



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA  
DETERMINADA MEDIANTE ESTUDIO DE MEDICINA NUCLEAR Y LA  
MAGNITUD DE CALCIFICACION DE ARTERIAS CORONARIAS CUANTIFICADA  
CON TOMOGRAFÍA COMPUTADA.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. RAFAEL LUIS BULLE GOYRI LASSERRE

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR  
DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS



MEXICO, D.F, AGOSTO DE 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

A. ABREVIATURAS.....	3
B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
I.    Justificación del Estudio .....	4
II.   Antecedentes del Problema.....	5
C. MARCO TEORICO .....	7
D. OBJETIVOS .....	22
E. DISEÑO METODOLOGICO .....	23
1. Tipo de Investigación .....	23
2. Población de estudio.....	23
3. Hipótesis .....	23
4. Criterios de inclusión .....	24
5. Criterios de exclusión .....	24
6. Variables .....	24
7. Protocolos de imagen (SPECT).....	25
8. Adquisición de imágenes (SPECT).....	26
9. Interpretación de SPECT.....	26
10. Determinación de calcio intracoronario.....	27
11. Variables clínicas.....	27
12. Análisis estadístico.....	28
F. RECURSOS .....	29
G. RESULTADOS.....	30
H. TABLAS Y GRAFICAS.....	34
I. DISCUSIÓN .....	43
J. CONCLUSIONES.....	47
K. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	48
L. BIBLIOGRAFIA .....	49

## **B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante las ultimas tres décadas el estudio de perfusión miocárdica mediante medicina nuclear ha sido el método mas utilizado para la detección y estadificación de los pacientes con sospecha de cardiopatía isquemica. Por otro lado, la determinación de calcio intracoronario mediante tomografía computada, representa una nueva herramienta para mejorar el diagnostico y la estratificación de riesgo en pacientes con probable enfermedad coronaria. El conocimiento actual indica que la determinación del calcio intracoronario, un marcador estructural, y la perfusión miocárdica, un parámetro funcional, podrían ser complementarios. Sin embargo existe escasa información acerca de la potencial interrelación entre la presencia y magnitud de calcificación coronaria medida por TC y la presencia y magnitud de isquemia inducida durante el estudio de perfusión miocárdica por SPECT y su valor predictivo en pacientes con probable cardiopatía isquemica. El definir esta relación podría ayudar a integrar ambos estudios en la evaluación de los pacientes con probable enfermedad coronaria y estandarizar la indicación de un estudio de medicina nuclear posterior a un estudio de cuantificación de calcio.

## **ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

La identificación de pacientes con un riesgo incrementado para eventos cardiacos isquémicos potencialmente fatales es uno de los desafíos mayores en la medicina cardiovascular. El interés se incrementa por el hecho bien conocido de que la enfermedad cardiovascular se mantiene como la

principal causa de muerte en el mundo occidental, así como por el hecho de que una gran cantidad de pacientes tiene como primera manifestación clínica el infarto del miocardio o incluso la muerte. A pesar de extensos estudios y del desarrollo de modelos de predicción de riesgo cardiaco, los factores de riesgo tradicionales a menudo fallan en predecir el desarrollo de la enfermedad coronaria o la ocurrencia de eventos clínicos en paciente individuales.

La angiografía se mantiene como una herramienta útil para detectar enfermedad coronaria, pero dado su alto costo y su naturaleza invasiva los clínicos han puesto especial atención en modalidades no invasivas de imagen para demostrar la presencia de placas ateroscleróticas en etapas subclínicas intentando intervenir en la historia clínica de la enfermedad.

Los rápidos avances producidos en la tomografía computada cardiaca y en la medicina nuclear (SPECT, PET) están proveyendo nuevas opciones diagnósticas. En la última década se ha incrementado el número de publicaciones en la literatura mundial demostrando que la determinación de calcio intracoronario mediante angiotomografía sirve como un reflejo cuantitativo de la severidad de aterosclerosis coronaria y niveles altos de calcio correlaciona con una enfermedad más avanzada. Es así que la medición de calcio coronario ha probado añadir un valor pronóstico a los factores de riesgo convencionales en pacientes con riesgo intermedio y en este grupo de pacientes se ha vuelto el más importante de ellos. Sin embargo las aplicaciones de esta nueva tecnología podrían sobreponerse a algunas de las aplicaciones clínicas relacionadas con estudios tradicionales de imagen no invasivos. Por ejemplo, en las últimas tres décadas el estudio de perfusión miocárdica mediante medicina nuclear ha sido ampliamente utilizado para detectar enfermedad coronaria en pacientes con riesgo para esta condición y ha demostrado ser muy efectiva en la estratificación de riesgo en pacientes con mediana o alta probabilidad de tener enfermedad coronaria. Por lo tanto el estudio de perfusión miocárdica ha sido utilizada como una herramienta valiosa en la toma de decisiones entre pacientes

con probable y conocida enfermedad coronaria y es capaz de diferenciar quienes podrían verse beneficiados con la revascularización coronaria y quienes se beneficiarían solo con manejo médico. Así pues el amplio uso de estudios no invasivos como la medicina nuclear aunado a un incremento en el reconocimiento y el incremento en la disponibilidad de cuantificación de calcio intracoronario por TC cuestionan un nuevo problema para los clínicos: ¿Cómo debería ser integrada la determinación de calcio intracoronario con los estudios de imagen convencionales en la evaluación de la enfermedad coronaria?. Si comprendemos el potencial predictivo de la relación entre la determinación de calcio intracoronario y la probabilidad que un paciente presente isquemia en el estudio de perfusión miocárdica podríamos estar en la dirección correcta para responder la pregunta. Por lo anterior, el fin del presente estudio será examinar la interrelación entre la presencia y magnitud del calcio intracoronario y la presencia y magnitud de isquemia inducida durante el estudio de perfusión miocárdica por SPECT intentando responder la siguiente pregunta:

¿Existe correlación entre la severidad de la isquemia determinada mediante un estudio de medicina nuclear y la cuantificación de calcio coronario mediante angiotomografía?

## C. MARCO TEORICO

El calcio coronario es un marcador de la presencia de una placa aterosclerótica coronaria. En las arterias coronarias la calcificación se produce casi exclusivamente en el contexto de la aterosclerosis. Dentro de un vaso coronario o de un segmento mayor del vaso, la cantidad de calcio coronario se correlaciona moderadamente con el grado de carga de placa aterosclerótica. Por otra parte, no todas las placas coronarias están calcificadas .

La presencia o ausencia de calcio no se asocia estrechamente a la tendencia de una placa aterosclerótica individual al romperse y la calcificación no es un signo de estabilidad ni de inestabilidad de una placa individual. Las placas con roturas cicatrizadas casi siempre contienen calcio, mientras que las erosiones de la placa no suelen estar calcificadas (2). En la gran mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos se puede detectar calcio coronario y la cantidad de calcio en estos pacientes es bastante mayor que en sujetos control con características similares sin una enfermedad arterial coronaria.

Aunque existe una fuerte relación cuantitativa entre la calcificación coronaria y la carga de placa coronaria, solo hay una correlación débil y no lineal entre la cantidad de calcio coronario y la gravedad angiográfico de la enfermedad arterial coronaria obstructiva. Pero la falta completa de calcio coronario hace muy improbable la presencia de obstrucción luminal coronaria significativa .

La tomografía con haz de electrones (EBT) y la TC espiral (MDCT) sincronizada con ECG con rotación en subseguidos permite detectar y cuantificar el calcio coronario. La TC mecánica sin sincronización con ECG no es adecuada para detectar con fiabilidad el calcio coronario. La gran

mayoría de datos existentes respecto a la validación histopatológica y la evaluación clínica de calcio coronario se han obtenido utilizando EBT.

El protocolo habitual para detectar y cuantificar la calcificación coronaria mediante EBT consiste en la adquisición de cortes transversales axiales de alta resolución del corazón con un tiempo de adquisición de 100 milisegundos por imagen, 3.0 mm de espesor de corte y ningún solapamiento. Algunos investigadores proponen un solapamiento de 0,5 mm de las imágenes consecutivas. Se supone la presencia de calcificación si se encuentran píxeles contiguos con una densidad superior a los 130 HU dentro del sistema arterial coronario. La también conocida como escala de Agatston ha sido la más utilizada para cuantificar la cantidad de calcio coronario en la EBT.

La escala de Agatston se obtiene midiendo el área de cada lesión coronaria calcificada y multiplicándola por el coeficiente que tiene un valor de 1 a 4 dependiendo de la atenuación TC máxima dentro de la lesión. La suma de todas las lesiones representa la puntuación de Agatston del paciente. Se disponen de varios grupos de datos de referencia que describen la distribución de las puntuaciones de Agatston en la población respectiva estratificada por edad y sexo (7).

Mediante MDCT puede aplicarse la exploración secuencial desencadenada de forma prospectiva o la exploración espiral continua sincronizada con ECG retrospectiva para detectar calcio coronario. Los parámetros no se han estandarizado y varían mucho según el tipo de aparato y el fabricante. La mejor calidad de la imagen suele obtenerse con exploraciones sincronizadas de forma retrospectiva y una colimación de corte fino aunque a expensas de una mayor exposición a la radiación. Los artefactos de movimiento, especialmente en el modo de exploración secuencial, son más frecuentes que en la EBT. De manera similar a la EBT, la presencia de calcio suele suponerse si se observan píxeles por encima de 130HU dentro de las arterias coronarias, y se utilizan versiones modificadas de la puntuación de Agatston para su cuantificación (6).

El análisis de la calcificación coronaria en las imágenes de TC coronarias suele ser sencillo. Pueden surgir dificultades para su interpretación en presencia de artefactos por el movimiento. La cercanía entre la arteria coronaria circunfleja izquierda y la válvula y el anillo mitral pueden llevar a veces como una interpretación inadecuada de la calcificación mitral como calcio coronario. La variabilidad entre los observadores de la cuantificación de calcio coronario es baja. La variabilidad entre diferentes aparatos puede ser alta en pacientes con pequeñas cantidades de calcio, pero las últimas tecnologías proporcionan una variabilidad media entre aparatos menor del 10%. Se han propuesto métodos alternativos de puntuación, como las puntuaciones volumétricas o la determinación de la masa de calcio, pero no se han validado a gran escala .

El calcio coronario correlaciona con la presencia y extensión de la aterosclerosis coronaria. Hay importante evidencias de estudios clínicos que las medidas del calcio por MDTC correlacionan bien con el análisis histológico de la placa, y que las medidas de DCI reflejan exactamente la gravedad de la enfermedad coronaria . La ausencia de calcio coronario excluye así la presencia de una estenosis coronaria significativa con un alto valor predictivo . Los resultados de valoraciones cálcicas negativos (sin calcio) de la arteria coronaria marcan un riesgo a corto plazo muy bajo de muerte súbita de origen cardiaco, incluso en presencia de otros factores de riesgo como ser diabetes mellitus. Pero dado que incluso una carga de placa aterosclerótica coronaria pronunciada no se asocia necesariamente con un estrechamiento luminal con importancia hemodinámica, la detección de incluso grandes cantidades de calcio no traduce la presencia de una estenosis significativa (2). El calcio no se puede utilizar para identificar confiablemente placas en riesgo de complicación tales como ruptura o erosión con la formación del trombo que sobreviene, sin embargo, los datos esta hoy acumulando indican que el calcio es un indicador de la actividad arteriosclerótica de la enfermedad coronaria. Luego la observación de calcificaciones pronunciadas no justifica por si misma una angiografía coronaria invasora.

Varios estudios de cohorte han demostrado que la presencia de calcio coronario demostrada mediante EBT en sujetos asintomático es un parámetro pronóstico con un alto valor predictivo respecto a la aparición de de complicaciones cardiacas graves durante un seguimiento a 5 años . Un metanálisis demostró que una puntuación de calcio mayor de la mediana se asociaba a un cociente de probabilidades no ajustado de 4,2 de infarto de miocardio o muerte .

