



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

LUGAR Y FECHA DE PUBLICACIÓN:
MÉXICO, D. F.
28 DE JULIO DE 2014

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS HALLAZGOS EN LA
PERFUSIÓN MIOCÁRDICA CON TOMOGRAFÍA MULTICORTE
VERSUS ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. HERNANDO ANTONIO TRUJILLO CUELLAR



ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Dr. Alfonso Casas Herrero
Jefe del servicio de Medicina Interna

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
Asesor de tesis

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Jefe de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. JAIME GALINDO URIBE

Médico adscrito al servicio de Cardiología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. GERARDO PAYRO RAMÍREZ

Médico adscrito al servicio de Cardiología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. MARTHA MORELOS

Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

Profesor del curso de Medicina Interna en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE	4
1. Antecedentes	5
2. Marco teórico	7
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	18
6. Material y métodos	19
7. Resultados	22
8. Discusión	25
9. Bibliografía	27

1. Antecedentes

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados. En Estados Unidos se estima que alrededor de 81 millones de adultos tienen algún tipo de enfermedad cardiovascular, incluyendo más de 17 millones con enfermedad coronaria y casi 10 millones con *angor pectoris*. Entre los adultos de 60 a 79 años, aproximadamente el 25% de los hombres y el 16% de las mujeres padecen cardiopatía isquémica (4). En nuestro país, las estadísticas oficiales hasta el 2011 muestran como principal causa de mortalidad en adultos de 65 años y más a las enfermedades isquémicas del corazón (1). A pesar de seguir siendo una de las principales causas de morbilidad, existe una disminución en las muertes secundarias a cardiopatía isquémica debido al avance en el tratamiento y medidas preventivas (2).

La cardiopatía isquémica es una condición en la que hay un aporte inadecuado de oxígeno a alguna porción del miocardio. El concepto fundamental dentro de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica es precisamente el aporte y la demanda de oxígeno. En condiciones normales, el miocardio controla el aporte de oxígeno para evitar la hipoperfusión de los miocitos y la subsecuente isquemia e infarto. Los principales determinantes de la demanda de oxígeno son la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la tensión de la pared. El aporte satisfactorio de oxígeno al miocardio requiere de un adecuado nivel de oxígeno inspirado, función pulmonar normal, concentración propicia y función normal de la hemoglobina, además de un flujo coronario adecuado. El flujo coronario principalmente ocurre durante la diástole. El 75% de la resistencia total al flujo coronario ocurre en las arterias epicárdicas, los vasos prearteriolares y los capilares y arteriolas intramiocárdicas. El lecho vascular coronario tiene la capacidad de regular la resistencia que ofrece al flujo dependiendo de los requerimientos de oxígeno del miocardio. Estos cambios permiten una regulación metabólica durante el ejercicio y el estrés emocional así como una autorregulación para adaptarse a los cambios fisiológicos en la presión arterial con consecuente mantenimiento de niveles apropiados de oxígeno en el miocardio (2).

La etiología más común de la cardiopatía isquémica es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias. La aterosclerosis reduce la luz de las arterias coronarias, limitando el aumento de la perfusión cuando la demanda de oxígeno aumenta. Cuando la reducción es grave, incluso la perfusión basal se encuentra afectada. Otras causas de disminución del flujo coronario incluyen espasmo (angina de Prinzmetal), trombos arteriales, émbolos coronarios, aortitis y en raras ocasiones anomalías congénitas del origen de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La isquemia del miocardio también puede ocurrir cuando la demanda está exageradamente aumentada, por ejemplo en el caso de hipertrofia del ventrículo izquierdo grave secundaria a estenosis aórtica, hipertiroidismo y uso de cocaína y metanfetaminas (2, 4). Una reducción en la capacidad de transportar oxígeno en la sangre, como en el caso de anemia grave o presencia de carboxihemoglobina en el contexto de un paciente con aterosclerosis también puede causar isquemia miocárdica. Finalmente, la constricción anormal o la falla de la dilatación normal de los vasos prearteriolas y los capilares y arteriolas intramiocárdicas pueden causar isquemia, condición conocida como angina microvascular (2).

Los principales factores de riesgo que se han descrito para el desarrollo de cardiopatía isquémica incluyen factores genéticos, dieta alta en grasas y carbohidratos, tabaquismo, estilo de vida sedentario, diabetes mellitus, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad, niveles disminuidos de lipoproteína de alta densidad, historia familiar de cardiopatía isquémica y antecedente personal de enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (2, 4).

La evaluación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de cardiopatía isquémica requiere de estudios de gabinete que en ocasiones son complejos de interpretar o estudios invasivos que conllevan morbilidad importante. Debido a los avances en el campo de la imagenología se han desarrollado nuevos estudios no invasivos para la valoración de los pacientes con cardiopatía isquémica que probablemente cambiarán la forma de clasificar y manejar esta patología (3).

