

## Score de Calcio Coronario Predice Estenosis y Eventos en la Insuficiencia Renal Crónica Pre Trasplante

Miguel Abraão Rosário\*, José Jayme de Lima, José R. Parga, Luiz F. Ávila, Luis H. Gowdak, Pedro A. Lemos, Carlos E. Rochitte\*

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

\* Ambos autores contribuyeron igualmente a este manuscrito

### Resumen

**Fundamento:** La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de óbito en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Los exámenes no invasivos tradicionales para detección de EAC y predicción de eventos vienen presentando resultados insuficientes en este grupo. La evaluación del score de calcio coronario (SCC) por tomografía computarizada ha estado comprobando valor pronóstico en la población sin enfermedad renal.

**Objetivo:** Evaluar la exactitud del SCC para detectar EAC obstructiva y prever eventos cardiovasculares en candidatos a trasplante renal comparada a la angiografía coronaria invasiva (ACI) cuantitativa.

**Métodos:** Se evaluaron a 97 pacientes con IRC y edad  $\geq 35$  años. Se consideró como EAC obstructiva la presencia de estenosis  $\geq 50\%$  o  $\geq 70\%$  por la ACI. Datos descriptivos, concordancia, pruebas diagnósticas, Kaplan-Meier y análisis multivariado se utilizaron.

**Resultados:** El score de Agatston promedio fue de  $580,6 \pm 1.102,2$ ; los valores mínimos y máximos fueron 0 y 7.994, y mediana de 176. Solamente 14 pacientes tenían score de calcio de cero. No hubo diferencias entre las etnias y la mayor presencia de calcio regional se asoció a la mayor probabilidad de estenosis coronaria en el mismo segmento. El score de calcio de Agatston presentó buena exactitud para el diagnóstico de estenosis,  $\geq 50\%$  y  $\geq 70\%$  con área bajo la curva ROC de 0,75 y 0,70, respectivamente. En el umbral de 400, el score de calcio identificó el subgrupo con mayor tasa de eventos cardiovasculares en tiempo promedio de seguimiento de  $29,1 \pm 11,0$  meses.

**Conclusión:** El SCC en la evaluación de EAC presentó una buena performance diagnóstica y pronostica para eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 239-247)

**Palabras clave:** Tomografía computarizada de emisión, score de calcio, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia renal crónica, determinación, pronóstico.

### Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de óbito en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>1</sup>. El riesgo de muerte por EAC en este grupo de pacientes es mayor que en la población general. Dependiendo del estadio de la IRC<sup>2</sup>, el riesgo cardiovascular puede aumentar significativamente. En los pacientes en diálisis, en el estadio 5 de la IRC, el riesgo cardiovascular es de 20 a 1.000 veces mayor que en personas de la población general sin enfermedad renal, dependiendo de la edad de la población estudiada<sup>2</sup>. Entre pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, la prevalencia de enfermedad coronaria es de cerca del 40%<sup>1</sup>. En los Estados Unidos, cerca del 10% de los pacientes en diálisis

mueren de enfermedad cardíaca cada año, y es un consenso que pacientes con IRC se deben considerar como de alto riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, además de someterse a la evaluación cardiovascular frecuente<sup>3</sup>. Todavía en este grupo, la diabetes mellitus impone riesgo de mortalidad semejante al de la EAC.

Pruebas no invasivas, empleadas en la evaluación de EAC en pacientes con IRC, tienen como objetivos identificar la presencia de EAC y evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares y óbito<sup>5</sup>.

En pacientes con IRC y alto riesgo para EAC, la prevalencia de EAC y la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) son altos. Por tanto, para que mejore el pronóstico es necesaria la búsqueda constante por EAC, a través de los mejores métodos diagnósticos disponibles. El servicio especializado en IRC del InCor recientemente identificó que EAC significativa y complicaciones cardiovasculares no están relacionados con la mayoría de los factores de riesgo clásicos en este grupo específico de pacientes con IRC. Los autores concluyen que pacientes con diabetes, enfermedad arterial

**Correspondencia:** Carlos E. Rochitte •

Instituto do Coração - InCor - Setor de Resonância Magnética Cardiovascular  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Andar AB - Cerqueira César -  
05403-000 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: rochitte@incor.usp.br  
Artículo recibido en el 10/06/08; revisado recibido en el 19/02/09; aceptado en el 27/03/09.

periférica e infarto previo están bajo alto riesgo de EAC, EACM o ambos, y, por tanto, deben ser referidos al procedimiento diagnóstico invasivo<sup>6</sup>. **Respecto a estrategias de evaluación** de la EAC en estos pacientes y su relación con el pronóstico, De Lima et al<sup>7</sup> publicaron datos conclusivos indicando que el estudio para evaluación de la EAC con mayor poder pronóstico fue la angiografía coronaria invasiva (ACI), cuando comparada a pruebas no invasivas (medicina nuclear y ecocardiografía de estrés)<sup>7</sup>. **Esto brindó la posibilidad para la investigación de nuevos métodos de diagnóstico no invasivos**, que todavía no habían sido evaluados en este grupo de pacientes con IRC y venían revelando un buen desempeño en pacientes con EAC en la población general. **Entre estos nuevos métodos están: la resonancia magnética cardiovascular y la tomografía computarizada de múltiples columnas de detectores (TCMD)**, con evaluación de la calcificación coronaria (score de calcio coronario - SCC) y detección de la estenosis coronaria (angiografía coronaria por tomografía).

