

Precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo para la detección de aterosclerosis coronaria. Utilidad en la práctica clínica*

Diagnostic Accuracy of Carotid Intima-Media Thickness to Detect Coronary Atherosclerosis. Usefulness in Clinical Practice

DANIEL A. SINIAWSKI^{MTSAC}, WALTER MASSON^{MTSAC}, IGNACIO BLURO^{MTSAC}, MARIANO FALCONI^{MTSAC}, DIEGO PÉREZ DE ARENAZA^{MTSAC}, LUCIANO DE STEFANO, ARTURO CAGIDE^{MTSAC}, JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA^{MTSAC}

Recibido: 24/10/2012

Aceptado: 29/10/2012

Dirección para separatas:

Dr. Daniel A. Siniawski
Clínica de Lípidos
Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires (C1181ACH) Gascón 450 - CABA
e-mail: daniel.siniawski@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

Introducción

El espesor íntima-media carotídeo (EIMC) es un marcador independiente de riesgo cardiovascular. El puntaje de calcio coronario (PCC) es un predictor superior al EIMC, pero de costo elevado y en nuestro país pocos pacientes pueden acceder a su medición.

Objetivos

- 1) Evaluar la precisión diagnóstica del EIMC para la detección de un PCC > 0.
- 2) Determinar el punto de corte óptimo del EIMC para discriminar entre la presencia o la ausencia de calcio coronario.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal de muestras consecutivas obtenidas en los consultorios de prevención cardiovascular. Se midió el EIMC medio y máximo mediante un eco-Doppler carotídeo. Se efectuó una tomografía computarizada de 64 pistas para la evaluación del PCC. Se determinó la precisión diagnóstica del EIMC para la detección de un PCC > 0 mediante un análisis ROC.

Resultados

Se incluyeron 202 sujetos consecutivos que participan de un programa de prevención primaria. Características de la población (media ± desviación estándar): edad 57 ± 13 años, sexo femenino: 49%, tabaquismo: 13%, estatinas: 37%, diabetes mellitus: 13%, puntaje de Framingham en no diabéticos: 9% ± 7%, EIMC medio: 0,953 ± 0,342 mm, EIMC máximo: 1,383 ± 0,679 mm, prevalencia de placa aterosclerótica carotídea: 37% y de PCC > 0: 62%. Las correlaciones entre el EIMC medio y máximo y el PCC fueron moderadas ($r = 0,56$ y $r = 0,55$, respectivamente). El área bajo la curva ROC del EIMC máximo fue de 0,822 (IC 95% 0,763-0,880) y la del EIMC medio fue de 0,829 (IC 95% 0,771-0,888). El punto de corte óptimo del EIMC máximo para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue de $\geq 1,01$ mm y la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) fueron del 78%, 75%, 83% y 67%, respectivamente. El punto de corte óptimo del EIMC medio para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue $\geq 0,82$ mm y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 77%, 78%, 85% y 67%, respectivamente.

Conclusiones

En esta población predominantemente de riesgo bajo, la precisión diagnóstica del EIMC para detectar PCC > 0 fue moderada. Una ecografía Doppler carotídea "normal" no excluyó la presencia de aterosclerosis subclínica coronaria. Estos resultados podrían mejorar la selección de pacientes que requieran la medición del PCC para estratificar el riesgo cardiovascular.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:136-143. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2114>

Palabras clave >

Score de calcio coronario - Espesor íntima-media carotídeo - Riesgo cardiovascular

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2545> REV ARGENT CARDIOL 2013;81:105-107

Abreviaturas >

C-HDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad	PAC	Placa aterosclerótica carotídea
C-LDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad	PC	Punto de corte
CT	Colesterol total	PCO	Punto de corte óptimo
EIMC	Espesor íntima-media carotídeo	PF	Puntaje de Framingham
IMC	Índice de masa corporal	RCV	Riesgo cardiovascular
IRN	Índice de reclasificación neta	ROC	Receiver operating characteristic
		VPN	Valor predictivo negativo
		VPP	Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

