

## Diagnóstico no invasivo de enfermedad arterial coronaria. ¿Un método más o el umbral de una nueva era de la cardiopatía isquémica?

CARLOS D. TAJER<sup>MTSAC, 1</sup>

Las técnicas de visualización del árbol coronario a través de metodologías no invasivas han adquirido tal precisión en la definición de imágenes que es posible interrogarse si estamos asistiendo al comienzo de una nueva etapa en el conocimiento de la enfermedad coronaria y la cardiopatía isquémica. La tomografía computarizada multicorte (*multislice* en inglés) (TCM) ha evidenciado ventajas respecto de la *electron beam tomography* y de la resonancia magnética nuclear (RMN) en lo que respecta a la definición anatómica de las estenosis coronarias, y se consolida como la mejor técnica para la angiografía no invasiva.

Existe abundante bibliografía sobre el valor de la TCM, en la que predominan las series pequeñas que tomaron como parámetro de verdad (*gold standard*) el cateterismo cardíaco convencional. La tecnología utilizada en la mayoría de estos ensayos fue de 4-8 y 16 cortes, en comparación con la actual disponibilidad de 64 en los equipos más avanzados, lo cual permite esperar resultados superiores.

En este número de la *Revista*, Rodríguez-Granillo y colaboradores (1) comunican una investigación sobre su valor diagnóstico en 37 pacientes consecutivos estudiados en forma doble con TCM y cinecoronariografía convencional. El equipo utilizado fue de 40 cortes, por encima de la mayor parte de lo publicado pero algo menor del óptimo actual. En el análisis de 444 segmentos encontraron una sensibilidad del 82% y una especificidad del 93% para la detección de estenosis obstructivas lumbales  $\geq 50\%$ . La intención de los autores fue incluir todos los pacientes con TCM aptas para el análisis, evitando criterios de exclusión (como diabetes, calcificaciones, diámetros pequeños) que hicieran a la muestra no representativa, en un intento de reflejar el “mundo real” de su aplicación.

Estos resultados son coincidentes con el metaanálisis de TCM comparada con RMN. La sensibilidad y la especificidad en esos ensayos tomados en conjunto, con tecnologías de menor calidad, fueron del 85% y del 95%, respectivamente. (2) Recientemente, con una técnica de 16 cortes en 103 pacientes, Hoffmann y colaboradores (3) informaron incluso un resultado mejor: 95% de sensibilidad y 98% de especificidad. Una ventaja de este ensayo es que evaluó no sólo la corre-

cción de lesiones entre la angiografía no invasiva e invasiva, sino que la replanteó al análisis categórico de cada paciente: en qué medida podía delimitarse la presencia o la ausencia de enfermedad coronaria. La sensibilidad fue del 97% y la especificidad, del 86%. El área bajo la curva ROC para identificar pacientes candidatos para revascularización en ese ensayo fue de 0,97, casi perfecto, lo que es muy inusual en métodos diagnósticos. Aunque estos resultados son muy estimulantes, debemos recordar que lo habitual en la historia de un método diagnóstico es que en una primera etapa se seleccionen pacientes muy bien definidos, ideales, analizados en forma minuciosa por grupos de alto interés académico y excelente entrenamiento. Cuando el método se extiende a pacientes menos “ideales” y a las condiciones de la práctica cotidiana, la precisión diagnóstica generalmente es algo (o mucho) menor.

### ¿ESTAMOS FRENTE A UN AVANCE REVOLUCIONARIO EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CORONARIA?

No cabe duda de que con la tecnología ya disponible, y más aún con el progresivo perfeccionamiento esperable, la TCM constituye un aporte que puede revolucionar la comprensión de la enfermedad arterial coronaria y de la cardiopatía isquémica. Trataremos de fundamentar esta opinión tomando dos momentos de la enfermedad coronaria.