Uno de los más importantes motivos para evaluar la presencia de EAC es el uso de esta información como dato pronóstico, pudiendo así tener una estimación de los riesgos individuales de eventos cardiovasculares y ajustar las mediciones terapéuticas y preventivas de forma adecuada al riesgo de determinado paciente. **Mientras que la ACI reveló ser un examen pronóstico poderoso<sup>7</sup>**, aún no se probaron las nuevas técnicas de TCMD extensamente en pacientes con IRC pre trasplante.

Así, nuestra hipótesis fue de que el uso de la TCMD pueda ser útil en el diagnóstico de EAC significativa y en la estimación pronóstica en los pacientes con IRC candidatos a trasplante renal. **Nuestro objetivo fue investigar si la calcificación coronaria detectada por la TCMD es capaz de predecir la presencia de estenosis coronaria y eventos cardiovasculares en pacientes con IRC.**

## Métodos

Se incluyeron a 97 pacientes con IRC en programa de hemodiálisis, indicados para someterse a trasplante renal, y con indicación clínica de ACI. **La indicación clínica de ACI se basó en el hecho de los pacientes pertenecer al grupo de alto riesgo para EAC o por medio de síntomas y/o exámenes no invasivos previos que llevaran la sospecha de EAC.** Los pacientes considerados como de alto riesgo fueron aquellos con por lo menos uno de los siguientes criterios: **1) edad  $\geq$  50 años; 2) diabetes mellitus; 3) historia o evidencia clínica de enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>.** **El reclutamiento se llevó a cabo mediante consultorio especializado en IRC del Servicio de Hipertensión del Instituto do Coração de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.** **En este servicio, el manejo de los pacientes de alto riesgo o con sospecha de EAC incluye la ACI debido a su mejor performance pronóstica.** La TCMD con contraste yodado no iónico se llevó a cabo tras exclusión de contraindicación al estudio y consentimiento informado firmado. **Este proyecto se aprobó por la comisión de ética y investigación del InCor y HCFMUSP (CAPEPesq, número 0195/04) y obtuvo soporte financiero de la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo (FAPESP, proceso número 2004-08363-6).** Los criterios de inclusión

fueron: **varones o mujeres; con 35 años de edad o más; con IRC; en programa de diálisis y candidatos a trasplante renal; con indicación clínica de ACI y con intervalo máximo con la TCMD de un año (efectuado en hasta un año antes de la inclusión, como máximo, o con la ACI planificada para los próximos meses).** **Los criterios de exclusión fueron: alergia conocida a medio de contraste yodado; fibrilación atrial, taquiarritmia o bloqueo atrioventricular avanzado; evidencia de insuficiencia cardíaca sintomática severa (NYHA clase III/IV); estenosis aórtica conocida; cirugía cardíaca previa; stent coronario; intolerancia o contraindicación la betabloqueante conocida, como enfermedad pulmonar broncoespástica.**

En este estudio, se consideró como EAC significativa la presencia de por lo menos una estenosis  $\geq$  50% por paciente, en rama coronaria principal y diámetro luminal mayor que 1,5 mm, identificada por la ACI. **Se analizaron también secundariamente las estenosis  $\geq$  70%, así como el análisis segmentar en estos dos umbrales.**

De los 97 pacientes disponibles para el estudio, 63 (65,0%) eran del sexo masculino y 34 (35,0%) del sexo femenino, con edad promedio  $\pm$  desviación estándar de  $56,7 \pm 7,4$  (Tabla 1). La edad mínima fue de 35 años y la máxima de 76 años.

La prevalencia de los factores de riesgo tradicionales para EAC fue la siguiente: **hipertensión arterial sistémica - 87 (89,6%); diabetes mellitus - 37 (38,1%); dislipidemia - 33 (34,0%); arteriopatía 33 (34,0%); angina - 28 (28,9%); tabaquismo actual - 20 (20,6%); antecedentes familiares de EAC - 18 (18,6%); accidente cerebrovascular (ACV) - 12 (12,4%); insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) - 8 (8,2%); infarto agudo de miocardio (IAM) - 7 (7,2%).** **Cabe resaltar que los pacientes que presentaron algunos síntomas o angina eran todos estables y los síntomas fueron posteriores a la indicación de coronariografía invasiva.** **No se incluyeron a pacientes con indicación de coronariografía para investigación de dolor torácico de inicio reciente (y potencialmente inestables).** **Así, todos los pacientes incluidos en el protocolo eran asintomáticos en el momento de la inclusión.**

Los datos antropométricos de nuestra muestra y la frecuencia cardíaca durante la adquisición del examen de tomografía están detallados en la Tabla 1. El promedio del tiempo de diálisis fue de  $40,2 \pm 42,1$  meses, con promedio de 26,5 meses, mínimo de 2 meses y máximo de 240 meses.

## Protocolo de adquisición de las imágenes por la TCMD

Los exámenes de TCMD se llevaron a cabo en aparatos de 16 y 64 columnas de detectores (*Aquilion 16™* y *Aquilion 64™* - *Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Otawara, Japón) en el Instituto do Coração (InCor - HCFMUSP).