En la actualidad se supone que los sujetos que paren tener riesgo intermedio de complicaciones coronarias en función del análisis de factores de riesgo tradicional serán mas adecuadas para la realización de pruebas incruentas de búsqueda de aterosclerosis subclínica, como la evaluación de la calcificación coronaria. No se recomienda un cribado no selectivo ni que sea el propio paciente quien lo solicita.

Se ha visto que la calcificación coronaria progresa con el tiempo. Algunos estudios (8) han publicado la influencia de las concentraciones de lípidos, y del tratamiento hipolipemiente en la velocidad de progresión de la calcificación . Pero se sabe poco respecto a la relación que hay entre la progresión de calcio y las complicaciones clínicas. Ahora nosotros necesitamos determinar si la adición de esta prueba al manejo de estos pacientes cambiara el tratamiento, mejorando resultados a corto y largo plazo y esto sea costo/efectivo Luego no es posible realizar recomendaciones actuales sobre la repetición de la exploración (2). Matthew at al. revelaron que un índice coronario de calcio >10 es predictor de un incremento en la mortalidad, reducida potencialmente con la institución de tratamiento medico agresivo. Estos resultados fueron concordantes con otros estudios similares, demostrando que el incremento en la carga de calcio en la placa se asocia con un aumento del riesgo Este estudio realizado con métodos epidemiológicos bien definidos proporciono una fuerte evidencia de la relación lineal entre el aumento del calcio coronario y todas las causas de mortalidad. El índice de calcio coronario también añadió un valor adicional a las variables contenidas en el modelo de riesgo de Framingham. En un estudio de Shaw et al.(3) la estimación del

riesgo incrementó vis a vis ( $p < 0.001$ ). En un estudio por Raggi et al. demostró odds ratios de 21.5 para futuros efectos cardiovasculares graves con altos valores de calcio. En el estudio de St. Francis Heart Study en donde se le dio seguimiento a 4,900 pacientes durante 4.3 años, un índice de calcio mayor de 400 fue asociado con un incremento 30 veces mayor para riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria o infarto del miocardio. En el estudio reportado por Arad et al (13), el índice de calcio predice eventos coronarios mas precisamente que el índice de riesgo de Framingham. El área bajo la curva de ROC fue 79 para el índice de calcio versus 68 para el índice de Framingham ( $< 0.0006$ ). En el reciente estudio Prospective Army Coronary calcium Project, en el cual pacientes jóvenes fueron evaluados con EBT y seguidos prospectivamente, el índice de calcio fue asociado con un incremento 12 veces mayor de riesgo para eventos coronarios graves aun después de controlar los riesgos de Framingham. Wayhs et al. demostró que pacientes con valores de calcio mayores de 1000 tuvieron 25% de eventos cardiovasculares en un año. En un estudio publicado en el 2006 por Anand et al. se estratifico el riesgo de EAC en 510 pacientes con DM2 no complicada. El análisis ROC demostró que el índice de calcio previo eventos con la mejor área bajo la curva (0.92), significativamente mejor que el United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Score (0.74) y el índice de Framingham (0.60) ( $p < 0.0001$ ). El RR para predecir un evento cardiovascular para una DCI de 101 a 400 fueron de 10.1 e incremento a 58.1 para índices mayores de 1000 ( $p < 0.0001$ ). Pacientes sin evidencia de calcio en el estudio mencionado de Matthew et al. (11) experimentaron una muy baja frecuencia de eventos con sobrevivencia mayor a 12 años en el 99.4%. Esta baja frecuencia de eventos cardiovasculares sin calcio coronario demostrado ha sido observada en otros estudios(5, 7). En adición a esto ultimo, una cohorte de aproximadamente 900 pacientes diabéticos seguidos durante 5 años tuvo una sobrevivencia de 98.8% en ausencia de calcio intracoronario. En este estudio pacientes diabéticos y no diabéticos demostraron una sobrevivencia similar.

Por otro lado, la evaluación de la perfusión miocárdica utilizando radionucleótidos y tomografía computada con emisión única (SPECT), es actualmente la técnica más utilizada y confiable en la evaluación no invasiva del paciente con sospecha de cardiopatía isquémica. Posterior a la inyección de un radiomarcador escogido, los miocitos viables extraen el isótopo de la sangre y lo retienen durante un cierto periodo de tiempo. El miocardio emite fotones en proporción a la captación del marcador, lo que a su vez se relaciona con la perfusión. Una gammacámara captura los fotones de los rayos gamma y convierte la información en datos digitales que representan la magnitud de la captación y la localización de la emisión. Las emisiones de fotones colisionan a lo largo de su trayecto con un cristal detector. Allí se absorben los fotones gamma y se convierten en acontecimientos visibles. Los rayos gamma emitidos los selecciona para su captura y cuantificación un colimador conectado a la porción frontal de un sistema detector de cámara. Lo más frecuente es utilizar colimadores con agujeros paralelos de forma que solo se acepten las emisiones de fotones que discurren perpendiculares al cabezal. De la cámara y paralelos a los agujeros de colimación. Esta disposición permite una localización más adecuada de la fuente que emite los rayos gamma. Los tubos fotomultiplicadores, el componente principal final en la gammacámara, detectan los sucesos gammagrafícos de la luz y los convierte en una señal eléctrica para procesarlos. El resultado final de la SPECT es la creación de múltiples tomografía, o cortes del corazón, formando una imagen digital que representa la distribución del radiomarcador a través del órgano.

Con las pruebas de imagen de perfusión miocárdica, mediante SPECT, la imagen obtenida representa la distribución de la perfusión a través del miocardio. La mayoría de los sistemas SPECT han utilizado el modo de adquisición de «paso a paso», modalidad en la que el detector no recoge cuentas durante el movimiento y se mueve de un ángulo al siguiente. Algunos dispositivos más novedosos ofrecen modos de adquisición continua en los que

el detector está activo a medida que se mueve, lo que evita la pérdida de tiempo de adquisición de impulsos. Aunque existe alguna pérdida mínima de resolución espacial, debido al movimiento continuo, la sensibilidad añadida tiene como resultado una mejoría de la imagen (7).

Radiofármacos, técnicas y exploraciones

Talio-201

El talio es un metal pesado con unas características químicas de catión monovalente, análogo del potasio, que le confieren una farmacodinámica muy parecida al mismo. El  $^{201}\text{Tl}$  es un radionúclido producto de ciclotrón que se convierte, por captura electrónica, en  $^{201}\text{Hg}$  (mercurio estable) con un período de semidesintegración de 73,5 h. En su transición emite radiación gamma de 135 keV (2,7%) y 167 keV (9,4%), pero la energía principal proviene del  $^{201}\text{Hg}$ , que emite fotones X de 68-84 keV.

Tras su administración intravenosa el  $^{201}\text{Tl}$  se incorpora rápidamente a las células del organismo, en parte por difusión pasiva, dado el tamaño del ion hidratado de talio (1,44 Å), y en parte por medio de la bomba de Na-K-ATPasa, de forma proporcional al flujo sanguíneo y al metabolismo celular existente.

En condiciones normales de perfusión, en el miocardio, un 85% del  $^{201}\text{Tl}$  es extraído por el miocito durante el primer paso (fracción de extracción miocárdica), y esta extracción se mantiene de forma lineal en relación con el flujo coronario, para valores bajos y moderados, pero tiende a la saturación intracelular a valores altos. Entre un 3,5% y un 4,5% de la dosis inyectada es incorporada al miocardio, alcanzando el 80% de la concentración a los 2 min y la máxima concentración en el miocito entre los 18 y 25 min de la inyección. Una vez alcanzada la máxima concentración intracelular del  $^{201}\text{Tl}$  se inicia el proceso de lavado o redistribución, con salida del mismo hacia el espacio vascular, siguiendo un patrón monoexponencial, con un tiempo medio de aclaramiento miocárdico de unas 2 h. El  $^{201}\text{Tl}$  recirculante es expuesto de nuevo a la célula miocárdica, llegándose a una situación de equilibrio por redistribución. En los territorios con disminución de flujo, la concentración máxima se consigue más tardíamente, y su lavado también es más lento.

## Trazadores marcados con tecnecio-99m

En la actualidad existen dos productos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  autorizados para su uso como trazadores de perfusión miocárdica: el metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) y la tetrofosmina. El  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, como todos los isonitrilos, es un compuesto lipofílico que no se une a las proteínas del plasma, y se incorpora a las células a través del potencial transmembrana (difusión pasiva), de forma proporcional al flujo sanguíneo, fijándose más del 90% en las mitocondrias.

Como radiofármaco marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  presenta unas óptimas características de detección, emisión gamma de 140 keV, y período de semidesintegración corto (6,02 h). Tras su inyección, la captación miocárdica es proporcional al flujo coronario regional en una amplia franja del rango fisiológico, aunque esta proporcionalidad se pierde en los valores extremos. Durante el primer paso, la fracción de extracción del mismo por el miocito es de un 50 al 65%, siendo el porcentaje de dosis administrada fijada al miocardio entre el 1 y el 1,5%.

La redistribución del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI es mínima y permite demorar de 60 a 90 min la obtención de las imágenes hasta obtener la mejor relación corazón/fondo. Se acepta que las imágenes obtenidas horas después de la administración del complejo reflejan la situación del flujo regional coronario que existía en el momento de la inyección del trazador, aunque de hecho se ha constatado un cierto grado de redistribución .

La tetrofosmina, introducida más recientemente, pertenece al grupo de las fosminas, que son cationes lipofílicos de elevada extracción miocárdica (se mantiene en torno al 1,5% de la dosis inyectada durante los primeros 60 min y decrece lentamente a partir de los 120 min) y rápido aclaramiento sanguíneo y hepático. Como el MIBI, mantiene una buena correlación con el flujo miocárdico a niveles intermedios del rango fisiológico, aunque la captación miocárdica de estos trazadores sobrestima los flujos muy bajos e infraestima los muy altos. Su incorporación a las células parece ser por proceso metabólicamente activo sin implicación de los canales catiónicos ( $\text{Na}^+$  ,  $\text{K}^+$  ) con retención en las mitocondrias, en condiciones de viabilidad celular, por transformación de la energía metabólica en potencial de membrana electronegativo(7).

La farmacodinámica de los trazadores tecnecios implica que, para la valoración de la perfusión miocárdica, sean necesarias dos dosis, una para la obtención de las imágenes de esfuerzo y otra para las de reposo. A pesar de que la actividad total inyectada es muy superior a la del  $^{201}\text{Tl}$ , la dosimetría total de la exploración con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es menor que con  $^{201}\text{Tl}$ .

## Protocolos

Existen múltiples variantes de los procedimientos de estudio de la perfusión miocárdica cuya elección depende de la indicación fundamental de la prueba y de la disponibilidad de equipamiento y trazadores por parte de la unidad de cardiología nuclear. A continuación se describen los protocolos más frecuentemente empleados (18).

### 1. $^{201}\text{Tl}$ : esfuerzo/redistribución/reinyección

El estudio de perfusión miocárdica con  $^{201}\text{Tl}$  se inicia con la realización de la prueba de esfuerzo, y la inyección del radiotrazador en el punto de esfuerzo máximo. La detección de las imágenes de postesfuerzo es inmediata, y para la detección de las imágenes de redistribución se debe esperar de unas 3 a 4 h. La persistencia de defectos severos requiere la obtención de imágenes tardías (24 h), o la administración de una nueva dosis en reposo (reinyección) para la valoración correcta de la viabilidad miocárdica de territorios con crítica reducción del flujo miocárdico. Existe la posibilidad, cuando se observan defectos muy severos en la imagen postesfuerzo, de proceder a la reinyección inmediata con la finalidad de obviar la imagen de redistribución convencional y obtener directamente una imagen de «redistribución de la reinyección» a las 3-4 h, en un tiempo total semejante al protocolo convencional esfuerzo/redistribución. Cuando el único objetivo de la exploración es la valoración de viabilidad puede realizarse una inyección en reposo y obtenerse imágenes precoces y tardías (reposo/redistribución) (18).

