8. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–1155.
9. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–1245.
10. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1989–1997.
11. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:435–449.
12. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3:122–136.
13. Reynisson PJ, Scali M, Smistad E, et al. Airway Segmentation and Centerline Extraction from Thoracic CT - Comparison of a New Method to State of the Art Commercialized Methods. *PLoS one*. 2015;10:e0144282.
14. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877–1883.
15. Norgaard BL, Hjort J, Gaur S, et al. Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:541–550.
16. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2816–2821.
17. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1853–1860.
18. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137:480–487.
19. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208–1217.
20. Andrew M, John H. The challenge of coronary calcium on coronary computed tomographic angiography (CCTA) scans: effect on interpretation and possible solutions. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(Suppl 2):145–157.
21. Han D, Lin A, Gransar H, Dey D, Berman DS. Influence of Coronary Artery Calcium Score on Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:702–703.
22. Tesche C, Otani K, De Cecco CN, et al. Influence of Coronary Calcium on Diagnostic Performance of Machine Learning CT-FFR: Results From MACHINE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:760–770.
23. Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, et al. Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1045–1055.