Artículo original

Extensión y distribución espacial de la carga ateroesclerótica mediante imágenes monocromáticas virtuales derivadas de tomografía computarizada de doble energía



Gastón A. Rodríguez-Granillo^{a,*}, Patricia Carrascosa^a, Alejandro Deviggiano^a, Carlos Capunay^a, Macarena C. de Zan^a y Alejandro Goldsmit^b

^a Departamento de Imágenes Cardiovasculares, Diagnóstico Maipú, Buenos Aires, Argentina ^b Departamento de Cardiología Intervencionista, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

Historia del artículo: Recibido el 13 de noviembre de 2015 Aceptado el 25 de febrero de 2016 *On-line* el 17 de junio de 2016

Palabras clave: Ateroesclerosis Placa Tronco coronario izquierdo

Keywords: Atherosclerosis Plaque Left main coronary artery

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se analizaron las diferencias de carga ateroesclerótica observadas entre la coronariografía invasiva y las imágenes monocromáticas virtuales obtenidas con la tomografía computarizada de doble energía.

Métodos: Se examinó con tomografía computarizada de doble energía y se clasificó a 80 pacientes consecutivos remitidos a una coronariografía invasiva según el grado de carga ateroesclerótica utilizando el índice pronóstico de enfermedad coronaria de Duke modificado, la puntuación de extensión de la enfermedad coronaria, la puntuación de afección de segmentos y la puntuación de estenosis de segmentos.

Resultados: La media de la puntuación de afección de segmento ($8,2 \pm 3,9$ frente a $6,0 \pm 3,7$; p < 0,0001), el índice de Duke modificado ($4,33 \pm 1,6$ frente a $4,0 \pm 1,7$; p = 0,003), la puntuación de extensión de la enfermedad coronaria ($4,84 \pm 1,8$ frente a $4,43 \pm 2,1$; p = 0,005) y la mediana de la puntuación de estenosis de segmento (13,5 [9,0-18,0] frente a 9,5 [5,0-15,0]; p < 0,0001) fueron significativamente superiores con la tomografía computarizada de doble energía que con la coronariografía invasiva. La tomografía computarizada de doble energía frente a 18 [23%]; p < 0,0001) y con lesiones proximales graves ($0,28 \pm 0,03$ frente a $0,26 \pm 0,03$; p < 0,0001) en comparación con lo observado en la coronariografía invasiva. Los grados de calcificación arterial coronaria por debajo y por encima de la mediana mostraron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100 y el 97%; el 86 y el 50%; el 93 y el 95% y el 100 y el 67% para la identificación de

Conclusiones: La angiografía coronaria con tomografía computarizada de energía dual identificó una carga ateroesclerótica significativamente mayor que la observada con la coronariografía invasiva, en especial por lo que respecta a la afección de los segmentos proximales.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Extension and Spatial Distribution of Atherosclerotic Burden Using Virtual Monochromatic Imaging Derived From Dual-energy Computed Tomography

ABSTRACT

Introduction and objectives: We explored the differences between atherosclerotic burden with invasive coronary angiography and virtual monochromatic imaging derived from dual-energy computed tomography coronary angiography.

Methods: Eighty consecutive patients referred for invasive coronary angiography underwent dualenergy computed tomography coronary angiography and were categorized according to the atherosclerotic burden extent using the modified Duke prognostic coronary artery disease index, coronary artery disease extension score, segment involvement score, and the segment stenosis score. *Results:* The mean segment involvement score ($8.2 \pm 3.9 \text{ vs } 6.0 \pm 3.7$; P < .0001), modified Duke index ($4.33 \pm 1.6 \text{ vs } 4.0 \pm 1.7$; P = .003), coronary artery disease extension score ($4.84 \pm 1.8 \text{ vs } 4.43 \pm 2.1$; P = .005), and the median segment stenosis score (13.5 [9.0-18.0] vs 9.5 [5.0-15.0]; P < .0001) were significantly higher on dual-energy computed tomography compared with invasive angiography. Dual-energy computed tomography showed a significantly higher number of patients with any left main coronary artery lesion (46 [58%] vs 18 [23%]; P < .0001) and with severe proximal lesions ($0.28 \pm 0.03 \text{ vs } 0.26 \pm 0.03$; P < .0001)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.039, Rev Esp Cardiol. 2016;69:885-7.

* Autor para correspondencia: Departamento de Imágenes Cardiovasculares, Diagnóstico Maipú, Avda. Maipú 1668, Vicente López B1602ABQ, Buenos Aires, Argentina. *Correo electrónico:* grodriguezgranillo@gmail.com (G.A. Rodríguez-Granillo).

http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.031

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

than invasive angiography. Levels of coronary artery calcification below and above the median showed a sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 100% and 97%; 86% and 50%; 93% and 95%; 100% and 67% for the identification of \geq 50% stenosis.

Conclusions: Dual-energy computed tomography coronary angiography identified a significantly larger atherosclerotic burden compared with invasive coronary angiography, particularly involving the proximal segments.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

Angio-TC coronaria: angiografía coronaria por tomografía computarizada

CAC: calcio arterial coronario

CI: coronariografía invasiva

DE: doble energía

SIS: puntuación de afección de segmento

SSS: puntuación de estenosis de segmento

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito mala correlación entre la gravedad de la lesión y la evolución clínica en un estudio reciente realizado en una cohorte amplia de pacientes a los que se practicaron coronariografías invasivas (CI), que mostraron que la ateroesclerosis coronaria no obstructiva se asocia a un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio y mortalidad por cualquier causa¹. Cada vez hay más evidencia, principalmente basada en la ecografía intravascular, que confirman que en la CI se suele subestimar la extensión y la gravedad de la ateroesclerosis coronaria^{2,3}.

