

## Editorial

## Impacto de la coronariografía no invasiva por tomografía computarizada con multidetectores en epidemiología: hacia una evidencia directa del riesgo cardiovascular

## Impact of Multidetector Computed Tomography Noninvasive Coronary Angiography on Epidemiology: Toward Direct Evidence of Cardiovascular Risk

Francesc Carreras\*, Ruben Leta y Guillem Pons-Lladó

Unidad de Imagen Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau y Clínica Creu Blanca, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 25 de octubre de 2013

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo desarrollado, con elevada morbilidad que comporta la utilización de cuantiosos recursos económicos para combatirla<sup>1</sup>. Se estima que una tercera parte de los infartos agudos de miocardio se presentan, sin antecedentes clínicos previos, en forma de muerte súbita, y son muy pocos los casos que logran recibir asistencia médica para sobrevivir a tan grave circunstancia<sup>2</sup>. Por otra parte, los pacientes que ingresan en el hospital por un síndrome coronario agudo requieren atención médica superespecializada, y tampoco están exentos de complicaciones graves a corto o medio plazo, hecho que se traduce en un elevado importe de la factura sanitaria. Ante tan dramática situación, es comprensible que haya una gran sensibilidad social y política que justifique el gran número de recursos destinados al tratamiento de la cardiopatía isquémica, pero como el gasto sanitario no puede ser ilimitado, se impone potenciar la investigación para encontrar nuevos y más refinados métodos de prevención primaria de esta enfermedad, y que sobretodo sean efectivos en cada individuo.

A mediados del siglo pasado se describió la relación epidemiológica entre los actualmente bien reconocidos factores de riesgo cardiovascular (CV) y la aterosclerosis coronaria, con el estudio de Framingham como referente internacional<sup>3</sup>. La trascendencia sanitaria y económica que este hecho podía tener en el desarrollo de la cardiopatía isquémica acentuó el interés por las políticas de prevención primaria.

La Sociedad Europea de Cardiología fue la impulsora de los estudios que permitieron conocer la prevalencia de la enfermedad CV en nuestro continente a escala regional<sup>4</sup> e identificar la existencia de un gradiente noreste-suroeste de incidencia de enfermedad CV, mucho menor en los países mediterráneos que en el norte de Europa<sup>5</sup>. Paralelamente, en nuestro país surgieron estudios epidemiológicos a escala local, como el RICORNA<sup>6</sup> en Navarra, el MONICA-Catalunya<sup>7</sup> o el registro REGICOR<sup>8,9</sup>, que recientemente ha cumplido 35 años de historia. A partir de los resultados obtenidos en

este, se ha derivado la función de riesgo CV REGICOR, inicialmente válida para la población local estudiada, pero que, tras adaptación a la ecuación de Framingham y validación para la población española (estudio VERIFICA), ha pasado a ser la primera y única función de riesgo CV validada para la población española<sup>10</sup>.

Aunque son útiles para el diseño de estrategias en el ámbito poblacional, un inconveniente de las funciones de riesgo CV es que no predicen adecuadamente el riesgo individual. No todos los pacientes que acuden con un infarto agudo de miocardio tienen un riesgo CV elevado, mientras que no todas las personas con riesgo importante sufren un infarto agudo de miocardio. Además, una elevada proporción de la población (un 40% aproximadamente) queda englobada en el grupo de riesgo intermedio. Así pues, si queremos mejorar el valor predictivo individual de las funciones de riesgo CV, deberemos refinar sus resultados con otras pruebas, entre las que destacan las técnicas de imagen<sup>11</sup>.

