

Score de Calcio en la Predicción de Eventos Adversos en Pacientes con Sospecha de Enfermedad Coronaria

Márcio Vinicius Lins Barros^{1,2}, Daniel Rocha Rabelo⁴, Maria do Carmo Pereira Nunes³, Emerson Cícero da Silva², Ada Rodrigues Villamagna², José Mauro Badaró Cardoso², Spengler Lopes Farina², Maria Helena Albernaz Siqueira¹
Hospital Mater Dei¹; Facultad de Salud y Ecología Humana – FASEH²; Facultad de Medicina de la UFMG³; Facultad Atena – Paracatu⁴, Minas Gerais - Brasil

Resumen

Fundamento: La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) representa importante causa de morbimortalidad en el mundo, y los modelos de predicción de eventos basados en factores de riesgo tienen capacidad limitada. Entre los nuevos marcadores disponibles en la práctica clínica, el Score de Calcio (SC) se caracteriza como herramienta potencial para predicción de eventos adversos, pudiendo agregar valor a los modelos preexistentes.

Objetivo: Determinar el valor do SC en la predicción de desenlaces clínicos adversos en pacientes con sospecha de EAC.

Métodos: Fueron evaluados prospectivamente 380 pacientes consecutivos con edad media de 57,5 años, siendo 114 del sexo masculino, con sospecha de EAC, entre enero de 2008 y junio de 2012. Evento adverso fue definido como la presencia de muerte cardiovascular, revascularización e internación por Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

Resultados: Durante un control medio de 15 meses, hubo 57 eventos cardíacos. En el análisis multivariado utilizando el modelo de regresión de Cox, clase funcional de la NYHA – clase II, III y IV (HR 2,18 IC 95% 1,28 - 3,72), tabaquismo (HR 2,72 IC95% 1,54 - 4,83) y SC (HR 8,62 IC 95% 3,16- 23,51) fueron predictores de desenlace clínico adverso.

Conclusión: El SC en pacientes con sospecha de EAC presentó valor independiente de los factores de riesgo convencionales en la predicción de eventos clínicos adversos, pudiendo mostrarse útil en la estratificación de riesgo de pacientes. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2014;27(3):191-196)

Palabras clave: Probabilidad; Enfermedad de la Arteria Coronaria/mortalidad; Calcio/efectos adversos; Pronóstico.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo, con importante impacto socioeconómico¹. El diagnóstico de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) tiene en consideración la presencia de síntomas, factores de riesgo y de métodos diagnósticos complementarios que generalmente utilizan mecanismos de estrés, con el objetivo de diagnosticar la presencia de isquemia miocárdica. Reciente estudio multicéntrico demostró que, con base en algoritmos actuales utilizados para la evaluación de pacientes con sospecha de EAC, cerca de 40% de los pacientes sometidos a arteriografía coronaria no demostraron ninguna obstrucción coronaria². El Score de Calcio (SC) se destaca como método propedéutico en la estratificación de riesgo y predicción de eventos cardíacos adversos en pacientes asintomáticos, especialmente en grupos de riesgo intermedio³⁻⁵. Mientras tanto, la adición

del SC a los factores de riesgo tradicionales en pacientes sintomáticos con sospecha de EAC aun no está totalmente establecida en la población brasileña⁶.

El presente estudio evalúa el potencial del score de calcio en la predicción de eventos adversos en pacientes con sospecha de Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) en la Angiotomografía de Coronarias (ATC).

Material y Métodos

Población de estudio

En el período de enero de 2008 a diciembre de 2012, fueron ubicados en una cohorte con recolección prospectiva de datos, 430 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Los pacientes fueron examinados para la realización del examen por diversas indicaciones, incluyendo evaluación de síntomas y señales de enfermedad cardíaca (ECG de reposo anormal o test de estrés positivo). Fueron excluidos de la investigación, pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia coronaria (pacientes que realizaron angioplastia, revascularización miocárdica o que fueron internados debido a infarto agudo de miocardio), pacientes embarazadas, alérgicos al contraste y con insuficiencia renal. El estudio fue sometido y aprobado por el comité de ética de la institución.

Correspondencia: Márcio Vinicius Lins Barros •
Rua Mato Grosso, 1100, Santo Agostinho, 30190-081, Belo Horizonte,
Minas Gerais - Brasil
E-mail: marciovilbarros@gmail.com
Artículo recibido el 6/3/2014; revisado el 21/4/2014; aceptado el 28/4/2014.