### 2. Trazadores marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Con MIBI y tetrofosmina pueden realizarse protocolos largos y cortos. El protocolo corto (en 1 día) consiste en la administración de una primera dosis de 8-10 mCi del trazador y una segunda dosis de 20-25 mCi. El orden de

realización del estudio de reposo y de esfuerzo es indistinto pero debe tenerse en cuenta que la diferencia en la cantidad de radiación emitida debe corregirse adaptando los tiempos de adquisición y, cuando sea necesario, reajustando los filtros de reconstrucción de la imagen tomográfica. Cuando las dos fases de la exploración se realizan en días distintos las dosis son iguales (15 a 20 mCi) y el procedimiento de adquisición y procesado de las imágenes puede realizarse de forma idéntica.

La detección suele realizarse entre los 30 y 90 min de la administración de la dosis, y es recomendable una ingesta grasa para favorecer la eliminación hepatobiliar del trazador y disminuir su interferencia en la lectura de las imágenes (18).

### 3. Doble isótopo: $^{201}\text{Tl}$ reposo + $^{99\text{m}}\text{Tc}$ esfuerzo

Es el método que emplea un menor tiempo total en sus dos variantes: detección simultánea de ambos trazadores o detección inicial de la imagen de talio y posterior realización del esfuerzo y consiguiente inyección y detección del trazador tecneciado. Su objetivo es reunir en un solo estudio las ventajas del talio y los tecnecios: a) estudio en reposo (o reposo-redistribución) con talio de la viabilidad miocárdica, método aceptado como de máxima sensibilidad para la detección de miocardio severamente hipoperfundido, y b) estudio de esfuerzo con radiofármaco tecneciado, que comporta la ventaja de una elevada sensibilidad y, sobre todo, especificidad por la menor prevalencia de falsos defectos por atenuación. Además, el estudio puede obtenerse en forma «gated» con lo que puede estudiarse la contractilidad y engrosamiento sistólico del ventrículo izquierdo.

En la práctica no suele realizarse la adquisición con doble isótopo debido a la interferencia del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en la ventana del  $^{201}\text{Tl}$ , sobre todo teniendo en cuenta la importante diferencia de dosis inyectadas, y se prefiere detectar primero el  $^{201}\text{Tl}$ -reposo y practicar después el esfuerzo con el trazador tecneciado. La experiencia acumulada con este método ofrece resultados superponibles a cualquier otro esquema esfuerzo-reposo con un solo trazador en cuanto al diagnóstico de enfermedad arterial coronaria global y por vasos (7).

Pacientes sintomáticos. En la práctica la gammagrafía de perfusión miocárdica es la exploración más utilizada para el diagnóstico isotópico de la isquemia miocárdica. Dado que la ergometría convencional es una exploración de suficiente rentabilidad diagnóstica y de inferior coste, se debe plantear ésta como primera elección en la generalidad de los casos, pudiendo indicarse la gammagrafía de perfusión en los sujetos con dolor torácico en los que la ergometría presente dificultades de interpretación por alteraciones del ECG basal, o bien cuando la ergometría no haya sido concluyente, o existan discrepancias entre el resultado de la ergometría y la clínica (18).

La gammagrafía miocárdica diagnóstica puede realizarse tanto con estrés físico como farmacológico. Desde la introducción de la vasodilatación coronaria inducida con dipiridamol para los estudios con talio, los estudios de perfusión con estrés farmacológico han adquirido un papel importante en el manejo no invasivo de la enfermedad coronaria. El estrés farmacológico puede ser de dos tipos: estímulo vasodilatador o estímulo inotrópico positivo, que aumenta el consumo de oxígeno. Para ello se han utilizado tres fármacos: dipiridamol, adenosina (estrés vasodilatador) y dobutamina (aumento de la demanda de oxígeno). Ante un aumento del consumo de oxígeno (estrés físico o dobutamina), o ante un estímulo vasodilatador (dipiridamol o adenosina), se produce un incremento del flujo coronario. Este aumento es menor en las zonas dependientes de lesiones obstructivas crónicas, apareciendo entonces diferencias segmentarias de flujo que pueden ser visualizadas mediante estudios de perfusión isotópica.

Los trabajos que han evaluado posibles diferencias entre la utilización de ejercicio físico o dipiridamol en estudios de perfusión con talio realizados en los mismos pacientes han demostrado una sensibilidad y una especificidad similares. A pesar de ello, desde un punto de vista práctico debe preferirse el estrés físico, pues permite valorar otros aspectos de interés, como la respuesta clínica, la de la presión arterial y el grado funcional.

Los resultados de los estudios de perfusión durante la infusión de adenosina son similares a los que se han obtenido con dipiridamol y esfuerzo. Ambos

fármacos vasodilatadores son seguros y se toleran bien aunque puede haber efectos secundarios leves. Los efectos secundarios graves son poco frecuentes aunque con ambos se puede producir broncoespasmo severo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no debiendo emplearse estos fármacos en estos casos. La adenosina no debe emplearse en sujetos con alteraciones de la conducción auriculoventricular (AV). Los efectos secundarios del dipiridamol y de la adenosina pueden antagonizarse con teofilina, aunque este fármaco no suele ser necesario para la adenosina, que tiene una vida media muy corta ( $< 10$  s).

Debe elegirse el estrés farmacológico (vasodilatador o inotrópico positivo) en lugar del ejercicio físico en los casos en que no pueda realizarse éste, pudiendo plantearse un protocolo combinado ejercicio físico dinámico más dipiridamol de forma simultánea cuando se calcule que no se alcanzará una frecuencia cardíaca adecuada con el ejercicio (18).

Se sabe que los betabloqueantes disminuyen la sensibilidad diagnóstica de la ergometría convencional, por lo que deben suspenderse para la realización de la misma, cuando ésta se plantea con fines diagnósticos. En los pacientes que realizan un ejercicio submáximo debido a la toma de medicamentos, los estudios de perfusión ofrecen una sensibilidad más elevada que la ergometría sola. Los estudios de perfusión farmacológicos en los que se utiliza dipiridamol o adenosina se afectan menos por los betabloqueantes, por lo que representan una alternativa válida al ejercicio (7).

Pacientes asintomáticos. Las pruebas no invasivas en los pacientes asintomáticos tienen un valor predictivo positivo muy bajo, por lo que no deben realizarse estudios con isótopos como prueba de detección de enfermedad coronaria. Sin embargo, un estudio de esfuerzo con isótopos (un estudio de perfusión o una ventriculografía isotópica) puede ser importante en pacientes asintomáticos con ergometría positiva, ya que puede ayudar a decidir sobre el diagnóstico(18).

SPECT sincronizado al ECG.-. Los estudios de perfusión sincronizados con el ECG permiten obtener datos conjuntos de la perfusión miocárdica, de la función sistólica y del engrosamiento sistólico de las paredes del ventrículo izquierdo. Por ello es lógico que tengan un especial interés en la valoración pronóstica de los enfermos con cardiopatía isquémica y en el análisis de la viabilidad miocárdica (22).

Desde el punto de vista exclusivamente diagnóstico, el estudio SPECT sincronizado con ECG tiene una buena aplicación en los casos en que las gammagrafías de perfusión presentan regiones hipocaptantes no reversibles en zonas en las que es frecuente que se produzca atenuación fisiológica (región infero-basal en varones y antero-lateral en mujeres), y en la mejor valoración de los defectos septales en presencia de bloqueo de rama izquierda . La confirmación de motilidad de la pared y el engrosamiento sistólico determinan la ausencia de lesiones miocárdicas .

Perfusión miocárdica. El pronóstico de la enfermedad coronaria con o sin infarto previo depende fundamentalmente de la severidad de la isquemia y de la función ventricular. Los estudios de perfusión miocárdica pueden ofrecernos datos sobre ambas variables. En este sentido, y desde el punto de vista pronóstico, la SPECT tiene un rendimiento mayor que las imágenes planares ya que determina más adecuadamente la extensión de la enfermedad coronaria localizando mejor la isquemia por vasos, sobre todo si está afectada la arteria circunfleja (7).

Son criterios de gravedad en la gammagrafía de perfusión: a) defectos extensos de perfusión que afectan a más de una región coronaria o a un amplio territorio correspondiente a la descendente anterior; b) defectos intensos de perfusión con captación igual a la del fondo; c) captación pulmonar anómala (sobre todo si se emplea talio-201), y d) dilatación ventricular post esfuerzo(3).

El número de defectos isquémicos en los estudios con esfuerzo o estrés farmacológico es uno de los más potentes predictores de muerte o infarto no fatal , siendo incluso mejor predictor que el número de vasos afectados . Dentro de un territorio vascular concreto, el tamaño y la intensidad de un defecto se relacionan con la severidad de la estenosis coronaria. Los defectos de mayor

tamaño y más intensos se correlacionan con estenosis más proximales y más severas . La captación pulmonar de talio en los estudios de esfuerzo o de estrés farmacológico es un marcador de disfunción ventricular izquierda inducida por el estrés y de enfermedad coronaria multivaso . La dilatación transitoria del ventrículo izquierdo que se observa en las imágenes de perfusión tras esfuerzo también se correlaciona con enfermedad multivaso 201 y disfunción ventricular. El número y el tamaño, la intensidad, la localización de los defectos de perfusión, la cantidad de captación pulmonar del radionúclido y la presencia de dilatación transitoria isquémica del ventrículo izquierdo después del esfuerzo identifican a pacientes de alto riesgo que tienen mejor pronóstico tras la revascularización quirúrgica que si siguen tratamiento médico, por tener enfermedad multivaso, del tronco común o lesiones obstructivas proximales de la arteria descendente anterior (2).

Por el contrario, un estudio de perfusión en esfuerzo normal es altamente predictivo de buen pronóstico, incluso en pacientes con enfermedad coronaria conocida , según han demostrado algunas series en las que se encontró una incidencia anual de muerte cardíaca o de IM muy baja, similar a la de la población general (22).

Una vez analizados ambos estudios diagnósticos de enfermedad coronaria llama la atención como se considero anteriormente, que existe escasa información acerca de la potencial interrelación entre la presencia y magnitud de calcificación coronaria medida por TC y la presencia y magnitud de isquemia inducida durante el estudio de perfusión miocárdica por SPECT y su valor predictivo en pacientes con probable cardiopatía isquémica. Pocos investigadores han intentado establecer esta relación. Solo un estudio antes del 2004 habia investigado la relación entre el índice de calcio hipoperfusión mediante MN. En nuestro país no existe ningún estudio que valore la interrelación entre ambos estudios diagnósticos.

## **D. OBJETIVOS**

### **I. OBJETIVO PRINCIPAL**

- Evaluar la correlación que existe entre el grado de isquemia mediante estudio de perfusión miocárdica por medicina nuclear (SPECT) y la magnitud de la calcificación de arterias coronarias mediante tomografía computada en paciente sometidos a ambos estudios.

### **II. OBJETIVO SECUNDARIO**

- Estratificar los resultados por edad, género, presencia de síntomas y otros factores de riesgo cardiovascular para examinar si la relación entre el índice de calcio y la probabilidad de isquemia con medicina nuclear se modifican por estos factores.
- Valorar la capacidad del estudio de perfusión miocárdica mediante medicina nuclear para detectar aterosclerosis subclínica en base a su correlación directa del índice de calcio coronario mediante tomografía computada.

## E. DISEÑO METODOLOGICO

### Tipo de investigación

Se realizo un estudio descriptivo, observacional.

