Rev Esp Cardiol. 2023;76(9):700–707

Artículo original

Valor pronóstico a 10 años de la angiografía coronaria por TAC en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2

Junho Hyun[a], Pil Hyung Lee[a,*], Junghoon Lee[b], Yujin Yang[c], Ju Hyeon Kim[d], Tae oh Kim[a], Soo-Jin Kang[a], Jun Ki Kim[e], Ji Sung Lee[f] y Seung-Whan Lee[a,*]

[a] Department of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea
[b] Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Corea
[c] Department of Cardiology, Daejeon Veterans Hospital, Daejeon, Corea
[d] Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Corea
[e] Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea
[f] Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea

Historia del artículo:
Recibido el 28 de julio de 2022
Aceptado el 4 de enero de 2023
On-line el 29 de marzo de 2023

Palabras clave:
Arteroesclerosis
Enfermedad arterial coronaria
Diabetes mellitus
Angiografía por tomografía computacional

RESUMEN

Introducción y objetivos: La escala UKPDS (acrónimo inglés de «Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido») tiene un valor limitado para la predicción de eventos de enfermedad arterial coronaria (EAC). El estudio pretende investigar el valor añadido de la angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC) sobre la escala de riesgo UKPDS para la predicción a 10 años de eventos cardiacos adversos en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2.
Métodos: Se evaluó a 589 pacientes diabéticos asintomáticos sin historia de EAC a quienes se les realizó una ACTC. El objetivo principal estaba compuesto por muerte cardiaca, infarto de miocardio no mortal, angina inestable que requiere hospitalización y revascularización. Se estimó la habilidad de discriminación y reclasificación para modelos de predicción que incluían combinaciones de la categoría UKPDS, gravedad de estenosis y puntuación de calcio arterial coronario por ACTC.
Resultados: La incidencia del objetivo primario fue del 12,4%. A lo largo de 10 años de seguimiento, los pacientes sin placa ateroesclerótica por ACTC tendieron a tener un bajo ratio de eventos coronarios en tanto que aquellos con EAC obstructiva tuvieron una mayor ratio de eventos, independientemente de la categoría de riesgo de la escala UKPDS. EL modelo que solo incluyó la categoría UKPDS tuvo un índice C de Harrell de 0,658; añadiendo el grado de estenosis coronaria al modelo se incrementó significativamente el índice C en 0,066 (p = 0,004), en tanto que la adición del CSC incrementó el índice C en solo 0,039 (p = 0,056). Globalmente, la información de la ACTC añadida a la categoría de riesgo UKPDS mejoró el ratio de reclasificación para la predicción del objetivo primario.
Conclusiones: En pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, la información de la ACTC para EAC proporciona un incremento significativo del poder de discriminación sobre la categoría de la escala de riesgo UKPDS para la predicción de eventos coronarios adversos a 10 años.
© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Ten-year prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes

Keywords:
Atherosclerosis
Coronary artery disease
Diabetes mellitus
Computed tomography angiography

ABSTRACT

Introduction and objectives: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score has limited value for predicting coronary artery disease (CAD) events. We investigated the additive value of coronary computed tomography angiography (CCTA) on top of the UKPDS risk score in predicting 10-year adverse cardiac events in asymptomatic patients with type 2 diabetes.
Methods: We evaluated 589 asymptomatic diabetic patients without a history of CAD who underwent CCTA. The primary outcome was a composite of cardiac death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, and revascularization. We estimated the discrimination and reclassification ability for the prediction models, which included combinations of the UKPDS category, severity of stenosis, and coronary artery calcium score by CCTA.
Results: The incidence of the primary outcome was 12.4%. During 10 years of follow-up, patients without plaque by CCTA tended to have a low CAD event rate, while those with obstructive CAD tended to have a high event rate, irrespective of the baseline UKPDS risk category. The model that included only the

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.12.010

* Autores para correspondencia.
Correos electrónicos: pilmo11@hanmail.net (P.H. Lee), seungwlee@amc.seoul.kr (S.-W. Lee).
@jhhyun0609 @PilHLee11

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.01.001
0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

UKPDS category had a Harrell's c-index of 0.658; adding the degree of stenosis to the model significantly increased the c-index by 0.066 ($P = .004$), while adding coronary artery calcium score increased the c-index by only 0.039 ($P = .056$). Overall, CCTA information in addition to the UKPDS risk category improved the reclassification rate for predicting the primary outcome.

Conclusions: In asymptomatic patients with type 2 diabetes, CCTA information for CAD provided significant incremental discriminatory power beyond the UKPDS risk score category for predicting 10-year adverse coronary events.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abreviaturas

CACS: puntuación de calcio arterial coronario
EC: enfermedad coronaria
angio-TAC: angiografía coronaria por tomografía computarizada
IDI: índice de discriminación integrado
UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido)

INTRODUCCIÓN

Se considera que la diabetes de larga evolución, es decir, el daño de órganos diana causado por la diabetes, conlleva un grado de riesgo de eventos coronarios similar al de la enfermedad coronaria (EC), según indican las observaciones de que la tasa de eventos adversos coronarios en los pacientes diabéticos con características de alto riesgo y sin una EC conocida son igual de altas que las de las personas no diabéticas que han presentado antes una EC[1–3]. Esto indica que los pacientes diabéticos pueden tener diversos grados de EC subclínica antes de que se produzca un infarto de miocardio o la muerte[4,5]. Las escalas de riesgo clínico, incluida la predicción de riesgo del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), se emplean para predecir la aparición de eventos de EC utilizando parámetros clínicos; sin embargo, su rendimiento en la predicción del riesgo es limitado[6].