El mayor desafío en prevención cardiovascular es la identificación de pacientes con elevada probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares y que por lo tanto requerirán estrategias de intervención intensivas. Por ejemplo, las guías más recientes para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias recomiendan una meta de colesterol LDL (C-LDL) menor de 70 mg/dl en pacientes con riesgo elevado y muy elevado. (1-3)

Sin embargo, el 75% a 85% de los eventos cardiovasculares se producen en individuos categorizados como de riesgo bajo o intermedio por el puntaje de Framingham (PF), lo que genera incertidumbre en la toma de decisiones en la práctica clínica y en la planificación de estrategias poblacionales. (4)

Los puntajes clásicos estiman el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en un período de 10 años. Este horizonte temporal limita la posibilidad de identificar a individuos con riesgo vascular elevado cuando se evalúan hombres menores de 40 años y mujeres menores de 70 años. (5-7)

Se han desarrollado tres estrategias que permiten mejorar esta dificultad mediante la reclasificación de pacientes con riesgo basal bajo o intermedio. La primera, aplicable en sujetos jóvenes o de mediana edad, es la estimación del riesgo a largo plazo (30 años o por el resto de la vida) utilizando nuevas puntuaciones de riesgo. (8) La segunda estrategia incorpora al modelo la medición de biomarcadores metabólicos o genéticos y la tercera, la detección de aterosclerosis subclínica. (9, 10)

El espesor íntima-media carotídeo (EIMC) es un marcador independiente de riesgo cardiovascular (RCV). (11, 12) Estudios recientes demostraron que la detección de aterosclerosis coronaria mediante la medición del puntaje de calcio coronario (PCC) es un mejor predictor de RCV que el EIMC. (13, 14) Muy pocos pacientes en nuestro país pueden acceder a la medición del PCC.

Considerando lo expuesto previamente, los objetivos de nuestro estudio fueron: 1) evaluar la precisión diagnóstica del EIMC para la detección de PCC > 0 y 2) determinar el punto de corte óptimo (PCO) del EIMC para discriminar entre la presencia o la ausencia de calcio coronario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de muestras consecutivas obtenidas en los consultorios de prevención cardiovascular.

Criterios de inclusión: sujetos mayores de 18 años que acudieron al consultorio de prevención cardiovascular.

Criterios de exclusión: enfermedad cardiovascular previa (infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la aorta o cualquiera de sus ramas).

Se calculó el PF a 10 años para eventos coronarios mortales o no mortales, categorizando el riesgo como muy bajo, bajo, intermedio o elevado si era < 6%, entre 6% y 10%, entre 11% y 19% y $\geq 20\%$, respectivamente.

Se efectuó una tomografía computarizada de 64 pistas (Toshiba Aquilion® Software Vitrea versión 5.2) para la evaluación del PCC; el resultado se expresó en unidades Agatston. (15)

Se exploraron las arterias carótidas en forma no invasiva mediante imágenes ultrasónicas en modo bidimensional, con un ecógrafo Logiq Book XP (General Electric®) con un transductor lineal de 7,5 MHz, midiendo el EIMC en seis sitios: carótida común (1 cm antes de la bifurcación), bifurcación carotídea y carótida interna (1 cm luego de la bifurcación) en ambos lados del cuello. Se obtuvo el EIMC máximo y el EIMC medio, calculado como la media aritmética de las seis mediciones. Se definió placa aterosclerótica carotídea (PAC) cuando se cumplían los siguientes requisitos: 1) espesor de la pared anormal (definida como un espesor mediointimal > 1,5 mm), 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente) y 3) ecogenicidad anormal de la pared.

Análisis estadístico

Se comparó la prevalencia de PAC y un PCC > 0 entre las diferentes categorías de riesgo según el PF y en los sujetos diabéticos.

Se realizó un análisis univariado para determinar las diferencias entre los sujetos con PCC > 0 y sin PCC > 0. Posteriormente, mediante tres modelos multivariados se analizaron la asociación entre el PCC > 0 y la presencia de PAC, el EIMC máximo y el EIMC medio, ajustando por las variables que en el análisis univariado mostraron diferencias significativas, por el sexo por considerarlo clínicamente relevante y por la diabetes, que mostró una tendencia estadísticamente no significativa.

