



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

**IMAGEN FUNCIONAL COMPARADA CON IMAGEN ANATÓMICA EN LA EVALUACIÓN
INICIAL DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA**

PRESENTA:

**DR. LUIS ALFONSO MARROQUIN DONDAY
MÉDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**

**DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR**

Ciudad de México, Distrito Federal, Julio 2017



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.

Dr. Juan Verdejo París
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Erick Alexánderson Rosas
Jefe del Servicio de Cardiología Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Luis Alfonso Marroquin Donday
Médico Residente de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Índice

	<i>Página</i>
1) Agradecimientos	4
2) Resumen	5
3) Marco teórico	7
4) Justificación	9
5) Planteamiento del problema	9
6) Hipótesis	9
7) Objetivos	9
8) Material y métodos	10
9) Análisis estadístico	12
10) Resultados	12
11) Discusión	14
12) Conclusiones	15
13) Anexos	16
14) Bibliografía	18

Agradecimientos

A mi Madre por su presencia y apoyo incondicional desde primer momento.

A mi Padre por ser un ejemplo de disciplina y trabajo.

A mis Hermanas por ser el impulso que me motiva a seguir adelante.

Al Dr. Erick Alexánderson por sus consejos, por ser un mentor y por asesorar este trabajo de tesis.

A la Dra. Gabriela Meléndez por el apoyo para la interpretación de resultados y asesoría en la metodología y análisis estadístico.

Al Dr. Juan Verdejo por su excelente trabajo en la Dirección de Enseñanza y por sus consejos invaluable para el desarrollo y ejecución del programa de entrenamiento en cardiología.

Al Dr. Marco Antonio Martínez Ríos por su incansable y excelente administración como Director General, fomentando la excelencia en la formación de sus egresados.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, pacientes y profesores, mi alma mater, de la que estaré eternamente agradecido por lo vivido y aprendido.

Resumen

Introducción:

El estudio funcional por imagen de perfusión miocárdica (IPM) y la imagen anatómica por angiotomografía computada de arterias coronarias (ATCAC) son a menudo utilizados de forma intercambiable en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (EAC). En pacientes con una probabilidad intermedia de tener EAC, los resultados de los estudios funcionales aportan información diagnóstica y pronóstica importante. Esta información usualmente es suficiente para determinar la necesidad de realizar estudios subsecuentes invasivos y revascularización. La ATCAC aporta información anatómica precisa en relación a la extensión y severidad de la EAC. Pero esto a menudo necesita ser complementado con la documentación de síntomas típicos, o la demostración objetiva de isquemia por estudios subsecuentes, antes de poder tomar decisiones con respecto al manejo.

Objetivos:

Evaluar el efecto del estudio inicial con IPM de estrés o ATCAC en la necesidad de realizar estudios subsecuentes en pacientes con sospecha de EAC. La hipótesis primaria fue que el uso inicial de IPM estrés-reposo resultaría en menor necesidad de realizar estudios no-invasivos e invasivos a corto plazo, al compararse con la estrategia de ATCAC.

Métodos:

Se diseñó un estudio prospectivo, abierto, brazo paralelo, aleatorizado. Se incluyeron pacientes mayores de 21 años, ligeramente sintomáticos (clase II de la *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]) con una probabilidad intermedia de tener EAC por criterios de *Framingham*; o pacientes asintomáticos con un riesgo intermedio o alto de eventos coronarios por los mismos criterios. Se reclutaron pacientes por médicos adscritos cardiólogos de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Se excluyeron pacientes con EAC conocida (documentada por estudios de imagen invasivos o no-invasivos), historia de infarto del miocardio (IM) o revascularización coronaria. Se aleatorizaron a los pacientes a estrategia inicial con IPM estrés-reposo o estrategia inicial con ATCAC y se siguieron a los pacientes a 12 meses.

Resultados:

Se reclutaron 68 pacientes, se aleatorizaron 36 a IPM (53%) y 32 a ATCAC (47%); 46 sintomáticos (68%) y 22 asintomáticos (32%). La comparación de grupos de pacientes en la tabla de características generales no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos, al compararse tanto en IPM/ATCAC y sintomáticos/asintomáticos. La necesidad de realizar un estudio adicional no-invasivo fue mayor en los pacientes con estrategia inicial de ATCAC (47% vs. 3%, $p = <0.001$), la necesidad de realizar un estudio adicional invasivo fue similar en ambas estrategias (11% vs. 18%, para IPM y ATCAC respectivamente, $p = 0.46$), la necesidad de realizar estudios adicionales en general (no-invasivos e invasivos) fue mayor en los pacientes con estrategia inicial de ATCAC (65% vs. 14%, $p = <0.001$), la indicación de revascularización coronaria (tanto por intervencionismo coronario como cirugía) fue similar