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (angio-TC coronaria) se ha introducido como un método preciso para evaluar la ateroesclerosis coronaria, no solamente en la luz, sino también la pared del vaso. De hecho, la angio-TC coronaria tiene más relación con la ecografía intravascular que con la CI y se ha demostrado que aporta un valor pronóstico significativo, con una excelente ventana temporal de seguridad sin eventos clínicos a largo plazo en los pacientes con arterias coronarias normales^{4,5}. Tras la aparición de la angio-TC coronaria, las calcificaciones coronarias han continuado siendo un dilema, puesto que a menudo motivan que se sobrestime la estenosis debido a varios problemas técnicos, como los efectos de blooming y de endurecimiento del haz. Las técnicas de obtención de imágenes monocromáticas virtuales derivadas de la angio-TC coronaria de doble energía (DE) constituyen un enfoque novedoso, que tiene como objetivo evaluar con mayor exactitud las placas coronarias, dado que mitigan algunas de estas limitaciones⁶. Así pues, el objetivo de este estudio es explorar las diferencias entre las cargas ateroescleróticas observadas mediante CI y angio-TC-DE en pacientes sintomáticos remitidos para una CI.

MÉTODOS

Población en estudio

Se llevó a cabo a iniciativa de los investigadores un estudio prospectivo monocéntrico, en el que participaron pacientes con sospecha de enfermedad coronaria (EC) remitidos a una CI. Entre mayo y octubre de 2014, se incluyó en el estudio a los pacientes sintomáticos consecutivos remitidos para una CI que aceptaron que se les practicara una angio-TC-DE en el plazo de 1 mes antes de la exploración invasiva. En este periodo se recomendó la angio-TC-DE a pacientes remitidos para una CI con objeto de adquirir experiencia en el empleo de un equipo de DE de reciente adquisición, aun cuando nuestro departamento tiene más de 12 años de experiencia en el uso de angio-TC coronaria. Todos los pacientes tenían más de 18 años, estaban en ritmo sinusal y eran capaces de aguantar la respiración durante 15 s; ninguno de ellos tenía antecedentes de alergia a medios de contraste, insuficiencia renal o inestabilidad hemodinámica. Otros criterios de exclusión fueron antecedentes de infarto de miocardio en los 30 días previos, intervención coronaria percutánea con implante de *stent*, cirugía de revascularización aortocoronaria o insuficiencia cardiaca crónica.

Adquisición de las imágenes

Se realizó una exploración con un escáner de alta definición de 64 cortes (Discovery HD 750, GE Healthcare; Milwaukee, Estados Unidos), después de la administración intravenosa de un contraste yodado (iobitridol, Xenetix 350; Guerbet, Francia). Se inyectó un total de 60–80 ml de contraste yodado utilizando un protocolo de inyección en tres fases. La adquisición de las imágenes se realizó tras la administración sublingual de 2,5–5 mg de dinitrato de isosorbida. En caso necesario, los pacientes con frecuencia cardiaca > 65 lpm recibieron 5 mg de propanolol por vía intravenosa para alcanzar un objetivo < 60 lpm.

Todas las adquisiciones de imágenes se realizaron en sincronización prospectiva con el electrocardiograma, aplicando una compensación (padding) de 100 ms centrada en el 75% del ciclo cardiaco en los pacientes con frecuencia cardiaca < 60 lpm, una compensación de 200 ms centrada en el 60% del ciclo cardiaco en los pacientes con frecuencia cardiaca entre 60 y 74 lpm y una compensación de 100 ms centrada en el 40% del ciclo cardiaco para los pacientes con frecuencia cardiaca > 74 lpm. La angio-TC-DE se realizó con un cambio rápido (0,3-0,5 ms) entre los potenciales bajo y alto del tubo (80-140 kV) desde una sola fuente, lo cual permitía la reconstrucción de proyecciones de energía baja y alta y la generación de reconstrucciones de imagen monocromáticas entre 40 y 140 keV. Se efectuó una reconstrucción iterativa en todos los casos a partir de 60 keV al 40% de la reconstrucción iterativa estadística adaptada. Otros parámetros del escáner fueron una anchura de colimación de 0,625 mm y un intervalo de cortes de 0,625 mm.

Análisis de las imágenes

Todos los análisis de imágenes de angio-TC coronaria se realizaron *offline* en una estación de trabajo dedicada, utilizando un programa informático dedicado comercializado (AW 4.6, GE Healthcare) y se basaron en el consenso de dos evaluadores de angio-TC coronaria experimentados, con certificación de nivel 3 (P. Carrascosa y A. Deviggiano), que no conocían los datos clínicos.

Se utilizaron planos axiales, reconstrucciones multiplanares curvadas y proyecciones de intensidad máxima, con grosores de corte de 1-5 mm, según la clasificación de la American Heart Association modificada de 16 segmentos^{7,8}. No se utilizó la clasificación de la Society of Cardiovascular Computed Tomography de 18 segmentos, ya que el objetivo era utilizar la misma clasificación que se había aplicado en el estudio de Min et al⁹. En todos los casos en que se identificaron placas, se obtuvieron reconstrucciones multiplanares y proyecciones ortogonales a niveles de energía monocromática independientes de entre 60 y 100 keV, con objeto de atenuar los artefactos de endurecimiento del haz y de blooming que se dan con frecuencia en las placas calcificadas, con niveles incrementales de 10 keV. Sin embargo, los evaluadores disponían de todos los niveles de energía. Los segmentos con diámetro de referencia < 1 mm no se incluyeron en el análisis. A cada segmento se le asignó una clase de las siguientes: normal, estenosis leve (< 50%), estenosis moderada (50–69%), estenosis grave (\geq 70%) o no interpretable. Los segmentos no interpretables a causa de artefactos de movimiento o de calcificación concéntrica grave se consideraron positivos para el análisis del rendimiento diagnóstico y fueron excluidos del análisis de la carga anatómica. Un evaluador independiente (G.A. Rodríguez-Granillo) calculó la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) utilizando el método de Agatston con un programa informático dedicado (SmartScore, GE Helthcare), que definía automáticamente la presencia de lesiones calcificadas como las > 130 unidades Hounsfield (UH)¹⁰.