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (angio-TAC) es una exploración no invasiva y fiable que permite detectar la presencia, la extensión y la gravedad de la EC[7,8], y que tiene un valor independiente para la predicción de los eventos y para orientar la estrategia de tratamiento en los pacientes en los que se sospecha una EC[9,10]. Dado que la EC es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes[11] y puesto que las escalas de puntuación de riesgo se basaron únicamente en parámetros clínicos que no incluían la información anatómica, la aplicación de la angio-TAC podría ser de utilidad clínica, en especial en pacientes diabéticos asintomáticos con un riesgo como mínimo intermedio. Aunque varios estudios han sugerido el valor predictivo de la angio-TAC en los pacientes diabéticos asintomáticos[12–14], por el momento no se ha establecido cuál es su rendimiento a lo largo de un período de seguimiento muy prolongado. En el presente estudio intentamos evaluar el valor adicional aportado por los resultados de la angio-TAC al añadirlo a la puntuación de riesgo de UKPDS, para la predicción de los eventos adversos cardiovasculares a 10 años en pacientes diabéticos asintomáticos sin antecedentes de EC.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El diseño del estudio, los criterios de inclusión detallados y los objetivos se han descrito ya con anterioridad[8,12]. De forma resumida, en este estudio retrospectivo se incluyó a pacientes a los que se había diagnosticado una diabetes tipo 2 y que no presentaban síntomas cardíacos ni signos objetivos de isquemia miocárdica, a los que se practicó una angio-TAC en el *Diabetes Center of Asan Medical Center* (Seúl, Corea del Sur). Se excluyó del estudio a los pacientes con signos anormales en la electrocardiografía, insuficiencia renal (creatinina $\geq$ 1,5 mg/dl), antecedentes de revascularización coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca o arritmia no controlada, antecedentes de alergia a los medios de contraste, embarazo, y a las mujeres en edad fértil que no utilizaban medidas anticonceptivas. Un total de 578 de los 591 pacientes han sido presentados anteriormente en un estudio del valor pronóstico de la angio-TAC a largo plazo, y en el presente estudio se incluyeron, además, los 11 pacientes restantes para los que se dispuso de datos de seguimiento[12]. Los datos demográficos iniciales se obtuvieron mediante el examen de las historias clínicas de los pacientes y se determinaron los datos analíticos en la situación inicial. Las complicaciones microvasculares de la diabetes se clasificaron en retinopatía confirmada mediante examen del fondo de ojo, neuropatía determinada mediante una prueba de umbral de sensibilidad vibratoria con una diferencia apenas apreciable de tan solo $>$ 15 en las manos o $>$ 20 en los pies, y nefropatía definida como un valor de albuminuria de $>$ 20 μg/min. Para los fines del estudio, se clasificó a los pacientes en 3 grupos según el riesgo a 10 años de EC determinado con la escala de riesgo de UKPDS: grupo de riesgo bajo ($<$ 10%), grupo de riesgo intermedio (10%-20%) y grupo de riesgo alto ($>$ 20%)[15,16].

Se realizó una angio-TAC con multidetector utilizando un escáner de doble fuente (Somatom Definition, Siemens, Alemania). Los parámetros de adquisición de la imagen se han descrito ya con anterioridad[8]. Todas las imágenes de angio-TAC las analizaron 2 radiólogos cardiovasculares con experiencia a los que se ocultó la información clínica. Se utilizó un modelo de árbol arterial coronario de 16 segmentos según lo indicado por la guía de la *Society of Cardiovascular Computed Tomography*[17]. Se cuantificó la calcificación arterial coronaria, y se clasificó a los pacientes en 2 grupos tomando un umbral de la puntuación de calcio arterial coronario (CACS) de 100[18]. Se delimitó la parte de la luz coronaria con realce de contraste en el lugar de máxima estenosis. Se calculó el diámetro de la estenosis comparando el diámetro en el punto de estenosis máxima con el diámetro medio de los lugares de referencia proximal y distal. En función del diámetro de la estenosis, se clasificó a los pacientes en 3 grupos: grupo sin EC, grupo con EC no obstructiva (diámetro de la estenosis $<$ 50%) y grupo con EC obstructiva (diámetro de la estenosis $\geq$ 50%). El estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del *Asan Medical Center* (Seúl, Corea).