en ambas estrategias (8% vs. 9%, para IPM y ATCAC respectivamente, $p = 0.61$). Se documentó una necesidad mayor de realizar estudios adicionales en general (no-invasivos e invasivos) en los siguientes grupos: pacientes con estrategia inicial de ATCAC (OR 8.9, IC 95% 2.2-35.3, $p = 0.002$), pacientes >60 años (OR 9.5, IC 95% 2.2-40.7, $p = 0.002$), pacientes sintomáticos (OR 6.5, IC 95% 1.3-32.2, $p = 0.02$) y pacientes >60 años sintomáticos (OR 15, IC 95% 3.1-72.1, $p = 0.001$). Los pacientes con estrategia inicial de ATCAT no tuvieron un mayor riesgo para revascularización (OR 0.86, IC 95% 0.15-5, $p = 0.87$). Los pacientes >60 años sintomáticos tuvieron una tendencia a ser revascularizados, sin alcanzar significancia estadística (OR 3.5, IC 95% 0.6-20.6, $p = 0.16$).

Conclusión:

En la evaluación inicial de pacientes con sospecha de EAC, una estrategia de estudio con IPM reposo-estrés comparada con ATCAC, resulta en una menor necesidad de realizar estudios adicionales durante su abordaje diagnóstico. La tasa de revascularización coronaria fue similar en ambas estrategias diagnósticas.

Marco teórico

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de muerte a nivel mundial, con alta incidencia y prevalencia sin importar el nivel de desarrollo de los países. Se estima que es causa de más de 5 millones de muertes por año en los países desarrollados. Mucho esfuerzo se ha hecho para reducir la incidencia de la EAC severa, evidenciado por el pequeño descenso en la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, pero esto no se ha podido transpolar a los países en desarrollo. Se ha hecho mucho énfasis en la prevención primaria de la EAC.

El concepto de “imagen para prevención” se ha implementado, siendo el rol de las técnicas de medicina nuclear y tomografía cardiaca de suma importancia, especialmente en pacientes que se encuentran en riesgo intermedio de padecer EAC.

El valor diagnóstico y pronóstico de la imagen de perfusión miocárdica (IPM) está bien establecido. Las técnicas de medicina nuclear proveen información funcional y de perfusión que ayudan en la decisión terapéutica. Aunque la IPM tiene muchas ventajas, también tiene sus limitaciones en cuanto a que no es capaz de detectar en la EAC en etapas tempranas, y puede errar en el diagnóstico de enfermedad trivascular resultando en una isquemia balanceada.

La angiotomografía computada de arterias coronarias (ATCAC) ha sido vigorosamente promovida en la detección de EAC. El uso del score de calcio coronario (SCC) para la detección temprana de la enfermedad aterosclerótica ha sido bien establecido y es capaz de proveer poderosa información pronóstica, llevando a modificaciones en el manejo de la EAC, lo cual no se hubiera podido lograr si el diagnóstico temprano permaneciera indetectado. En el presente contamos con equipos de CTA de alta resolución que permiten la adecuada detección de las estenosis coronarias epicárdicas en la mayoría de los casos aunque el grado de obstrucción es difícil de determinar y existe una limitada correlación con la angiografía cuantitativa invasiva. El valor predictivo negativo de esta técnica, sin embargo, es muy alto.

A pesar de los datos anatómicos aportados por la ATCAC, ésta no nos brinda información acerca de las características funcionales del vaso lesionado. Mas aún, esta técnica puede fallar en diagnosticar vasos de pequeño calibre por el grado de resolución. También existe el problema de las calcificaciones severas capaces de ocasionar segmentos no interpretables. La falta de información funcional de esta técnica es una limitación mayor, lo cual ha dado pie a que diversos grupos de investigadores estén buscando y desarrollando un técnica de perfusión miocárdica mediante ATCAC para contrarrestar esta limitación.

Por su alto valor predictivo negativo, la ATCAC ha sido muy útil para la exclusión de EAC en pacientes con dolor torácico. Sin embargo el manejo clínico de un paciente con un resultado anormal en la ATCAC no se encuentra aun bien definido. La IPM es un método estándar

aceptado para la detección y cuantificación de isquemia miocárdica y ha mostrado ser un fuerte indicador pronóstico del riesgo de eventos adversos coronarios.

El incremento en el uso de la ATCAC para el diagnóstico de la EAC ha llevado a la realización de diversos estudios comparando la severidad de la estenosis por ATCAC y la isquemia mediante IPM. Sin embargo estos reportes son limitados por sus muestras pequeñas, heterogéneas en los que con frecuencia se incluyen a pacientes con EAC conocida. Más aun, estudios previos no han establecido la relación entre las características de la placa observadas mediante ATCAC y la isquemia mediante IPM.