2. Marco teórico

La valoración de los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica debe empezar con una historia clínica y exploración física detalladas antes de solicitar estudios adicionales (4). Se ha reportado que hasta el 65% de las mujeres con isquemia se presentan con síntomas atípicos que pueden incluir náusea, vómito y dolor o malestar epigástrico (5). La angina causada por isquemia miocárdica típicamente dura algunos minutos, la localización es subesternal y el dolor puede irradiarse hacia el cuello, mandíbula, epigastrio o brazos. Usualmente se presenta durante el ejercicio o estrés emocional y mejora con el reposo o el uso de nitroglicerina sublingual. El paciente que se presenta con angina debe clasificarse como angina estable o inestable. La angina inestable se define como de reciente inicio, con aumento en la frecuencia, intensidad o duración o que ocurre durante el reposo. A su vez, la angina inestable debe subclasificarse en riesgo bajo, intermedio o alto dependiendo de ciertas características clínicas, hallazgos electrocardiográficos y marcadores cardiacos bioquímicos. Los pacientes con riesgo alto o intermedio deben ser referidos a un servicio de urgencias, mientras que los de bajo riesgo pueden ser evaluados como pacientes con angina estable, de forma ambulatoria. Una vez que se ha caracterizado al dolor como angina, se debe detectar la presencia de factores de riesgo para cardiopatía isquémica (4).

La exploración física suele ser normal o inespecífica en los pacientes con cardiopatía isquémica estable, pero se pueden encontrar datos de insuficiencia cardiaca, valvulopatías o enfermedad arterial periférica que aumentan el riesgo de que el paciente sea cardiópata isquémico. Se recomienda realizar un electrocardiograma en reposo a todos los pacientes que se presentan con dolor torácico en donde no queda clara la etiología. Los pacientes con cardiopatía isquémica estable que presentan alteraciones electrocardiográficas en reposo (ondas Q en múltiples derivaciones, onda R en V1 indicativa de infarto posterior, inversiones persistentes en el segmento ST y onda T de V1 a V3, bloqueo rama izquierda del haz de His, bloqueo bifascicular, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, taquiarritmia ventricular e hipertrofia

del ventrículo izquierdo) tienen peor pronóstico que aquellos con electrocardiograma normal (4). Cuando la evaluación clínica está completa, se debe decidir si se requieren estudios paraclínicos adicionales. Cuando la probabilidad de patología es menor al 5%, no se recomienda realizar mayor abordaje (4, 6-8). Por otro lado, si se realiza una prueba de esfuerzo con resultado negativo en un paciente con alto riesgo de cardiopatía isquémica, se recomienda realizar estudios adicionales por la alta probabilidad de un resultado falso negativo. Las pruebas más utilizadas para realizar el diagnóstico de cardiopatía isquémica son los estudios funcionales o de estrés. Estas pruebas están diseñadas para provocar isquemia al someter al paciente a ejercicio o estrés farmacológico que aumentan el trabajo miocárdico y la demanda de oxígeno. Para provocar isquemia se requiere cierto grado de estrés (ejercicio submáximo puede no causar síntomas) y cierto grado de estenosis. Las estenosis coronarias menores al 70% usualmente no se detectan por pruebas funcionales (4).

Las anomalías globales o regionales de la función ventricular ocurren más tarde en la cascada isquémica, por lo que tienen mayor especificidad para el diagnóstico de cardiopatía isquémica que los defectos de perfusión observados en las imágenes de perfusión miocárdica. Por otro lado, los defectos de perfusión pueden ser el resultado de estenosis con significancia limítrofe, aumentando la sensibilidad de las imágenes de perfusión miocárdica nucleares pero disminuyendo la especificidad para estenosis más graves (4).

Siempre que se desea evaluar la eficacia diagnóstica de una prueba en la valoración del paciente con sospecha de cardiopatía isquémica se compara con la angiografía coronaria invasiva, considerada como el estándar de oro. La sensibilidad de cualquier prueba no invasiva en este contexto traduce la frecuencia con la que un paciente con lesiones angiográficas tendrá un resultado positivo en la prueba no invasiva, mientras que la especificidad mide la frecuencia con la que un paciente sin cardiopatía isquémica tendrá un resultado negativo en la prueba no invasiva. El valor predictivo positivo representa la frecuencia con la que un paciente con una prueba no invasiva positiva realmente tiene cardiopatía isquémica. El valor predictivo negativo representa la frecuencia con la que un paciente con una prueba no invasiva

negativa realmente no padece la enfermedad. El desempeño de una prueba no invasiva puede modificarse de forma substancial por la probabilidad preprueba de padecer cardiopatía isquémica. El valor predictivo positivo disminuye conforme la prevalencia de la enfermedad disminuye mientras que la eficacia del valor predictivo negativo aumenta. Otra desventaja de las pruebas no invasivas es que su desempeño es muy variable en poblaciones poco estudiadas como pacientes obesos, mujeres o ancianos (4).

El resultado de una prueba no invasiva en la valoración del paciente con probable cardiopatía isquémica es más valioso cuando la probabilidad preprueba es intermedia. La definición precisa de probabilidad intermedia es arbitraria. Algunos consideran que es entre el 10% y el 90%, otros que entre el 20% y el 80% o entre 30% y 70% (4, 12-16). Los factores más importantes a tomar en cuenta cuando se piensa en solicitar una prueba no invasiva son el grado de sospecha del médico, la probabilidad de un diagnóstico alternativo, la exactitud de la prueba, la confiabilidad de la prueba y los riesgos y beneficios del tratamiento en caso de no realizar la prueba (4). La probabilidad preprueba de tener cardiopatía isquémica depende del tipo de dolor (angina típica, angina atípica o dolor torácico no anginoso), edad, sexo y factores de riesgo (15, 16).

Los candidatos óptimos para realizar pruebas funcionales con ejercicio son aquellos pacientes capaces de realizar al menos actividad física moderada (la mayor parte de las actividades de la vida diaria) y que no tienen comorbilidades incapacitantes como por ejemplo: fragilidad, obesidad, enfermedad arterial periférica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los pacientes que no cumplen estos criterios deben ser referidos para valoración con imágenes con estrés farmacológico (4). El uso de la angiografía coronaria invasiva como estudio de primera elección no es costo efectivo en pacientes con probabilidad preprueba menor al 75% (20, 21).