### Estadios tempranos, evolución natural y tratamientos preventivos

Carecemos de ensayos de evolución natural de la enfermedad coronaria definida en forma anatómica en estadios no obstructivos. Todo el enfoque preventivo se concentra hoy en la modificación de los factores de riesgo utilizando modelos de estratificación como el puntaje clásico de Framingham o el más reciente *score* Europeo. Muchos pacientes que desarrollan eventos tienen escasos factores de riesgo o sólo antecedentes familiares, por lo que un *screening* anatómico podría aportar datos insospechados. Respecto de la prevención, no hemos contado con la posibilidad de conocer el estado coronario al comenzar el tratamiento y la implicación que este hallazgo tiene sobre la intensi-

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Director del Grupo GEDIC. Jefe del Departamento Cardiovascular del Instituto Alexander Fleming

dad del tratamiento por seleccionar y su repercusión. Por ejemplo, ¿bajaremos igual el colesterol a un adulto de 40 años con 280 mg/dl si tiene lesiones del 30-40% en troncos principales del árbol coronario que si las coronarias son lisas? ¿Tendrá valor pronóstico el hallazgo de lesiones no obstructivas en diferentes segmentos? A su vez, todo nuestro tratamiento preventivo se basa, en el mejor de los casos, en parámetros fisiológicos (nivel de colesterol, presión arterial, nivel de antiagregación en las escasas circunstancias en que se evalúa), pero su resultado sobre la prevención clínica es probabilístico: no sabemos si la enfermedad arterial avanza o retrocede en el paciente individual en tanto no desarrolle un evento clínico, ni mucho menos qué significan la progresión o el retroceso en términos clínicos. Las preguntas apasionantes que el control periódico de la anatomía podría responder son seguramente muy numerosas: ¿Evoluciona esta enfermedad por períodos de intensa progresión y períodos de calma? ¿Tienen los momentos conflictivos de la vida relación sólo con los accidentes bruscos o con la enfermedad en su conjunto?

#### Estadios obstructivos no sintomáticos y sintomáticos. Evolución natural

Una de las características más graves de la enfermedad coronaria es la posibilidad frecuente de iniciarse como infarto o muerte súbita en personas carentes de sintomatología previa. Aunque el paradigma actual es considerar que gran parte de estos eventos ocurren sobre placas poco estenóticas que padecen un accidente (erosión-rotura de la placa) aun en pacientes con enfermedad conocida, por ejemplo, luego de un infarto, no conocemos el temperamento de la evolución anatómica y sus condicionantes. En un período se pretendió detectar formas asintomáticas de cardiopatía isquémica a través de *screenings* poblacionales con ergometría, pero se aprendió que esa estrategia no era eficaz: pronosticaba angina, pero no las formas accidentadas y más graves de enfermedad. Incluso luego de un infarto, la posibilidad de predecir un nuevo infarto guarda más relación con factores de riesgo que con el resultado de las evaluaciones de esfuerzo. Contamos con información sobre la implicación de las obstrucciones coronarias en momentos puntuales (p. ej., posinfarto inmediato en series grandes), pero no en un control evolutivo secuencial, por lo que el estudio periódico con esta tecnología podría aportar datos seguramente sorprendentes.

Sin embargo, estos interrogantes y desafíos de la investigación clínica, que revolucionarán nuestro conocimiento, tomarán mucho tiempo para su dilucidación, por lo menos en parte, y la tecnología ya está hoy aquí disponible para su uso. Quizás la mejor pregunta, a la que invitan los autores, es cuál puede ser el papel en la práctica clínica actual, y para eso conviene discutir el tema desde la metodología de un ensayo diagnóstico.

#### LA INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. EL CASO DE LA TCM

El estudio de Rodríguez-Granillo y colaboradores debe interpretarse como una primera aproximación al aprendizaje del método, de gran valoración por su minucioso análisis y correlación angiográfica segmentaria. En la práctica clínica, es cierto que en ocasiones interesa cada arteria en particular para establecer la extensión o la ubicación de las lesiones, pero quizás también en forma muy relevante para la delimitación de la presencia o la ausencia de enfermedad estenótica. En ese sentido, este estudio aporta información limitada por el reducido número de pacientes (37) y la alta prevalencia de estenosis significativa (31 pacientes -84%-). La sensibilidad para la detección del paciente con estenosis fue del 87% (27 de 31 pacientes) (IC 95% 75-99%), pero no se refiere la información de los 6 pacientes sin estenosis, lo cual impide calcular la especificidad.

En el ensayo de Hoffmann citado relatan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 86%, pero la prevalencia de enfermedad era mucho más baja: 58/103, 56%.