Los estudios de esfuerzo con IPM han aportado información valiosa para el diagnóstico no invasivo, la estratificación de riesgo y el pronóstico de pacientes con sospecha de EAC. Al mismo tiempo, la IPM no se encuentra libre de limitaciones dentro de las que se incluyen resultados falsos positivos que pueden estar relacionados con artefactos de atenuación particularmente en mujeres, y también falsos negativos que pueden ser atribuidos en algunos casos a isquemia balanceada. Mientras se esta realizando un trabajo arduo para contrarrestar estas limitaciones, el objetivo principal de la ATCAC es el proveer un medio no invasivo de alta definición para visualizar las arterias coronarias en pacientes con sospecha de padecer EAC obstructiva. Es de importancia crítica investigar el uso de la ATCAC en una amplia variedad de poblaciones y características clínicas debido a que el desempeño diagnóstico de los estudios a menudo varia de acuerdo al sexo, grupo étnico así como en grupos de riesgo.

Estudios previos se han realizado para determinar la exactitud diagnóstica enfocada en pacientes con alto riesgo que han sido referidos a cateterismo cardiaco. La ATCAC ha sido comparada con la IPM en pacientes que acuden al servicio de urgencias por presentar dolor torácico agudo. Los pocos estudios que han comparado a la ATCAC con la IPM en pacientes con riesgo intermedio fueron compuestos de grupos étnicos homogéneos, predominantemente cohortes de pacientes del sexo masculino de Europa del Oeste. Sin embargo, a pesar del relativamente gran número de pacientes estudiados, los datos publicados tienen la limitación de incluir un grupo heterogéneo de pacientes con riesgo leve, intermedio y alto, aplicando diferentes protocolos de estrés y software, sin usar un laboratorio central que analice los datos, y sin incluir los datos de la función ventricular para el análisis, que ha probado brindar información pronostica muy valiosa.

Hay información reciente para sugerir que el desempeño diagnóstico de la ATCAC sobre la IPM incrementa el valor pronóstico en la evaluación de pacientes dentro de un espectro amplio de riesgos. Sin embargo, el como esta información altera el manejo no esta bien claro. La mayor limitación de realizar dos estudios al mismo tiempo es que incrementa sustancialmente los costos que pueden ser muy grandes para países en desarrollo.

Planteamiento del problema

El estudio funcional por imagen de perfusión miocárdica (IPM) y la imagen anatómica por angiotomografía computada de arterias coronarias (ATCAC) son a menudo utilizados de forma intercambiable en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (EAC). En pacientes con una probabilidad intermedia de tener EAC, los resultados de los estudios funcionales aportan información diagnóstica y pronóstica importante. Esta información usualmente es suficiente para determinar la necesidad de realizar estudios subsecuentes invasivos y revascularización¹. La ATCAC aporta información anatómica precisa en relación a la extensión y severidad de la EAC^{2,3}. Pero esto a menudo necesita ser complementado con la presencia de síntomas típicos, o la demostración objetiva de isquemia por estudios subsecuentes, antes de poder tomar decisiones con respecto al manejo. Además, la sola identificación de estenosis anatómica podría llevar a revascularización sin el estudio de su significancia funcional⁴. Por lo tanto, la estrategia de evaluación inicial por ATCAC podría resultar en una mayor serie de estudios y procedimientos de revascularización, resultando en un incremento en costos de cuidados de salud^{3,5}. Por otra parte, la ATCAC podría también detectar la presencia de lesiones coronarias hemodinámicamente insignificantes las cuales podrían ser pronósticamente importantes⁶, y aunque no ha sido demostrado, podría potencialmente beneficiarse de tratamiento médico intensivo. Información de estudios controlados aleatorizados comparando IPM de estrés y ATCAC como los estudios iniciales en esta población de pacientes están recientemente en desarrollo^{7,8}, y las guías actuales de práctica clínica no se inclinan contundentemente por una modalidad o la otra^{9,10}.

Justificación

Se realizó un estudio aleatorizado y controlado, con la finalidad de evaluar el efecto del estudio inicial con IPM de estrés o ATCAC en la necesidad de realizar estudios subsecuentes en pacientes con sospecha EAC. También se comparó la dosis de radiación efectiva de los pacientes.

Hipótesis

La hipótesis primaria fue que el uso inicial de IPM estrés-reposo resultaría en menor necesidad de realizar estudios no-invasivos e invasivos a corto plazo.

Objetivo

El objetivo primario fue conocer la proporción de pacientes que requirieron estudios adicionales no-invasivos con otra modalidad (IPM estrés-reposo, prueba de esfuerzo,

resonancia magnética cardiaca o ecocardiograma de estrés) o angiografía coronaria invasiva (cateterismo coronario) a 12 meses del estudio inicial.