La dosis de radiación efectiva de la TC se obtuvo multiplicando el producto dosis-longitud por el valor de ponderación (k) de 0,014 mSv/mGy/cm para las exploraciones torácicas, según lo propuesto por la *Society of Cardiovascular Computed Tomography*¹¹.

Puntuaciones de la carga ateroesclerótica

En consonancia con las definiciones estándares establecidas de las estenosis con limitación del flujo, y puesto que utilizamos la CI como criterio estándar, la EC no obstructiva se definió como una estenosis $\geq 20\%$ pero < 50% en el tronco coronario izquierdo o $\geq 20\%$ pero < 70% en cualquier otra arteria coronaria epicárdica. La EC obstructiva se definió como cualquier estenosis $\geq 50\%$ en la arteria coronaria principal izquierda, $\geq 70\%$ en cualquier otra arteria coronaria o ambas cosas a la vez. Las angiografías en que se observó ausencia de estenosis $\geq 20\%$ o irregularidades leves de la luz se consideraron normales¹².

A continuación, se clasificó a los pacientes según el grado de carga ateroesclerótica (puntuación de EC). Para ello, inicialmente se clasificó a los pacientes en función de la gravedad de la EC, según la distribución de la enfermedad en 1, 2 o 3 vasos. La distribución de los vasos se definió como la arteria descendente anterior izquierda y sus tributarias, la arteria circunfleja izquierda y sus tributarias y la arteria coronaria derecha y sus tributarias. Los pacientes con una sola estenosis de un 20-49% en el tronco coronario izquierdo se registraron como casos de EC no obstructiva de 1 vaso, mientras que los que tenían estenosis > 50% en el tronco coronario izquierdo se registraron como casos de EC obstructiva de 3 vasos. Para cada distribución vascular, se determinó la estenosis máxima presente y se clasificó la distribución como normal, EC no obstructiva o EC obstructiva. Según lo establecido anteriormente por Maddox et al¹, se crearon siete categorías de extensión de la EC: normal, EC no obstructiva de 1, 2 o 3 vasos y EC obstructiva de 1, 2 y 3 vasos.

Además, se clasificó la carga ateroesclerótica según el índice pronóstico de EC de Duke modificado, publicado anteriormente, de la siguiente forma: 1, normal; 2, estenosis < 50%; 3, al menos dos estenosis no obstructivas (incluida una arteria con afección proximal o una arteria con estenosis del 50–69%); 4, dos vasos sanguíneos con estenosis del 50–69% o un vaso con estenosis \geq 70%; 5, enfermedad de 3 vasos con estenosis del 50–69% o dos vasos sanguíneos con estenosis \geq 70% o estenosis de la descendente anterior izquierda proximal \geq 70%; 6, enfermedad de 3 vasos con estenosis \geq 70% o enfermedad de 2 vasos con estenosis \geq 70% junto con afección de la descendente anterior izquierda proximal, y 7, estenosis del tronco coronario izquierdo \geq 50%⁹.

Las puntuaciones de carga ateroesclerótica se establecieron según lo descrito por Min et al⁹: *a*) escala de estenosis de segmento (SSS); *b*) escala de afección de segmento (SIS), y *c*) puntuación de placa de 3 vasos. De manera resumida, la SSS es una medida de la carga ateroesclerótica total, en la que se clasifica cada segmento coronario en función de que la placa sea entre inexistente y grave (puntuación de 0 a 3), según el grado de estenosis coronaria antes mencionado. A continuación se suman las puntuaciones de todos los segmentos, con lo que se obtiene una puntuación total de entre 0 y 48. La SIS refleja el número total de segmentos afectados, sea cual sea su grado de estenosis, y toma valores entre 0 y 16. Finalmente, se utilizó una puntuación binaria que reflejaba la ausencia o presencia de placa en 3 vasos⁹.

Adquisición y análisis de la angiografía invasiva

Todas las intervenciones se llevaron a cabo utilizando técnicas estándares. Se obtuvieron coronariografías en múltiples proyecciones tras la administración de nitratos intracoronarios. Se realizó un análisis cuantitativo de la coronariografía a cargo de un cardiólogo intervencionista experimentado (A. Goldsmit) que no conocía los datos de angio-TC-DE. Se limpió de contraste la punta del catéter para una calibración exacta. La medición de las lesiones se realizó utilizando la proyección «peor» de una imagen telediastólica.