Recolección de los datos

En la admisión, fueron colectados datos estandarizados sobre la presencia de factores de riesgo cardíacos para cada individuo. Hipertensión arterial sistémica fue definida como una historia documentada de presión arterial elevada o tratamiento con medicamentos antihipertensivos. Diabetes mellitus fue definida por diagnóstico anterior de diabetes y/o uso de insulina o hipoglicemiantes orales. Dislipidemia fue determinada como historia previa de dislipidemia o tratamiento actual con medicamentos hipolipemiantes. Se consideró como tabaquismo el hábito actual de fumar o dejar de fumar dentro del plazo de tres meses del examen. Para la definición de la clase funcional, fue utilizada la clasificación basada en la New York Heart Association (NYHA). Historia familiar de enfermedad coronaria fue definida como la presencia de EAC en parientes de primer grado con edad inferior a 55 (masculino) o 65 (femenino) años de edad.

Los desenlaces clínicos adversos de los pacientes fueron obtenidos por medio de entrevista telefónica, siendo clasificados como la ocurrencia de: 1) muerte; 2) revascularización; y 3) internación por Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

Score de Calcio

Fue utilizado tomógrafo de 64 canales (Aquilion, Toshiba Medical Company, Japón), y las imágenes de todo el corazón fueron adquiridas en apnea de 6 a 8s. La calcificación fue definida como una lesión hiperatenuante con intensidad de señal encima de 130 unidades Hounsfield (HU) y área ≥ 3 pixeles adyacentes (por lo menos 1 mm²) calculada a partir de la suma ponderada de las densidades encima de 130 HU (score de Agatston). El SC fue estratificado en grupos: 1= cero; 2= 1 a 99; 3= 100 a 399 y 4= ≥ 400 .

Análisis Estadístico

Inicialmente, los datos de los pacientes fueron analizados por medio de técnicas de estadística descriptiva, con cálculo de medias y Desvíos Estándar (DE) para las variables cuantitativas y cálculo de porcentajes para las variables cualitativas. Para cada variable explicativa (franja etárea, sexo, historia familiar, síndrome coronario, clase NYHA, tabaquismo, dislipidemia, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), diabetes, aterosclerosis, sedentarismo y score de calcio) fue hecho análisis univariado. El modelo de regresión de Cox fue empleado para evaluar el valor de las variables clínicas y del score de calcio en la predicción de eventos cardíacos. Inicialmente, el análisis univariado de las características clínicas y variables por el SC fue realizado para identificar predictores en potencial. *Hazard ratio* fue calculado con intervalo de confianza de 95% como una estimativa del riesgo asociado a una variable particular. Posteriormente, el análisis multivariado fue realizado, incluyendo todas las variables seleccionadas en el análisis univariado. También fueron utilizadas curvas de Kaplan-Meier para el análisis de tasa de eventos en el tiempo. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS (versión 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) y $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Durante el período del estudio fueron seleccionados inicialmente 430 pacientes, y 21 fueron excluidos por indicación de evaluación postcirugía de revascularización miocárdica y 29 para evaluación post angioplastia, constituyendo una muestra final de 380 pacientes. La edad media fue de $57,5 \pm 12,2$ años, siendo 266 hombres (70%) evaluados. De los pacientes evaluados, 113 eran tabaquistas (30%); 229, dislipidémicos (60%); 205, hipertensos (54%); 53, diabéticos (14%); y 153, sedentarios (40%). Las indicaciones principales fueron precordialgia (31,4%), test ergométrico alterado (14,9%), *check-up* (13,9%), cámara gamma miocárdica alterada (27,6%), ecocardiograma de estrés alterado (11,3%). El seguimiento medio fue de 15 meses (variación 3-43 meses), habiendo sido realizado en 345 pacientes (90,4%), período en el cual 57 pacientes presentaron algún tipo de evento cardíaco adverso (15%).