Los objetivos secundarios fueron los siguientes:

- 1) Conocer la proporción de pacientes que tuvieron un angiografía coronaria invasiva (ACI) planeada a los 12 meses de seguimiento
- 2) Conocer la proporción de pacientes que tuvieron intervencionismo coronario o cirugía de revascularización coronaria planeada a los 12 meses de seguimiento
- 3) Conocer la dosis de radiación efectiva de los pacientes a los 12 meses de seguimiento

Para minimizar el sesgo, los investigadores fueron explícitamente informados de la intención de no realizar estudios adicionales con otra modalidad en ausencia de una indicación precisa, por preferencia personal o por seguir prácticas locales. Las siguientes fueron consideradas indicaciones aceptables para realizar otra modalidad de estudios adicionales no-invasivos:

- 1) Estudio inicial negativo pero alta sospecha clínica de EAC
- 2) Estudio inicial no concluyente
- 3) Estudio inicial positivo pero baja sospecha clínica (sospecha de falso positivo)

Como la preferencia de estudio del cardiólogo tratante para cualquiera de las estrategias diagnósticas podría ser una determinante importante para realizar estudios subsecuentes, se ajustó esta variable en el análisis primario. La ACI podía ser solicitada en los siguientes escenarios:

- 1) Estudio inicial positivo, con la intención de conocer y/o definir mejor la anatomía coronaria y planear la revascularización
- 2) Estudio inicial negativo pero alta sospecha clínica
- 3) Estudio inicial no concluyente
- 4) Estudio inicial positivo pero baja sospecha clínica (sospecha de falso positivo)

Material y métodos

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio abierto, brazo paralelo, aleatorizado. La aleatorización fue estratificada por el status sintomático de los participantes (asintomático y sintomático). El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética y todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado. El estudio fue patrocinado por la International Atomic Energy Agency (IAEA) a través de un Proyecto de Investigación coordinado (IAEA-CRP E.1.30.38). La agencia patrocinadora aportó apoyo logístico durante el diseño y conducción del estudio por no estuvo involucrada en el análisis de información o interpretación.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 21 años, ligeramente sintomáticos (clase II de la *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]) con una probabilidad intermedia de tener EAC por criterios de *Framingham*¹¹; o pacientes asintomáticos con un riesgo intermedio o alto de eventos coronarios por los mismo criterios. Se reclutaron pacientes por médicos adscritos cardiólogos de la Consulta Externa del Instituto. Se excluyeron pacientes con EAC conocida (documentada por estudios de imagen invasivos o no-invasivos), historia de infarto del miocardio (IM) o revascularización coronaria. También fueron excluidos los pacientes con sintomatología importante (clase III o IV de la CCS), enfermedad renal crónica que contraindicara el uso de medio de contraste, expectativa de vida limitada por algún condición médica importante, contraindicación conocida o alergia a los agentes de estrés farmacológico o al medio de contraste, ritmo cardiaco anormal (incluyendo fibrilación auricular persistente o permanente) que impidiera la sincronización con el electrocardiograma. Los pacientes obesos fueron excluidos por limitaciones de peso impuestas por el diseño de la gamma-cámara o el tomógrafo. No se incluyeron mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.

Aleatorización

Se utilizó un sistema de sobres cerrado marcado numéricamente de forma secuencial cuyo contenido fue previamente aleatorizado por un generador de secuencias (www.randomization.com) en el *Indian Institute of Public Health-Delhi*, India. Los sobres contenían un documento en el que se indicaba el estudio de imagen a realizar, así como información general del paciente y datos demográficos, criterios de inclusión, criterios de exclusión, antecedentes médicos y el *status* sintomático. Con la intención de reducir los sesgos de selección del estudio, el documento a llenar dentro de los sobres contenía un espacio en donde el cardiólogo tratante anotaba su preferencia de estudio de imagen inicial en cada caso de forma individual. Una vez que se conocía el estudio de imagen en cuestión, se informaba al paciente y a su cardiólogo tratante y se solicitaba el estudio al cardiólogo nuclear o al radiólogo.

Imagen diagnóstica

La IPM estrés-reposo y la ATCAC fueron realizadas e interpretadas por cardiólogos nucleares y radiólogos expertos. El protocolo de esfuerzo físico o el agente de estrés farmacológico fueron elegidos a discreción del cardiólogo nuclear. Las imágenes fueron procesadas usando un software comercial standard. Los resultados de los estudios de IPM fueron categorizados como: normal, anormal o no concluyente, por la interpretación del cardiólogo nuclear. La presencia de cualquier defecto de perfusión (tanto en reposo como en estrés) o alteraciones en la movilidad parietal (no explicables por bloqueo de rama izquierda del haz de His) fueron considerados como anormal. Además, la información de perfusión fue organizada por un modelo de 17 segmentos y las anomalías en la perfusión fueron cuantificadas usando *scores* sumatorios. Los cardiólogos nucleares de

apegaron a los procedimientos estándares y a las recomendaciones de las guías al realizar la prueba de esfuerzo, la adquisición de las imágenes, la interpretación y el reporte de resultados¹²⁻¹⁴.