### Hipótesis

- **Hipótesis teórica:** Existe una correlación entre la severidad de la isquemia inducida durante el estudio de medicina nuclear y la magnitud de calcificación arterial coronaria determinada mediante angiotomografía.
- **Hipótesis nula:** El grado de severidad de la isquemia mediante un estudio de medicina nuclear no tiene correlación con la cuantificación arterial coronaria de calcio determinada mediante angiotomografía coronaria.

### Población en estudio

Nosotros evaluamos en forma retrospectiva un total de 67 pacientes adultos quienes fueron sometidos a estudio tanto de medicina nuclear como de tomografía computada de las arterias coronarias con determinación de calcio en búsqueda de cardiopatía isquémica, durante el periodo del junio de 2006 a junio de 2007 en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chavez". El intervalo de tiempo entre ambos fue en un periodo no mayor de 6 meses. La realización de estudio de medicina nuclear o angiotomografía coronaria con índice de calcio fueron realizadas sobre bases clínicas referidos por sus médicos tratantes bien de la consulta externa o de piso de hospitalización.

Los datos se obtuvieron de los expedientes del archivo clínico del Instituto, los estudios realizados en el departamento de tomografía computada y medicina nuclear.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con sospecha de cardiopatía isquémica que fueron sometidos a estudio de medicina nuclear y angiotomografía con cuantificación de calcio coronario en un tiempo máximo de 6 meses entre ambos.

### **Criterios de exclusión**

- Menores de 18 años de edad.
- Antecedente de cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia percutánea.
- Historia de infarto del miocardio.
- Enfermedad valvular conocida.
- Miocardiopatía primaria.

### **Variables:**

- Síntomas torácicos divididos en cuatro categorías: asintomático, dolor torácico no característico de angina, equivalente de angina (disnea) y angina típica.
- Historia familiar de cardiopatía isquémica ( hombres <55 años, mujeres <65 años).
- Diabetes Mellitus.
- Hipertensión.
- Dislipidemia.
- Tabaquismo actual o previo.
- Análisis de edad, género.
- Prueba de esfuerzo.

**Protocolos del estudio nuclear.** Los pacientes fueron sometidos a diferentes protocolos de estudio dependiendo del criterio del cardiólogo nuclear y a la disposición de radiofarmacos. En general se realizaron los siguientes protocolos de estudio:

1. <sup>201</sup> Tl: *esfuerzo/redistribución/reinyección* . Se inicio con la realización de la prueba de esfuerzo, y la inyección del radiotrazador en el punto de esfuerzo máximo. La detección de las imágenes de postesfuerzo fue inmediata, y para la detección de las imágenes de redistribución se espero unas 3 a 4 h. La persistencia de defectos severos requierio la obtención de imágenes tardías (24 h), o la administración de una nueva dosis en reposo (reinyección) para la valoración correcta de la viabilidad miocárdica de territorios con crítica reducción del flujo miocárdico.

2. *Trazadores marcados con <sup>99m</sup> Tc* . Protocolo «reposo-esfuerzo en un día», con tecnecio 99m - Hexakis 2- metoxi2-isobutil isonitrilo (Sesta MIBI). Se utilizaron 8-10 mCi en reposo y de 22 a 30 mCi en esfuerzo (3 veces la dosis en reposo). La dosis de esfuerzo se inyectó en el pico máximo. El ejercicio se continuó por lo menos un minuto más después de la inyección. La adquisición de las imágenes se efectuó 30 a 60 minutos después de la inyección

3. *Doble isótopo: <sup>201</sup> Tl reposo + <sup>99m</sup> Tc esfuerzo*: Se administro talio <sup>201</sup> (Tl-201) (3.0 a 4.5mCi) con variación de la dosis basada en el peso del paciente. Las imágenes en reposo se adquirieron 10 minutos después de la inyección. La administración con Tc 99 sestamibi (25 a 40 mCi) se inicio justo antes del esfuerzo máximo y se continuo 1 o 2 minutos mas, posteriormente se redujo la carga. Las imágenes se adquirieron 15 a 30 minutos después de inyectado el radiotrazador.

El estudio se realizó mediante prueba de esfuerzo físico en banda con protocolo de Bruce. Los criterios para finalizar la prueba fueron fatiga,

angina limitante, taquicardia ventricular sostenida, arritmias supraventriculares con repercusión hemodinámica, o respuesta hipotensora. De acuerdo a los lineamientos del servicio se suspendieron los medicamentos antes del estudio que fueron betabloqueadores (48 hrs), calcionatagonistas (24 hrs) y nitratos (6 hrs). En los pacientes quienes no fueron capaces de realizar esfuerzo físico se realizó reto farmacológico con dipiridamol para inducir hiperemia coronaria. El dipiridamol fue utilizado en dosis de 142 mcg/kg/min en infusión durante 4 minutos con inyección del radisotopo 3 minutos después de haber completado la infusión.

Durante ambos tipos de protocolo la presión arterial (PA) fue medida en reposo, en cada una de las etapas así como en el esfuerzo máximo. Los cambios del ST fueron validados como horizontales, ascendentes o descendentes y la isquemia electrocardiográficamente fue definida como descenso del ST 1 mm horizontal o descendente o 1.5 mm ascendente 80 ms después del punto J.

**Adquisición de imágenes por SPECT.** Los datos de perfusión miocárdica fueron tomados desde múltiples ángulos de 180 a 360° alrededor del paciente. Se recogieron múltiples imágenes cada una con datos de 20 a 25 segundos de emisión. Para estudios de reposo supino y estrés, se realizó gated SPECT obteniendo 8 a 16 frames/ciclo. Las imágenes fueron adquiridas usando matriz de 64 x 64 y fueron sujetas a mediciones de control de calidad.

**Interpretación de SPECT.** Se realizaron análisis visuales semicuantitativos. Se utilizó un modelo de segmentación dividiendo al miocardio en 17 segmentos en función a tres cortes de eje corto y un eje largo representativo. La perfusión se graduó en una escala de 0 a 4 (0= normal, 1= ligera, 2=moderada, 3= severa, 4= ausencia de trazador). Las puntuaciones de los segmentos se unieron para obtener la puntuación "sumada" es decir represento la extensión y la gravedad de la anomalía de la perfusión en la sobrecarga. La suma de las puntuaciones segmentarias en reposo representa la extensión. La suma de esta última a la puntuación sumada de las imágenes en sobrecarga represento la diferencia sumada que evalúa tanto

gravedad como extensión de la isquemia. utilizando 17 segmentos de cada imagen.

**Angiotomografía coronaria.** El protocolo de adquisición consistió en un solo rastreo por cada paciente, utilizando 120 kv con 300-350 mA, en cortes de 2.5 mm suficientes para cubrir el corazón, utilizando una sincronización electrocardiografica prospectiva (del 75 al 85% del espacio RR del ECG). Se dieron intrucciones para realizar apnea.

El calcio arterial coronario fue identificado por un experto y cuantificado utilizando un software comercial semiautomático para detección de al menos tres pixels contiguous con densidad de 130 unidades Hounsfield (HU) dentro de la arteria coronaria. La cuantificación fue realizada y verificada por un cardiólogo con entrenamiento en imagen. El software calculó tanto grado y calcificación de las lesiones específicas como el producto de el área de cada lesión calcificada y el numero pico de TC (cuantificando como 1 si es de 131 a 199 HU, 2 si es de 200 a 299HU, 3 si es de 300 a 399 HU y 4 si es de 400 HU o mas), de acuerdo al método de Agatston (7). Se sumaron todas las lesiones identificadas dentro del tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha para proveer cuantificaciones específicas de cada una de ellas y una suma de todas para proveer el índice de calcio que fue usado como la medición principal en este estudio.

**Variables clínicas.** Se obtuvo información de cada paciente acerca del dolor torácico divididos en cuatro categorías (asintomático, dolor torácico no característico, equivalente de angina y angina típica); la presencia o ausencia de disnea, uso de medicamentos, y los siguientes factores de riesgo cardiovascular: 1) Historia familiar de cardiopatía isquemica ( hombres <55 años, mujeres <65 años) 2) Diabetes Mellitus 3) Hipertensión 4) Dislipidemia 5) Tabaquismo actual o previo 6) Análisis de edad, genero

**Análisis estadístico.** El total de índices coronarios de calcio fueron clasificados en seis categorías: 0 (ausencia de calcio); 1 a 9 (mínimo); 10 a 99; 100 a 399; 400 a 999 y 1000. La prevalencia de isquemia, isquemia ligera, isquemia moderada e isquemia severa mediante medicina nuclear fue comparada con índice de calcio coronario usando la prueba de Chi cuadrada de tendencias. Estos análisis fueron también realizados con estratificación por género y por presencia de síntomas para examinar si la relación entre el índice de calcio coronario y la posibilidad de isquemia mediante MN diferían por estas variables. Se utilizó el paramétrico Wilcoxon test para variables proporcionales y la Chi cuadrada Pearson de asociación para variables categóricas para comparar sujetos con normal y anormal resultados de SPECT. Se aplicó la prueba de Kruskal Wallis para determinar si existía diferencia entre los grupos así como la prueba exacta de Fisher. Regresiones logísticas múltiples fueron realizadas para examinar si la determinación de calcio era asociado independientemente con la probabilidad de un anormal resultado de MN, al igual que la edad, género presencia de síntomas y otras características clínicas y factores de riesgo. Se utilizó el programa estadístico SPSS 13.0.

El número de días entre ambos estudios se consideró no mayor a seis meses para evitar alteración de los resultados por progresión de la enfermedad coronaria.

## F. RECURSOS

- **Físicos:** Departamento de medicina nuclear y departamento de tomografía computada.
  
- **Materiales:** Tomógrafo computado marca Siemens de 64 cortes. Tres equipos de adquisición de imagen de medicina nuclear que son: 1) Modelo MPR-MPS de 1 cabezal 2) Modelo VG Millenium con doble cabezal 3) Modelo Millenium MC con doble detector (propósito general). Hojas de recolección de datos, computadoras con hoja de cálculo, procesador de texto e impresora, expediente clínico, calculadora, programa para realizar los cálculos estadísticos.
  
- **Humanos:** una persona para recolección de datos tanto del expediente clínico como del paciente, que en conjunto con otra persona realizaron el análisis de resultados y una persona más para el estudio estadístico.

## G. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 67 pacientes de los cuales 36 (53.7%) fueron hombres. La edad promedio fue de  $59.25 \pm 12.73$  años, mediana de 60 y moda de 56, con una distribución normal de esta variable.

Dieciséis pacientes (23.9%) fueron diabéticos, 25 (37.3%) dislipidemicos, 41 (61%) hipertensos, 27 (40.3%) fumadores o tenía historia de tabaquismo y solo 8 (11.9%) refirió antecedentes familiares de enfermedad coronaria.

En cuanto a la sintomatología 8 (11.9%) pacientes se encontraron asintomáticos, 26 (38.8%) se considero portador de dolor no característico de angina, 8 (11.9%) refirió solo disnea (la cual se catalogo como equivalente anginoso) y 25 (37.3%) tenía angina característica (Tabla No.1)

Doce pacientes (17.9%) tuvieron una prueba de esfuerzo positiva para isquemia, en 44 pacientes (65.7%) la prueba fue negativa y el restante 16% se considero a la prueba de esfuerzo no concluyente para isquemia. A 38 pacientes (56.7%) se les realizó estrés físico y a 29 (43.3%) la prueba se les realizo con reto farmacológico con dipiridamol.

El valor medio de la determinación de calcio intracoronario fue de  $219 \pm 59$ , con un mínimo de 0 y un máximo de 3032. La distribución de dicha variable no fue normal, con una distribución asimétrica a la izquierda, mediana 9.01, moda de 0 (Grafica No.1).