Se orientó a los pacientes en cuanto a los detalles del examen y se los posicionó en la mesa de la TCMD en posición de decúbito dorsal, desplazados a la derecha, y se mantuvo el corazón en el centro del foco de rayos-X. **Todos los pacientes recibieron monitorización electrocardiográfica para sincronización con la adquisición de la imagen y seguimiento de la frecuencia cardíaca durante el examen.** **Los brazos del paciente se posicionaron arriba de la cabeza y con los cables del ECG pasando por fuera del campo de escaneado.**

Tabla 1 - Variables continuas de antropometría y exámenes básicos

Variable	Promedio	Desviación estándar	Min.	Max.
Edad (años)	56,7	7,4	35	76
Peso (kg)	68,7	14,5	40	107
Altura (m)	1,62	0,08	1,37	1,85
IMC	26,1	5,6	17,1	44,2
PAS (mmHg)	175,8	32,4	100	280
PAD(mmHg)	102,6	17,2	70	150
Tiempo de diálisis (meses)	40,2	42,1	2	240
Creatinina (mg/dl)	8,9	2,8	4,3	18
Colesterol (mg/dl)	181,2	45,7	85	304
Triglicéridos (mg/dl)	157,2	114,6	32	602
Hematocrito (%)	35,8	5,8	21	48
Glucemia (mg/dl)	117,3	64,7	59	364
FC (lpm)	61,1	6,9	40	77

IMC - índice de masa corpórea, PAS - presión arterial sistólica, PAD - presión arterial diastólica, FC - frecuencia cardíaca en latidos por minuto (lpm).

La frecuencia cardíaca (FC) de los pacientes durante la realización del examen fue de  $61,1 \pm 6,9$  lpm. Los pacientes con frecuencia cardíaca superior a 70 lpm al ingreso a la tomografía recibieron betabloqueante endovenoso, metoprolol, en la dosis necesaria para alcanzar la FC blanco de 60 lpm o incluso la dosis máxima de 15 mg, ya que estos participaron de un protocolo con adquisición de angiotomografía de coronaria asociado. Las frecuencias cardíacas se midieron siempre durante pausa respiratoria.

#### Protocolo de la TCMD - adquisición de las imágenes

Inicialmente, obteníamos la llamada imagen localizadora. Así que una ventana de barradura se visualmente establecía con base en esta primera imagen, con cobertura desde la bifurcación de la tráquea (carina) hasta la completa inclusión de la silueta cardíaca. Esta planificación se utilizó para la adquisición del score de calcio.

Así que el score de calcio se obtuvo a través de la adquisición prospectiva y sincronizada al trazado de ECG. Las imágenes se adquirieron con espesor de corte de 3,0 mm y campo de visión de 200 a 220 mm, para la obtención de imágenes axiales del tórax que cubren toda el área cardíaca y permite la visualización de las arterias coronaria y de la eventual calcificación en topografía de las mismas. Las imágenes se adquirieron en momento diastólico definido de acuerdo con la frecuencia cardíaca del paciente. La adquisición del score de calcio necesitó pausa inspiratoria promedio de cerca de 15 s, de acuerdo con el protocolo ya validado<sup>9</sup>. Los parámetros de adquisición del score de calcio fueron: velocidad de rotación del tubo de 0.75 s, colimación de los detectores 4 por 3.0 mm, voltaje del tubo de 120 kV, y corriente del tubo de 300 mA.

#### Adquisición de la angiografía coronaria invasiva

Las angiografía coronaria se llevaron a cabo de acuerdo

con las técnicas ya consagradas y estandarizadas en la rutina del servicio de hemodinámica del Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP<sup>10</sup> y con indicación clínica independiente del protocolo de investigación.

#### Seguimiento de los eventos cardiovasculares

Los datos de seguimiento se obtuvieron de una de las tres fuentes, como mínimo: 1) consulta de rutina en el consultorio especializado, 2) llamada para el paciente o pariente para cuestionar sobre el estado de salud del paciente o 3) revisión del prontuario del paciente. En nuestro protocolo, se consideraron como eventos cardiovasculares: muerte cardíaca (definida por dos cardiólogos en consenso tras revisión de los datos disponibles); infarto agudo de miocardio (elevación enzimática 3x el valor normal, asociada a cuadro agudo de dolor torácico y/o alteración del ECG compatible con isquemia miocárdica); accidente cerebrovascular (diagnóstico clínico o por método de imagen); enfermedad vascular periférica severa o gangrena (isquemia de miembros severa que conllevó el procedimiento quirúrgico asociado); angina inestable (dolor torácico típico, alteración de ECG compatible con isquemia miocárdica en pacientes con probabilidad como mínimo intermediaria de EAC); insuficiencia cardíaca congestiva (diagnóstico clínico y ecocardiograma indicando reducción de la fracción de eyección del VI); y edema agudo de pulmón (diagnóstico clínico y radiografía del tórax evidenciando edema pulmonar intersticial).

#### Análisis de datos

##### Análisis del score de calcio

Scores de calcio total, según el método descrito por Agatston et al<sup>9</sup>, se obtuvieron para cada paciente (Figura 1) en workstation Vitrea™ 2, versión 3,5 - Vital Images Inc, Plymouth, MN, EUA. En el análisis de las imágenes de score

de calcio, utilizamos dos mediciones: la del score de Agatston<sup>9</sup> y la del volumen de calcio. El score de Agatston viene siendo el más utilizado en la literatura y mantiene relación con la enfermedad coronaria y aun con EAC obstructiva cuando en niveles muy elevados (percentil arriba del 75% o el 90%).

### Angiografía coronaria cuantitativa o QCA

Un observador experimentado en la técnica de QCA y que no participó del análisis de la TCMD, también de forma ciega e independiente, analizó todas las ACI y aplicó la técnica de la QCA (*Coronary Analysis Angiographic System - CASS II, Pie Medical Imaging BV™, Maastricht, The Netherlands*)<sup>11-14</sup>.