Los estudios de ATCAC fueron realizados usando un tomógrafo multidetector de 256 cortes, y el resultado fue reportado de acuerdo a las guías de práctica¹⁵⁻¹⁶. El *score* de calcio coronario fue realizado previo a la inyección del medio de contraste. El estudio fue reportado como normal (si no se observaba estenosis coronaria o si la estrechez luminal era <30% del diámetro de referencia del vaso), y anormal con estenosis leve (30-49%), moderada (50-69%) o severa (>70%).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan en términos de media y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo a la distribución. Las cualitativas se expresan en proporciones. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS V. 17. La relación entre variables cualitativas se evaluó con la Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró un resultado estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Población de estudio

Entre junio 2011 y junio 2014, se reclutaron y aleatorizaron 68 pacientes (46, 67.6% sintomáticos) en el Departamento de Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Las características basales de los pacientes incluidos fueron similares en ambos brazos (tabla 1). En promedio, los pacientes tuvieron 60 años de edad, eran predominantemente de género masculino, con sobrepeso y con alta carga de factores de riesgo para EAC. Notablemente, casi 30% de los pacientes eran diabéticos, una proporción similar tenían historia familiar de EAC prematura, casi 2/3 eran hipertensos, y más de la mitad tenían dislipidemia. De los pacientes sintomáticos, el dolor precordial (típico, atípico o no-angina) fue el síntoma más común. (41, 60.2%). La mayoría de los cardiólogos no tenían una preferencia fuerte hacia un estudio inicial o el otro (tabla 1).

Estudio inicial

Treinta y seis pacientes fueron aleatorizados al brazo de IPM y 32 al brazo de ATCAC. Diez (27.7%) pacientes tuvieron un estudio de IPM de estrés anormal y uno (2.7%) tuvo un resultado no concluyente. De aquellos con resultado anormal en IPM, solo uno (2.7%) tuvo defectos de perfusión reversibles con involucro de >10% del miocardio del ventrículo izquierdo, y el resto con defectos de menor severidad. Se reportó un estudio de ATCAC anormal en 18 de 32 (54.5%) pacientes. De estos, 3 (16.6%) tuvieron al menos una lesión

con estenosis de $\geq 70\%$, y 3 (16.6%) tuvieron lesiones intermedias (estenosis de 50-69%). La mediana de score de calcio coronario (SCC) fue 6.7 unidades Hounsfield (UH), con 75% de los pacientes teniendo un SCC < 97 UH.

Análisis de resultados

De los 68 pacientes, se aleatorizaron 36 a IPM (53%) y 32 a ATCAC (47%); 46 sintomáticos (68%) y 22 asintomáticos (32%). La comparación de grupos de pacientes en la tabla de características generales no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos, al compararse tanto en IPM/ATCAC y sintomáticos/asintomáticos. La necesidad de realizar un estudio adicional no-invasivo fue mayor en los pacientes con estrategia inicial de ATCAC (47% vs. 3%, $p = < 0.001$), la necesidad de realizar un estudio adicional invasivo fue similar en ambas estrategias (11% vs. 18%, para IPM y ATCAC respectivamente, $p = 0.46$), la necesidad de realizar estudios adicionales en general (no-invasivos e invasivos) fue mayor en los pacientes con estrategia inicial de ATCAC (65% vs. 14%, $p = < 0.001$), la indicación de revascularización coronaria (tanto por intervencionismo coronario como cirugía) fue similar en ambas estrategias (8% vs. 9%, para IPM y ATCAC respectivamente, $p = 0.61$) (figura 1). Se documentó una necesidad mayor de realizar estudios adicionales en general (no-invasivos e invasivos) en los siguientes grupos: pacientes con estrategia inicial de ATCAC (OR 8.9, IC 95% 2.2-35.3, $p = 0.002$), pacientes > 60 años (OR 9.5, IC 95% 2.2-40.7, $p = 0.002$), pacientes sintomáticos (OR 6.5, IC 95% 1.3-32.2, $p = 0.02$) y pacientes > 60 años sintomáticos (OR 15, IC 95% 3.1-72.1, $p = 0.001$) (tabla 1). Los pacientes con estrategia inicial de ATCAT no tuvieron un mayor riesgo para revascularización (OR 0.86, IC 95% 0.15-5, $p = 0.87$) (tabla 2). Los pacientes > 60 años sintomáticos tuvieron una tendencia a ser revascularizados, sin alcanzar significancia estadística (OR 3.5, IC 95% 0.6-20.6, $p = 0.16$).