Se realizó una división estratificada en seis categorías del calcio intracoronario (0,1-9, 10-99, 100-399, 400-999 y mas de 1000) publicada por Berman et al.(vi) . De los 67 pacientes estudiados, 21(31.3%) tuvo una DCI igual a 0, 22.4% una DCI entre 1-9, 19.4% DCI entre 10-99, 11.9% DCI entre 100-399, 9% DCI entre 400-999 y un 6% una DCI mayor de 1000 (Grafica No. 2) Se determinaron los valores del índice intracoronario de calcio para los percentiles 25 (cuartil 1), 50 (cuartil 2), 75 (cuartil 3), 80 y 90 y se obtuvieron los valores mostrados en la tabla 2.

Para fines del análisis, los resultados de la medicina nuclear se catalogaron en 2 grupos. El primero de ellos incluyó a los pacientes a los que se les encontró

un estudio de medicina nuclear normal o con isquemia ligera (bajo riesgo) y el siguiente grupo aquellos con isquemia moderada a grave (riesgo intermedio y alto). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes tuvieron algún grado de isquemia en el estudio de MN. De estos 44 pacientes a 21 (47.72%) se les encontró isquemia moderada a grave. Los 23 pacientes con isquemia ligera se sumaron a los 23 pacientes con estudio de MN sin evidencia de isquemia para formar el grupo conjunto normal (bajo riesgo).

En comparación con nuestro grupo con MN normal, se encontró que los pacientes con isquemia moderada a grave (alto riesgo) tuvieron un porcentaje mayor de hipertensión (76 versus 54%  $p=0.89$ ), tabaquismo (47.6 versus 37%  $p=0.40$ ), historia familiar de isquemia (19 versus 8.7%  $p=0.24$ ), género masculino (76.2 versus 43.7%  $p=0.18$ ) y angina (47.6 versus 32.6%  $p=0.7$ )

### **Relación del índice coronario de calcio con la presencia de isquemia miocárdica.**

#### *División en 6 grupos*

Al realizar la comparación de la frecuencia de anomalías en la perfusión mediante estudio de medicina nuclear en relación con la determinación de calcio intracoronario (estratificado en 6 subgrupos), se encontró que de los 21 pacientes con determinación de calcio intracoronario de 0, 16 (76.19%) tuvo un estudio de medicina nuclear normal (bajo riesgo) y solo 5 (23.81%) tuvo isquemia moderada o grave. Del otro lado del espectro, es decir con DCI >1000, esta relación se invirtió dando por resultado un mayor porcentaje de pacientes con isquemia moderada a grave 3 (75%), y solo 1 (25%) con un estudio normal de medicina nuclear. Los pacientes DCI arriba de 400 mostraron un mayor grado de isquemia (Grafica 3). Sin embargo, la diferencia entre los grupos no resultó significativa.

#### *División por cuartiles.*

Cinco de los 21 pacientes (23.8%) en el primer cuartil tuvieron isquemia moderada a grave, 4 (30.8%) de los 13 en el segundo cuartil, 5 (29.4%) de los 17 en el tercer cuartil y 7 (43.8%) del cuarto cuartil. Se aplicó una prueba de

Kruskal Wallis para determinar si existía diferencia entre los grupos, el valor de significancia estadística fue de 0.63 (Grafica No. 4)

### Percentil 90

La percentila 90 es el valor de calcio intracoronario por debajo del cual se encuentra el 90% de nuestra población de estudio (30). Este valor de la determinación de calcio intracoronario fue de 771. Dada la distribución de los valores de calcio intracoronario (desviación asimétrica positiva), en donde encontramos un alto porcentaje de pacientes con determinación de calcio intracoronario con valor de 0, examinamos la relación de la DCI y el estudio de perfusión miocárdica tomando como punto de corte la percentila 90 de la DCI.

Se encontró que 45 de los 46 pacientes (97.8%) sin isquemia tuvieron una DCI menor de 771, comparado con 16 de los 21 pacientes (76.2%) que tuvieron isquemia moderada o grave. Cuarenta y cinco (73.8%) de los 61 pacientes con  $DCI \leq 771$  (percentil 90) tuvieron una medicina nuclear normal (bajo riesgo), mientras que 5 de los 6 pacientes con DCI de más de 772 (83.3%) tuvieron una MN con isquemia moderada a grave. Al realizar una prueba exacta de Fisher con los datos anteriores se encontró un valor de *significancia estadística de 0.010*. Lo cual se traduce como que los pacientes con un DCI de más de 771 tienen mayor probabilidad de tener un estudio de medicina nuclear con isquemia moderada a importante (Grafica No. 5).

**El impacto de los síntomas.** Agrupamos a los pacientes en aquellos asintomáticos o con dolor no característico de angina (grupo 1) y aquellos con equivalentes de angina o angina típica (grupo 2). De esta manera se observó un mayor porcentaje de pacientes del grupo 1 cuando el índice de calcio fue de 0 que cuando el índice de calcio fue mayor a 10, a partir de este valor la tendencia se invirtió mostrando una mayor proporción de pacientes con síntomas de angina a medida que se incrementó la determinación de calcio intracoronario. Grafica No. 6

Al realizar un análisis de los síntomas de acuerdo a la percentila 90 de calcio intracoronario se encontró que de 28 de los 61 pacientes con DCI de hasta 771, 33 (45.9%) tuvo datos clínicos de angina o equivalente de angina, comparado con 5 de los 6 pacientes (83.3%) con DCI mayor de 772,  $p= 0.105$  mediante una prueba exacta de Fisher (Grafica No.7)

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar cuales variables son importantes para predecir la presencia de isquemia miocárdica (tabla No.3). Sólo la edad y el DCI de más de 772 tuvieron significancia estadística. Se encontró que los pacientes con DCI menor de 771 tuvieron 35 veces menor riesgo de isquemia en la prueba de medicina nuclear comparados con aquellos que tuvieron más de este valor. Dado que el factor edad resulto tener significancia estadística se realizó una división estratificada de la edad. La estratificación de edades fue de 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años y mayor de 70 años. De esta estratificación se encontró que los pacientes de entre 50 y 59 años tuvieron 30 veces más probabilidad de tener isquemia en el estudio de medicina nuclear. Al analizar la correlación de las variables ingresadas en el modelo, se encontró que la presencia de edad de entre 50 y 59 y DCI mayor de 771 tuvieron una correlación de 0.44.

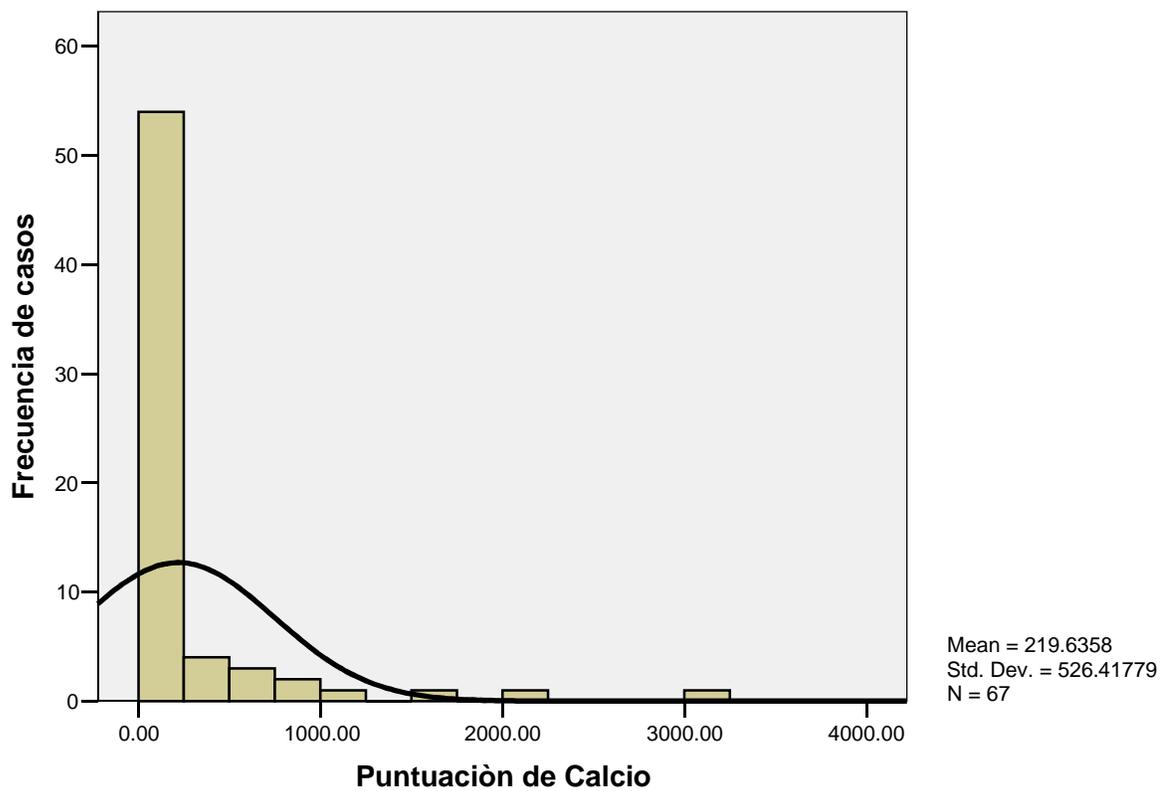
## H. TABLAS Y GRAFICAS

Tabla No 1. Características demográficas de los pacientes.

Parámetros	Frecuencia	Normal o isquemia ligera (n=46)	Isquemia moderada o severa (n=21)
Edad	59.25 ± 12.7	60.83	55.81
Hombres	36 (53.7%)	20 (31.74%)	16(44.4%)
Hipertensión	41 (61%)	26 (54.3%)	16(76.2%)
Diabetes	16 (23.9%)	14(30%)	2(9.5%)
Dislipidemia	25 (37.3%)	18(39.1%)	7(33.3%)
Tabaquismo	27 (40.3%)	17(37%)	10(47.10%)
Historia familiar	8 (11.9%)	4(8.7%)	4(19%)
Asintomático	8 (11.9%)	6(13%)	2(9.5%)
Dolor no característico	26 (38.8%)	19(41.3%)	7(33.3%)
Equivalente de angina	8 (11.9%)	6(13%)	2(9.5%)
Angina típica	25 (37.3%)	15(32.6%)	10(47.6%)
Prueba de esfuerzo positiva	12 (17.9%)	9(19.56%)	3(14.3%)

**Grafica No.1**

**Puntuación de Calcio**



Grafica No 2.