Con el advenimiento de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte (ATCC), se han logrado obtener imágenes de alta resolución de la anatomía coronaria, similares a las observadas en la angiografía coronaria invasiva. Dado que ambos son estudios anatómicos, se ha observado un alto grado de concordancia entre ellos. La ATCC es más sensible que la imagen de perfusión

miocárdica nuclear para detectar enfermedad coronaria obstructiva, especialmente cuando es menor o igual al 70% (4, 9).

En las guías británicas para el manejo del dolor torácico de reciente inicio publicadas en el año 2010, se recomienda no realizar mayor abordaje en aquellos pacientes con probabilidad estimada de cardiopatía isquémica menor del 10%, mientras que se recomienda como estudio de elección la ATCC en los pacientes con probabilidad entre 10 y 29% (11). Las guías de la Asociación Americana del Corazón publicadas en el año 2012, consideran la ATCC como recomendación clase IIb para la valoración de los pacientes con probabilidad intermedia que pueden realizar ejercicio. Por otro lado, la consideran como recomendación clase IIa para la valoración de los pacientes con probabilidad baja o intermedia que no pueden realizar ejercicio (4).

Las principales limitantes en la exactitud de la ATCC para estimar estenosis coronarias son la presencia de calcificaciones coronarias densas y la tendencia a sobrestimar la gravedad de las lesiones en comparación con la angiografía coronaria invasiva (10). Hasta la actualidad no se han reportado comparaciones directas de la efectividad de los estudios basados en funcionalidad (isquemia inducida) en relación al abordaje anatómico en un contexto no invasivo, sin embargo múltiples estudios se están llevando a cabo con resultados pendientes (4). Entre otros se encuentran los siguientes por sus siglas en inglés: PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*; clinicaltrials.gov NCT01174550), RESCUE (*Randomized Evaluation of Patients With Stable Angina Comparing Diagnostic Examinations*; clinicaltrials.gov NCT01262625) e ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*; clinicaltrials.gov NCT01471522).

La extensión y la gravedad de las lesiones angiográficas en un estudio no invasivo son las principales determinantes para decidir llevar a revascularización a un paciente con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (22). Múltiples estudios clínicos controlados han reportado un excelente desempeño en la eficacia de la ATCC para establecer las características angiográficas de las lesiones en las arterias coronarias (23-30).

Los principales factores que disminuyen la exactitud de la ATCC son la calidad de la imagen, el grado de calcificación coronaria y el índice de masa corporal.

La principal ventaja de la ATCC sobre el resto de los estudios funcionales es su alto valor predictivo negativo para enfermedad coronaria obstructiva. Además de documentar estenosis coronarias, la ATCC puede visualizar cualitativamente el remodelado de la arteria y las características de las placas no obstructivas (31-36). Se ha encontrado correlación entre la información que aporta la tomografía computarizada y los estudios funcionales de estrés (35, 37, 38). Sin embargo, no toda lesión obstructiva causa isquemia y puede haber isquemia en ausencia de estenosis coronarias significativas. Algunos estudios clínicos han reportado que el valor predictivo positivo de una lesión anatómica observada por ATCC va del 29% al 44%, tomando como referencia estudios de estrés donde se documentó isquemia (37, 38). A pesar de esto, la evidencia de concordancia permanece incompleta hasta la fecha. No se recomienda utilizar ATCC en pacientes con calcificación significativa o alto riesgo de enfermedad arterial coronaria ya que aumenta de forma importante el riesgo de un falso positivo (4). Por otro lado, se ha reportado que la adición de imágenes con perfusión a la ATCC mejora la exactitud diagnóstica de dicho estudio. Es de particular utilidad en aquellos pacientes donde se observaron placas muy calcificadas o son portadores de un *stent*, ya que permite guiar el plan terapéutico al reclasificar las estenosis como hemodinámicamente significativas (43). La combinación anatómica y funcional que ofrecen la ATCC y los estudios de perfusión se ha asociado a mejoría en la estratificación del riesgo de los pacientes, incluyendo la valoración preoperatoria (44, 45, 53).

Desde la introducción de la ATCC en el año 2005, se han reportado más de 50 publicaciones donde se ha comparado el desempeño diagnóstico de la ATCC con el de la angiografía invasiva como estudio de referencia para detectar estenosis significativas. La sensibilidad y especificidad reportadas han sido del 91% al 99% y del 74% al 96%, respectivamente (24, 46-49). Los tres estudios prospectivos más grandes que se han realizado al respecto se publicaron en el año 2008. En el primero (23), se incluyeron 16 centros de Estados Unidos con pacientes sin diagnóstico de cardiopatía isquémica a los que se les realizó ATCC y angiografía invasiva electiva. El estudio incluyó 230 pacientes, solo

13.9% tuvieron estenosis significativa (definida como mayor o igual al 70%) en la angiografía coronaria. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la ATCC para detectar estenosis significativas fueron de 94%, 83%, 48% y 99%, respectivamente. En el segundo estudio (27), se incluyeron 291 pacientes con y sin diagnóstico de cardiopatía isquémica con valores basales en la cuantificación de calcio de las arterias coronarias menores de 600 unidades Agatston. La prevalencia de estenosis significativas (definida como mayor o igual al 50%) fue del 56%. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la ATCC en este caso fueron de 85%, 90%, 91% y 83%, respectivamente. El tercer estudio (26) evaluó 360 pacientes sin diagnóstico de cardiopatía isquémica con dolor precordial agudo o estable. La prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 68%. El desempeño diagnóstico de la ATCC reportó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 99%, 64%, 86% y 97%, respectivamente.