Así, el diámetro de cada estenosis, que se considera como visualmente intermediaria como mínimo ( $\geq 50\%$ ), se designó objetivamente en valores porcentuales relativos al llamado "diámetro de referencia" (diámetro del segmento del mismo vaso que se encontraba libre de enfermedad y estaba en posición inmediatamente proximal a la lesión), y se determinó en dos direcciones ortogonales, con el promedio entre ellos estableciendo la severidad final de la estenosis.

Todas las lesiones con diámetro de referencia  $\geq 1,5$  mm se incluyeron en el análisis comparativo de este estudio. En caso de que el mismo segmento de la arteria principal o rama de primera orden tenga más de una estenosis significativa, solamente la estenosis más severa se comparaba a su correspondiente por la TCMD<sup>10,15,16</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables descriptivas se expresaron como promedios y una desviación estándar y medianas, si apropiado. Por haber presentado una curva de distribución asimétrica, los niveles de calcificación arterial coronaria se expresaron a través de sus medianas, percentiles y valores extremos.

A fin de establecer las mediciones de exactitud diagnóstica de la TCMD, echamos mano de una clásica tabla 2x2.

La prueba exacto de Fisher se utilizó para calcular las mediciones de exactitud diagnóstica de la TCMD, comparada

a la QCA, en lo que toca a la identificación de estenosis coronaria con diámetro  $\geq 50\%$  y  $\geq 70\%$ . Para comparación de los diferentes scores de calcio coronario obtenidos por la TCMD en los respectivos territorios, utilizamos la prueba de Mann-Whitney.

No se utilizaron aún las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de tasa de eventos en el tiempo en diversos subgrupos. Todos los análisis realizados en el programa estadístico Stata™/SE 8 (*StataCorp LP, College Station, TX*).

### Resultados

Nuestra muestra de pacientes con IRC presentó score de Agatston promedio de  $580,6 \pm 1.102,2$ . Los valores mínimos y máximos fueron 0 y 7.994. De los 97 pacientes con score de calcio analizados, solamente 14 pacientes no tenían ninguna calcificación coronaria detectable, es decir, score de calcio de cero. Se presentan también en la Tabla 2 los valores de score y volumen total para todo el árbol coronario y para cada territorio coronario específico, con sus promedios, desviaciones estándar, mediana, valores mínimos y máximos en cada categoría. Los valores de los percentiles para edad y sexo se hallaron en la Tabla 3. Los valores promedios de los percentiles para edad, sexo y etnia, basado en el estudio MESA (*Multiethnic Study of Atherosclerosis*) son referidos como MESA, en la Tabla 3.

La distribución del SCC es significativamente asimétrica, siendo así, relatamos la mediana del score total de Agatston y su distribución por percentiles (Tabla 3).

Con relación a la etnia de los pacientes, no hubo diferencia significativa de los SCCs promedios entre los grupos étnicos: blancos ( $698,5 \pm 1.309$ , mediana 205,  $n = 64$ ); negros ( $389,0 \pm 761,80$ , mediana 158,  $n = 10$ ); orientales ( $728,1 \pm 1.045$ , mediana 272,5,  $n = 8$ ); pardos o mestizos ( $217,3 \pm 350,0$ , mediana 37,  $n = 22$ ); con  $p = 0,36$  por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

### Score de calcio versus estenosis coronaria

Comparamos el grado de calcificación entre los pacientes con o sin coronariopatía obstructiva significativa (estenosis  $\geq 70\%$ ). Por el cateterismo se demostró que el score de Agatston es significativamente mayor en el grupo con EAC significativa en el cateterismo, por la prueba de Wilcoxon (Tabla 2). El tiempo transcurrido entre la realización de la TCMD y de la ACI fue de cerca de 99,03 días con desviación estándar de 87,65 días y mediana de 79 días. El intervalo mínimo fue de 2 días y el máximo de 380 días, con solamente 2 casos superior a un año y 16 casos con intervalo superior a seis meses.

Evaluamos el porcentual de pacientes con estenosis coronaria  $\geq 50\%$  y  $\geq 70\%$  por la ACI en los diversos extractos de SCC. Observamos un crecimiento progresivo, lineal y significativo entre el porcentaje de pacientes con EAC y el grado de calcificación coronaria (Figura 2). Los pacientes con estenosis por la ACI  $\geq 50\%$  fueron 55/97 (57%) y los pacientes con estenosis  $\geq 70\%$  fueron 25/97 (26%).

En el análisis de la calcificación coronaria versus la ACI, observamos que para estenosis  $\geq 50\%$  y  $\geq 70\%$ , el umbral de 400 de score de Agatston se asoció estadísticamente la



Fig. 1 - Ejemplo del score de calcio coronario, evidenciando calcificación importante en el territorio de la arteria descendente anterior (en rojo).