### PORCENTAJE DE PACIENTES DE ACUERDO AL ÍNDICE DE CALCIO INTRACORONARIO DIVIDIDO EN GRUPOS DE PUNTUACIÓN

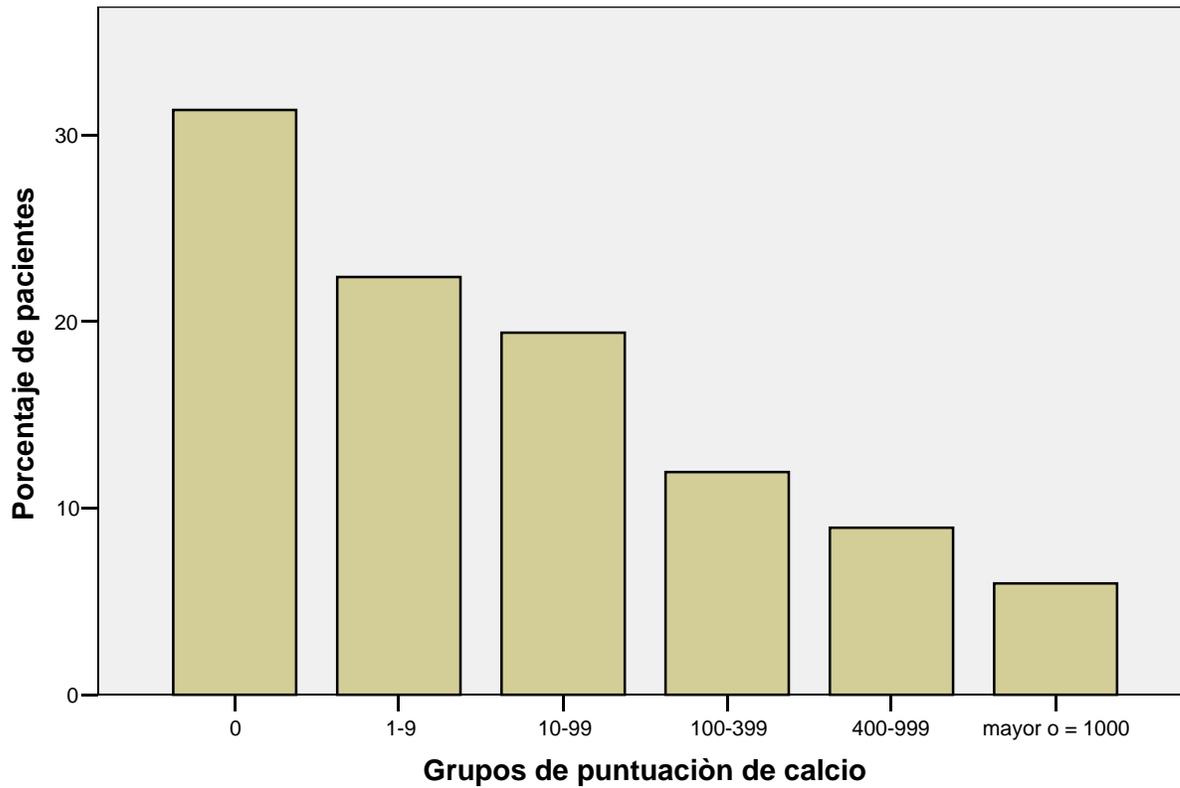
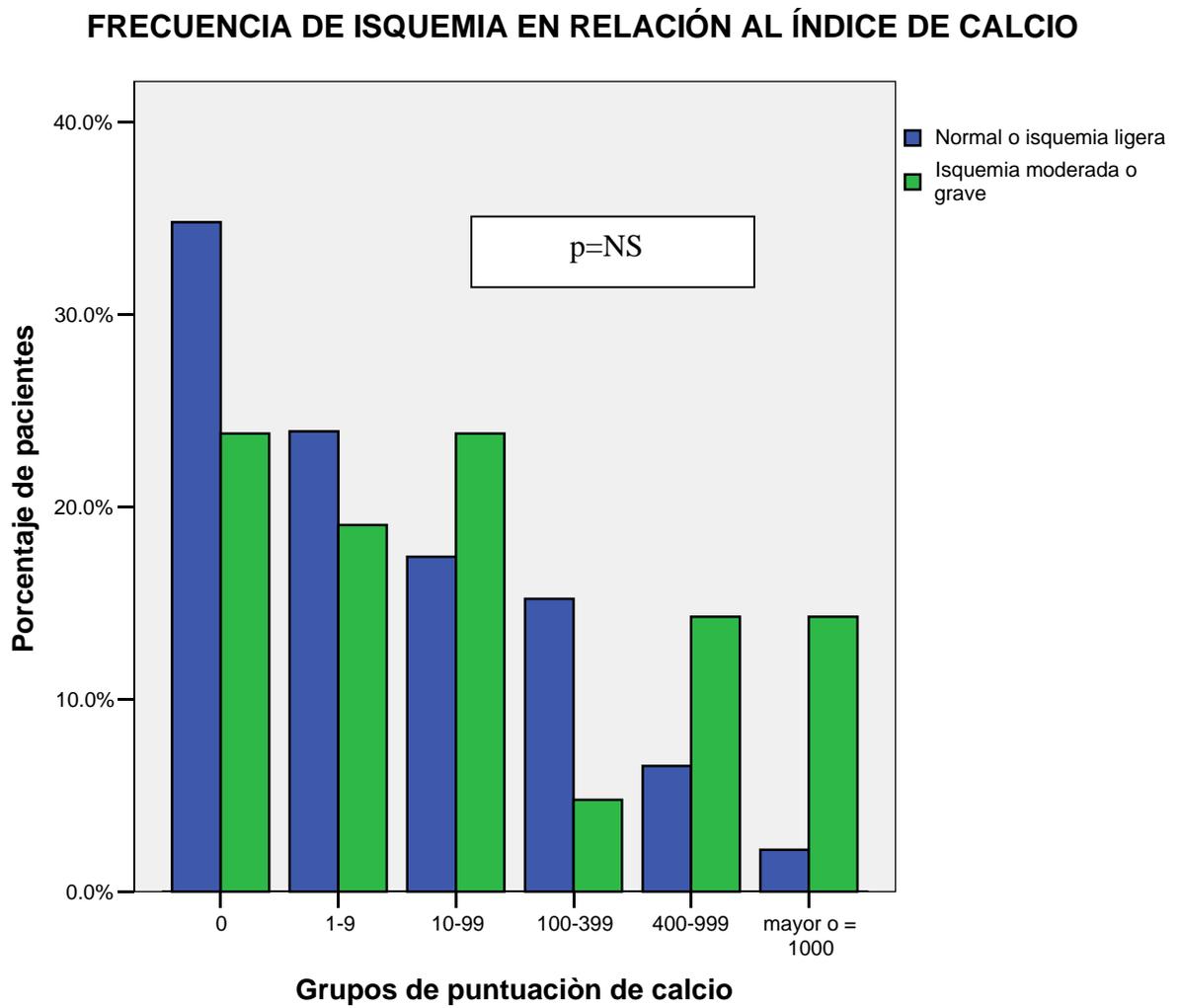


Tabla No. 2.

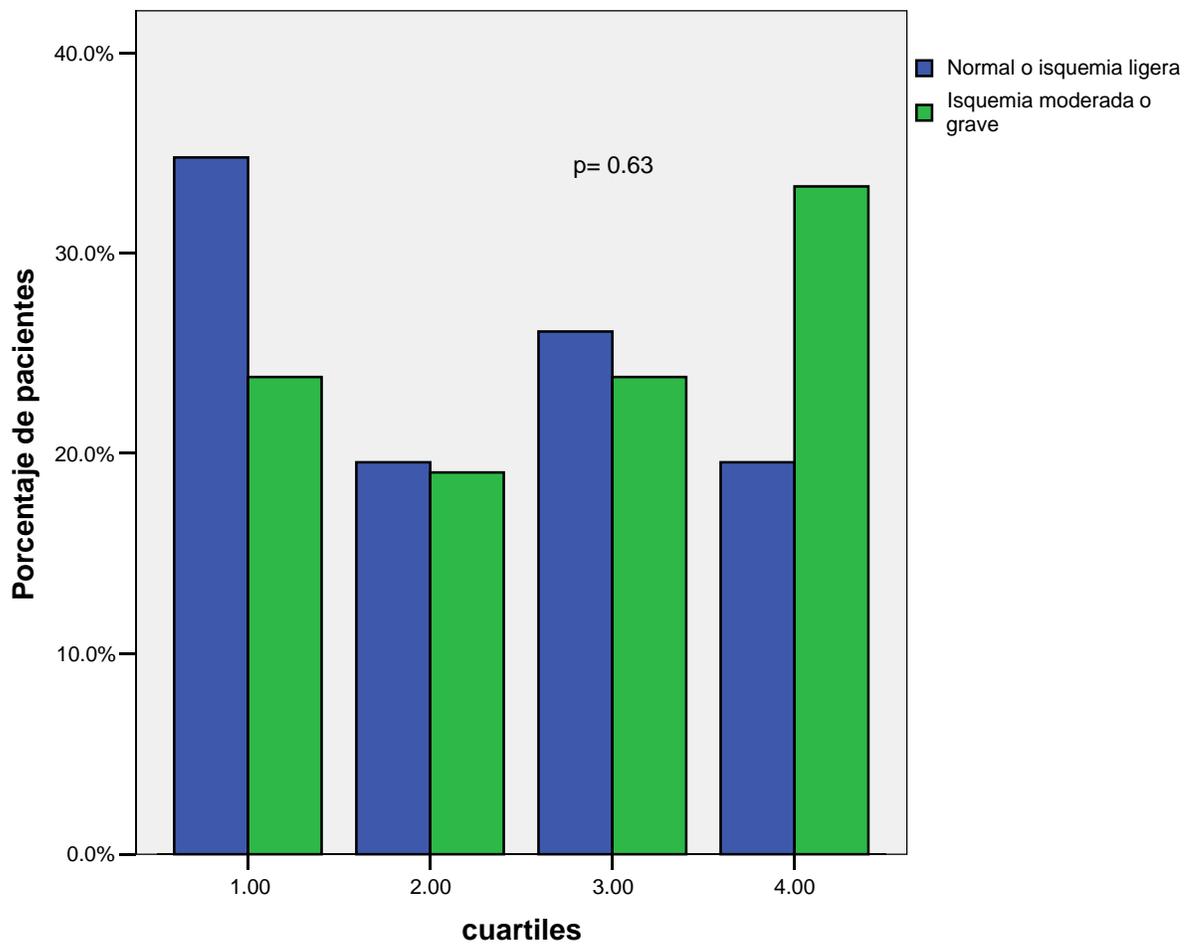
Percentila	Calcio
25	.0000
50	9.100
75	120.5
80	258.4
90	771.9

Grafica No. 3

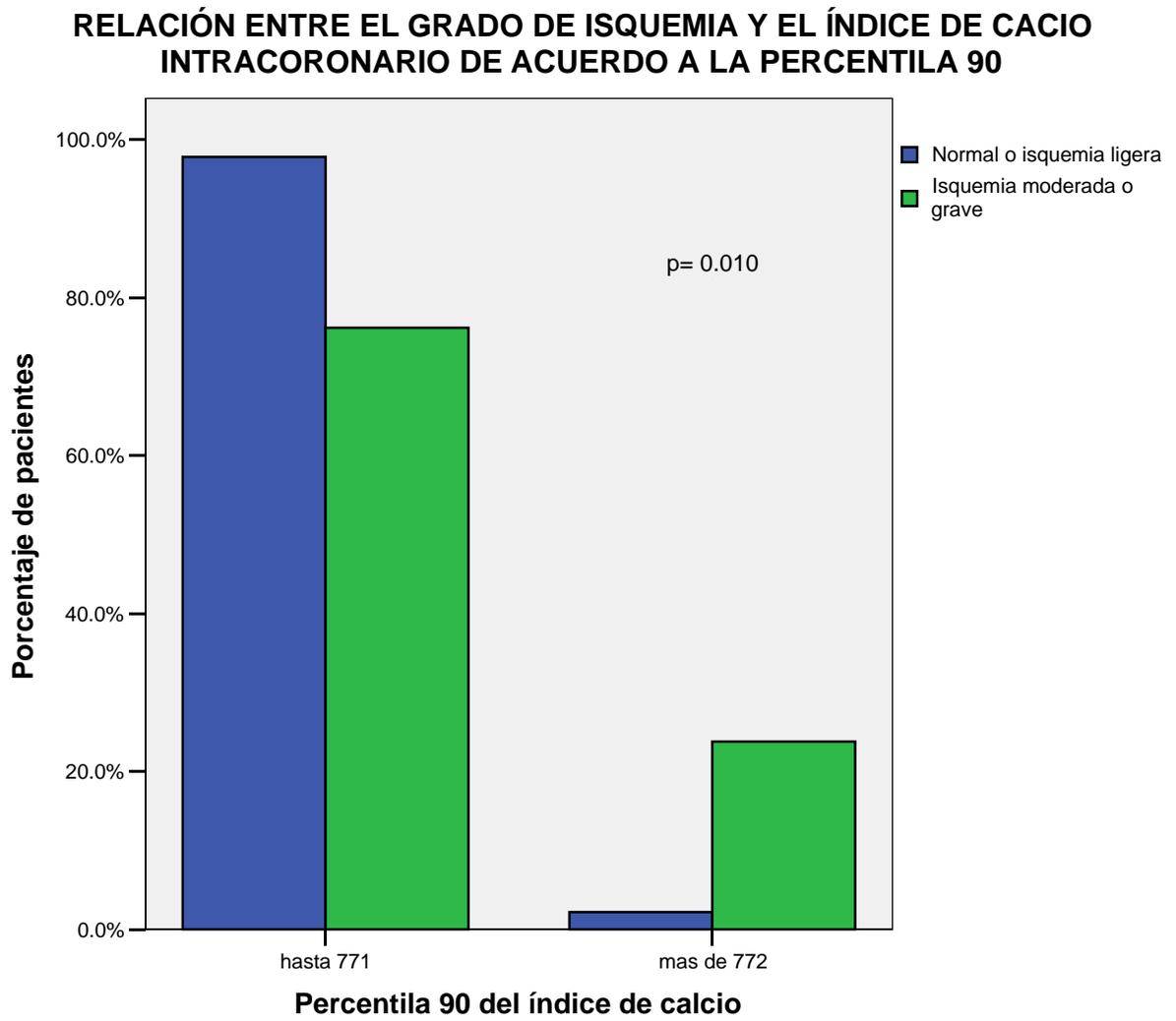


Grafica No.4

### RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ISQUEMIA Y EL ÍNDICE DE CALCIO INTRACORONARIO DIVIDIDO POR CUARTILES