#### ¿Cómo se trasladan estos resultados al razonamiento clínico?

Hay pocas cosas más desagradables, difíciles de memorizar y confusas para el razonamiento clínico que la interpretación metodológica en términos de sensibilidad y especificidad, verdaderos y falsos positivos (que son en realidad positivos verdaderos y falsos) y negativos. La escuela de Sackett de Medicina basada en la evidencia ha difundido en los últimos años la necesidad de llevar estos datos a la práctica traducidos en términos de *likelihood ratio* (LR) con una publicación reciente muy didáctica al respecto. (4) La traducción de este concepto es muy difícil, de manera que habitualmente, en forma similar al *odds ratio*, preferimos mantener su nombre original en inglés. El *likelihood ratio* se obtiene de dos fórmulas: LR cuando el estudio es positivo: sensibilidad/(1-especificidad) y cuando es negativo (1-sensibilidad/especificidad). Esta explicación seguramente no ha hecho más que oscurecer la lectura, y sugerimos otras fuentes bibliográficas para quien quiera profundizar el tema. (5)

Sin embargo, interesa en este caso su valor para el médico práctico. En ese sentido, en forma operativa, podemos traducir el LR como *multiplicador de la chance* de estar enfermo cuando es positivo o negativo.

Supongamos que partimos de una probabilidad de enfermedad en un paciente del 50%, es decir que la chance de estar enfermo es: de cada dos personas con esas características, estimamos que 1 estará enferma y una estará sana o, lo que es igual, chance = 1/1. Si la prevalencia de enfermedad fuera del 66%, la chance sería 2/1 (dos enfermos por cada sano).

El *likelihood ratio* multiplica ese valor. Como es obvio, un estudio con  $LR = 1$  tiene un valor nulo: al multiplicar lo que presumíamos por 1 obviamente quedamos con el mismo nivel de falta de certeza que previo al estudio. Si el LR de la prueba positiva es 5, y la chance previa era 1/1, pasa a ser 5/1, es decir, cada 6 personas 5 estarán enfermas cuando la prueba sea positiva. Si el LR de la prueba negativa es, por ejemplo, 0,33, con la misma chance previa, si la prueba resulta negativa, la chance baja a 0,33/1 o, lo que es lo mismo, a 1/3. Si la prueba es negativa, de cada cuatro personas una estará enferma y tres estarán sanas.

### El *likelihood ratio* de la tomografía multislice y su aplicación práctica

La mayor parte de los trabajos sobre este tema se han limitado a su valor diagnóstico respecto de segmentos y son escasos los referidos a la discriminación de los pacientes entre portadores de enfermedad coronaria o no. Por ejemplo, el trabajo de Hoffmann refiere un LR de 6,20 cuando la prueba es positiva y de 0,04 cuando es negativa.

En lo que respecta a los segmentos, el trabajo de Rodríguez-Granillo muestra en forma global un LR positivo de 11 y negativo de 0,20.

Veamos en una tabla la implicación de estos dos cálculos.

**Tabla.** Aplicación del concepto de *likelihood ratio* a un ejemplo hipotético de su uso en pacientes con probabilidad alta o baja de enfermedad. Fórmula: chance previa · LR

	Prevalencia previa a la prueba			
	3%	20%	50%	80%
Hoffmann	Chance previa			
	1/33	1/4	1/1	4/1
Prueba + LR 6	6/33 = 2/11	6/4 = 1,5/1	6/1	24/1
Prevalencia posprueba +	16%	61%	86%	96%
Prueba - LR 0,04	0,04/33 = 1/825	0,04/4 = 1/100	0,04/1 = 1/25	0,16/1 = 1/6
Prevalencia posprueba -	0,13%	1%	4%	14%