Se efectuó un análisis ROC (receiver operating characteristic) para determinar el área bajo la curva con el objeto de evaluar la precisión del EIMC máximo y medio para discriminar entre sujetos con PCC > 0 o sin PCC > 0. Para establecer el PCO se utilizó el índice de Youden, que corresponde a la máxima distancia vertical entre la curva ROC y la línea de chance estadística (punto C_j). (15) Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado. Para analizar la correlación entre el EIMC máximo y medio y el PCC se utilizó el coeficiente de correlación de

Spearman. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio se realizó según las recomendaciones en investigación médica señaladas por la declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas del Comité de Ética local.

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron 202 sujetos (49% mujeres), con una edad media de 57 ± 13 años. El 36% tenía historia familiar de enfermedad vascular prematura, el 49% recibía tratamiento antihipertensivo y el 37%, estatinas. Los niveles plasmáticos medios de colesterol total (CT), C-LDL, C-HDL y triglicéridos fueron de 207 ± 57 , 130 ± 51 , 49 ± 15 y 148 ± 106 mg/dl, respectivamente. Según el PF (excluyendo los pacientes diabéticos), el 41%, 26%, 21% y 12% de los pacientes eran de riesgo muy bajo, bajo, intermedio o elevado, respectivamente.

Los EIMC medio y máximo fueron de $0,953 \pm 0,342$ y $1,383 \pm 0,679$ mm, respectivamente. La prevalencia de PAC fue del 37% y la de PCC > 0, del 62%. Las características de la población se muestran en la Tabla suplementaria 1.

Relación entre el PF a 10 años y la presencia de PAC y PCC > 0

Al analizar la población no diabética, la prevalencia de PCC > 0 en las categorías de riesgo de Framingham muy bajo, bajo, intermedio y elevado fue del 50%, 69%, 96% y 88%, respectivamente. El mismo análisis se efectuó en los sujetos no tratados con estatinas, con resultados similares (49%, 68%, 91% y 80%). Asimismo, se observó un aumento progresivo en la prevalencia de PAC al aumentar la categoría de riesgo. En los pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de un PCC > 0 y PAC fue del 78% y 59%, respectivamente. La prevalencia de PAC y de un PCC > 0 en los diabéticos y en las diferentes categorías del PF pueden observarse en las Figuras suplementarias 1 (población total) y 2 (población sin estatinas).

Diferencias entre la población con PCC > 0 o sin PCC > 0

Los sujetos con PCC > 0 eran más añosos, tenían niveles más elevados de presión arterial y un índice de masa corporal (IMC) mayor. Los niveles de CT y de C-LDL fueron más bajos debido a una mayor utilización de estatinas. Las diferencias entre la población con PCC = 0 y PCC > 0 se detallan en la Tabla 1.

	PCC = 0 (n = 75)	PCC > 0 (n = 127)	Valor de p
Variables continuas (media \pm DE)			
Edad, años	48 \pm 13	62 \pm 10	< 0,001
Tensión arterial sistólica, mm Hg	125 \pm 17	135 \pm 15	< 0,001
Colesterol total, mg/dl	220 \pm 49	199 \pm 60	0,01
C-LDL, mg/dl	140 \pm 43	123 \pm 55	0,03
C-HDL, mg/dl	51 \pm 17	48 \pm 14	0,24
Triglicéridos, mg/dl	153 \pm 95	145 \pm 112	0,63
Índice de masa corporal, kg/m ²	26 \pm 4	28 \pm 5	< 0,005
Espesor íntima-media medio, mm	0,74 \pm 0,20	1,08 \pm 0,34	< 0,001
Espesor íntima-media máximo, mm	0,97 \pm 0,35	1,64 \pm 0,71	< 0,001
Puntaje de Framingham	4,8 \pm 4,7	10,7 \pm 7,3	< 0,001
Variables categóricas (%)			
Sexo masculino	46	54	0,3
Fumadores	13	13	0,96
Tratamiento antihipertensivo	29	61	< 0,001
Historia familiar de ECV	36	37	0,97
Puntaje de Framingham a 10 años (excluyendo diabetes tipo 2)			
Riesgo muy bajo	67	30	< 0,001
Riesgo bajo	26	26	
Riesgo intermedio	2	29	
Riesgo elevado	5	16	
Estatinas	25	44	< 0,01
Diabetes	8	17	0,07
PAC	7	56	< 0,001

Tabla 1. Diferencias entre la población con PCC = 0 y PCC > 0.