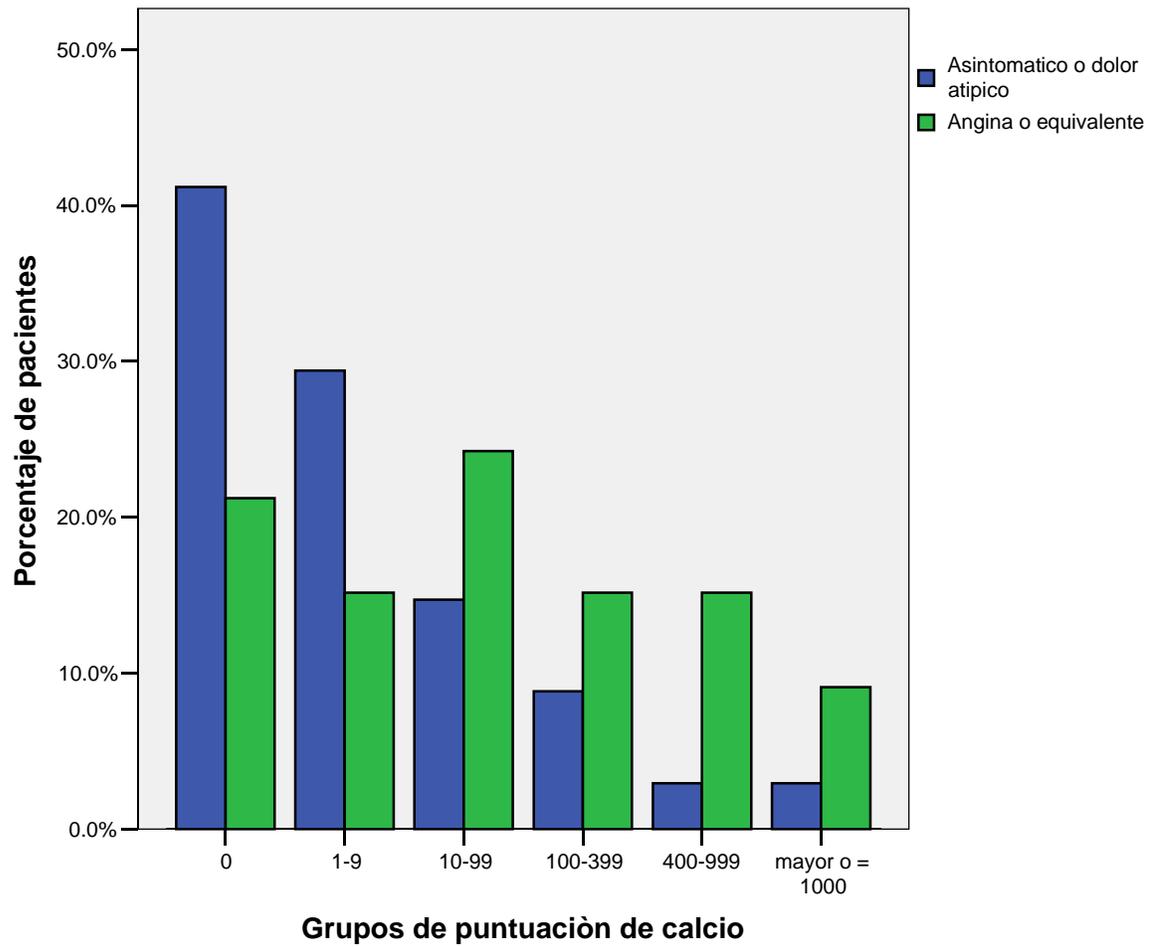


Grafica No. 5



Grafica No. 6

### RELACIÓN DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS DE ACUERDO A LOS GRUPOS DE ÍNDICE DE CALCIO INTRACORONARIO



Grafica No. 7

### RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y EL ÍNDICE DE CALCIO INTRACORONARIO DE ACUERDO A LA PERCENTILA 90

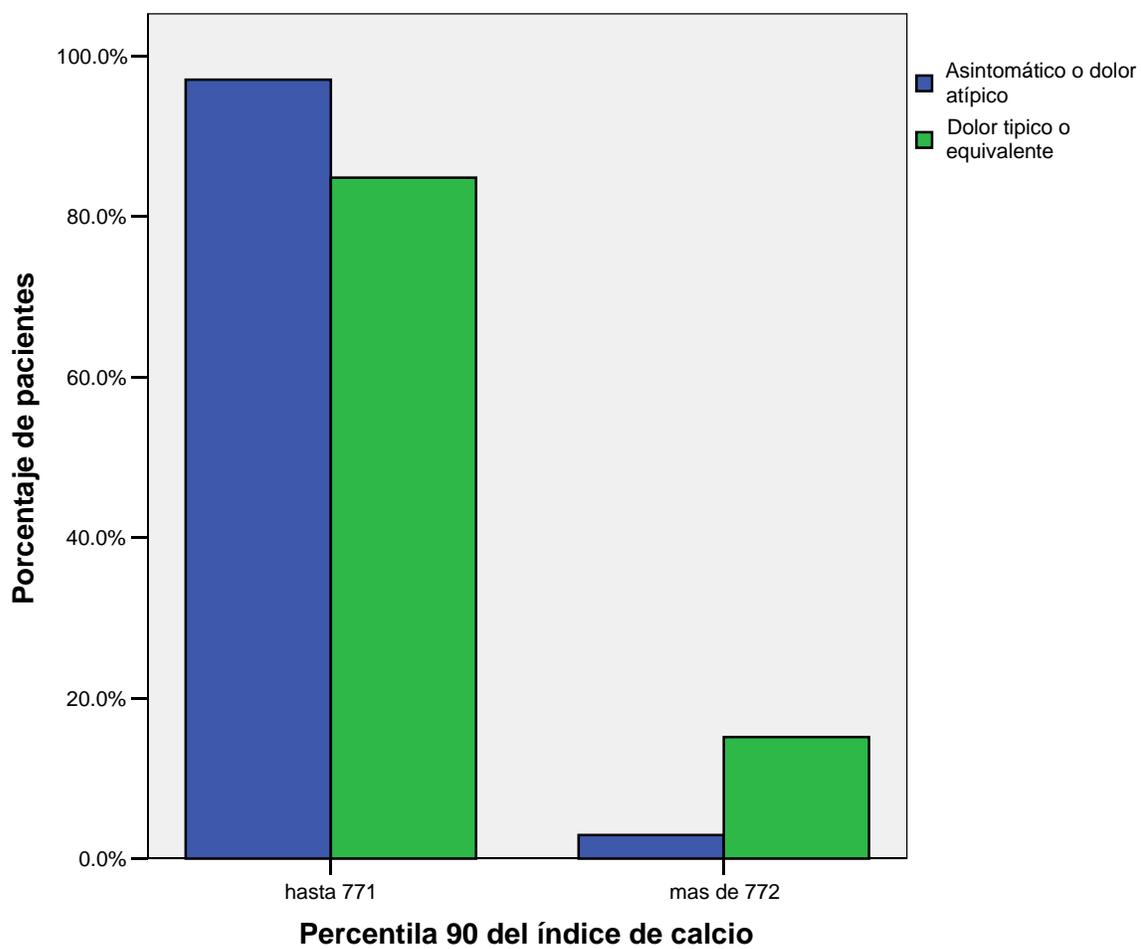


Tabla No. 3. Análisis multivariado.

Factor pronóstico	Odds ratio (Exp.B)	Valor p (Sig)	Intervalos de confianza
Edad	.944	.039	0.893-0.997
Sexo	1.966	.333	0.500-7.731
Diabetes	.468	.434	0.070-3.139
Tabaquismo	1.462	.568	0.397-5.386
Historia familiar	2.514	.330	0.394-16.041
Prueba de esfuerzo	1.973	.106	0.865-4.504
Síntomas	.971	.965	0.255-3.691
Calcio coronario (Percentil 90)	35.23	0.019	1.813-686.81

## I. DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que existe una correlación entre la carga de calcio intracoronario medido por tomografía computada y la presencia de isquemia miocárdica determinada mediante el estudio de medicina nuclear. En el grupo con determinación de calcio intracoronario (DCI) igual a 0, prevalecieron pacientes con estudio de perfusión miocárdica normal o con isquemia ligera, mientras que en el grupo de pacientes con calcio intracoronario mayor a 400 predominaron las alteraciones en la perfusión miocárdica con isquemia moderada a grave y esta tendencia se acentuó con un calcio intracoronario mayor de 1000. Mas aun, dado que en nuestra población de estudio encontramos un alto porcentaje de pacientes con índice coronario de calcio con valor de 0, nosotros examinamos la relación entre el índice coronario de calcio y el estudio de perfusión miocárdica tomando como punto de corte la percentila 90 del índice de calcio (puntaje de calcio de 771 UA). Así cuando se realizo la determinación de calcio intracoronario por arriba de 771 (percentila 90), se encontró que la presencia de una perfusión miocárdica normal es poco frecuente (16.6%), alcanzando una diferencia estadísticamente significativa en comparación con pacientes con valores de calcio menores de 771 en donde las alteraciones en la perfusión se vuelve a su vez menos frecuente. Lo anterior traduce que los pacientes con un DCI de más de 771 tienen mayor probabilidad de tener un estudio de medicina nuclear con isquemia moderada a importante. Sin embargo, a pesar de estas tendencias, se debe hacer notar que entre los pacientes con DCI de cero, se presentaron casos de isquemia moderada y grave, y por otra parte entre los pacientes con DCI de más de 400 hubo cuatro casos de perfusión normal. La primera situación podría estar relacionada a la presencia de placas no calcificadas que condicionen estenosis significativa (4). La segunda situación se explica por la teoría de que algunas placas ateroscleróticas que sanan se calcifican pero no condicionan estenosis significativa o bien por la

presencia de múltiples lesiones calcificadas pero que igualmente ninguna de ellas provoca estenosis importante<sup>i</sup>.