Blankstein *et al* publicaron en el 2009 un estudio (40) donde se buscaba determinar la viabilidad de realizar angiotomografía computarizada coronaria incorporando imágenes de perfusión con estrés y en reposo. Se incluyeron 33 pacientes que ya contaban con un estudio de estrés nuclear y angiografía invasiva recientes como pruebas de referencia. En el análisis por arteria, la ATCC tuvo una sensibilidad del 79% y una especificidad del 80% para detectar estenosis mayores o iguales al 50%. Para la detección de anomalías en la perfusión en estenosis mayores o iguales al 50%, la ATCC tuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 74%, mientras que en las estenosis mayores o iguales al 70%, la sensibilidad y especificidad fueron del 96% y 73% respectivamente, con un valor predictivo negativo del 98%.

Cury *et al* publicaron en el 2010 un estudio (42) cuyo objetivo era comparar los hallazgos de la tomografía computarizada de emisión monofotónica (*SPECT*, por sus siglas en inglés) con los de la ATCC con perfusión (dipiridamol) para detectar estenosis coronaria significativa (>70%), tomando como método de referencia la angiografía invasiva. El estudio incluyó 36 pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica que tenían antecedente de resultado positivo en *SPECT* en los dos meses previos. Se realizó angiografía invasiva

en 26 pacientes, reportándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la ATCC con perfusión de 88%, 79.3%, 66.7% y 93.3%, respectivamente.

En el año 2011, Koo y sus colaboradores publicaron un estudio (39) donde se comparaban los hallazgos anatómicos (porcentaje de estenosis) y funcionales (reserva fraccional de flujo) entre la ATCC y la angiografía invasiva, tomando en cuenta como estudio de referencia a este último. El estudio incluyó 103 pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad arterial coronaria, evaluándose 159 arterias. La definición de isquemia fue una reserva fraccional de flujo menor o igual a 0.80. Una obstrucción anatómica significativa se definió como aquella estenosis mayor o igual al 50%. En los resultados se encontró que el 56% de los pacientes tuvieron al menos una arteria afectada con reserva fraccional de flujo menor o igual a 0.80. En el análisis por arteria, la exactitud, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la ATCC para estenosis significativa fueron de 58.5%, 91.4%, 39.6%, 46.5% y 88.9%, respectivamente. La correlación entre la reserva fraccional de flujo medida por ATCC y medida por angiografía invasiva fue buena ($r = 0.717$, $p < 0.001$), con un leve infraestimación por ATCC (0.022 ± 0.166 , $p = 0.016$).

También en el 2011, Feuchtner *et al* publicaron un estudio (41) con 39 pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad arterial coronaria en el que se comparaban los hallazgos de la ATCC con perfusión y los de la resonancia magnética cardíaca. Dentro del grupo de estudio, 25 de los 39 pacientes también fueron sometidos a angiografía invasiva. Se encontraron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 96%, 88%, 67% y 98.9%, respectivamente, para la detección de estenosis mayores al 70% (por segmento).

Todos los estudios de estrés no invasivos conllevan cierto riesgo de complicaciones (infarto agudo del miocardio, paro cardíaco e incluso la muerte). Los fármacos utilizados para provocar estrés se clasifican en beta agonistas (dobutamina) que aumentan la frecuencia cardíaca e inotropismo y vasodilatadores (adenosina, dipiridamol) que aumentan el flujo en las arterias normales y disminuyen la perfusión en los vasos con estenosis. Estos fármacos

también pueden causar complicaciones específicas como arritmias en el caso de la dobutamina y broncoespasmo en el caso de los vasodilatadores (4). La ATCC utiliza técnicas de radiación ionizante para evaluar la perfusión miocárdica y la anatomía de las arterias coronarias. Se cree que cualquier exposición a la radiación puede aumentar el riesgo de cáncer y que este riesgo aumenta con la dosis a la que se expone al paciente. El promedio de radiación durante una ATCC es de 5 a 10 mSv. Otros estudios reportan en promedio 12 mSv, lo que implica el doble de radiación al que se expone cuando se realiza una angiografía invasiva (50). Se estima que el aumento en el riesgo de cáncer al exponerse a estas dosis es muy bajo, sin embargo debe utilizarse la menor cantidad de radiación que sea posible y siempre tomando en cuenta el principio de precaución y seguridad para los pacientes (4, 17-19). El uso de medios de contraste puede causar reacciones alérgicas o lesión renal aguda, debe tenerse particular cuidado en los pacientes que padecen enfermedad renal crónica (4).

La ATCC también ha sido evaluada como herramienta para predecir mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares mayores. En los estudios que existen al respecto, se ha observado una mayor mortalidad a 6.5 años a mayor número de arterias coronarias epicárdicas con enfermedad obstructiva. En comparación con los pacientes sin enfermedad arterial coronaria, la mortalidad de los pacientes enfermos es dos a tres veces superior (51). Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva observada por ATCC tienen una mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores (razón de momios 17.3, $p < 0.001$), definidos como muerte cardíaca, infarto del miocardio o angina inestable que requirió hospitalización. Inversamente, los pacientes sin enfermedad obstructiva coronaria por ATCC tuvieron una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores de la cual se esperaba por riesgo Framingham (50).