Tabla 2 - Score de calcio global y regional

Score de agatston	Mediana	Promedio	Desviación estándar	Min.	Máx.
Total	176,0	580,6	1102,2	0	7994
Cx	3,5	153,8	390,7	0	2091
DA	74,0	229,7	331,4	0	1559
TCE	0	24,2	52,3	0	245
CD	7,0	181,1	519,5	0	4358
Volumen de calcio					
Total	178,0	531,5	900,5	0	6169
Cx	8,5	138,00	315,9	0	1623
DA	92,0	201,5	268,9	0	1249
TCE	0	21,4	42,5	0	195
CD	19,0	171,9	421,9	0	3350
Percentil (%)	90,0	67,0	37,4	0	100
MESA (%)	91,0	70,0	37,9	0	99
EAC < 50%*	36,5	221,4	463,5	0	2687,0
EAC ≥ 50%*	439,0	854,9	1349,0	0	7994,0
EAC < 70%*	127,0	372,9	646,7	0	3620,0
EAC ≥ 70%*	625,0	1179,0	1766,0	0	7994,0

MESA - Multiehtinc Study of Atherosclerosis. \*  $P < 0,01$  entre presencia y ausencia de EAC significativa ( $\geq 50\%$  ó  $\geq 70\%$ ).

Tabla 3 - Distribución por percentil del score de calcio (score de Agatston) y intervalo de confianza

Percentil	Valor en la muestra	Intervalo de confianza del 95%	Valor en el estudio MESA*
5	0	0 - 0	0
10	0	0 - 1	0
25	10,5	1 - 55,1	0
50	176	78,9 - 360,7	13
75	626	446,6 - 856,8	97
90	1.757,4	859,3 - 2.712,8	303
95	2.699	1.743,9 - 6.114,9	555

Valor del percentil estimado para varón blanco, asintomático, sin enfermedad vascular o coronaria previa, con edad de 57 años, participante en el estudio MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

mayor proporción de pacientes con estenosis significantes ( $p < 0,001$ , por el chi-cuadrado, figura 2).

El análisis regional del score de calcio también reveló las mismas diferencias observadas para el score global, a excepción del TCE. Así, los scores regionales fueron significativamente mayores en segmentos con estenosis  $\geq 50\%$  y el 70% cuando comparados con aquellos segmentos sin estenosis.

La exactitud del score de calcio para diagnosticar la estenosis coronaria también se evaluó mediante el uso del percentil del estudio MESA en el umbral del percentil 75, y está detallada en la Tabla 4.

Teniendo en cuenta los 14 pacientes con score y calcio cero: cuatro (28%) presentaron estenosis  $\geq 50\%$  en la ACI y solamente dos (14%) estenosis  $\geq 70\%$ . Al utilizar el score de calcio de forma binaria, igual a cero o mayor que cero, para predecir la estenosis coronaria, obtuvimos en nuestra muestra un valor predictivo negativo del 71% para la estenosis  $\geq 50\%$  y el 86% para la estenosis  $\geq 70\%$ .

#### Score de calcio - capacidad predictiva de la estenosis coronaria

Investigamos, con la utilización de la regresión logística y la construcción de curvas ROC (*receiver-operating characteristics*), si el score de calcio consigue prever la presencia de estenosis coronaria en la ACI.

Evaluamos la exactitud del score de calcio por el análisis de la curva ROC tanto para el umbral de estenosis del 50% (área bajo la curva de 0,75) como del 70% (área bajo la curva de 0,70), definidos por la ACI (figura 3, panel A para el umbral del 50% y B para el umbral del 70%).

Basado en la regresión logística y en las curvas ROC detalladas arriba, podemos afirmar que el score de calcio consigue prever la presencia de una estenosis coronaria  $\geq 50\%$  por la ACI, en el mejor umbral de 186,53, con exactitud del 66%, sensibilidad del 65%, especificidad del 66%, valor predictivo positivo del 72%, y valor predictivo negativo del 60% ( $p = 0,01$ ).

De igual manera, el score de calcio consigue prever la presencia de una estenosis coronaria  $\geq 70\%$  por la ACI, en el mejor umbral de 1.330,72, con exactitud del 65%, sensibilidad

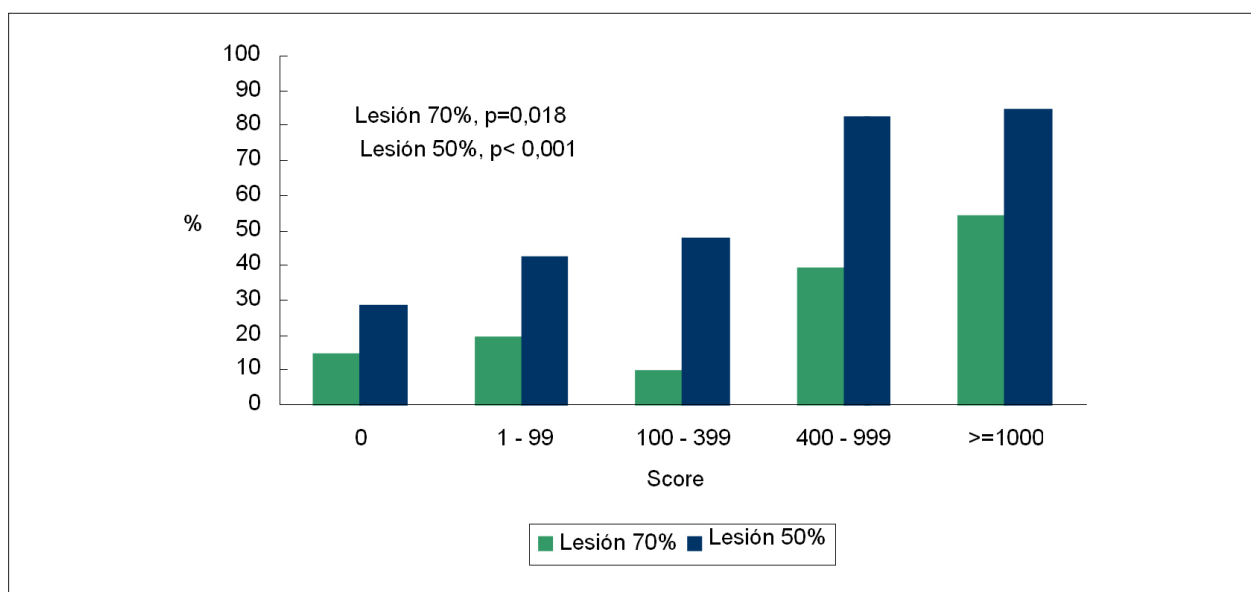


Fig. 2 - Proporción de pacientes con EAC significativa en la ACI en los diversos extractos de score de calcio.