Como se comentó anteriormente, pocos estudios han intentado evaluar la correlación entre el grado de isquemia miocárdica mediante medicina nuclear y la magnitud de calcio intracoronario por TAC. En la mayoría de los casos, los investigadores se enfocaron en la capacidad de ambos estudios para predecir lesiones coronarias estenóticas por coronariografía<sup>ii iii iv</sup>. Solo en dos estudios previos se intentó relacionar estas dos pruebas diagnósticas. He et al.<sup>v</sup> notaron un fenómeno similar a nuestro estudio, sin embargo ellos encontraron que la presencia de hipoperfusión coronaria fue rara con determinación de calcio intracoronario <100 y con un marcado incremento en la frecuencia de isquemia miocárdica en pacientes con altas determinaciones de calcio intracoronario. Berman et al.<sup>vi</sup> observaron una mucho menor frecuencia de anomalías en la medicina nuclear en pacientes con DCI >400 comparados con el estudio de He et al. Nuestro estudio demostró una alta probabilidad de anomalías en la perfusión miocárdica (isquemia moderada a grave) cuando la DCI es igual o mayor a 771. Sin embargo cuando comparamos estos estudios, nos encontramos que la distribución de los factores de riesgos y los síntomas fueron diferentes. Los estudios previos fueron realizados con poblaciones fundamentalmente de pacientes asintomáticos y en un poco porcentaje de los casos se demostró isquemia moderada a grave en la medicina nuclear. En nuestro trabajo, la población de estudio en su mayoría fueron pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, con síntomas y paralelamente con mayores alteraciones en el estudio de perfusión miocárdica y en el que ambos estudios (TAC y MN) fueron solicitados sobre bases clínicas.

En la cohorte más larga y con el mayor seguimiento (6.8 años) realizado por Matthew et al.<sup>vii</sup> publicada en marzo del 2007, reveló que un índice coronario de calcio >10 es un predictor de incremento en la mortalidad. El punto final en ese estudio, mortalidad de cualquier causa, con más de 500 eventos, proporcionó a dicha investigación un suficiente poder

estadístico (beta >0.80) para evaluar la capacidad predictora de la determinación de calcio intracoronaria y la evidencia de su relación lineal con todas las causas de mortalidad. En un estudio por Raggi et al.<sup>viii</sup> se demostró una OR de 21.5 para futuros efectos cardiovasculares graves con altos valores de calcio intracoronario. En el estudio de St. Francis Heart Study<sup>6</sup>, un índice de calcio mayor de 400 fue asociado con un incremento 30 veces mayor para riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria o infarto del miocardio. En el estudio reportado por Arad et al (**Error! Bookmark not defined.**), se encontró que el índice de calcio predice eventos coronarios mas precisamente que el índice de riesgo de Framingham<sup>ix</sup>. En nuestro estudio la presencia de calcio intracoronario fue el predictor multivariado mas poderoso de la presencia de isquemia miocárdica en el estudio de medicina nuclear, que junto a la edad lograron significancia estadística. No así lo fueron otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como género, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, historia familiar o tabaquismo. La correlación de calcio intracoronario y edad incremento notablemente este riesgo. Estos hallazgos son paralelos a los estudios previos en base a la asociación de incremento en de riesgo cardiovascular con un estudio de medicina nuclear con isquemia moderada y grave (2).

Llama la atención que en nuestra población de estudio se encontró un aumento en la frecuencia de índices de calcio intracoronario igual a 0, con una desviación asimétrica a la izquierda de los resultados, una distribución claramente inversa a la encontrada en los estudios previos (17,18). Este grupo de pacientes es de especial interes. En el estudio mencionado de Matthew et al.(**Error! Bookmark not defined.**), pacientes sin evidencia de calcio experimentaron una muy baja frecuencia de eventos con sobrevida mayor a 12 años en el 99.4%. Esta baja frecuencia de eventos cardiovasculares sin calcio coronario demostrado por angiotomografía ha sido observada en otros estudios. Arad et al., observaron una frecuencia anual de eventos de 0.1%, Reggí et al.(5) demostraron una frecuencia anual del 0.11%, Taylor et al.(7) de 0.06% para pacientes en quienes no se demostró la presencia de calcio. En un

estudio prospectivo de pacientes con DM2, no se reportaron eventos cardiacos o anomalías de perfusión con DIC <10 en un seguimiento de 2 años(**Error! Bookmark not defined.**). De hecho el bajo riesgo de eventos cardiovasculares asociados con determinaciones de calcio intracoronario igual a 0, sugirió a los investigadores

que estos pacientes, a pesar de tener algunos factores de riesgo, no tendrían indicación para recomendar tratamiento medico (dado el costo de este) o aspirina (por el riesgo de hemorragia)<sup>x</sup>. Sin embargo, estas recomendaciones no pueden ser soportadas en nuestro estudio dado el hallazgo de que de los 21 pacientes con determinaciones de calcio intracoronario igual a 0, el 23.7% presentaron isquemia miocárdica moderada o grave en el estudio de medicina nuclear, lo que les confiere un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares per se. Sin embargo coincidimos con los autores previos en que pacientes con determinaciones de calcio intracoronario mayores de 100 deben de recibir la recomendación de uso de aspirina o tratamiento medico más agresivo dada la evidencia de un incremento en las anomalías de la perfusión miocárdica en el estudio de medicina nuclear y paralelamente aumento de riesgo de eventos cardiovasculares así como lo sugiere la ATP III: “ En personas con múltiples factores de riesgo, altas índices de calcio coronario(ej. >75 percentil para la edad y genero) denota una avanzada aterosclerosis coronaria y provee una razón para intensificar la terapia hipolipemiente”<sup>xi</sup>.

Finalmente, a diferencia de estudios previos en los cuales la determinación de calcio intracoronario se realizo principalmente en pacientes asintomáticos (16,17,18,19) en nuestro grupo de estudio en cambio el 88.9 % de los pacientes refirió síntomas. Cuando agrupamos a aquellos pacientes asintomático con aquellos con dolor no característico de angina y lo comparamos con aquellos en los que se considero eran portadores de equivalentes de angina y angina típica, el resultado fue una mayor frecuencia de pacientes del primer grupo cuando la determinación de calcio intracoronario fue menor de 10, tendencia que se invirtió posterior a esta cifra de calcio manifestando un incremento sostenido de la frecuencia de pacientes con

síntomas de angina a medida en que la determinación intracoronaria de calcio aumentaba, de una manera paralela al grado de isquemia miocárdica. Estos resultados sugieren que los síntomas clínicos podrían ser un factor modificador de la relación entre la determinación de calcio intracoronario y la posibilidad de isquemia inducida en el estudio de medicina nuclear.

---

## **J. CONCLUSIONES**

Tres implicaciones clínicas importantes surgen de este estudio:

La primera de ellas es definir la indicación de un estudio de medicina nuclear posterior a realizar una determinación de calcio intracoronario (DCI). Específicamente, parece ser benéfico indicar un estudio de medicina nuclear en búsqueda de isquemia posterior a realizar una determinación de calcio intracoronario con valores mayores de 771, dado el incremento del riesgo de presentar isquemia moderada a severa, aun en pacientes asintomáticos. Esta implicación adquiere mayor importancia en pacientes con un DCI alto (mayor de 1000 UA) cuando la exactitud diagnóstica de la tomografía coronaria para la detección de placas que condicionan estenosis significativa disminuye de manera importante.

Segundo, elevados valores en la determinación de calcio intracoronario demostraron ser el factor predictor más poderoso para presentar anomalías en el estudio de perfusión miocárdica mediante medicina nuclear por arriba de otros factores de riesgo cardiovascular conocidos. Sin embargo, nuestro estudio encontró que una determinación de calcio intracoronario entre 10-399 se convirtió en una “zona gris”, en el cual no existió ninguna tendencia estadística, sugiriendo que en este rango de calcio intracoronario los factores de riesgo cardiovascular como síntomas, edad, género, prueba de esfuerzo, deberán tener mayor impacto en la búsqueda de isquemia en un estudio de medicina nuclear.

Tercero, la presencia de valores altos de calcio intracoronario en pacientes con una perfusión miocárdica normal deja en evidencia una limitación importante del estudio de medicina nuclear, el no ser efectiva para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica.

## **K. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dada la relativa incorporación de la angiotomografía en el arsenal diagnóstico de enfermedad coronaria de nuestro instituto, la muestra de nuestro estudio aun es limitada, un mayor tamaño de la población en estudio podría dar un mayor impacto de nuestros hallazgos. A pesar de ser un estudio diferente a los previos por presentar una población con un mayores factores de riesgo de enfermedad coronaria, mayor proporción de pacientes sintomáticos y con anomalías de perfusión, se encontró una distribución anormal de la determinación de calcio intracoronario que en su mayoría fueron agrupados a la izquierda, es decir, con un alto porcentaje de niveles bajos de calcio intracoronario que tendríamos que corroborar con un seguimiento observacional ampliando el tamaño de nuestra muestra. Por otro lado, no es posible definir con este estudio el riesgo a corto y largo plazo para eventos coronarios mayores en pacientes con varias combinaciones de DCI y estudio de MN, por ejemplo, aquellos con altos valores de calcio intracoronario y un estudio de medicina nuclear normal. De este punto se podría generar un análisis posterior que relacione la DCI con la presencia o no de placas que condicionen estenosis significativas corroboradas por angiografía invasiva (considerada el estándar de oro) y su relación con los defectos de perfusión mediante MN.

## BIBLIOGRAFIA

American Heart Association: 2003 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 2003.

Burke AP, Virmani R, Galis Z, et al: Task Force #2- What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? J Am Coll Cardiol 41:1874, 2003.

Ladenheim ML, Pollocks BH, Rozanski A, et al: Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 7: 464,1986.

Wilson PWF, 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

Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. J Am Coll Cardiol 2000;36:1253–60.

Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE 3<sup>rd</sup>, et al: Spiral versus electrom-beam CT for coronary artery calcium scoring. Radiology 221:213, 2001.

Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds): 7<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Saunders. 2006

Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al: Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification : a prospective evaluation. Circulation 106;1077, 2002.

O'Malley PG, Tylor, AJ, Jackson JL, et al: Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients. Am J Cardiol 85:945, 2000.

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.

Matthew J, Shaw J, Liu S, Weinstein S, Mosler T, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification. J Am Coll Cardiol 2007;49:1860-70.

Raggi P, Callister TQ, Coolí B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infraction by electron beam computed tomography. Circulation 2000;101:850-5.

Arad Y, Roth M, Newstein D, et al. Coronary calcification , coronary risk factors, and atherosclerotic cardiovascular disease events. The St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005;46:158-65.

Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incidents premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 807-14.

Wayhs R, Zellinger A, Raggi P. High calcium score pose an extremely elevated risk for hards events. J Am Coll Cardiol 2002; 39:225-30

Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: rospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusión scintigraphy. Eur Heart J 2006;27:713-721.

Anand DV, Lim E, HopkinsD, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes : prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imagin and selective myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2006; 27: 713-21.

Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, et al: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American Collage of cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines . 2003.

Shirani J, Lee J, Quigg RJ, et al: Relation of thallium uptake to morphologic features of chronic ischemic heart disease: Evidence of myocardial remodeling in non infarct myocardium. J AM Coll cardiol 38:84, 2001.

Gibbons RJ, Millar TD, Christian TF: Infarct size measured by single photon emisión computed tomographic imaging with Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infraction. Circulation 101: 101, 2000.

Alexanderson E: Acerca de la cardiología nuclear.Arch Inst cardiol Mex 1993; 63: 381-91.

Guadalajara J. Cardiología: 6ta ed. Mexico D:F:, Mendez Editores. 2007. p 403-26.

Udelson JE, Séller GV, Wackers FJ, et al: A randomized, controlled dose-ranging study of the selective adenosine A2 receptor against binodenoson for pharmacologic stress as an adjunct to myocardial perfusion imagin. Circulation 109: 457, 2004.

Taillefer R, De Buey EG, Udelson JE, et al: Comparative diagnostic accuracy of Tl 201 and Tc 99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 29:69, 1997.

Raggi P, Coil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001;141:375-382

Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H. Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1209-21.

Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:32-8.

Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:777-86.

He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000;101:244-51.

Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:923-30.

Matthew J, Shaw J, Liu S, Weinstein S, Mosler T, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.

Raggi P, Callister TQ, Coolí B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infraction by electron beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850-5.

Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incidents premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-14.

Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the la evidence for US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-72.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Final Report. NIH publication no. 02-5215. September 2002.