A pesar de la abundante bibliografía publicada desde la introducción de la ATCC con perfusión en el año 2005, la generalización de la aplicabilidad de dichas observaciones aún está por probarse. Los estudios reportados han sido realizados principalmente en centros con experiencia en la adquisición,

reconstrucción e interpretación de las imágenes y la inclusión de pacientes ha sido en poblaciones con sesgo que favorecen los resultados de la ATCC (50). El escritor irlandés George Bernard Shaw escribió alguna vez que las nuevas opiniones frecuentemente aparecen primero como bromas y suposiciones, luego como blasfemias y traición, a continuación, en forma de preguntas abiertas a la discusión, y finalmente como verdades establecidas (52).

3. Justificación

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. En México, la cardiopatía isquémica representa la principal causa de muerte en los adultos mayores de 65 años (1). La evaluación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad arterial coronaria requiere de estudios de extensión que conlleven su propia morbimortalidad y en ocasiones no son concluyente ni costo efectivos. De acuerdo a múltiples estudios clínicos, la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte ha surgido como un estudio anatómico y funcional no invasivo que permite establecer la clasificación y el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se cuenta con un importante número de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y muchos otros con el diagnóstico establecido de cardiopatía isquémica. A partir del año 2011, se implementó en el Instituto el uso de angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión para la valoración de los pacientes con sospecha o diagnóstico de cardiopatía isquémica. Hasta la fecha no se han comparado directamente los hallazgos de este estudio con el estándar de oro, la angiografía coronaria invasiva.

4. Hipótesis

Los hallazgos en la anatomía coronaria y el grado de isquemia miocárdica son similares cuando se comparan las imágenes de la angiotomografía computarizada cardíaca multicorte con perfusión y la angiografía coronaria invasiva.

5. Objetivos

Establecer la sensibilidad y especificidad de los hallazgos funcionales de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Establecer la sensibilidad y especificidad de los hallazgos anatómicos de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Establecer la concordancia entre los hallazgos anatómicos y funcionales de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión y las imágenes de la angiografía coronaria invasiva.

Determinar si la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión tiene el mismo rendimiento diagnóstico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que el reportado en la literatura mundial.

6. Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio comparativo, observacional, transversal, retrolectivo; en el cual se revisaron todos los expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán sometidos a angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión (desde su introducción en junio del 2011) que además tuvieran angiografía coronaria invasiva.

Se estableció la sensibilidad y especificidad de los hallazgos anatómicos y funcionales de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión. Se tomaron como estándar de oro para el diagnóstico los hallazgos de la angiografía coronaria invasiva.

Criterios de Inclusión

- Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán a los que se realizó angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión por cualquier indicación desde junio del 2011 hasta abril del 2014.
- Pacientes que contaban con angiografía coronaria invasiva reciente (definida como un periodo máximo de 12 meses entre los dos estudios).

Criterios de exclusión

- Datos incompletos en los reportes oficiales de angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión o de angiografía coronaria invasiva.
- Pacientes sometidos a tratamiento de revascularización entre los dos estudios.

Protocolo de angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión:

- Se utilizó tomógrafo *LightSpeed VCT* de 64 detectores (*General Electric Healthcare*). Previa administración de betabloqueador (metoprolol 50 mg 12 horas antes del estudio y 100 mg 1 hora antes del estudio). Al paciente se le colocaban dos catéteres intravenosos, el primero de 18 o 20 Gauge vía antecubital por donde se administraba medio de contraste y el segundo de 20 o 22 Gauge en el dorso de la mano para la administración de dipiridamol. Ya en el tomógrafo se colocaban cables de monitorización electrocardiográfica durante todo el estudio. Se adquiría el *Scout* para planear el resto de las adquisiciones, posteriormente se realizaba el score de calcio desde la carina hasta el diafragma con modo helicoidal prospectivo y *gating* electrocardiográfico. Utilizando técnica de *test bolus* para determinar el tiempo óptimo de llegada del medio de contraste, 20 mL de medio de contraste (370 mg de iopromida por mililitro *Ultravist 370*) administrado con un caudal de 5.0 mL/s seguido de una inyección de 30 mL de solución salina al 0.9% con un caudal de 5.5 mL/s. Posteriormente se realizaba la angiotomografía con modo helicoidal prospectivo y *gating* electrocardiográfico, en reposo, con el retraso obtenido en el *test bolus*, administrando 80 mL de medio de contraste a un caudal de 5.0mL/s, seguido de 40 mL de solución salina al 0.9% con caudal de 5.5 mL/s. Se administraba infusión de dipiridamol a 0.86 mg/kg durante 4 minutos. Dos minutos después de concluida la administración de dipiridamol se adquiría el estudio de perfusión miocárdica con modo helicoidal prospectivo y *gating* electrocardiográfico disminuyendo el tiempo de adquisición 2 segundos respecto a la adquisición en reposo por el incremento en la frecuencia cardiaca. Posterior a la adquisición de las imágenes de estrés se administraba aminofilina 250 mg/10mL en infusión para 3 minutos.

VARIABLES EVALUADAS

Se evaluaron los hallazgos anatómicos (placas) de las arterias coronarias por segmento en la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte; los hallazgos funcionales (isquemia) de las arterias coronarias por segmento en la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión y los hallazgos anatómicos (placas) de las arterias coronarias por segmento en la angiografía coronaria invasiva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa *IBM SPSS Statistics* versión 20.0 para Windows.