### Interpretación de la tabla

Si aplicamos la TCM a una población de baja prevalencia, digamos 3%, en el caso de que la TCM indique la presencia de enfermedad, la chance se eleva de 1/33 a 6 en 33 o, para hacerlo más sencillo, a 2/11. Traducido, cada 13 tomografías que indican enfermedad, 11 serán falsas y sólo dos verdaderas. Si, por el contrario, la TCM indica ausencia de enfermedad, sólo 1 de cada 826 pacientes tendrá enfermedad coronaria. Es decir, permite descartar enfermedad debido a su elevada sensibilidad, a costa de un gran número de falsos diagnósticos de enfermedad. Su mejor resultado es cuando la prevalencia es moderada: si estimamos que 1 de cada 2 pacientes con ese cuadro podría tener enfermedad, si el resultado es positivo aumen-

ta a 6 de cada 7 pacientes, y si es negativo pasa a sólo 1 de cada 26. En el otro extremo, en una población de 80% de prevalencia (angina de esfuerzo típica o similar, si la prueba es positiva, la chance expresada como 4/1 pasa a 24 a 1, es decir, 1 de cada 25 pacientes tendrá TCM falsamente negativa, es decir, 96% de valor predictivo de enfermedad cuando es positivo. Sin embargo, aun cuando la tomografía fuera negativa, 1 de cada 7 pacientes tendrá enfermedad coronaria.

Como ocurre siempre con este tipo de cálculos, el resultado sólo debe tomarse como una aproximación conceptual, con limitaciones para el caso individual. Es evidente que si, aun con estos resultados óptimos referidos por Hoffmann, aplicáramos esta tecnología como *screening*, tendríamos un gran número de falsos diagnósticos de enfermedad con consecuencias en términos de costos y procedimientos eventualmente riesgosos. Una gran limitación a este razonamiento, además de lo poco intuitivo, es que considera que la sensibilidad y la especificidad de la prueba son siempre las mismas, independientemente de la prevalencia, algo que es necesario tener en cuenta para aplicar esta fórmula bayesiana y que, sin embargo, no tiene ningún asidero en la experiencia clínica. Lamentablemente, las pruebas varían su sensibilidad y su especificidad en diferentes poblaciones.

### Implicaciones clínicas

La mejor forma de valorar un nuevo método diagnóstico en una enfermedad epidémica es analizar si su aplicación sistemática mejora o no la sobrevida o las complicaciones. En ese sentido, por ejemplo, existen polémicas respecto del valor del PSA como *screening*; en países con medicina socializada, como Inglaterra o Canadá, en ausencia de síntomas sólo se indica bajo responsabilidad del paciente y el sistema lo desaconseja. También hay polémicas sobre el beneficio que la aplicación de la mamografía ha tenido sobre la morbi-mortalidad en términos poblacionales.

En el caso de la valoración anatómica de la enfermedad coronaria en forma masiva que podría ser accesible a través de esta tecnología, no tenemos por el momento ninguna información válida y debe plantearse como hipótesis de investigación seguramente en poblaciones de alto riesgo.

En manos de colegas, en particular no especialistas, que no comprenden la cardiopatía isquémica y creen que toda estenosis debe ser dilatada como mandato divino, desconociendo el riesgo implícito de intervenir una enfermedad que, cuando evoluciona estable, es muy benigna e incrementa su riesgo con los procedimientos, la TCM puede devenirse en un arma muy peligrosa, que podría hacer mucho daño.

En manos especializadas, en la práctica clínica cardiológica, son múltiples las circunstancias en las cuales evitar un procedimiento diagnóstico invasivo puede ser de mucho valor y en esos casos se impone el análisis minucioso de las virtudes y las limitaciones de la TCM en cada localización arterial. Ya no se trata de

confirmar o descartar enfermedad coronaria, sino en muchos casos de interpretar si tiene una distribución obligatoria de una intervención, si abarca el tronco, si es difusa y muchas otras consideraciones. La aplicación de la TCM en un número mayor de pacientes nos permitirá incorporarla crecientemente a la práctica cotidiana, a lo que estudios como el publicado en este número contribuyen por su rigurosidad y metodología.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Granillo GA, Rosales MA, Llauradó C, García-García HM, Fernández-Pereira C, Rodríguez AE. Precisión diagnóstica de la angiografía coronaria por tomografía computarizada *multislice* aplicada al "mundo real". *Rev Argent Cardiol* 2006; 74: 453-7.
2. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, 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.
3. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-8.
4. Grimes DA, Schulz KF Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005;365:1500-5.
5. Tajer C, Doval H, Ferrante D. Diagnóstico y pronóstico. En: Evidencias en Cardiología. 3ª ed. Editorial Gedic. p. 13-42. También en el CD de la misma obra, 4ª ed.