Los resultados fueron consistentes a través de subgrupos definidos por status sintomático ($p = 0.6$), angina como síntoma cardinal ($p = 0.71$) y presencia de diabetes ($p = 0.18$). La diferencia en el desenlace primario radicó en el realizar estudios adicionales para determinar la significancia de lesiones detectadas por ATCAC. De los 15 pacientes sometidos a un estudio adicional en el brazo de ATCAC, 13 (86%) fueron a IPM. Un paciente fue solicitado un (6.6%) ecocardiograma y otro (6.6%) resonancia magnética. En el brazo de IPM, ningún paciente se sometió a ATCAC subsecuente, y solo uno (3%) requirió una segunda IPM con estrés farmacológico. El requerimiento final de ACI no fue diferente entre ambos brazos. La mayoría de las ACI fueron realizadas en pacientes con un estudio inicial positivo con la intención de conocer/definir la anatomía coronaria y planear la revascularización, 4 (11%) pacientes en el brazo de IPM y 6 (18%) en el brazo de ATCAC. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que requirieron ACI o cualquier procedimiento de revascularización a los 12 meses (figura 1).

La mediana de dosis de radiación efectiva fue significativamente mayor en los pacientes con estrategia inicial de IPM que con ATCAC (diferencia > 4 mSv). Pero esta diferencia se redujo sustancialmente a los 12 meses porque el mayor requerimiento de estudios adicionales en el brazo de ATCAC (tabla 3).

Discusión

Los resultados de este estudio diagnóstico aleatorizado sugieren que en los pacientes con probabilidad intermedia de tener EAC, y en aquellos con un riesgo intermedio o alto de eventos coronarios, la evaluación inicial con IPM de estrés resulta en una menor necesidad de realizar estudios adicionales no-invasivos e invasivos antes de poder tomar decisiones en cuanto al manejo definitivo.

Incremento en la necesidad de estudios adicionales con la estrategia de ATCAC inicial

Los resultados del estudio son consistentes con aquellos estudios previos, de carácter observacional y aleatorizados. En una revisión sistemática, Nielsen et al.³ identificaron 6 estudios observacionales y un estudio aleatorizado pequeño⁷ los cuales compararon la evaluación inicial funcional y anatómica y reportaron la utilización de estudios subsecuentes. Combinando los resultados en un meta-análisis, estos autores mostraron que la estrategia inicial con ATCAC resultó en un mayor uso de estudios adicionales y de angiografía coronaria invasiva comparado con la estrategia inicial con IPM (24.4% vs. 18.5%, OR 1.38, IC 95% 1.33-1.43, p = 0.0001). La tendencia de los pacientes evaluados inicialmente con ATCAC a incrementar la probabilidad de requerir un ACI (y revascularización) también ha sido observada en el contexto de pacientes de bajo riesgo con dolor torácico agudo.¹⁹⁻²⁰ De cualquier forma, un estudio aleatorizado más reciente comparando la prueba de esfuerzo con ATCAC en pacientes con dolor torácico estable mostró un mayor uso de estudios adicionales no invasivos en el brazo de la prueba de esfuerzo.²¹ Esto se atribuyó a un gran número de pruebas de esfuerzo no concluyentes (27%). El desempeño diagnóstico de la prueba de esfuerzo es inferior a la IPM de estrés²² y en general no es el estudio de elección en una evaluación comparativa entre estudios anatómicos y funcionales.

Estudios adicionales y revascularización coronaria

Gran parte del incremento de estudios adicionales en el brazo de ATCAC se debe a la incertidumbre del médico en la relación entre las lesiones anatómicas documentadas en ATCAC y los síntomas del paciente. La diferencia en las tasas de requerimiento de estudios subsecuentes se basa principalmente en el desempeño de los estudios adicionales no-invasivos, no se encontró diferencia en las tasas de ACI a diferencia de estudios previos.^{3,8,23} Esto puede reflejar prácticas locales como la preferencia de obtener información de otros estudios no-invasivos en lugar de la medición de la reserva de flujo fraccional durante la ACI.

El aumento en las tasas de ACI también, predeciblemente incrementó las tasas de revascularización en el brazo de ATCAC en estudio previos. El OR para revascularización con ATCAC fue de 2.6 (2.5-2.77) en el meta-análisis de Nielsen³. Igualmente en el estudio PROMISE, la tasa de revascularización con ATACAC fue casi el doble que al utilizar estudios

funcionales (6.2% vs. 3.2%)⁸. No fue posible mostrar ninguna diferencia en las tasas de revascularización entre los 2 brazos probablemente por la preferencia de que estudios funcionales decidan la significancia de las lesiones, y también en parte por la limitación de recursos en la Institución y su población de pacientes. De cualquier forma, el impacto que tiene la elección del estudio inicial en los desenlaces clínicos no está claro. Mientras algunos estudios^{3,24} han sugerido una reducción en la frecuencia de infarto del miocardio con la estrategia inicial de ATCAC, el estudio PROMISE y un meta-análisis reciente de estudios observacionales de ATCAC y IPM no mostraron diferencia en los desenlaces clínicos.^{8,25}