Con los datos obtenidos se realizó la descripción de las diferentes variables, calculando la sensibilidad y especificidad de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte tanto anatómica como funcional, con intervalos de confianza al 95%. Se calculó la concordancia entre los hallazgos anatómicos y funcionales de la angiotomografía computarizada cardiaca multicorte y los de la angiografía invasiva con kappa.

7. Resultados

Se revisaron 98 expedientes del archivo clínico de pacientes con reporte oficial de angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión, de los cuáles se excluyeron 79 expedientes por falta de angiografía coronaria invasiva reciente. Se incluyeron 19 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De los 19 pacientes, 8 (42%) eran mujeres y 11 (58%) eran hombres. El promedio de edad fue de 64.6 años. El 58% (n=11) de los pacientes tenía diagnóstico de Diabetes Mellitus, 58% (n=11) de Cardiopatía Isquémica, 58% (n=11) de Hipertensión Arterial Sistémica, 63% (n=12) de Dislipidemia (primaria o secundaria), 21% (n=4) de Enfermedad Arterial Periférica, 21% (n=4) de Enfermedad Renal Crónica, 10.5% (n=2) de Insuficiencia Cardíaca Crónica y el 10.5% (n=2) antecedente de un Evento Vascular Cerebral. En cuanto al tratamiento farmacológico, el 74% (n=14) de los pacientes tomaba aspirina, 63% (n=12) beta bloqueadores, 52.6% (n=10) estatinas, 31.5% (n=6) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 15.7% (n=3) clopidogrel, 15.7% (n=3) diuréticos (de asa y tiazidas), 10.5% (n=2) nitratos, 10.5% (n=2) antagonistas del receptor de angiotensina II, 5.2% (n=1) espironolactona y el 5.2% (n=1) tomaba ticagrelor.

Las indicaciones de angiotomografía computarizada cardiaca multicorte con perfusión fueron las siguientes: valoración preoperatoria 32% (n=6), angina estable 32% (n=6), disnea 16% (n=3), electrocardiograma anormal 5% (n=1), angina inestable 5% (n=1), síncope 5% (n=1) y no se describió la indicación en el expediente en el 5% (n=1) de los casos. En el caso de los pacientes cuya indicación fue valoración preoperatoria, se calculó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores de acuerdo al Índice de Riesgo Cardíaco Revisado para Riesgo Pre-Operatorio (disponible en: <http://www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-for-pre-operative-risk/>, último acceso el 8 de mayo de 2014). El 50% (n=3) de los pacientes eran Clase IV (riesgo del 11%) y 50% (n=3) eran Clase II (riesgo del 6.6%).

Se estimó el riesgo a diez años de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas en todos los pacientes de acuerdo a la herramienta recientemente publicada por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio

Americano de Cardiología (disponible en: http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp, último acceso el 8 de mayo de 2014), obteniendo los siguientes resultados: 90% (n=17) de los pacientes tenían riesgo mayor o igual al 7.5% (riesgo alto), 5% (n=1) tenían riesgo menor al 7.5% (riesgo bajo) y 5% (n=1) de los pacientes no cumplían con los criterios que la herramienta requiere (no validada en mayores de 79 años). Es importante mencionar que dicha herramienta no se ha validado en población mexicana y pudo haber sobreestimado el riesgo de enfermedades cardiovasculares en nuestro grupo de estudio.

Se complementó la valoración del riesgo cardiovascular a diez años en todos los pacientes con las tablas para la evaluación sistemática del riesgo coronario publicadas recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología (disponibles en: <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>, último acceso el 8 de mayo de 2014), utilizando las tablas para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular con desenlace fatal en población de alto riesgo. Se obtuvieron los siguientes resultados: 42% (n=8) de los pacientes tenían un riesgo del 3-4%, 32% (n=6) tenían riesgo del 1-2%, 10.5% (n=2) tenían riesgo del 5-9%, 10.5% (n=2) tenían riesgo del 10-14% y en 5% (n=1) del grupo de estudio el riesgo era menor del 1%.

La media del intervalo entre la realización de la ATCC y la angiografía coronaria invasiva fue de 2.9 meses (rango de 0 a 12 meses), sin tratamiento de revascularización entre ambos estudios. Se analizaron 228 segmentos de 133 arterias coronarias. En la ATCC se reportó estenosis significativa (definida como estenosis $\geq 50\%$) de cualquier segmento en 17 pacientes; reportándose isquemia significativa (definida como isquemia moderada o grave) de cualquier segmento en 16 pacientes. En la angiografía invasiva coronaria se observó estenosis significativa de cualquier segmento en 13 pacientes. Al comparar las estenosis significativas de todos los segmentos documentadas por ATCC en relación a la angiografía coronaria invasiva se encontró una sensibilidad del 92.8% (IC_{95%} 0.66-0.99) y una especificidad del 20% (IC_{95%} 0.005-0.71). Al

comparar las isquemias significativas por segmento documentadas por ATCC en relación a las estenosis significativas por angiografía coronaria invasiva se encontró una sensibilidad del 92.8% (IC_{95%} 0.66-0.99) y una especificidad del 40% (IC_{95%} 0.05-0.85). Al combinar los hallazgos anatómicos y funcionales (estenosis significativa e isquemia significativa) de la ATCC se encontró una sensibilidad del 85.7% (IC_{95%} 0.57-0.98) y una especificidad del 40% (IC_{95%} 0.05-0.85) cuando ambos hallazgos eran positivos. Al combinar los hallazgos anatómicos y funcionales de la ATCC considerando cualquiera de los dos aspectos positivo (estenosis significativa o isquemia significativa) se encontró una sensibilidad del 100% (IC_{95%} 0.77-1) y una especificidad del 20% (IC_{95%} 0.005-0.71).