Objetivos y seguimiento

El objetivo principal para la comparación de los grupos fue la combinación de los eventos de muerte de causa cardiaca, infarto de miocardio no mortal, angina inestable con necesidad de hospita-

lización y revascularización. La muerte se consideró de causa cardiaca a menos que se estableciera una causa no cardiaca manifiesta. El infarto de miocardio se definió por el hecho de que se documentara una onda Q patológica de nueva aparición o una elevación de la isoenzima de banda miocárdica de la creatinacinasa hasta al menos 3 veces el límite superior del rango normal junto con signos o síntomas de isquemia. La revascularización se definió por el hecho de que el paciente hubiera sido tratado con una intervención coronaria percutánea o con cirugía de revascularización aortcoronaria al menos 3 meses después de la evaluación mediante angio-TAC. Se obtuvo una información completa sobre el estado vital y la fecha de la muerte a partir del Registro Nacional de Población de la Oficina Nacional de Estadística de Corea, con el empleo del número de identificación personal de 13 dígitos asignado a cada ciudadano coreano. La causa específica de la muerte se verificó mediante una revisión de las historias clínicas o a través de entrevistas telefónicas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se compararon con el empleo de un análisis de la varianza de 1 vía o con la prueba de Kruskal-Wallis, y las variables cualitativas se compararon con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Los objetivos de tiempo hasta el evento se estimaron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se utilizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para examinar la repercusión de la escala de UKPDS, el diámetro de la estenosis determinado mediante angio-TAC y la CACS en la predicción del objetivo principal, con un ajuste respecto a las variables de edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, tabaquismo, hemoglobina glucosilada, presión arterial sistólica, microalbuminuria y colesterol total/colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Se estimó la capacidad de discriminación y de reclasificación de los modelos de predicción con el empleo del

Tabla 1
Características iniciales de los pacientes según la categoría de riesgo de UKPDS

	Riesgo bajo (n = 126)	Riesgo intermedio (n = 228)	Riesgo alto (n = 235)	p
Edad, años	55,4 ± 7,7	61,3 ± 6,7	67,1 ± 6,3	< 0,001
Sexo masculino	32 (25,4)	127 (55,7)	190 (80,9)	< 0,001
Tiempo de evolución de la diabetes, años	8,0 [3,8-13,0]	10,5 [6,0-16,0]	15,0 [10,0-20,0]	< 0,001
Diabetes en tratamiento con insulina	8 (6,3)	28 (12,3)	39 (16,6)	0,02
Índice de masa corporal, kg/m²	24,5 ± 4,5	24,8 ± 4,3	24,7 ± 2,8	0,82
Tabaquismo actual	10 (7,9)	34 (14,9)	63 (26,8)	< 0,001
Hipertensión	51 (40,5)	144 (63,2)	151 (64,3)	< 0,001
Dislipidemia	75 (59,5)	115 (50,4)	114 (48,5)	0,12
Antecedentes de ictus	6 (4,8)	10 (4,4)	20 (8,5)	0,14
Enfermedad arterial periférica	0 (0,0)	1 (0,4)	7 (3,0)	0,02
Antecedentes familiares de EC prematura	1 (0,8)	10 (4,4)	3 (1,3)	0,04
Puntuación de riesgo de UKPDS a 10 años, %	7,4 [5,6-8,8]	14,8 [12,0-17,5]	29,6 [23,9-37,0]	< 0,001
Riesgo según criterios de Framingham a 10 años, %	2 [1-3]	6 [3-10]	16 [10-20]	< 0,001
Complicación microvascular	37 (29,4)	107 (46,9)	159 (67,7)	< 0,001
Neuropatía	17 (13,5)	54 (23,7)	93 (39,6)	< 0,001
Retinopatía	15 (11,9)	59 (25,9)	93 (39,6)	< 0,001
Nefropatía	13 (10,3)	46 (20,2)	61 (26,0)	0,002
Hemoglobina glucosilada, %	7,2 ± 1,0	7,5 ± 1,2	7,7 ± 1,3	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	< 0,001
Colesterol total, mg/dl	169,2 ± 35,0	175,2 ± 34,9	180,0 ± 35,9	0,02
Colesterol LDL, mg/dl	98,0 ± 29,6	106,8 ± 29,1	115,8 ± 30,5	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	56,8 ± 12,6	52,0 ± 11,4	44,4 ± 9,6	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl	123,5 ± 88,3	128,6 ± 61,0	147,8 ± 75,0	0,003
Tratamiento médico				
Antiagregante plaquetario	40 (31,7)	66 (28,9)	93 (39,6)	0,046
Hipolipemiante	54 (42,9)	77 (33,8)	71 (30,2)	0,053
IECA o ARA	43 (34,1)	76 (33,3)	75 (31,9)	0,90
Betabloqueador	9 (7,1)	16 (7,0)	28 (11,9)	0,13
Calcioantagonista	29 (23,0)	48 (21,1)	69 (29,4)	0,10
Angio-TAC				
Grado de estenosis				< 0,001
Ausencia de EC	66 (52,4)	43 (34,1)	17 (13,5)	
EC no obstructiva	68 (29,8)	105 (46,1)	55 (24,1)	
EC obstructiva	37 (15,7)	86 (36,6)	112 (47,7)	
CACS, ≥ 100	10 (7,9)	60 (26,3)	112 (47,7)	< 0,001

IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA, antagonista de receptores de angiotensina; CACS, puntuación de calcio arterial coronario; EC, enfermedad coronaria; angio-TAC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; UKPDS, *UK Prospective Diabetes Study*.
Los valores se expresan en forma de número (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico].

Tabla 2
Tasas de eventos según la categoría de riesgo de UKPDS

	Riesgo bajo (n = 126)	Riesgo intermedio (n = 228)	Riesgo alto (n = 235)	p*
Objetivo principal	9 (7,1)	19 (8,3)	45 (19,1)	< 0,001
Muerte	4 (3,2)	20 (8,8)	43 (18,3)	< 0,001
Muerte de causa cardiaca	2 (1,6)	10 (4,4)	24 (10,2)	0,001
Infarto de miocardio no mortal	1 (0,8)	0	5 (2,1)	0,06
Angina inestable con necesidad de hospitalización	2 (1,6)	1 (0,4)	7 (3,0)	0,049
Revascularización	7 (5,6)	9 (3,9)	21 (8,9)	0,01

Los valores se expresan en forma de número (%).
* Los valores de p se basaron en las estimaciones de Kaplan-Meier en los análisis de tiempo hasta el primer evento.