Efecto en exposición a radiación

Los avances en el diseño de los tomógrafos y la mejoría de los protocolos de adquisición y análisis de imágenes han reducido la exposición a radiación de los pacientes. La mediana de dosis de radiación efectiva en el brazo de ATCAC fue sustancialmente menor que en el brazo de IPM. De cualquier forma, esta diferencia fue atenuada por la mayor necesidad de estudios adicionales en el brazo de ATCAC a los 12 meses. Pero como solo una minoría de pacientes en este estudio tienen probabilidad de someterse a estudios adicionales o revascularización por intervencionismo coronario percutáneo, la distribución de la exposición a radiación es compleja, y la mediana de dosis de exposición a radiación podría no ser una medida representativa.

Conclusiones

En la evaluación inicial de pacientes con sospecha de EAC, una estrategia de estudio con IPM reposo-estrés comparada con ATCAC, resulta en una menor necesidad de realizar estudios adicionales durante su abordaje diagnóstico. La tasa de revascularización coronaria fue similar en ambas estrategias diagnósticas.

Anexos

Características	Brazo de IPM (n = 36) (53%)	Brazo de ATCAC (n = 32) (47%)	p
Edad (años)	59.5 (11.5)	60 (12.8)	0.86
Hombres (%)	21 (58)	19 (59)	0.78
IMC (kg/m ²)	29 (9.8)	27.6 (4.4)	0.11
Diabetes	10 (27.2)	9 (28.1)	0.97
Hipertensión	23 (63.8)	20 (62.5)	0.94
Tabaquismo	6 (16.6)	7 (21.8)	0.12
Historia familiar de EAC	11 (30.5)	10 (31.2)	0.74
Dislipidemia	20 (55.5)	19 (59.3)	0.53
Aspirina	18 (50)	15 (46.8)	0.61
Estatinas	18 (50)	15 (46.8)	0.61
Beta-bloqueadores	15 (41.6)	15 (46.8)	0.45
IECA / ARA	19 (52.7)	19 (59.3)	0.28
Nitratos	6 (16.6)	3 (9.3)	0.2
Diuréticos	9 (25)	8 (25)	0.97
Clopidogrel	1 (2.7)	1 (3.1)	0.79
BCC	6 (16.6)	5 (15.6)	0.51
Antiarrítmicos	4 (11.1)	3 (9.3)	0.83
Sintomáticos	23 (63.8)	23 (71.8)	0.48
<i>Angina</i>	21	20	
<i>Disnea y otros</i>	2	3	
Estudio inicial preferido por el médico			
<i>IPM de estrés</i>	8 (22.2)	6 (18.7)	
<i>ATCAC</i>	4 (11.1)	3 (9.3)	
<i>Sin preferencia</i>	24 (66.6)	23 (71.8)	0.5
<p>Todas las variables continuas son reportadas como media (desviación estándar) y las variables categóricas como frecuencia (%)</p> <p>Abreviaturas: <i>ATCAC</i> angiotomografía computada de arterias coronarias, <i>ARA</i> antagonistas del receptor de angiotensina, <i>BCC</i> bloqueadores de canales de calcio, <i>EAC</i> enfermedad arterial coronaria, <i>IECA</i> inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, <i>IMC</i> índice de masa corporal, <i>IPM</i> imagen de perfusión miocárdica</p>			

Tabla 1. Características generales de la población.