Durante el seguimiento ocurrieron 57 eventos, habiendo sido seleccionados apenas desenlaces clínicos adversos ocurridos después de tres meses de seguimiento como mínimo. Ocurrieron tres muertes, siete infartos, 15 episodios de angina inestable, fueron realizadas 26 angioplastias y seis cirugías de revascularización. Las características generales de los pacientes están resumidas en la Tabla 1. Fueron incluidas en el análisis multivariado las variables que fueron significativas en el análisis univariado. Los predictores independientes de eventos cardíacos adversos obtenidos en el análisis multivariado están mostrados en la Tabla 2. Podemos observar que clase funcional de la NYHA, comparando la clase funcional I en relación a las clases II, III y IV (HR 2,18 IC 95% 1,28 - 3,72), tabaquismo (HR 2,72 IC 95% 1,54 - 4,83) y el score de calcio, cuando comparamos los grupos 1 y 3 (HR 6,15 IC 95% 2,19 - 17,25) y entre los grupos 1 y 4 (HR 8,62 IC 95% 3,16 - 23,51), fueron predictores de desenlace clínico adverso. La Figura 1 muestra las diferentes curvas relacionadas a la sobrevida libre de eventos en relación al SC ($\log\text{-rank} = 0,001$)

Discusión

Nuestro estudio demostró que el SC tiene papel independiente en la predicción de eventos adversos en pacientes con sospecha de EAC, comparativamente a los factores de riesgo tradicionales.

El examen estándar de referencia para diagnosticar la presencia y la extensión de la EAC es la Angiografía Coronaria Invasiva (AC), pero presenta riesgos no despreciables – con riesgo de complicaciones de 1,7% y mortalidad de 0,11⁷.

Otros tests no invasivos también proveen información pronóstica útil en la estratificación de riesgo. La cámara gamma miocárdica mostró una mortalidad anual o la tasa de infarto inferior a 1% al año en estudios normales. La ecocardiografía de estrés presenta un excelente valor predictivo negativo para la ocurrencia de eventos adversos cardíacos⁸⁻¹¹. Más recientemente, la ATC ha demostrado excelente valor pronóstico en la predicción de eventos¹²⁻¹⁴.

La presencia de calcificación en las arterias coronarias equivale a la presencia de aterosclerosis, pudiendo ser medida de forma no invasiva utilizando la tomografía¹⁵. La evaluación del SC se basa en una adquisición no contrastada de una serie de cortes tomográficos axiales con 3 mm de espesor cubriendo toda la extensión del corazón, con dosis de radiación entre 0,9 a 1,1 mSv, siendo definida como una lesión hiperatenuante con intensidad de señal encima de 130 HU y área de (por lo menos 1 mm²). Diversos estudios poblacionales demostraron que el SC presenta asociación significativa con la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores en el control de medio y largo plazos¹⁶⁻²⁰. Su utilización como herramienta diagnóstica, entre tanto, es más controvertida, con estudios que demuestran que, particularmente en pacientes más jóvenes o en poblaciones con alta prevalencia de EAC, además del VPP positivo inadecuado, el SC también presenta VPN insuficiente para excluir la presencia de enfermedad obstructiva significativa²¹.

Nuestro estudio mostró que apenas 3,1% de los pacientes con SC igual a cero presentaron eventos adversos, con VPN de 98,1%, y valores iguales o mayores que 400 demostraron HR de 8,63 (95% IC 3,164 - 23,514), demostrando la excelente capacidad de estratificación del SC. Blaha et al. notaron que el SC igual a 0 predice excelente sobrevida con tasas de eventos de aproximadamente 1% en 10 años, y el HR para todas las causas de mortalidad entre pacientes con SC mayor que 400 comparado con SC igual a 0 fue de 9,65 (95% IC 7,46 - 12,5)²². Hou et al. encontraron probabilidad de eventos en tres años, un valor de 33,8% para SC mayor que 400 y apenas 2,1% para SC igual a 0. El HR para SC de 100 la 400 y mayor que 400 comparado al SC igual a 0 fueron de 9,21 (IC 95% 6,5 - 13) y 22,22 (IC 95% 16,08 - 30,71), respectivamente²³.

Keelan et al.²⁴, en estudio con 288 personas sintomáticas sometidas a ATC (Angiotomografía de Coronarias) en seguimiento de 6,9 años, demostraron que la edad y el SC fueron los únicos

Tabla 1 – Características basales de la población estudiada de acuerdo con la ocurrencia de desenlaces clínicos adversos