El Comité de Ética de Investigación aprobó el protocolo del estudio, que se atuvo a lo establecido en la Declaración de Helsinki; se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan como número y porcentaje. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según proceda. Las comparaciones de los grupos se realizaron con pruebas de la t para muestras apareadas o con pruebas no paramétricas (prueba de rango con signo de Wilcoxon) para las variables continuas según tuvieran distribución gaussiana o no. Se utilizó la prueba de McNemar para las comparaciones entre variables discretas apareadas. Después de que un análisis preliminar mostrara que la media de SIS era 8,0 con la angio-TC-DE y 6,8 con la CI, se calculó un tamaño muestral de 60 participantes apareados para alcanzar una potencia estadística del 85% en la detección de una diferencia real en las medias poblacionales, considerando un error de tipo I de 0,05 (bilateral) y una desviación estándar intragrupal de 3,1. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y razones de verosimilitud teniendo en cuenta la posible falta de uniformidad de la distribución (intervalo de confianza del 95% [IC95%]) de la angio-TC-DE para identificar la EC obstructiva. Se utilizaron coeficientes de correlación de Spearman para explorar las correlaciones no paramétricas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS, versión 22 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró indicativo de significación estadística un valor de p bilateral < 0,05.

Tabla 1

Rendimiento diagnóstico de la angiografía por tomografía computarizada de doble energía por paciente y por segmento

	$Estenosis \geq 50$	$Estenosis \geq 70$
Por paciente $(n = 80)$		
Sensibilidad (%)	98,4 (91,3-100)	96,2 (87,0-99,5)
Especificidad (%)	77,8 (52,4-93,4)	85,2 (66,7-95,8)
Valor predictivo positivo (%)	93,9 (85,0-98,3)	92,7 (82,4-98,0)
Valor predictivo negativo (%)	93,3 (68,1-99,8)	92,0 (74,0-99,0)
Razón de verosimilitud positiva	4,4 (1,9-10,5)	6,5 (2,6-16,1)
Razón de verosimilitud negativa	0,02 (0,00-0,15)	0,04 (0,01-0,17)
Por segmento $(n = 1.156)$		
Sensibilidad (%)	95,9 (92,3-98,1)	80,8 (73,6-87,6)
Especificidad (%)	90,4 (88,4-92,2)	97,0 (95,8-98,0)
Valor predictivo positivo (%)	69,8 (64,2-75,0)	80,3 (73,0-86,3)
Valor predictivo negativo (%)	99,0 (98,0-99,5)	97,1 (95,6-98,1)
Razón de verosimilitud positiva	10,0 (8,2-12,2)	27,1 (18,9-38,8)
Razón de verosimilitud negativa	0,05 (0,02-0,09)	0,20 (0,14-0,27)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyó prospectivamente a 80 pacientes en el protocolo del estudio. La media de edad era 62,0 \pm 10,9 años; 59 pacientes (74%)

eran varones; 16 (20%) tenían diabetes mellitus; 57 (71%), hipertensión y 54 (68%), hipercolesterolemia. La forma de presentación clínica consistió en dolor torácico típico en 50 pacientes (63%), disnea de esfuerzo en 14 (18%) y síntomas atípicos con prueba de estrés positiva en 16 (20%). La media de frecuencia cardiaca fue de 63,1 \pm 8,4 lpm, y la media de la dosis de radiación efectiva por la angio-TC-DE sola fue de 4,4 \pm 1,3 mSv. La mediana de la puntuación de CAC de Agatston fue de 492,0 [119,0-1.061,5].

Se evaluaron en total 1.156 segmentos con angio-TC-DE v CI. Tres segmentos (0,3%) fueron considerados no evaluables en la angio-TC-DE debido a artefactos de movimiento o calcificación concéntrica grave. Según lo preespecificado en el protocolo, estos segmentos fueron excluidos del análisis de la carga ateroesclerótica, pero se incluyeron y se clasificaron como estenosis > 50 en el análisis del rendimiento diagnóstico. Tuvieron una CI normal 11 pacientes (14%), con una puntuación SIS de cero. De ellos, 6 (43%) tenían signos de enfermedad en la angio-TC-DE, aunque en todos los casos se trataba de lesiones leves, con una media de puntuación SIS y SSS de 1,5 \pm 0,8. En la CI, 62 pacientes (78%) presentaron como mínimo una estenosis > 50% en comparación con 65 (81%) en la angio-TC-DE. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de verosimilitud positiva y negativa de la angio-TC-DE para la detección de la EC obstructiva se presentan en la tabla 1. Se subclasificó a los pacientes según la mediana de CAC. Los pacientes con una puntuación CAC inferior a la mediana mostraron unos valores de sensibilidad,



Figura 1. Varón de 59 años con hipertensión como factor de riesgo coronario y dolor torácico típico. En la coronariografía invasiva (A y D), se observan lesiones leves en la parte media y distal de la arteria coronaria derecha; en cambio, en la angiografía por tomografía computarizada coronaria, se identifican lesiones leves predominantemente calcificadas en la parte proximal, media y distal de la arteria coronaria derecha (B), el tronco coronario izquierdo (C, E y F, asterisco), la parte proximal de la circunfleja (C) y la parte proximal de la descendente anterior izquierda (E).

especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100% (IC95%, 87-100%), el 85,7% (IC95%, 57-98%), el 92,9% (IC95%, 77-99%) y el 100% (IC95%, 74-100%) para la identificación de estenosis \geq 50%. Los pacientes con una calcificación extensa (CAC superior a la mediana) mostraron unos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 97,2% (IC95%, 85-100%), el 50,0% (IC95%, 7-93%), el 90,0% (IC95%, 76-97%) y el 66,7% (IC95%, 9-99%) para la identificación de estenosis > 50%.