Las técnicas radiológicas de alta resolución hoy permiten el estudio no invasivo de la anatomía del árbol coronario con un bajo nivel de radiación, muy inferior al de los primeros equipos utilizados para este fin. La tomografía computarizada con haz de electrones (*electron beam computed tomography* [EBCT]) fue la primera técnica radiológica que permitió la identificación de las placas de ateroma calcificadas en el árbol coronario sin uso de contraste yodado e identificar grupos de riesgo de eventos en la población asintomática<sup>12</sup>. El depósito de calcio en las placas de ateroma es consecuencia de su proceso de reparación natural. Inicialmente las placas presentan un marcado componente inflamatorio y gran contenido lipídico y están vascularizadas. La aparición de microangrados, con sus consiguientes procesos de reparación, las hace especialmente vulnerables, ya que la integridad de su cubierta intraluminal puede verse afectada, lo que da lugar a la cascada de acontecimientos que conduce al infarto agudo de miocardio. No obstante, lo más frecuente es que los repetidos fenómenos de sangrado y reparación ocurran en el interior de la placa, con la progresiva reducción del componente lipídico, disminución de la vascularización, fibrosis y calcificación como fenómeno reparador final.

Así pues, a mayor cantidad de placas calcificadas, mayor es la probabilidad de que existan placas lipídicas o fibrolipídicas concomitantes. La posibilidad que ofreció la EBCT para la

\* Autor para correspondencia: Unidad de Imagen Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: fcarreras@santpau.cat (F. Carreras).

cuantificación de la cantidad de calcio presente en el árbol coronario, gracias a la metodología propuesta por Agatston en 1990<sup>13</sup>, dio lugar al concepto de «carga de placa». El siguiente paso fue cuantificar la carga de placa (calcificada) en series muy amplias de la población general, para conocer la distribución normal de la cantidad de calcio coronario presente en individuos asintomáticos distribuidos por sexo y edad. Disponer de unas tablas de normalidad de la población general asintomática permite determinar para un individuo concreto si su carga de placa se halla dentro de la distribución normal o si, por el contrario, ocupa un percentil superior al esperado, con el consiguiente incremento de riesgo coronario<sup>14</sup>. Los estudios clínicos observacionales realizados en la población general para seguimiento y evaluación pronóstica demostraron que había clara relación entre la presentación de eventos CV y la supervivencia tanto con los valores absolutos de la puntuación de Agatston (cantidad de calcio coronario acumulado en las arterias) como con el percentil ocupado en las tablas de distribución por sexo y edad. El valor pronóstico independiente de la puntuación de Agatston permitió refinar la clasificación del grupo de riesgo CV para un individuo en concreto, muy útil para reclasificar a los sujetos incluidos en el grupo de riesgo intermedio a categorías superiores o inferiores<sup>15</sup>. Asimismo, es destacable la importancia pronóstica que tiene el valor absoluto de la puntuación de Agatston, ya que un individuo con Agatston < 100 tiene mucho mejor pronóstico, a igualdad de factores de riesgo, que con valores superiores<sup>16</sup>.

El inconveniente de requerir un equipo altamente sofisticado como el EBCT para el cálculo del calcio coronario, poco disponible por su elevado coste y baja rentabilidad, se vio rápidamente solventado con los equipos de tomografía computarizada con multidetectores (TCMD) sincronizados con el electrocardiograma y de alta resolución. En un intervalo de pocos años, durante la primera década del nuevo siglo, la TCMD sufrió un desarrollo tecnológico explosivo con los objetivos de mejorar la resolución espacial hasta conseguir cortes de grosor submilimétrico y minimizar la dosis de radiación, que en alguno de los equipos actuales llega a ser inferior a 1 mSv. Dichos avances tecnológicos superaron con creces a la tecnología de la EBCT, que además resultaba mucho más cara, y la validación del método de Agatston obtenido mediante TCMD no se hizo esperar. No obstante, la eclosión de estudios clínicos iniciados en la época de la EBCT, que relacionaban el valor del calcio coronario con el riesgo CV, con<sup>17</sup> o sin<sup>18</sup> combinación con los factores de riesgo clásicos, comportó una evidencia incontestable de la relación entre calcio coronario y riesgo CV. Consecuencia de estos estudios fue la consideración de este parámetro con el objetivo de refinar la clasificación del riesgo CV en los sujetos con riesgo intermedio según las funciones de riesgo clásicas, y seleccionar los subgrupos de pacientes que precisarían de un tratamiento hipolipemiente más agresivo en función de su carga de placa<sup>19</sup>. Asimismo, en las recientes guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>20</sup> también se considera la información aportada por la TCMD (o EBCT) como útil para la reclasificación del riesgo coronario del paciente individual. No obstante, el calcio coronario no deja de ser un indicador aproximado del total de ateromatosis coronaria, ya que los estudios sin contraste no identifican las placas no calcificadas. Por este motivo, no tener calcio coronario no es sinónimo de ausencia de ateromatosis coronaria, cuando son precisamente las placas blandas no calcificadas o con mínima calcificación focal las que más probabilidades tienen de ser vulnerables, aunque los estudios indican que, en la población general, el riesgo de un evento coronario sin presencia de placas calcificadas es muy bajo<sup>21</sup>.