	Pacientes sin eventos n=323	Pacientes con eventos n=57	Hazard Ratio (95% CI)	Valor p
Edad	57,45±12,19	63,31±11,27	1,02 (1,00-1,04)	0,05
Sexo masculino (n/%)	222 (68,7%)	44 (77,2%)	1,26 (0,70-2,29)	0,42
Historia Familiar	189 (58,5%)	33(57,9%)	1,10 (0,65-1,86)	0,731
Dislipidemia	194 (61,4%)	35 (60,1%)	1,03 (0,61-3,54)	0,903
Tabaquismo	13 (4%)	10 (17,5%)	3,49 (1,76- 6,91)	<0,001
Hipertensión	163 (50,5%)	42 (73,7%)	2,62 (1,45-4,74)	0,001
Diabetes	40 (12,4%)	13 (22,8%)	1,91 (1,03-3,54)	0,037
Aterosclerosis	49 (86%)	142 (44%)	7,07(3,35-14,93)	<0,001
Sedentarismo	133 (41,2%)	20 (35,1%)	0,79 (0,46-1,35)	0,464
Clase NYHA III/IV (n/%)	31 (11,2%)	25 (44,6%)	5,15 (3,04-8,74)	<0,001
Score de Calcio				
0	157 (48,6%)	3 (5,2%)		<0,001
1 y < 100	87 (26,9%)	9 (15,8%)	3,2 (1,07-9,54)	
≥100 y < 400	44 (13,6%)	16 (28,1%)	9,73 (3,56-26,55)	
≥400	35 (10,8%)	29 (50,9%)	16,8 (6,48-43,74)	

NYHA: clasificación funcional de la Insuficiencia Cardíaca de la New York Heart Association.

Tabla 2 – Análisis multivariado en la predicción de eventos clínicos adversos

Variable	Hazard Ratio	Intervalo de 95% de confianza	Coefficiente	Error estándar del coeficiente	Valor-p
Grupo Score calcio (1/2)*	2,49	(0,83 - 7,50)	0,916	0,56	0,103
Grupo Score calcio (1/3)	6,15	(2,19 - 17,25)	1,817	0,52	0,001
Grupo Score calcio (1/4)	8,63	(3,16 - 23,51)	2,155	0,51	0,000
Tabaquismo	2,18	(1,28 - 3,72)	0,78	0,27	0,004
NYHA	2,73	(1,54 - 4,83)	1,00	0,29	0,001

NYHA: clasificación funcional de la Insuficiencia Cardíaca de la New York Heart Association; *el análisis de los grupos score de calcio fue realizado comparando los grupos 2, 3 y 4 en relación al grupo 1.