índice C de Harrell, el índice de reclasificación neta (IRN) y el índice de discriminación integrado (IDI)[19]. Los valores de corte del percentil de riesgo para el IRN fueron del 8,8% y el 17,2% según los centiles 20 y 80 aproximados del riesgo predicho en función del modelo 0 (es decir, el modelo que incluía tan solo la categoría de riesgo de UKPDS). Todos los valores de p presentados son bilaterales, y se consideran estadísticamente significativos los inferiores a 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa IBM SPSS Statistics for Windows, versión 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, Estados Unidos) y con el programa R versión 4.0.4 utilizando los paquetes rms, nricens y survIDINRI.

RESULTADOS

Características iniciales

Tras la exclusión de 2 pacientes en los que no fue posible calcular las puntuaciones de riesgo debido a la falta de información sobre el hábito tabáquico o sobre la concentración de colesterol, incluimos en el presente análisis a un total de 589 pacientes en los que se dispuso del registro médico documentado de como mínimo 1 visita de seguimiento 3 meses después de la angio-TAC. Usando la escala de riesgo de UKPDS, se clasificó a 126, 228 y 235 pacientes en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. Las características iniciales de los 3 grupos se presentan en la tabla 1 y el tratamiento médico utilizado a los 5 años se indica en la tabla 1 del material adicional. En términos generales, la cohorte la formaron 349 (59,3%) varones, de una media de edad de 62,4 años, y con una mediana de puntuación de riesgo de UKPDS a los 10 años del 17,3% (rango intercuartílico [RIC], 12,6%-26,1%). En comparación con los pacientes de los grupos de riesgo bajo o intermedio, los del grupo de riesgo alto tenían generalmente mayor edad, con una mayor proporción de pacientes varones y con una mayor frecuencia de comorbilidades o de comorbilidades microvasculares. El grado de estenosis y la CACS evaluados mediante angio-TAC aumentaban proporcionalmente con el nivel de riesgo de UKPDS; sin embargo, un 13,5% de los pacientes del grupo de riesgo bajo tenían una EC obstructiva y un 15,7% de los pacientes del grupo de riesgo alto tenían arterias coronarias normales. Se observó que los pacientes que tenían un EC en la angio-TAC recibían un tratamiento médico más intenso, en especial con fármacos antiagregantes plaquetarios y fármacos hipolipemiantes (tabla 2 del material adicional).

Objetivos a los diez años

La mediana de duración del seguimiento fue de 10,0 años [RIC, 5,8-11,0] y hubo 497 (84,4%) y 450 (76,4%) pacientes con un seguimiento de más de 5 años y más de 8 años, respectivamente. Durante el seguimiento fallecieron 67 (11,4%) pacientes, 36 de ellos por una causa cardiaca. Un total de 16 pacientes presentaron un síndrome coronario agudo. Se realizó una revascularización coronaria en 37 (6,3%) pacientes, en 9 de ellos mediante cirugía de revascularización aortocoronaria.

En la tabla 2 y la figura 1 se muestran las estimaciones de la supervivencia a 10 años de Kaplan-Meier para el objetivo principal y cada uno de sus componentes. La incidencia del objetivo principal

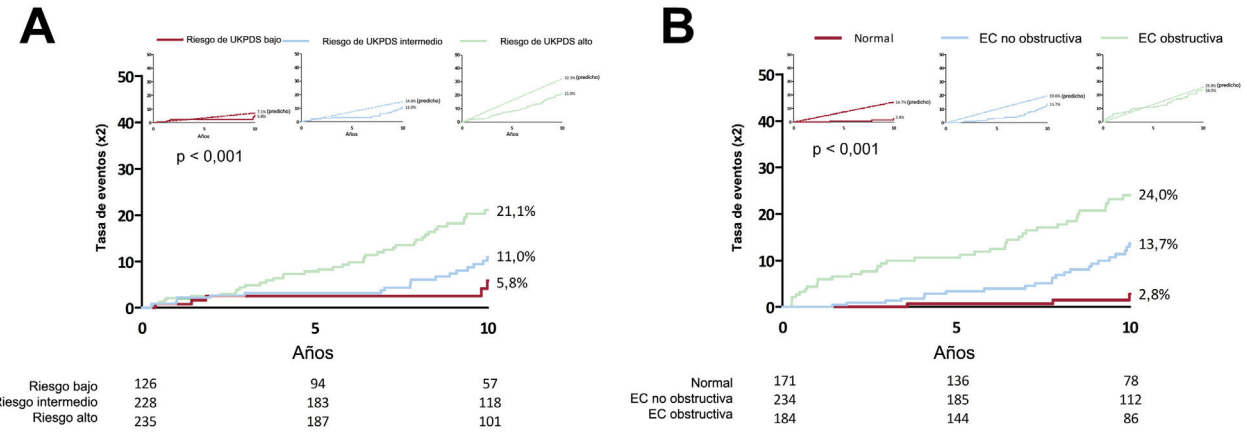

Figura 1. Curvas de eventos reales y predichas para el objetivo combinado formado por la muerte de causa cardiaca, el infarto de miocardio, la angina inestable con necesidad de hospitalización y la revascularización, según (A) el grupo de riesgo de UKPDS y (B) el grado de estenosis determinado mediante angio-TAC. Los gráficos pequeños de cada lado muestran el riesgo observado (línea continua) y predicho (línea de puntos) según la puntuación de UKPDS en los grupos definidos según (A) el riesgo de UKPDS y (B) el grado de estenosis en la angio-TAC.
EC, enfermedad coronaria; angio-TAC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