Con la entrada en escena de los equipos de TCMD de última generación, es posible la realización de una coronariografía no invasiva (CNI) con un grado de irradiación similar al de un estudio de calcio coronario. La única diferencia es que se precisa la

administración de contraste yodado. Las imágenes obtenidas por CNI son de alta calidad y, aunque la coronariografía convencional las supere en resolución temporal y espacial, incluyen información no disponible en las imágenes luminográficas invasivas. La CNI permite, además de cuantificar la obstrucción vascular, obtener múltiples secciones y proyecciones del árbol coronario (algunas de ellas no disponibles en la coronariografía invasiva), así como su visualización en 3D o 4D integrada en el resto de estructuras anatómicas. Permite evaluar no solo el lumen coronario, sino también identificar la distribución y localización de las placas de ateroma en la pared vascular, obtener información básica respecto a su caracterización tisular (contenido lipídico, fibrosis o calcificación) y cuantificar su extensión<sup>22</sup>.

La CNI mediante TCMD es una técnica de imagen diagnóstica muy reciente que, dada la trascendencia clínica de su información, ha sido muy productiva en artículos de investigación y opinión en los pocos años de su existencia. Dada la prácticamente nula existencia de falsos negativos en la detección de placas de ateroma, en las guías clínicas actuales destacan sus indicaciones relacionadas con su elevado valor predictivo negativo. Si disponemos de una CNI que descarta la existencia de ateromatosis coronaria, podremos predecir con gran certeza que a corto/medio plazo la probabilidad de eventos es prácticamente nula. Actualmente la CNI ya demuestra su rentabilidad económica al evitar la realización de estudios de coronariografía invasiva diagnósticos que resultarían normales, especialmente en los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico atípico o con pruebas de detección de isquemia no concluyentes<sup>23</sup> o en aquellos que sistemáticamente precisan una coronariografía preoperatoria<sup>24</sup>. Por el contrario, el número y el grado de obstrucción de las placas de ateroma identificadas directamente por CNI tienen un valor pronóstico de eventos coronarios independiente, en relación tanto con los factores de riesgo clásicos<sup>25</sup> como con el valor del calcio coronario<sup>26</sup>. Es interesante destacar, además, el efecto psicológico en el paciente al conocer el estado de sus arterias coronarias, hecho que incrementa significativamente la adherencia al tratamiento de los factores de riesgo modificables.

Podemos concluir que la información aportada por las funciones de riesgo CV ha permitido y permite el desarrollo de estrategias de salud pública a gran escala, con visibles efectos en la reducción de la incidencia de la cardiopatía isquémica en la población general. No obstante, que en la actualidad se pueda estudiar de manera incruenta la anatomía coronaria abre nuevas puertas a la investigación de la etiopatogenia de la ateromatosis coronaria y sus consecuencias clínicas. Aunque la técnica es muy reciente, la acumulación de casuística en la población general asintomática o paucisintomática es creciente. Actualmente hay varios estudios multicéntricos en curso para conocer la distribución y las características de la ateromatosis coronaria por TCMD en la población general, al igual que se hizo en su día con el calcio coronario. Siguiendo esta línea de investigación, y después de los atractivos resultados de un estudio piloto<sup>27</sup>, en nuestro país se va a iniciar el estudio multicéntrico *Secure Prevention with Imaging of the Coronary Arteries* (SPICA), auspiciado por la Sección de Imagen Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología y con la participación del IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), con el objetivo de conocer, en una muestra representativa de la población general asintomática con riesgo intermedio, la distribución y el grado de obstrucción de las lesiones coronarias con un seguimiento clínico de eventos a 5 años. Los resultados de estos estudios permitirán, con toda probabilidad, una mayor precisión en la clasificación de los grupos de riesgo CV, lo que repercutirá en las estrategias de prevención primaria, teniendo en cuenta que hoy ya están aceptadas en las guías la cuantificación del calcio coronario y el elevado valor predictivo negativo de eventos coronarios que tiene la ausencia de lesiones en la CNI. Además, se