Puntuaciones de la carga de placa ateroesclerótica

La angio-TC-DE coronaria identificó una carga ateroesclerótica superior a la observada en la CI, según se refleja en todos los índices investigados (figura 1 y figura 2). Tanto la media de la SIS ($8,2 \pm 3,9$ frente a $6,0 \pm 3,7$; p < 0,0001) como la mediana de la SSS (13,5 [9,0-18,0] frente a 9,5 [5,0-15,0]; p < 0,0001) fueron significativamente superiores con la angio-TC-DE que con la CI. Un total de 66 pacientes (83%) examinados con angio-TC-DE presentaron signos de placa en 3 vasos (de cualquier grado) en comparación con 52 (65%) pacientes examinados con Cl (p < 0,0001). Además, la angio-TC-DE mostró un número de pacientes con alguna lesión del tronco coronario izquierdo significativamente superior (46 [58%] frente a 18 [23%]; p < 0,0001) y con lesiones proximales graves (0,28 \pm 0,03 frente a 0,26 \pm 0,03; p < 0,0001) en comparación con la Cl (tabla 2).

El índice pronóstico de Duke modificado para la EC (4,33 \pm 1,6 frente a 4,0 \pm 1,7; p = 0,003) y la puntuación de extensión de la EC recientemente descrita (4,84 \pm 1,8 frente a 4,43 \pm 2,1, p = 0,005) fueron significativamente superiores con la angio-TC-DE que con la CI.

Por último, se clasificó a los pacientes según la mediana de puntuación CAC y se evaluaron las diferencias de la puntuación de carga ateroesclerótica entre la angio-TC-DE y la CI (tabla 3), lo cual puso de manifiesto un mayor grado de carga ateroesclerótica con independencia del grado de calcificación. Concretamente, se observaron grandes diferencias por lo que respecta a la presencia de cualquier placa en el tronco coronario izquierdo. De todos modos, las relaciones entre la puntuación CAC y tanto la SIS (CAC inferior a la mediana, r = 0,64; p < 0,0001; CAC superior a la mediana, r = 0,62; p < 0,0001; CAC superior a la mediana, r = 0,60; p = 0,00)



Figura 2. Varón de 82 años de edad con diabetes mellitus e hipertensión como factores de riesgo coronario y con indicación de coronariografía invasiva. En la coronariografía invasiva se observan lesiones leves en la parte media de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (A y E), la parte media de la circunfleja (E) y la parte distal de la arteria coronaria derecha (C). La angiografía por tomografía computarizada coronaria mostró una lesión calcificada moderada en la parte media de la arteria descendente anterior izquierda, con lesiones proximales y distales leves (B), una lesión grave en la rama obtusa marginal (F) y lesiones calcificadas leves en todos los segmentos de la arteria coronaria derecha (G). Además, se observa una placa no calcificada leve en el tronco coronario izquierdo (asterisco).

Tabla 2

Puntuaciones de la carga de placa anatómica según la angio-TC-DE y la CI

	Angio-TC-DE	CI	р
Puntuación de afección de segmento	8,2 ± 3,9	6,0 ± 3,7	< 0,0001
Puntuación de estenosis de segmento	13,5 [9,0-18,0]	9,5 [5,0-15,0]	$< 0,0001^{a}$
Placa en 3 vasos	66 (83)	52 (65)	$< 0,0001^{b}$
Lesión proximal grave	$\textbf{0,28}\pm\textbf{0,03}$	$\textbf{0,26} \pm \textbf{0,03}$	< 0,0001
Cualquier lesión del TCI	46 (58)	18 (23)	< 0,0001 ^b
Puntuación de Duke modificada	4,33 ± 1,6	4,0 ± 1,7	0,003
Normal	5 (6)	11 (14)	< 0,0001
Lesiones leves (< 50%)	11 (14)	7 (9)	0,001
Una moderada (50-69%)	1 (1)	7 (9)	< 0,0001
Dos moderadas o una grave	23 (29)	21 (26)	< 0,0001
Tres moderadas, dos graves o DAI proximal grave	23 (29)	20 (25)	< 0,0001
Tres graves o dos graves con DAI proximal	10 (13)	11 (14)	< 0,0001
Afección de principal izquierda (> 50%)	7 (9)	4 (5)	< 0,0001
Puntuación angiográfica de la EC	4,84 ± 1,8	4,43 ± 2,1	0,005

Angio-TC-DE: angiografía coronaria por tomografía computarizada de energía dual; CI: coronariografía invasiva; DAI: descendente anterior izquierda; EC: enfermedad coronaria; TCI: tronco coronario izquierdo.

^a Pruebas no paramétricas (prueba de rango con signo de Wilcoxon).

^b Prueba de McNemar.

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

Tabla 3

Puntuaciones de la carga de placa anatómica según la angio-TC-DE y la CI según la extensión del CAC

	CAC inferior a la mediana (n = 40)			CAC superior a la mediana (n = 40)		
	angio-TC-DE	CI	р	angio-TC-DE	CI	р
Puntuación de afección de segmento	$\textbf{6,0} \pm \textbf{3,7}$	$\textbf{4,5} \pm \textbf{3,4}$	< 0,0001	$10{,}5\pm2{,}6$	$\textbf{7,5} \pm \textbf{3,3}$	< 0,0001
Puntuación de estenosis de segmento	9,5 [2,3-15,0]	7,5 [0,0-12,8]	< 0,0001 ^a	17,0 [13,0-22,8]	11,5 [7,0-19,8]	$< 0,0001^{a}$
Placa en 3 vasos	31 (78)	26 (65)	0,06 ^b	35 (88)	26 (65)	0,004 ^b
Lesión proximal grave	$\textbf{0,31} \pm \textbf{0,05}$	$\textbf{0,29}\pm\textbf{0,05}$	0,21	$\textbf{0,}12\pm\textbf{0,}21$	$\textbf{0,}11\pm\textbf{0,}20$	0,56
Cualquier lesión del TCI	23 (58)	10 (25)	< 0,0001 ^b	23 (58)	8 (20)	< 0,0001 ^b
Puntuación de Duke modificada	$\textbf{4,28}\pm\textbf{1,8}$	$\textbf{3,95} \pm \textbf{1,8}$	0,046	$\textbf{4,06} \pm \textbf{1,4}$	3,97 ± 1,6	0,45
Puntuación angiográfica de la EC	$\textbf{4,72} \pm \textbf{1,8}$	$\textbf{4,30} \pm \textbf{2,2}$	0,02	4,83 ± 1,7	$\textbf{4,46} \pm \textbf{2,1}$	0,07

Angio-TC-DE: angiografía coronaria por tomografía computarizada de energía dual; CAC: calcio arterial coronario; CI: coronariografía invasiva; EC: enfermedad coronaria; TCI: tronco coronario izquierdo.