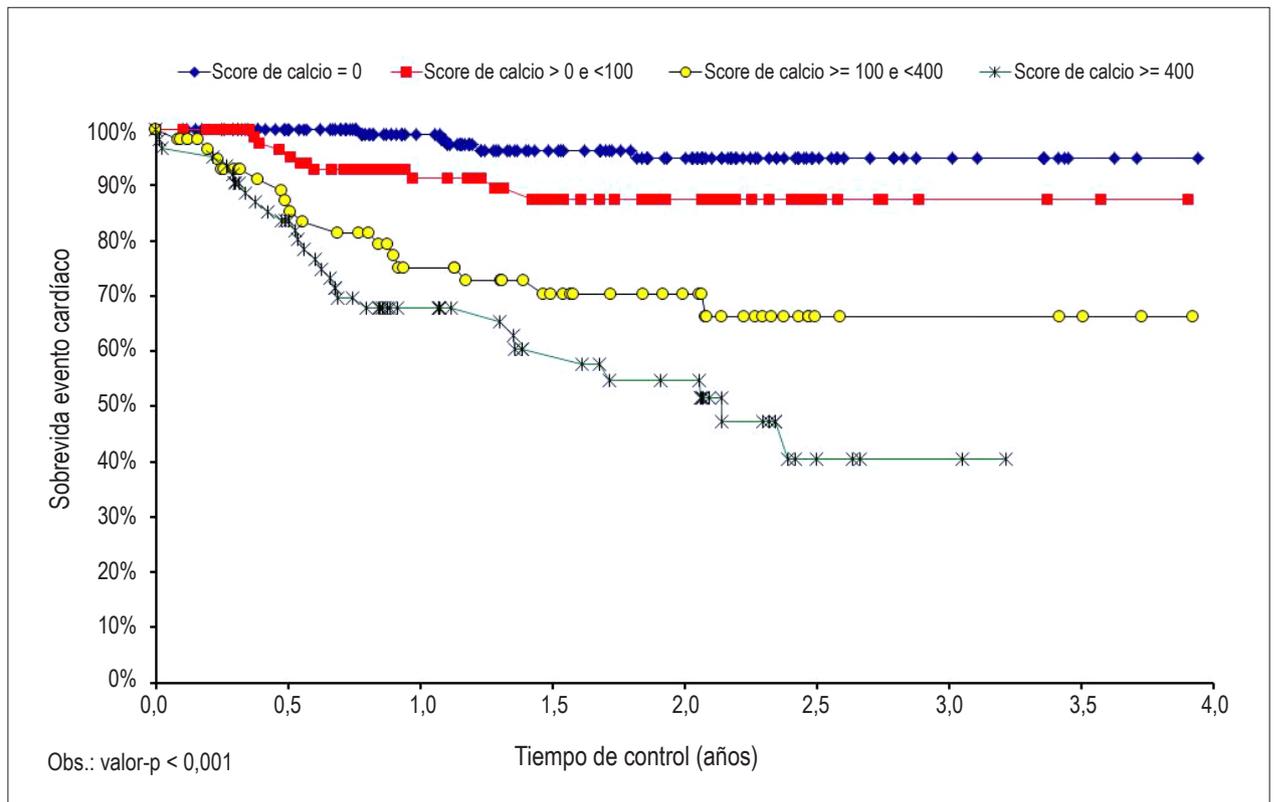


Figura 1 – Comparación de la supervivencia libre de evento: análisis del score de calcio.

predictores independientes de futuros eventos coronarios (RR 3,20, 95% IC 1,71-8,71). En nuestro estudio encontramos factores de riesgo independientes para eventos adversos como el tabaquismo y NYHA. Esos resultados demuestran la limitación de los factores de riesgo tradicionales en la determinación de eventos adversos en pacientes con sospecha de coronariopatía, demostrando el papel aditivo del SC.

Aunque el SC esté asociado a un mayor riesgo de eventos coronarios, su capacidad de prever eventos cardiovasculares no es absoluta. Mientras tanto, la ausencia de calcificación coronaria está asociada a una probabilidad muy baja de evento cardiovascular. Una revisión sistemática de 49 artículos reveló la frecuencia de eventos cardiovasculares entre los pacientes con SC igual a cero, revelando el valor de 0,56% para pacientes asintomáticos y 1,8% en pacientes sintomáticos²⁵. En nuestro estudio la frecuencia de eventos adversos con SC igual a cero fue de 3,1%, reiterando que nuestros pacientes tenían probabilidad pre-test moderada en general.

Entre las limitaciones de este estudio, podemos citar la baja tasa de eventos, así como un amplio espectro de diferentes condiciones asociadas con la indicación del examen. Estudios futuros deberán abordar el papel pronóstico del SC en poblaciones más homogéneas. Además de eso, la población del estudio fue pequeña. Estudios realizados en cohortes mayores (con mayor tiempo de seguimiento) son claramente necesarios para confirmar esos resultados. Los resultados de la ATC presentan el potencial de influenciar en la decisión de indicación de revascularización, pudiendo alterar el desenlace en este estudio. Entre tanto, consideramos como desenlace clínico adverso apenas aquellos que ocurrieron después de tres meses de seguimiento (media de 15 meses, variando de 3 a 43 meses).

Concluyendo, el score de calcio presentó valor independiente de los factores de riesgo convencionales en la predicción de desenlaces clínicos adversos en pacientes con sospecha de EAC, pudiendo mostrarse útil en la estratificación de riesgo de esos pacientes.

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Cardiovascular diseases.Geneva; 2007. (Fact Sheet n.317).
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886–95.
3. Chen CC, Chen CC, Hsieh I C, Liu YC, Liu CX, Chan T, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(Suppl 1):37-42.
4. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a Scientific Statement from American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention. Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761–91.
5. Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Möhlenkamp S, McCollough CH, et al. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):645-71.
6. Budoff MJ, Gul, KM. Expert review on coronary calcium *J Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):315–24.
7. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531–40.
9. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, et al. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2003;92(11):1267–70.
10. Krivokapich J, Child JS, Walter DO, Garfinkel A. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in predicting cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):708-16.
11. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtali M, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(6):1769-77.
12. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1161-70.
13. Chow BJW, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Malleh M, et al. The Incremental Prognostic Value of Cardiac CT in CAD using CONFIRM (CoroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-72.
14. Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP, Siqueira MHA. Tomografia de coronárias na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de coronariopatia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012;99(6):1142-8.
15. Polonsky TS, McClelland R L, Jorgensen NW, Bild D E, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.
16. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Escore de cálcio e angiogramografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 98(6):559-68.
17. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.
18. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91
19. 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(2):210-5
20. 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(13):1336-45.
21. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):627-34.
22. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2(6):692–700.
23. Hou Z-h, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5(10):990–9.
24. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(4):412-7.
25. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC: Cardiovas Imaging*. 2009;2(6):675-88.