En cuanto a la concordancia total de los hallazgos de la ATCC y la angiografía coronaria invasiva, se encontró una kappa de 0.487 (concordancia moderada) para las estenosis significativas y 0.468 (concordancia moderada) para las isquemias significativas. La concordancia total entre los hallazgos anatómicos (estenosis significativa) y los funcionales (isquemia significativa) de la ATCC fue sustancial, encontrándose una kappa de 0.648.

8. Discusión

La perfusión miocárdica evaluada por angiotomografía computada multicorte es un parámetro recientemente introducido al conjunto de herramientas terapéuticas con las que contamos para la valoración de los pacientes con cardiopatía isquémica. Hasta la fecha no se había realizado ningún estudio en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que comparara los hallazgos de la ATCC, tanto anatómicos como funcionales, con los de la angiografía coronaria invasiva considerando a esta última como prueba de elección (estándar de oro). En la literatura se ha reportado una buena similitud de la ATCC cuando se ha comparado con la angiografía coronaria invasiva o con otros estudios funcionales como la resonancia magnética cardíaca o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (39-43).

En el objetivo principal del estudio que era comparar los hallazgos funcionales (isquemia significativa) documentados por ATCC en relación a las estenosis significativas por angiografía invasiva coronaria encontramos una sensibilidad del 92.8% y una especificidad del 40%. En cuanto a los hallazgos anatómicos, encontramos una sensibilidad del 92.8% y una especificidad del 20% al comparar las estenosis significativas documentadas por ATCC en relación a la angiografía invasiva coronaria.

Una de las principales deficiencias del estudio es el reducido número de pacientes sometidos al análisis, lo cual limita el poder de las conclusiones. A pesar de esto, hay que tomar en cuenta que el estudio con más población que ha comparado los hallazgos de la ATCC con perfusión con otras pruebas funcionales cardíacas es de 47 pacientes (54).

En la literatura se ha reportado una sensibilidad del 86-96% y una especificidad del 74-92% de la ATCC con perfusión cuando se ha tomado en cuenta como prueba de referencia la angiografía coronaria invasiva (40-43, 54-56). Los hallazgos del estudio en cuanto a sensibilidad son similares a los reportados previamente, confirmando que la ATCC con perfusión es un excelente estudio de tamizaje. La especificidad que se encontró es muy inferior a la reportada en

la literatura; esto podría estar en relación al poco número de pacientes en el estudio y a la interpretación de los hallazgos en la ATCC con perfusión (operador dependiente).

La concordancia que se ha reportado al comparar la ATCC con perfusión y la tomografía computarizada de emisión monofotónica utilizando kappa es moderada: kappa 0.53 (42). Cuando se han comparado los hallazgos interobservador e intraobservador de la ATCC con perfusión y el gammagrama cardiaco con talio-201, la concordancia ha sido casi perfecta, con kappa > 0.80 (55). Ningún estudio ha comparado los hallazgos de la ATCC con los de la angiografía invasiva utilizando kappa. En el estudio se encontró una concordancia moderada, tanto para las estenosis como para las isquemias (kappa = 0.4), siendo parecido a lo reportado en la literatura cuando la comparación se ha hecho con otros estudios funcionales. En cuanto a los hallazgos anatómicos y funcionales de la ATCC, se encontró una concordancia sustancial entre ambos aspectos (kappa = 0.648), lo cual es esperado tomando en cuenta que solo participó un observador en la interpretación de las ATCC.

Con los resultados se concluye que la angiotomografía computada multicorte con perfusión es un excelente estudio de tamizaje para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, incluso en población de alto riesgo. La baja especificidad encontrada probablemente está asociada a la poca experiencia que se tiene para la interpretación de los hallazgos de un estudio relativamente nuevo como lo es la ATCC. Probablemente este déficit mejore con el paso del tiempo y el incremento de la curva de aprendizaje.

9. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de Mortalidad, 2012. Consulta: 7 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
2. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Chapter 243. Ischemic Heart Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e*. New York:McGraw-Hill;2012. Consulta: 7 de mayo de 2014. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331&Sectionid=40727021>.
3. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, 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.
4. Stephan D. Fihn, Julius M. Gardin, Jonathan Abrams, Kathleen Berra, James C. Blankenship, Apostolos P. Dallas, Pamela S. Douglas, JoAnne M. Foody, Thomas C. Gerber, Alan L. Hinderliter, Spencer B. King III, Paul D. Kligfield, Harlan M. Krumholz, Raymond Y.K. Kwong, Michael J. Lim, Jane A. Linderbaum, Michael J. Mack, Mark A. Munger, Richard L. Prager, Joseph F. Sabik, Leslee J. Shaw, Joanna D. Sikkema, Craig R. Smith, Jr, Sidney C. Smith, Jr, John A. Spertus and Sankey V. Williams 2012 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. *Circulation*. 2012;126:e354-e471.
5. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation*. 2004;109:e44-e46.
6. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
7. 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.
8. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of