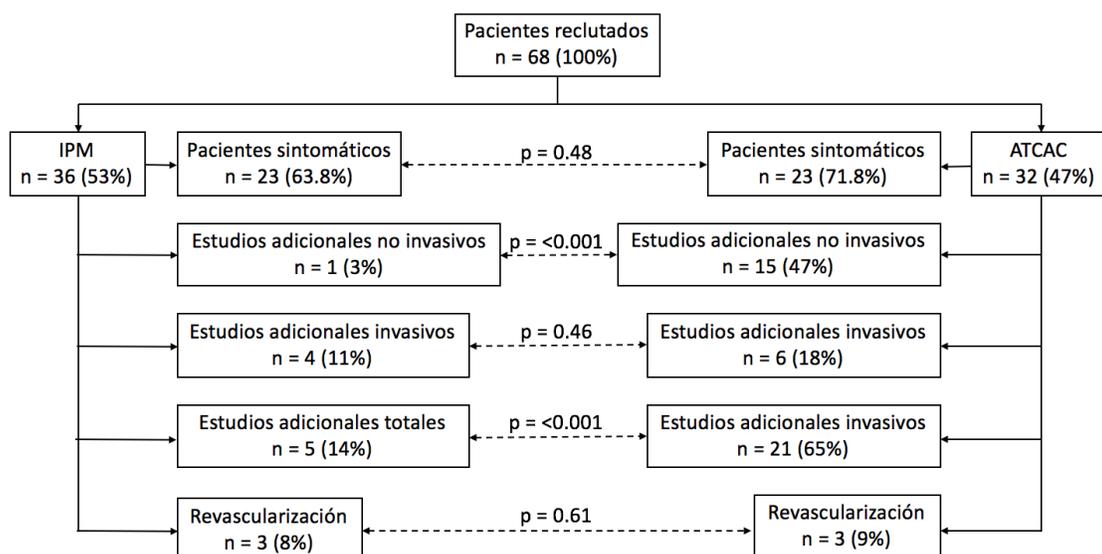


Figura 1. Diseño de estudio y comparación de desenlaces primarios.

Variable	OR	IC 95%	p
ATCAC como estudio inicial	8.9	2.2, 35.3	0.002
Edad >60 años	9.5	2.2, 40.7	0.002
Sintomático	6.5	1.3, 32.2	0.02
Edad >60 años + sintomático	15	3.1, 72.1	0.001

Tabla 1. Riesgos ajustados para estudios adicionales (invasivos y no invasivos).

Variable	OR	IC 95%	p
ATCAC como estudio inicial	0.86	0.15, 5	0.87
Edad >60 años + sintomático	3.5	0.6, 20.6	0.16

Tabla 2. Riesgos ajustados para revascularización.

DRE	Brazo de IPM (n = 36)	Brazo de ATCAC (n = 32)	p
Procedimiento diagnóstico inicial	9.3 (8.5, 9.7)	5 (3.8, 10)	<0.001
Todos los procedimientos diagnósticos a los 12 meses	9.6 (8.9, 12.5)	8.8 (4, 13.2)	0.04
Todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los 12 meses	9.6 (8.9, 12.5)	8.8 (4, 13.2)	0.041
La DRE se reporta como mediana. El valor de p reportado representa la diferencia de medianas de los valores de DRE con la prueba de Wilcoxon.			

Tabla 3. Dosis de radiación efectiva (DRE) a los pacientes.

Bibliografía

1. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900–7.
2. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135–44.
3. Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:961– 71.
4. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333–42.
5. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306:2128– 36.
6. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the international multicenter CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: An international multicenter registry) of 23854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849– 60.
7. Min JK, Koduru S, Dunning AM, Cole JH, Hines JL, Greenwell D, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: A prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:274–83.
8. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291– 300.

9. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44–164.
10. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;2013(34):2949–3003.
11. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350–8.
12. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:941–73.
13. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL, Taillefer R, Yao S-S. Stress protocols and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:331.
14. Tilkemeier PL, Cooke CD, Grossman GB Jr, Ward RP. Standardized reporting of radionuclide myocardial perfusion and function. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:650.
15. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3:122–36.
16. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2663–99.
17. Cousins C, Miller DL, Bernardi G, Rehani MM, Schofield P, Vano E, et al. ICRP PUBLICATION 120: Radiological protection in cardiology. *Ann ICRP*. 2013;42:1–125.
18. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: A fourth addendum to ICRP Publication 53. <http://www.icrp.org/docs/Radiation20Dose20to20Patients20from20Radiopharmaceuticals20-20A20fourth20addendum20to20ICRP20Publication2053.pdf>. Accessed 23 June 2016.
19. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880–92.
20. Uretsky S, Argulian E, Supariwala A, Agarwal SK, El-Hayek G, Chavez P, et al. Comparative effectiveness of coronary CT angiography vs. stress cardiac imaging in patients following hospital admission for chest pain work-up: The prospective first evaluation in chest pain (PERFECT) trial. *J Nucl Cardiol*. 2016;8:1–201.
21. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the

investigation of stable chest pain: The clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:441–8.

22. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996;93:905–14.

23. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, Brodt ED, Noelck N, Totten AM et al. *Noninvasive Testing For Coronary Artery Disease*. Rockville (MD);2016.

24. Investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–91.

25. Cantoni V, Green R, Acampa W, Petretta M, Bonaduce D, Salvatore M, et al. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:185–97.

26. Nielsen LH, Olsen J, Markenvar J, Jensen JM, Norgaard BL. Effects on costs of frontline diagnostic evaluation in patients suspected of angina: Coronary computed tomography angiography vs. conventional ischaemia testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:449–55.

27. Genders TS, Ferket BS, Dedic A, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, et al. Coronary computed tomography versus exercise testing in patients with stable chest pain: Comparative effectiveness and costs. *Int J Cardiol*. 2013;167:1268–75.