La presencia de aterosclerosis coronaria subclínica se asoció con factores de riesgo metabólico (hipertensión, sobrepeso), puntaje de Framingham más elevado y mayor gravedad de aterosclerosis carotídea. PCC: Puntaje de calcio coronario. DE: Desviación estándar. C-HDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad. ECV: Enfermedad cardiovascular. PAC: Placa aterosclerótica carotídea.

Relación entre el EIMC y el PCC

Las correlaciones entre el EIMC medio y máximo y el PCC fueron de intensidad moderada: $r = 0,56$ y $r = 0,55$, respectivamente (Figura 1 A y B).

Se observó una asociación independiente entre los EIMC medio y máximo y el PCC > 0. Luego de ajustar por edad, sexo, presión arterial sistólica, IMC, PF, antecedente de diabetes y si recibían o no tratamiento antihipertensivo o estatinas, la chance de tener un PCC > 0 aumentó un 38% (OR 1,38; IC 95% 1,09-1,75; $p < 0,01$) por cada 0,1 mm de incremento del EIMC medio (Tabla suplementaria 2).

Luego de ajustar por las mismas variables, la chance de presentar un PCC > 0 aumentó un 15% (OR 1,15; IC 95% 1,04-1,27; $p < 0,01$) por cada 0,1 mm de EIMC máximo (véase Tabla suplementaria 2).

Finalmente, la presencia de placa aumentó en forma independiente la chance de presentar un PCC > 0 casi nueve veces (OR 8,8; IC 95% 2,7-29,5; $p < 0,001$).

Análisis ROC

El área bajo la curva ROC del EIMC medio 0,829 (IC 95% 0,771-0,888) y del máximo fue de 0,822 (IC 95% 0,763-0,880). El PCO del EIMC medio para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue $\geq 0,82$ mm (índice de Younden: 0,548) y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 77%, 78%, 85% y 67%, respectivamente. El PCO del EIMC máximo para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue $\geq 1,01$ mm (índice de Younden: 0,524) y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 78%, 75%, 83% y 67% (Figura 2 A y B).

Se efectuaron análisis ROC complementarios. Se exploró un punto de corte (PC) del EIMC medio de elevada especificidad ($\geq 1,03$ mm) que mostró un VPP del 95,2% y otro de elevada sensibilidad ($\geq 0,67$ mm) con un VPN del 90% (Figura 3 A).

Con respecto al EIMC máximo, se identificó un PC de elevada sensibilidad ($\geq 0,8$ mm) con un VPN del 89,5% y un PC de elevada especificidad ($\geq 1,47$ mm) con un VPP del 93% (Figura 3 B).

La presencia de PAC tiene elevada especificidad y VPP para el diagnóstico de PCC > 0 (93,4% y 93,3%, respectivamente); sin embargo, la sensibilidad y el VPN son bajos (56% y 57%) (Figura suplementaria 3).

Análisis comparativo entre subgrupos tratados o no tratados con estatinas

Los sujetos que no recibían estatinas eran más jóvenes, recibían menos tratamiento antihipertensivo, tenían menor IMC, mayor prevalencia de PAC y de PCC y menor EIMC medio y máximo. Las características de la población según recibieran o no tratamiento con estatinas se muestran en la Tabla suplementaria 3.

Las correlaciones entre el PCC y los EIMC máximo y medio no se modificaron sustancialmente al analizar las poblaciones con estatinas o sin estatinas (EIMC medio: sin estatinas $r = 0,53$, con estatinas $r = 0,49$; EIMC máximo: sin estatinas $r = 0,51$, con estatinas: $r = 0,49$).