abre un campo muy importante para combinar, en un mismo individuo, la caracterización de las lesiones coronarias con las características de su estudio genético, hecho que sin duda permitirá mejorar las predicciones de riesgo personal y familiar.

Puede argumentarse que realizar CNI a escala poblacional en programas de prevención primaria es un gasto inasumible por un sistema de salud pública. Creemos que en el momento actual esta aseveración es prematura, ya que carece de fundamento justificable, al no haber datos definitivos a favor ni en contra. Sabiendo que un tercio de los casos con síndrome coronario agudo se presenta como muerte súbita sin antecedentes clínicos previos, sorprende la resistencia de la comunidad cardiológica a aceptar, incluso en términos de posibilidad, que la CNI pueda llegar a ser una herramienta diagnóstica fundamental en la estrategia de prevención primaria, especialmente para sujetos de riesgo intermedio o con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Sorprende también el argumento del coste económico de la CNI en el contexto de la prevención primaria, si pensamos en la gran suma que se ahorraría por cada paciente cuyo ingreso por infarto agudo de miocardio se evite. No vamos a descubrir en estas líneas que la mejor manera de combatir la enfermedad es prevenirla<sup>28</sup>, y la evidencia actual nos indica que la CNI apunta a ser una técnica diagnóstica revolucionaria en el contexto de la prevención primaria.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Fernández-de-Bobadilla J, López-de-Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13 Supl B:42-7.
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
- Estudio de Framingham [citado 12 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.framinghamheartstudy.org>
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231-48.
- Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:56-62.
- González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Viñes JJ, Vila J. Adaptación de la función de riesgo coronario de Framingham-Wilson para la población de Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:875-85.
- Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J.* 2005;26:505-15.
- Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:707-15.
- REGICOR [citado 12 Jul 2013]. Disponible en: [www.regicor.org](http://www.regicor.org).
- Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.
- Marrugat J, Sala J, Elosua R, Ramos R, Baena-Díez JM. Prevención cardiovascular: avances y el largo camino por recorrer. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63 Supl 2: 49-54.
- He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2000;101:244-51.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32.
- Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol.* 2001;87:1335-9.
- Church TS, Levine BD, McGuire DK, Lamonte MJ, Fitzgerald SJ, Cheng YJ, et al. Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events. *Atherosclerosis.* 2007;190:224-31.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1860-70.
- Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003;228:826-33.
- Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, Scherrer A, Stehli J, Gebhard C, et al. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14: 374-80.
- Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006;114:1761-91.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
- Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2007;1:155-9.
- Kwan AC, Cater G, Vargas J, Bluemke DA. Beyond coronary stenosis: coronary computed tomographic angiography for the assessment of atherosclerotic plaque burden. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2013;6:89-101.
- Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Cortinovis S, Mushtaq S, et al. A long-term prognostic value of CT angiography and exercise ECG in patients with suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:641-50.
- Catalán P, Leta R, Hidalgo A, Montiel J, Alomar X, Viladés D, et al. Ruling out coronary artery disease with noninvasive coronary multidetector CT angiography before noncoronary cardiovascular surgery. *Radiology.* 2011;258:426-34.
- Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Boersma E, De Roos A, Van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:62-70.
- Van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft LJ, Boersma E, et al. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30:2622-9.
- Descalzo M, Leta R, Rosselló X, Alomar X, Carreras F, Pons-Lladó G. Enfermedad coronaria subclínica por tomografía computarizada multidetector en población asintomática estratificada por nivel de riesgo coronario. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:504-5.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:291-8.