Tabla 3
Riesgo del objetivo principal según la categoría de riesgo de UKPDS y resultados de angio-TAC

	Sin ajustar		Ajustado	
Variables	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Categoría de riesgo de UKPDS				
Riesgo bajo	-	-	-	-
Riesgo intermedio	1,08 (0,49-2,39)	0,85	n. d.	n. d.
Riesgo alto	2,82 (1,38-5,79)	0,005	n. d.	n. d.
Estenosis del diámetro según angio-TAC	-	-	-	-
Ausencia de EC				
EC no obstructiva	3,05 (1,25-7,40)	0,01	2,45 (1,002-6,01)*	0,049
EC obstructiva	6,35 (2,70-14,96)	< 0,001	4,48 (1,87-10,72)*	0,001
[0,1-5]*CACS según angio-TAC*				
CACS < 100	-	-	-	-
CACS ≥ 100	2,75 (1,74-4,37)	< 0,001	1,93 (1,17-3,16)*	0,009

CACS, puntuación por calcio arterial coronario; EC, enfermedad coronaria; angio-TAC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; IC, intervalo de confianza; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HR, *hazard ratio*; UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.
* Ajustado según edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, tabaquismo, hemoglobina glucosilada, presión arterial sistólica, microalbúmina en orina, colesterol total/colesterol HDL.

fue del 12,4% en la cohorte global y fue significativamente mayor en el grupo de riesgo alto en comparación con los demás grupos. Es de destacar que la tasa de eventos observada a 10 años para el objetivo combinado fue comparable a la tasa de eventos predicha por la escala de UKPDS en el grupo de riesgo bajo (5,8% y 7,1%) pero fue inferior en el grupo de riesgo intermedio (11,0% y 14,8%) y en el de riesgo alto (21,0% y 32,3%) (figura 1A). En la figura 1 del material adicional se presentan las tasas comparativas de eventos adversos predichas y reales según la escala UKPDS, de Framingham y de la puntuación Globorisk; y en las figuras 2-3 del material adicional se muestra el valor adicional aportado por los parámetros obtenidos en la angio-TAC al añadirlos a estas escalas de riesgo. Al clasificar a los pacientes según el diámetro de la estenosis determinado mediante angio-TAC, la incidencia a 10 años del objetivo principal fue significativamente mayor en el grupo de EC obstructiva en comparación con el grupo con EC no obstructiva o el grupo sin EC