^a Pruebas no paramétricas (prueba de rango con signo de Wilcoxon).

^b Prueba de McNemar.

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

no alcanzaron significación en los pacientes con calcificaciones graves.

Distribución espacial

En conjunto, la evaluación mediante angio-TC-DE identificó un mayor grado de enfermedad en los segmentos coronarios proximales y medios, en comparación con la CI (figuras 1 y 2 del material suplementario). Concretamente, el grado de EC fue significativamente mayor en el tronco coronario izquierdo $(0,69 \pm 0,7$ frente a $0,29 \pm 0,6$; p < 0,0001) y en la arteria descendente anterior izquierda proximal ($1,34 \pm 1,0$ frente a $1,05 \pm 1,0$; p < 0,0001), mientras que no se observaron diferencias significativas en la arteria descendente anterior izquierda distal $(0,52 \pm 0,8$ frente a $0,44 \pm 0,8$; p = 0,16).

DISCUSIÓN

Nuestras observaciones pueden resumirse como sigue: *a*) la angio-TC-DE identificó una carga ateroesclerótica significativamente mayor que la identificada por la CI; *b*) la angio-TC-DE tuvo sensibilidad y especificidad altas para descartar EC obstructiva en pacientes sintomáticos con probabilidad de EC intermedia o alta, y *c*) la angio-TC-DE identificó un mayor grado de enfermedad que la CI en los segmentos coronarios proximales y medios, en especial en el tronco coronario izquierdo y la arteria descendente anterior izquierda proximal.

Varios estudios que utilizaron tanto la CI como la angio-TC coronaria han mostrado discrepancias significativas en el impacto fisiológico de la gravedad de las estenosis epicárdicas en la isquemia miocárdica distal^{13,14}. Esta inconcordancia podría atribuirse en parte al hecho de que las arterias coronarias con enfermedad leve presentan generalmente una anomalía de la reactividad vascular coronaria dependiente del endotelio. De hecho, Naya et al¹⁴ han descrito que el grado de ateroesclerosis evaluado mediante el índice de Duke modificado de la EC se asocia a una disminución de la reserva de flujo miocárdica.

En nuestro estudio, hemos mostrado una carga ateroesclerótica significativamente mayor con la angio-TC-DE que con la CI. Es de destacar que la introducción de las técnicas de imagen espectrales que permiten realizar reconstrucciones de imágenes monocromáticas sintetizadas (angio-TC-DE) permite mitigar diversos artefactos asociados a las calcificaciones coronarias, como los efectos de endurecimiento del haz o de *blooming*⁶. Los estudios realizados en modelos de maqueta y algunos datos clínicos indican que la angio-TC-DE, gracias a la mencionada capacidad de reducir los artefactos,

podría conducir a una mejor evaluación del grado de estenosis coronaria e incluso a una mejor discriminación de la caracterización de la placa ateroesclerótica^{15–19}.

Rendimiento diagnóstico

Con frecuencia se excluye de la mayoría de los estudios clínicos de angio-TC a los pacientes con una probabilidad de EC intermedia o alta, como los de la población de nuestro estudio. Hay algunos estudios que conviene mencionar para situar en perspectiva nuestros resultados de rendimiento diagnóstico, a pesar de las diferencias obvias entre los protocolos de adquisición, las tecnologías y las poblaciones estudiadas. En uno de los primeros estudios realizados, Meijboom et al²⁰ indicaron sensibilidad del 90%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 56% y valor predictivo negativo del 98% para la angio-TC coronaria convencional en los pacientes con alta probabilidad de EC. Más recientemente, en una población relativamente similar, Schaap et al²¹ han descrito sensibilidad del 98%, especificidad del 62%, valor predictivo negativo del 77% y valor predictivo negativo del 96%.

Por lo que se sabe, Carrascosa et al²² han realizado la única comparación directa de las dos técnicas, aunque es preciso señalar que en ese estudio la angio-TC-DE se realizó con una carga de yodo del 50%, mientras que la angio-TC coronaria convencional se llevó a cabo con una carga de yodo completa. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en la media de dosis de radiación efectiva (3,5 ± 1,9 frente a 3,8 ± 0,9 mSv; p = 0,48), la sensibilidad o la especificidad (angio-TC-DE, el 84 y el 87,1%; angio-TC coronaria convencional, el 84,4 y el 87,1%). En el presente estudio, aunque la angio-TC-DE tuvo altas sensibilidad y especificidad totales para descartar una EC significativa, el rendimiento diagnóstico fue inferior en los pacientes con calcificaciones extensas, si bien conviene señalar que esos pacientes tenían una prevalencia de EC obstructiva muy alta.