- high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-7.
9. Shaw LJ, Berman DS. Functional versus anatomic imaging in patients with suspected coronary artery disease. *Cardiol Clin*. 2009;27:597-604.
 10. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:552-7.
 11. Cooper A, Calvert N, Skinner J, Sawyer L, Sparrow, K, Timmis A, Turnbull N, Cotterell M, Hill D, Adams P, Ashcroft J, Clark L, Coulden R, Hemingway H, James C, Jarman H, Kendall J, Lewis P, Patel K, Smeeth L, Taylor J. (2010) Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions.
 12. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1980;65:1210-21.
 13. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, et al. Incremental value of the exercise test for diagnosing the presence or absence of coronary artery disease. *Circulation*. 1982;66:945-53.
 14. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation*. 1985;71: 535-42.
 15. 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.
 16. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-7.
 17. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5:198-224.
 18. Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP, et al. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:709-18.
 19. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*. 2009;119:1056-65.
 20. Halpern EJ, Fischman D, Savage MP, et al. Decision analytic model for evaluation of suspected coronary disease with stress testing and coronary CT angiography. *Acad Radiol*. 2010;17:577-86.
 21. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, et al. Cost-effectiveness of coronary CT

- angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology*. 2010;254:801-8.
22. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Gender influence on the diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography for detection of obstructive coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:48-52.
 23. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724-32.
 24. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1896-910.
 25. Janne d'Othee B, Siebert U, Cury R, et al. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol*. 2008;65:449-61.
 26. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135-44.
 27. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:232-36.
 28. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J*. 2006;151:404-11.
 29. Stein PD, Beemath A, Kayali F, et al. Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:203-16.
 30. Sun Z, Jiang W. Diagnostic value of multislice computed tomography angiography in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2006;60:279-86.
 31. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 49-57.
 32. Shaw LJ, Min JK, Narula J, et al. Sex differences in mortality associated with computed tomographic angiographic measurements of obstructive and nonobstructive coronary artery disease: an exploratory analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:473-81.
 33. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic

- characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:319-26.
34. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, et al. Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease and Adverse Events Among Symptomatic Patients With Coronary Artery Calcification Scores of Zero Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography: Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2540.
 35. Shmilovich H, Cheng VY, Tamarappoo BK, et al. Vulnerable plaque features on coronary CT angiography as markers of inducible regional myocardial hypoperfusion from severe coronary artery stenoses. *Atherosclerosis.* 2011;219:588-95.
 36. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58: 510-9.
 37. Hachamovitch R, Di Carli MF. Nuclear cardiology will remain the “gatekeeper” over CT angiography. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:634-44.
 38. Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, et al. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:799-809.
 39. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1989-97.
 40. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A, et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1072-84.
 41. Feuchtner G, Goetti R, Plass A, et al. Adenosine stress high-pitch 128-slice dual-source myocardial computed tomography perfusion for imaging of reversible myocardial ischemia: comparison with magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:540-9.
 42. Cury RC, Magalhaes TA, Borges AC, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010; 106:310-5.
 43. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, et al. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology.* 2010;254:410-9.
 44. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, et al. Prognostic value of

- multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:623-32.
45. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri J-R, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2011;32:1465-71.
 46. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-Multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:3042-50.
 47. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography—meta-analysis. *Radiology* 2007;245:720-31.
 48. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 2008;12:iii-143.
 49. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, et al. 64-slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008;94:1386-93.
 50. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:957-65.
 51. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335-43.
 52. Shaw GB, Byrne S. George Bernard Shaw's Plays. 2nd edition. New York, NY: W.W. Norton and Company, 2002.
 53. Jong-Hwa Ahn, MD, Jeong Rang Park, MD, et al. Risk Stratification Using Computed Tomography Coronary Angiography in Patients Undergoing Intermediate-Risk Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(6):661-668.
 54. David R. Okada, BA, Brian B. Ghoshhajra, MD, Ron Blankstein, MD, Jose A. Rocha-Filho, MD, Leonid D. Shturman, MD, Ian S. Rogers, MD, Hiram G. Bezerra, MD, Ammar Sarwar, MD, Henry Gewirtz, MD, Udo Hoffmann, MD, PhD, Wilfred S. Mamuya, MD, PhD, Thomas J. Brady, MD, and Ricardo C. Cury, MD. Direct comparison of rest and adenosine stress myocardial perfusion CT with rest and stress SPECT. *J Nucl Cardiol* 2010 Jan-Feb; 17(1):27-37.
 55. Akira Kurata, MD; Teruhito Mochizuki, MD; Yasushi Koyama, MD;

- Toyoaki Haraikawa, MD; Jun Suzuki, MD; Yuji Shigematsu, MD; Jitsuo Higaki, MD. Myocardial Perfusion Imaging Using Adenosine Triphosphate Stress Multi-Slice Spiral Computed Tomography. *Circ J* 2005; 69:550-557.
56. Richard T. George, MD, Armin Arbab-Zadeh, MD, Julie M. Miller, MD, Kakuya Kitagawa, MD, Hyuk-Jae Chang, MD, David A. Bluemke, MD, PhD, Lewis Becker, MD, Omair Yousuf, MD, John Texter, PA-C, Albert C. Lardo, PhD, and João A.C. Lima, MD. Adenosine Stress 64- and 256-Row Detector Computed Tomography Angiography and Perfusion Imaging A Pilot Study Evaluating the Transmural Extent of Perfusion Abnormalities to Predict Atherosclerosis Causing Myocardial Ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009 May; 2(3):174-82.