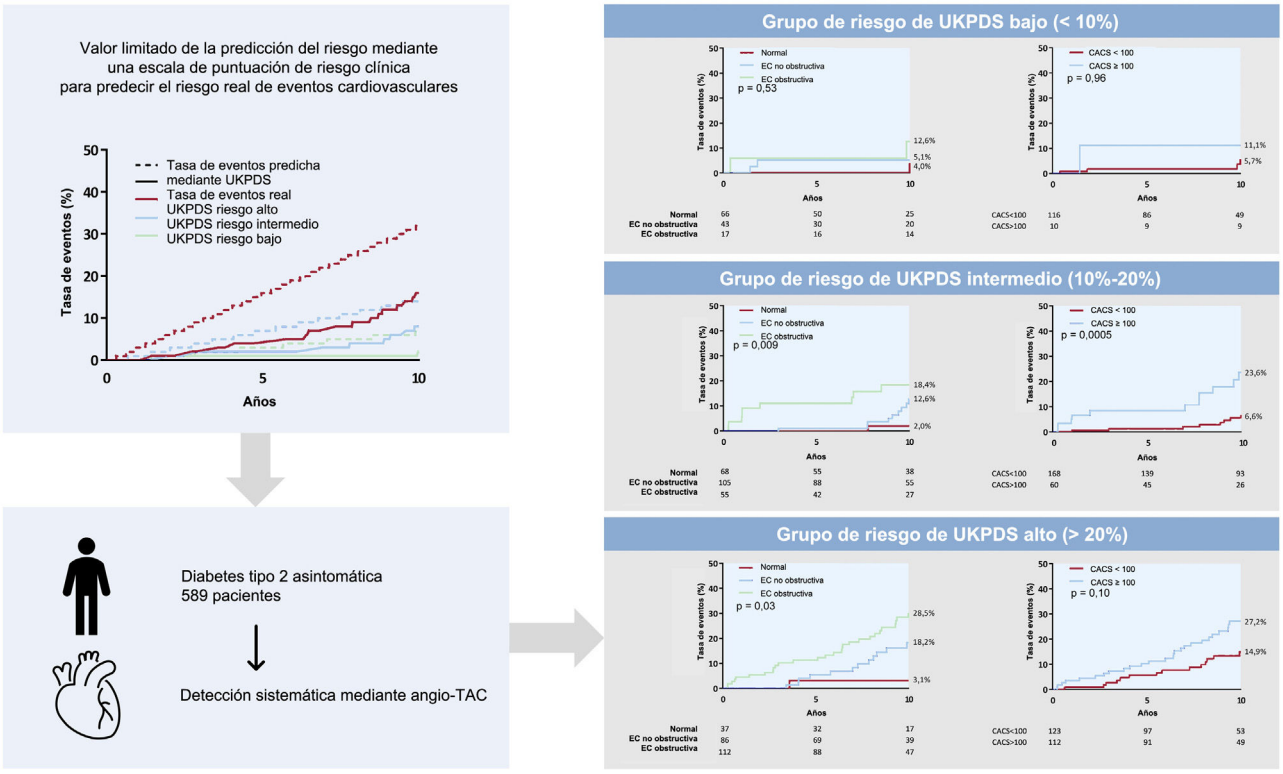

Figura 2. Figura central. Curvas de eventos para el objetivo combinado formado por la muerte de causa cardiaca, el infarto de miocardio, la angina inestable con necesidad de hospitalización y la revascularización, según la categoría de riesgo de UKPDS y la gravedad de la enfermedad coronaria o la categoría de CACS en la angio-TAC. La información de la angio-TAC puede proporcionar un valor pronóstico adicional al de la escala de riesgo clínico. En general, los gráficos se dividen según el grupo de riesgo de UKPDS: riesgo bajo (arriba), intermedio (en el centro) y alto (abajo). Los gráficos de la izquierda muestran la curva de eventos según la gravedad de la EC en la angio-TAC. Los gráficos de la derecha muestran la curva de eventos según la categoría de la CACS.
EC, enfermedad coronaria; CACS, puntuación de calcio arterial coronario; angio-TAC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; TC, tomografía computarizada; UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

Tabla 4
Índice C de Harrell, índice de reclasificación neta e índice de discriminación integrado para el objetivo principal

Modelo	Índice C de Harrell	IC95%	p*
Modelo 0: Categoría de riesgo de UKPDS	0,658	[0,3-4]0,592 a 0,725	Referencia
Modelo 1: modelo 0 + grado de estenosis según angio-TAC	0,724	[0,3-4]0,671 a 0,777	0,004
Modelo 2: modelo 0 + CACS según angio-TAC	0,697	[0,3-4]0,635 a 0,759	0,056
Modelo 3: modelo 0 + grado de estenosis y CACS según angio-TAC	0,729	[0,3-4]0,677 a 0,782	0,003

Modelo	IRN (IC95%)	p	IDI (IC95%)	p
Modelo 0: Categoría de riesgo de UKPDS	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Modelo 1: modelo 0 + grado de estenosis según angio-TAC	0,190 (0,072 a 0,496)	0,004	0,029 (0,009 a 0,068)	0,004
Modelo 2: modelo 0 + CACS según angio-TAC	0,192 (−0,042 a 0,569)	0,13	0,018 (0,001 a 0,061)	0,014
Modelo 3: modelo 0 + grado de estenosis y CACS según angio-TAC	0,245 (0,092 a 0,562)	0,004	0,032 (0,012 a 0,079)	0,002

CACS, puntuación de calcio arterial coronario; angio-TAC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; IC, intervalo de confianza; IDI, índice de discriminación integrado; UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.
* El valor de p se calculó mediante la diferencia emparejada del índice C de Harrell con el modelo 0.

(normal) (figura 1B). A diferencia de la tendencia observada en los grupos estratificados según la categoría de riesgo de UKPDS, las tasas de eventos observadas a 10 años en el grupo sin EC (2,8% y 14,7%) y en el grupo con EC no obstructiva (13,7% y 19,6%) fueron sustancialmente inferiores a la tasa de eventos predicha por la escala UKPDS, mientras que el grupo de EC obstructiva (24,0% y 25,8%) mostró una tasa de eventos comparable. Tras aplicar un ajuste para las variables clínicas que forman la puntuación de riesgo de UKPDS, el grado de estenosis o la CACS evaluadas mediante angio-TAC presentaron una asociación independiente con el riesgo de eventos adversos cardiacos a 10 años (tabla 3).

Discriminación

En la figura 2 se muestra la incidencia acumulada del objetivo principal según lo observado en la angio-TAC en cada categoría de riesgo de UKPDS. En términos generales, la tasa del objetivo principal mostró de manera uniforme una diferencia sustancial en función de los resultados de la angio-TAC en las categorías de riesgo intermedio y alto de UKPDS. El índice C de Harrell del modelo final, con la inclusión tan solo de la categoría de riesgo de UKPDS, fue de 0,658 (intervalo de confianza [IC] del 95%], 0,597-0,678). La adición del grado de estenosis aumentó significativamente el valor del índice C en 0,066 (p = 0,004), mientras que la adición de la CACS aumentó el índice C en tan solo 0,039 (p = 0,056). En comparación la categoría de riesgo de UKPDS sola (modelo 0 en la tabla 4), el IRN y el IDI para la categoría de riesgo de UKPDS más el grado de estenosis (modelo 1) fueron de 0,190 (p = 0,004) y 0,029 (p = 0,004), respectivamente, y los valores obtenidos al utilizar la categoría de riesgo de UKPDS más la CACS (modelo 2) fueron de 0,192 (p = 0,128) y 0,018 (p = 0,014), respectivamente. La adición del grado de estenosis y de la CACS (modelo 3) produjo un aumento adicional del IRN y el IDI en 0,245 (p = 0,004) y 0,032 (p = 0,002), respectivamente (tabla 4). En términos generales, la adición de la información aportada por la angio-TAC a la categoría de riesgo de UKPDS mejoró la tasa de reclasificación por lo que respecta a la predicción del objetivo principal. En la tabla 3 del material adicional se presentan los valores aditivos de los parámetros derivados de la angio-TAC al agregarlos a la puntuación de riesgo de Framingham y a la puntuación Globorisk.