Tabla 4 - Exactitud diagnóstica del percentil el 75% del score de calcio por el estudio MESA vs ACI (n = 97 pacientes)

Estenosis	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
≥ 50%	81,8%	55,8%	70,3%	70,6%	70,4%	0,39	<0,001
≥ 70%	84,0%	41,1%	32,8%	88,2%	52,0%	0,17	0,011

S - sensibilidad, E - especificidad, VPP - valor predictivo positivo, VPN - valor predictivo negativo, A - exactitud, Kappa - prueba Kappa, p - significancia estadística de Kappa.

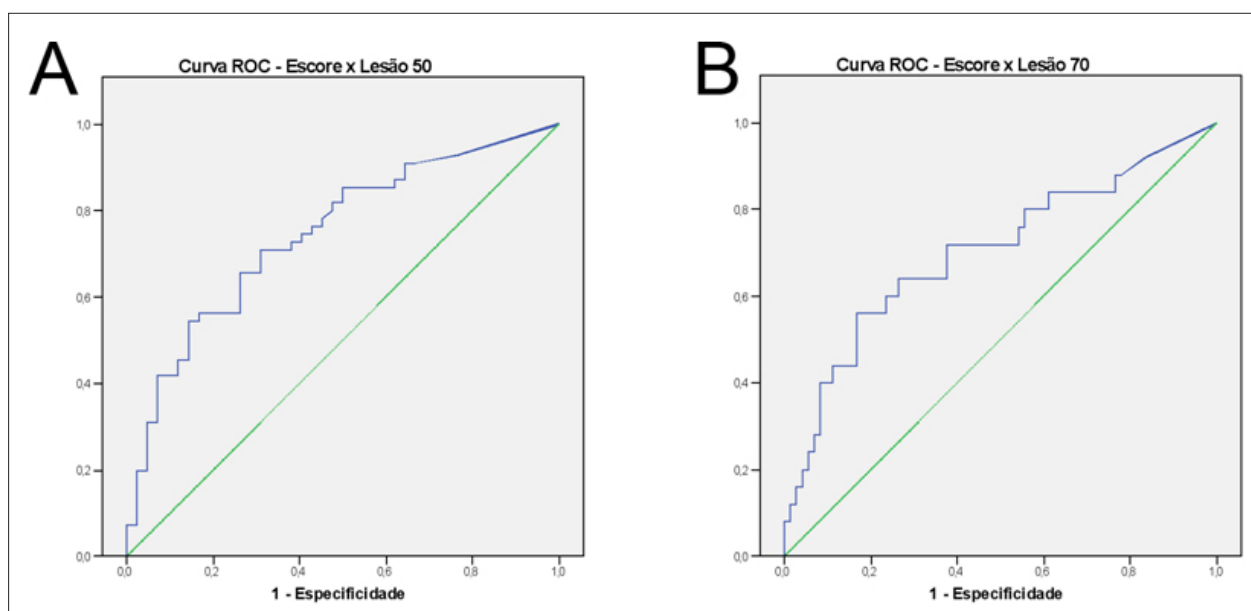


Fig. 3 - Curva ROC del score de calcio (Agatston) para estenosis ≥ 50% y ≥ 70% por la ACI (área bajo la curva de 0,75 y 0,70).

## Artículo Original

del 64%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 39%, y valor predictivo negativo del 84% ( $p = 0,01$ ).

Los umbrales detallados arriba también fueron aquellos que presentaron los mejores valores predictivos negativos posibles, lo que puede responder la cuestión de qué nivel de score de calcio puede prever la ausencia de estenosis significativa.

### Score de calcio versus eventos cardiovasculares

El tiempo promedio de seguimiento para evaluación de eventos en nuestra población fue de  $29,1 \pm 11,0$  meses, con mediana de 31 meses y seguimiento mínimo de 3 meses y máximo de 43 meses. **Los eventos observados y sus frecuencias absolutas fueron: infarto agudo de miocardio (ocho), accidente cerebrovascular (cinco), enfermedad vascular periférica severa o gangrena (cuatro), angina inestable (dos), muerte súbita (dos), insuficiencia cardíaca congestiva (una) y edema agudo de pulmón (un). El total de eventos fue de 23. Teniendo en cuenta los 97 pacientes, 23 casos presentaron eventos, totalizando un 23,7% de nuestra muestra. No presentaron eventos 71 pacientes y hubo pérdida de seguimiento en tres casos.**

Con relación a la predicción de eventos que el SCC pudiera tener en esta población, observamos que el percentil del estudio MESA de esta población no fue predictivo significativamente de eventos, tanto en el umbral del 75% como en el umbral del 90%.