Carga ateroesclerótica

Todos los índices explorados en el presente estudio mostraron diferencias significativas entre los dos métodos. Dichos índices fueron el índice de Duke modificado de EC, la puntuación de extensión de la EC y la SSS (que reflejan la extensión y la gravedad de la carga ateroesclerótica), así como la SIS (que refleja solamente el grado de carga ateroesclerótica). Además, la angio-TC-DE identificó un número significativamente superior de pacientes con placa en los 3 vasos, con lesiones proximales graves y con afección significativa del tronco coronario izquierdo. Es de destacar que de los 11 pacientes con CI normal, un 43% presentó signos de enfermedad en la angio-TC-DE, aunque todas las lesiones eran leves. En cambio, en la CI, el 78% de los pacientes presentaron al menos una estenosis > 50%, en comparación con el 81% de los pacientes examinados con la angio-TC-DE, lo cual subraya que la subestimación de la carga ateroesclerótica que realiza la CI se da principalmente en los segmentos con enfermedad mínima.

En un reciente subanálisis del estudio PROSPECT, las lesiones residuales angiográficamente leves fueron una observación frecuente tras la intervención coronaria percutánea por síndromes coronarios agudos, y conllevaron una tasa de recurrencia de eventos isquémicos en un plazo de 3 años más alta²³. Tiene interés señalar que, en una amplia cohorte retrospectiva de CI publicada por Maddox et al¹ recientemente, los autores señalaron que el riesgo de infarto de miocardio aumentaba progresivamente según el grado de EC, en vez de mostrar un incremento brusco entre la EC no obstructiva y la obstructiva. De hecho, los pacientes con EC no obstructiva presentaron tasas de infarto de miocardio y muerte significativamente mayores que los pacientes con CI normal¹. Además, en una amplia cohorte de pacientes con un seguimiento muy largo, Ostrom et al²⁴ demostraron que la carga de EC

detectada mediante la angio-TC coronaria con haz de electrones se relacionaba significativamente con la incidencia de muerte por cualquier causa en los pacientes sintomáticos con sospecha de EC y aumentaba progresivamente con los incrementos del grado de EC.

Por último, en nuestro estudio se identificó mayor grado de enfermedad en los segmentos coronarios proximales y medios, en comparación con lo observado con la CI. Esta observación deberá motivar nuevas investigaciones, puesto que las lesiones en esas localizaciones suelen corresponder a un peor fenotipo de lesión^{25,26}. En cambio, la ausencia de diferencias en la carga ateroesclerótica en los segmentos distales tal vez podría atribuirse a la combinación de un grado de enfermedad mucho menor en esos segmentos de los vasos con una reducción significativa del tamaño y, por lo tanto, a una menor sensibilidad en la detección de las placas con la angio-TC coronaria.

Este es el primer estudio prospectivo en el que se comparan diferentes índices de la carga ateroesclerótica con el empleo de la Cl y la angio-TC-DE, una tecnología que parece prometedora para mitigar diversos artefactos asociados a las calcificaciones coronarias que tienen importancia para los fines de esta investigación.

De hecho, las diferencias significativas observadas en las puntuaciones de la carga ateroesclerótica entre la angio-TC-DE y la Cl persistieron en los pacientes con calcificaciones graves (puntuación de CAC por encima de la mediana). No obstante, la relación significativa entre estas puntuaciones y el grado de calcificación se perdía en los pacientes con calcificaciones graves. Estas observaciones, que concuerdan con el menor rendimiento diagnóstico observado en los pacientes con calcificaciones extensas indican que, incluso con el desarrollo de nuevas tecnologías, como la DE, la calcificación difusa continúa siendo una limitación de esta técnica.

En general, nuestros resultados aportan nuevas perspectivas respecto a las limitaciones de la CI y el concepto de arterias coronarias normales o casi normales. Aunque las implicaciones clínicas de nuestros resultados tendrán que establecerse en amplios estudios prospectivos basados en resultados clínicos, todas estas variables podrían tener consecuencias clínicas relevantes, teniendo en cuenta la evidencia cada vez mayor que relaciona la ateroesclerosis coronaria leve con los eventos clínicos adversos.

Hay algunas limitaciones que es preciso reconocer. El tamaño muestral relativamente pequeño podría implicar un sesgo de selección. Además, la CI no se realizó empleando coronariografía tridimensional, la cual podría haber aportado una mejor evaluación del árbol coronario, aunque principalmente por lo que respecta al falso acortamiento del vaso, con la consiguiente influencia en la longitud de la lesión más que en el grado de obstrucción. No se realizó una angio-TC coronaria convencional (de una sola energía) a estos pacientes por razones éticas obvias, teniendo en cuenta que la población de pacientes había sido remitida a CI por motivos clínicos. En consecuencia, aunque en estudios previos se ha observado una mejora de la calidad de la imagen y una reducción de los artefactos con esta técnica tanto en las imágenes coronarias como en los análisis de perfusión miocárdica, no cabe inferir de nuestro estudio si la angio-TC-DE aporta o no una estimación de la carga ateroesclerótica superior a la de la angio-TC coronaria convencional⁶. No se intentaron análisis de regresión con los datos de evolución clínica ni análisis longitudinales. Dado que simplemente se exploraron las diferencias de carga ateroesclerótica entre la CI y la angio-TC-DE, el agrupamiento de los datos no afecta a la validez de nuestros resultados.

CONCLUSIONES

En este estudio, la angio-TC coronaria con el empleo de imágenes con DE identificó una carga ateroesclerótica significativamente superior a la observada con la CI, en especial por lo que respecta a los segmentos proximales del árbol coronario. Nuestros resultados aportan nuevas perspectivas respecto a las limitaciones de la CI y el concepto de arterias coronarias normales o casi normales, aun cuando sus posibles implicaciones clínicas deberán explorarse en nuevos estudios prospectivos de la evolución natural.