DISCUSIÓN

El presente estudio de seguimiento ampliado con angio-TAC puso de manifiesto que la información derivada de esta exploración aportaba una capacidad pronóstica adicional que superaba la de la categoría de la puntuación de riesgo clínico de UKPDS para los eventos adversos coronarios a 10 años en los pacientes asintomáticos con una diabetes tipo 2. En los pacientes con una EC obstructiva evaluados mediante angio-TAC se observaron unas tasas de eventos a 10 años similares a las de los pacientes de la categoría de riesgo de UKPDS alto. Es de destacar que el diámetro de la estenosis o la información derivada de la angio-TAC, en mayor medida que la categoría de la puntuación de riesgo clínica de UKPDS, se asociaban de manera independiente a los eventos adversos coronarios a 10 años. Estos resultados sugieren que la angio-TAC podría usarse para estimar el riesgo coronario de los pacientes diabéticos, lo cual podría ser útil para orientar la estrategia de prevención para estos pacientes.

Los eventos coronarios en los pacientes diabéticos se han estimado con el empleo de la calculadora de riesgo de UKPDS, que es específica para el riesgo en la diabetes tipo 2[6]. Sin embargo, varios estudios de valoración contemporáneos han indicado que la escala UKPDS tiene una capacidad de discriminación modesta y generalmente sobreestima el riesgo absoluto de EC, como se aprecia también en nuestro análisis[6,20,21]. Dado que la cantidad y la inestabilidad de la placa coronaria son causa de eventos adversos coronarios[22], el rendimiento deficiente de la escala UKPDS puede explicarse por la discrepancia existente entre el riesgo calculado con los factores clínicos y la enfermedad coronaria real del paciente. De hecho, en nuestra cohorte el 15,7% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo según la escala UKPDS presentaban una EC obstructiva, mientras que el 13,5% de los clasificados como de riesgo alto presentaban unas arterias coronarias normales sin ninguna placa. En consecuencia, durante el seguimiento de 10 años, los pacientes sin presencia de placa en la angio-TAC tendieron a tener una tasa de eventos de EC baja, y los pacientes con presencia de placa en la angio-TAC mostraron una tasa de eventos de EC elevada, con independencia de la categoría de riesgo de UKPDS existente en la situación inicial. La angio-TAC, la única herramienta de diagnóstico por imagen no invasiva que permite determinar la extensión y gravedad globales de la EC, tiene el potencial de aportar un beneficio en los pacientes diabéticos, una población que presenta un riesgo elevado de ateroesclerosis[23].

El presente estudio tuvo como finalidad determinar si el valor pronóstico añadido que aporta la angio-TAC en cuanto a los objetivos coronarios a largo plazo justifica su uso como estudio complementario con fines de predicción. Nuestros datos respaldan el uso de la angio-TAC dada la observación de que la información sobre el diámetro de la estenosis y la CACS mejoró de manera notable la capacidad predictiva de los datos clínicos solos para predecir el resultado. Cada uno de los parámetros medidos en la angio-TAC aportó una mejora de reclasificación neta de ∼19%, y la

adición de ambos parámetros mostró una mejora de reclasificación de ~25% por encima de lo aportado por la categoría de puntuación de riesgo de UKPDS. Sin embargo, tal como se preveía, la CACS sola tuvo una capacidad de discriminación inferior a la del grado de estenosis, tal como se refleja en el índice C y en el IC del IRN (modelo 2 en la tabla 4). Es de destacar que la diferenciación de los resultados aportada por la angio-TAC parecía ser notable en los grupos de riesgo intermedio y alto definidos según la puntuación de UKPDS, lo cual sugiere su utilidad en subgrupos específicos de pacientes diabéticos.

No obstante, nuestro estudio no respalda necesariamente el uso de la angio-TAC como método de detección sistemática para la mejora del pronóstico en los pacientes diabéticos asintomáticos. En el ensayo aleatorizado FACTOR-64 (*Screening for Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64*) se investigó si el examen de detección sistemática de la EC con el empleo de angio-TAC podía reducir los eventos adversos coronarios en comparación con el tratamiento estándar, y se puso de manifiesto que el ulterior manejo médico y de intervención basado en los resultados de angio-TAC no mejoró de manera significativa el pronóstico durante los 4 años de seguimiento[24]. Aunque el ensayo FACTOR-64 sugirió que la prevención médica era más importante que las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardiacas en los pacientes con diabetes asintomáticos, dejó sin resolver la cuestión relativa a la selección de los candidatos adecuados para una evaluación con angio-TAC. En el ensayo FACTOR-64 se incluyó a los pacientes basándose simplemente en su edad y el tiempo de evolución de la diabetes, y se excluyó a que los que presentaban una enfermedad ateroesclerótica extracardíaca previa, lo cual comportó en última instancia que no se incluyera a los pacientes diabéticos de "alto riesgo" como se pretendía y dio lugar a una tasa de eventos de una cuarta parte de la prevista. Teniendo en cuenta la tasa de eventos elevada a 10 años que se observó en los pacientes con una EC obstructiva y en los de riesgo de UKPDS más alto en nuestra cohorte, serán necesarias nuevas investigaciones para explorar estrategias prácticas para una mejor predicción del riesgo, con objeto de identificar a los pacientes en los que el examen de detección sistemática con angio-TAC podría aportar el mayor beneficio[25].

Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se hizo angio-TAC a criterio de cada endocrinólogo, lo cual indica un posible sesgo de selección en la población del estudio. En segundo lugar, se trata de un estudio observacional basado en la experiencia de un solo centro, y es posible que los resultados no sean aplicables a otros centros con escáneres y secuencias diferentes para la angio-TAC. En tercer lugar, los resultados a largo plazo podrían haberse visto influidos por diferencias en los modos de prestación de la asistencia preventiva (es decir, control de la glucemia y control de los lípidos) y en las medicaciones. En cuarto lugar, dado que los eventos clínicos se evaluaron mediante el examen de las historias clínicas o con entrevistas telefónicas, no puede descartarse la posibilidad de que hubiera eventos no detectados. Por último, en nuestro estudio se excluyó a los pacientes con un valor de creatinina $\geq$ 1,5 mg/dl con objeto de reducir al mínimo los problemas de seguridad relativos al uso de medios de contraste. Sin embargo, es posible que los pacientes con una disfunción renal obtengan un mayor beneficio con la predicción de los eventos adversos coronarios mediante angio-TAC. Por consiguiente, es posible que los resultados del presente estudio no sean representativos de todos los pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

En este estudio de seguimiento ampliado de pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, la información aportada por la angio-TAC en cuanto a la EC proporcionó un valor discriminativo adicional que iba más allá del derivado de la categoría de puntuación de riesgo clínica de UKPDS, para la predicción de los eventos adversos coronarios a 10 años. Se necesitan nuevos estudios para establecer estrategias que permitan identificar a los pacientes diabéticos en los que la angio-TAC podría aportar un beneficio.

FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo de una subvención (2019IE7054) del *Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center*, Seúl, Corea.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J. Hyun, P.H. Lee y S.W. Lee participaron en el diseño del estudio y en la revisión del manuscrito; J. Hyun y J.S. Lee participaron en el análisis estadístico. Todos los autores participaron en la obtención e interpretación de los resultados del estudio. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los eventos adversos coronarios son frecuentes en los pacientes con diabetes, y se usan escalas de riesgo clínicas para predecir su aparición. La angio-TAC es un método no invasivo para detectar la EC y la información aportada por esta exploración, que incluye la gravedad y la extensión de la EC, así como la CACS, puede predecir de manera fiable el pronóstico.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se observó una discrepancia entre la incidencia de eventos adversos coronarios a 10 años predicha y la observada al utilizar la categoría de riesgo de UKPDS. El grado de estenosis y la CACS evaluados mediante angio-TAC en la situación inicial permitieron diferenciar a los pacientes por lo que respecta a los eventos adversos a 10 años, en especial en las categorías de riesgo intermedio y alto de la puntuación de UKPDS. La adición de la información aportada por la angio-TAC a la categoría de riesgo de UKPDS mejoró la tasa de reclasificación por lo que respecta a la predicción de los eventos adversos coronarios a 10 años.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.01.001

BIBLIOGRAFÍA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med Jul.* 1998;23:229–234.
2. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med.* 2011;171:404–410.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
4. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?.: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes care.* 2005;28:1588–1593.
5. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1547–1555.
6. van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, Nijpels G, Dekker JM. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: The Hoorn Study. *Diabetes care.* 2009;32:2094–2098.
7. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28:3042–3050.
8. Park GM, Lee SW, Cho YR, et al. Coronary computed tomographic angiographic findings in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;113:765–771.
9. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:924–933.
10. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation.* 2021;144:1024–1038.
11. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10:107–111.
12. Kang SH, Park GM, Lee SW, et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc imaging.* 2016;9:1292–1300.
13. Kim JJ, Hwang BH, Choi IJ, et al. Impact of diabetes duration on the extent and severity of coronary atheroma burden and long-term clinical outcome in asymptomatic type 2 diabetic patients: evaluation by Coronary CT angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1065–1073.
14. Halon DA, Azencot M, Rubinshtein R, Zafrir B, Flugelman MY, Lewis BS. Coronary Computed Tomography (CT) Angiography as a Predictor of Cardiac and Noncardiac Vascular Events in Asymptomatic Type 2 Diabetics: A 7-Year Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003226.
15. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond).* 2001;101:671–679.
16. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837–1847.
17. 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.
18. 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;15:827–832.
19. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–172discussion 207-12.
20. van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:264–270.
21. Tao L, Wilson EC, Griffin SJ, Simmons RK. Performance of the UKPDS outcomes model for prediction of myocardial infarction and stroke in the ADDITION-Europe trial cohort. *Value Health.* 2013;16:1074–1080.
22. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226–235.
23. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1161–1170.
24. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2234–2243.
25. Park GM, An H, Lee SW, et al. Risk score model for the assessment of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e508.