Todavía en el análisis de eventos, probamos el score de calcio como predictor de eventos en varios umbrales de corte: 0 (presencia o ausencia), 10, 100 y 400. El umbral de score de calcio de 400 mostró curvas de Kaplan-Meier con tasa de eventos significativamente diferentes, detallada en la Figura 4.

## Discusión

Este fue el primer trabajo a evidenciar que la TCMD suministra informaciones pronostica en los pacientes con IRC, candidatos a trasplante renal.

El SCC presentó correlación con la presencia de estenosis y buen desempeño diagnóstico con relación a la ACI para detección de estenosis, y mostró poder pronóstico para el nivel de corte de 400 de score Agatston en nuestra población.

Se observaron scores promedios bastante elevados. Scores superior a 300 ó 400 se relatan en la literatura en pacientes sin IRC como siendo asociados a la alta probabilidad de EAC obstructiva y al alto riesgo de eventos cardiovasculares<sup>17,18</sup>. En los pacientes con IRC dialítica, se relata una magnitud 2,5 veces mayor de calcificación coronaria<sup>19-22</sup>, aunque esta calcificación aumentada se relaciona más a los factores de riesgo tradicionales para EAC aumentados en esta población, que a factores relacionados a la función renal o a la diálisis<sup>23</sup>. Se describe una calcificación vascular relacionada a la diálisis, llamada arteriopatía urémica, caracterizada por calcificación difusa de la camada promedio de arterias de pequeño a mediano diámetro y arteriolas, con proliferación intimal y trombosis, que puede causar úlceras y necrosis de piel. Lo cuanto este mecanismo puede influir en la calcificación de las arterias coronarias en este grupo de pacientes no está completamente clarificado<sup>24</sup>.

Aunque se nota en pacientes de la población general una correlación solo parcial entre la calcificación y la obstrucción coronaria<sup>18</sup>, hubo una correlación y exactitud diagnósticas buenas entre el score de calcio y la estenosis coronaria por la TCMD y la ACI en el grupo de pacientes con IRC. El percentil del 75% del estudio MESA reveló sensibilidad del 82% y el 84% para detección de EAC con lesión obstructiva  $\geq 50\%$  y el 70%, respectivamente. **Este resultado nos parece extremadamente estimulante del uso de esta técnica sencilla, con baja radiación y sin uso de contraste. Estos niveles de sensibilidad no se alcanzan habitualmente, ni mismo por exámenes con estrés farmacológico, como la centellografía y el ecocardiograma. En un estudio de nuestro grupo, al utilizar la resonancia magnética cardiovascular con estrés con dipiridamol y la centellografía, obtuvimos sensibilidad del 84%**

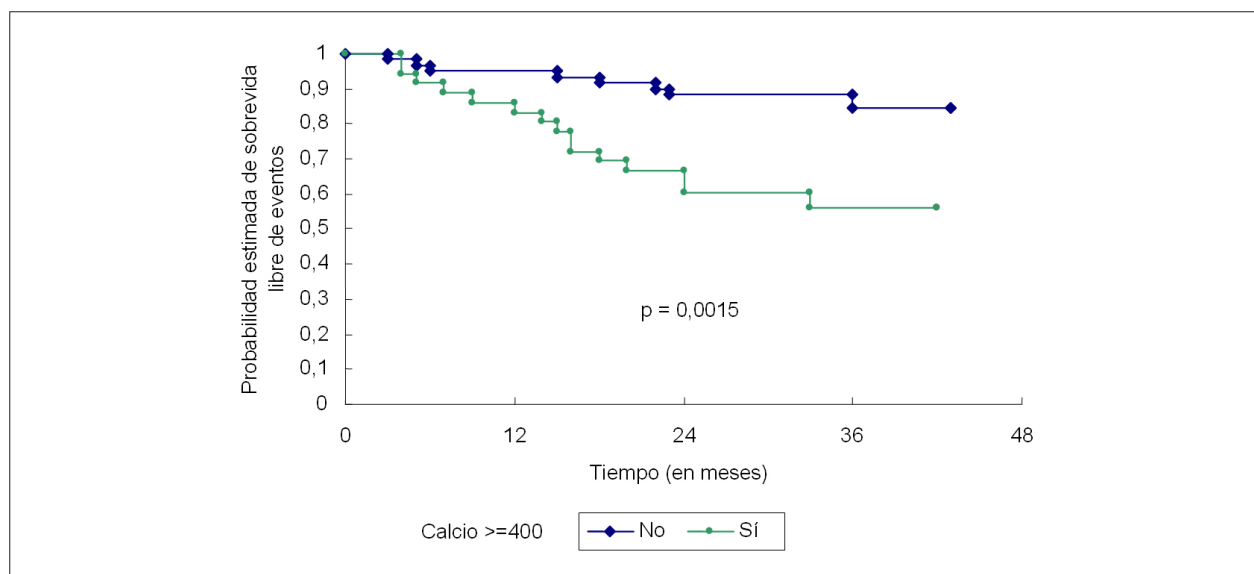


Fig. 4 - Curva de Kaplan-Meier para o score de calcio  $\geq 400$  y eventos cardiovasculares.

y el 66%, respectivamente, en este grupo de pacientes<sup>25</sup>. No obstante, tanto la resonancia como los otros métodos de estrés son exámenes más complejos, demorados, dispendiosos, y con mayor riesgo para el paciente que el score de calcio.