CONFLICTO DE INTERESES

P. Carrascosa es consultora de GE Healthcare.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Hay mala correlación entre la gravedad de la lesión evaluada con la coronariografía invasiva y la evolución clínica. Cada vez es más importante evaluar el grado de ateroesclerosis coronaria no obstructiva, puesto que está relacionado con las anomalías de la reactividad vascular coronaria dependiente del endotelio y con un riesgo incremental de infarto de miocardio y muerte por cualquier causa. Tras la introducción de la angiografía coronaria por tomografía computarizada, la calcificación coronaria ha continuado siendo un dilema, ya que con frecuencia impica una sobrestimación de la estenosis a causa de diversos problemas técnicos. Las imágenes monocromáticas virtuales derivadas de la angiografía coronaria por tomografía computarizada de doble energía han pasado a ser un método novedoso para obtener una evaluación más exacta de las placas coronarias.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio de cohorte en el que se comparan diferentes índices de la carga ateroesclerótica empleando coronariografía invasiva y angiografía coronaria por tomografía computarizada de doble energía. Con el empleo de esta, se observó una carga ateroesclerótica significativamente mayor que con la coronariografía invasiva en los segmentos proximales del árbol coronario. La angiografía coronaria por tomografía computarizada de doble energía mostró altas sensibilidad y especificidad para descartar enfermedad coronaria obstructiva en pacientes sintomáticos con una probabilidad intermedia o alta de enfermedad coronaria, una población a la que con frecuencia se excluye de la mayoría de los estudios clínicos con angiografía coronaria por tomografía computarizada.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j. recesp.2016.02.031.

BIBLIOGRAFÍA

- Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. JAMA. 2014;312:1754–63.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316:1371–5.

- van Mieghem CA, McFadden EP, de Feyter PJ, Bruining N, Schaar JA, Mollet NR, et al. Noninvasive detection of subclinical coronary atherosclerosis coupled with assessment of changes in plaque characteristics using novel invasive imaging modalities: the Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). J Am Coll Cardiol. 2006;47:1134–42.
- **4.** Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:690–701.
- 5. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:537–48.
- Scheske JA, O'Brien JM, Earls JP, Min JK, LaBounty TM, Cury RC, et al. Coronary artery imaging with single-source rapid kilovolt peak-switching dual-energy CT. Radiology. 2013;268:702–9.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation. 1975;51(4 Suppl):5–40.
- Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Cipriano S, De Zan M, Deviggiano A, Capunay C, et al. Myocardial signal density levels and beam-hardening artifact attenuation using dual-energy computed tomography. Clin Imaging. 2015;39:809–14.
- Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1161–70.
- 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.
- Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, Gentry R, Mahesh M, Raff GL, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011;5:198–224.
- 12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 2011;58:e44–122.
- 13. Meijboom WB, van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed to-mography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. J Am Coll Cardiol. 2008;52:636–43.
- 14. Naya M, Murthy VL, Blankstein R, Sitek A, Hainer J, Foster C, et al. Quantitative relationship between the extent and morphology of coronary atherosclerotic plaque and downstream myocardial perfusion. J Am Coll Cardiol. 2011;58: 1807–16.
- Boll DT, Merkle EM, Paulson EK, Fleiter TR. Coronary stent patency: dual-energy multidetector CT assessment in a pilot study with anthropomorphic phantom. Radiology. 2008;247:687–95.
- Boll DT, Merkle EM, Paulson EK, Mirza RA, Fleiter TR. Calcified vascular plaque specimens: assessment with cardiac dual-energy multidetector CT in anthropomorphically moving heart phantom. Radiology. 2008;249:119–26.
 Secchi F, de Cecco CN, Spearman JV, Silverman JR, Ebersberger U, Sardanelli F,
- Secchi F, de Cecco CN, Spearman JV, Silverman JR, Ebersberger U, Sardanelli F, et al. Monoenergetic extrapolation of cardiac dual energy CT for artifact reduction. Acta Radiol. 2015;56:413–8.
- Stehli J, Fuchs TA, Singer A, Bull S, Clerc OF, Possner M, et al. First experience with single-source, dual-energy CCTA for monochromatic stent imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:507–12.
- Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, West NE, Goddard M, et al. Dualenergy computed tomography imaging to determine atherosclerotic plaque composition: a prospective study with tissue validation. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8:230–7.
- **20.** Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1469–75.
- Schaap J, Kauling RM, Boekholdt SM, Nieman K, Meijboom WB, Post MC, et al. Incremental diagnostic accuracy of hybrid SPECT/CT coronary angiography in a population with an intermediate to high pre-test likelihood of coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:642–9.
- 22. Carrascosa P, Leipsic JA, Capunay C, Deviggiano A, Vallejos J, Goldsmit A, et al. Monochromatic image reconstruction by dual energy imaging allows half iodine load computed tomography coronary angiography. Eur J Radiol. 2015;84:1915–20.
- 23. Brener SJ, Mintz GS, Cristea E, Weisz G, Maehara A, McPherson JA, et al. Characteristics and clinical significance of angiographically mild lesions in acute coronary syndromes. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(3 Suppl):S86–94.
- 24. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1335–43.
- 25. Valgimigli M, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Vaina S, de Jaegere P, De Feyter P, et al. Plaque composition in the left main stem mimics the distal but not the proximal tract of the left coronary artery: influence of clinical presentation, length of the left main trunk, lipid profile, and systemic levels of C-reactive protein. J Am Coll Cardiol. 2007;49:23–31.
- 26. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262–75.