La utilización del score de calcio absoluto evidenció valores de sensibilidad menores que aquello alcanzado por el percentil 75%. **Así, concluimos que el uso del percentil 75% del estudio MESA fue más exacto para la detección de EAC que el score de calcio en número absoluto. La mejor exactitud del score de calcio absoluto para detección de estenosis  $\geq$  50% en la ACI fue de 186.** Estos valores umbrales presentaron el mejor valor predictivo negativo posible en esta muestra, y de esta forma, nuestros datos indican que un score de calcio  $<$  186 o abajo del percentil 75% puede alejar la sospecha de estenosis coronaria significativa con probabilidad próxima al 90% en este grupo de pacientes.

Así, la utilidad del score de calcio parece ser todavía más significativa en el grupo de pacientes con IRC. **Esta correlación se mostró verdadera tanto para el score de Agatston global como regional. Se puede acordar todavía que, en pacientes con alto grado de calcificación, la angiotomografía de coronaria puede ser limitada en la evaluación de la reducción luminal, aunque técnicas especiales y observadores experimentados puedan volver esta evaluación útil clínicamente<sup>26</sup>.**

Los datos de la literatura vienen señalando el score de calcio mucho más como predictor de eventos cardiovasculares que de la estenosis coronaria en pacientes de la población general<sup>17</sup>. **El estudio MESA recientemente ha confirmado este dato en las variadas etnias<sup>27</sup>, lo que reforzó el rol pronóstico del score de calcio. En nuestro estudio, la correlación del calcio con eventos en los pacientes con IRC se halló significativa para el nivel de 400 de score de Agatston, lo que sugiere que éste pueda usarse como un umbral de predicción pronóstica.** Así, nuestros datos sugieren que, en el grupo de pacientes con IRC, el score de calcio tiene valor predictivo no solo para eventos, sino también para la detección de estenosis coronaria, diferentemente de la población general. **En este aspecto, una limitación de este estudio fue la presencia de siete pacientes con infarto miocárdico previo, lo que puede haber elevado el poder diagnóstico de la prueba en esta población. Sin embargo, en análisis de sensibilidad, excluyéndose estos pacientes, no hubo alteración significativa en la performance diagnóstica del score de calcio en nuestro grupo.**

## Referencias

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 853-906.
2. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116: 85-97.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: S112-S119.
4. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (5): 1456-61.
5. Vaitkus PT. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *Am Heart J.* 2000; 139: 1000-8.
6. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 553-8.
7. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003; 42: 263-8.

Por otra parte, nuestro estudio utilizó una metodología avanzada, recientemente descrita para la segmentación del árbol coronaria y análisis estadístico<sup>28</sup>, que representa una evolución en el método científico en este campo y se utilizó por nosotros en estudio multicéntrico de gran impacto<sup>29</sup>.

Algunas importantes implicaciones de uso clínico pueden derivarse de nuestros resultados en asociación con los datos de la literatura y de nuestro grupo.

Teniendo en cuenta el alto índice de ACI en la que el resultado es ausencia de EAC o EAC no obstructiva (aproximadamente el 40%)<sup>30</sup>, asociado a las características de excelente perfil de seguridad del score de calcio, su bajo coste y la buena sensibilidad evidenciada por nuestros resultados en los pacientes con IRC, se sugiere que este pueda ser un instrumento con una buena relación coste-efectividad en la detección de EAC. **La evaluación de la relación coste-efectividad no fue objetivo de este trabajo, siendo que este dato precisa ser investigado por trabajos futuros, directamente volcados hacia este análisis.**

## Conclusión

Podemos afirmar que el score de calcio por la tomografía computarizada presentó buena capacidad diagnóstica para predecir estenosis coronaria (percentil 75 o 186 en el valor absoluto), y pronostica en la predicción de eventos cardiovasculares (en el valor absoluto de 400) en pacientes con insuficiencia renal.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por la FAPESP y Fundación Zerbini.

## Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Miguel Abraão Rosário, por el Instituto do Coração (Incor) - Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.



8. Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Tolzman D, Norman D, et al. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24: 65-71.
9. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15: 827-32.
10. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 2170-214.
11. Dietz U, Rupprecht HJ, Brennecke R, Fritsch HP, Woltmann J, Blankenberg S, et al. Comparison of QCA systems. *Int J Card Imaging.* 1997; 13 (4): 271-80.
12. Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C, Haase J, Keane D, et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994; 36: 363-84.
13. Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban VS, Lehmann KG, Ozaki Y, et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems: results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation.* 1995; 91: 2174-83.
14. Takazawa K, Fujita M, Tanaka N, Takeda K, Ishimaru M, Kowaguchi H, et al. Comparison of lumen area after PTCA by IVUS and QCA. *Heart Vessels.* 1997; (Suppl 12): 217-20.
15. Cormack AM. Nobel award address: early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. *Med Phys.* 1980; 7: 277-82.
16. Hounsfield GN. Nobel lecture, 8 December 1979. Computed medical imaging. *J Radiol.* 1980; 61: 459-68.
17. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004; 291: 210-5.
18. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet.* 2004; 363: 557-9.
19. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 394-401.
20. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-83.
21. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2307-12.
22. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 695-701.
23. DelleGrottaglie S, Saran R, Gillespie B, Zhang X, Chung S, Finkelstein F, et al. Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol.* 2006; 98: 571-6.
24. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 978-82.
25. Andrade JM. Estudo de perfusão e viabilidade miocárdicas por ressonância magnética em pacientes com doença renal crônica candidatos a transplante renal. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
26. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, et al. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006; 22: 507-16.
27. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.
28. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol.* 2009; 19 (4): 816-28.
29. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2324-36.