En los sujetos que no recibían estatinas, el área bajo la curva ROC del EIMC máximo fue de 0,793 (IC 95% 0,715-0,872) y la del EIMC medio fue de 0,818

Fig. 1. Correlaciones entre el espesor íntima-media carotídeo (EIMC) y el puntaje de calcio coronario. **A.** EIMC medio. **B.** EIMC máximo.

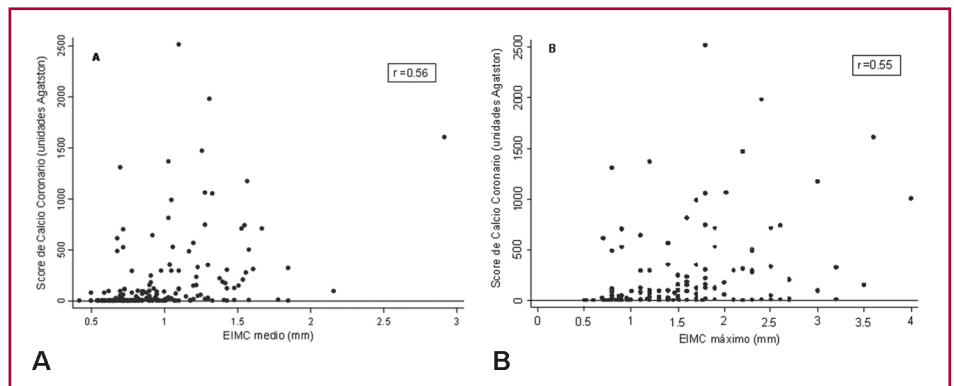
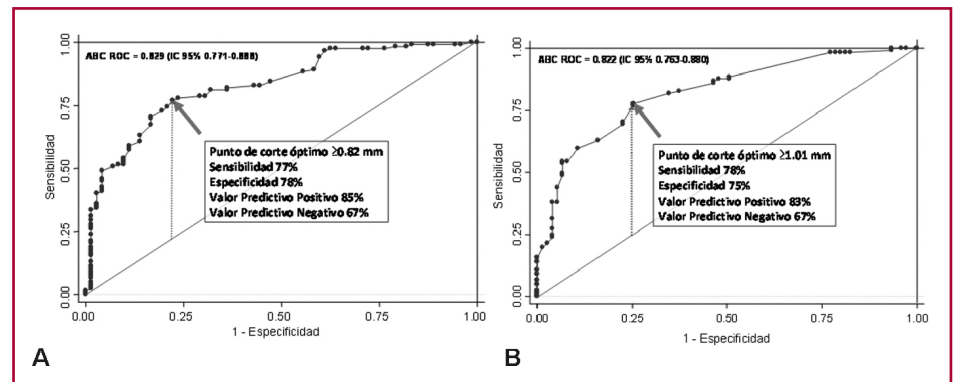


Fig. 2. A. Análisis ROC para determinar la precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo medio para detectar calcio coronario y para discriminar entre sujetos con PCC > 0 y PCC = 0. **B.** Análisis ROC para determinar la precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo máximo para detectar calcio coronario y para discriminar entre sujetos con PCC > 0 y PCC = 0.



(IC 95% 0,744-0,891). El PCO del EIMC máximo para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue $\geq 1,01$ mm y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 72%, 77%, 77% y 69%, respectivamente. El PCO del EIMC medio para discriminar entre PCC > 0 o PCC = 0 fue $\geq 0,78$ mm y la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron del 77%, 73%, 78% y 71%, respectivamente (Figura 4 A y B).

En los pacientes que recibían estatinas, el área bajo la curva ROC del EIMC máximo fue de 0,834 (IC 95% 0,723-0,944) y la del EIMC medio fue de 0,821 (IC 95% 0,697-0,945).

DISCUSIÓN

La actualización de las guías para el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias coinciden en la necesidad de lograr metas muy bajas (< 70 mg/dl) o reducciones intensivas ($\geq 50\%$) del C-LDL en pacientes con riesgo vascular elevado. Sin embargo, no existe consenso en relación con el manejo de pacientes con riesgo bajo o intermedio. El Adult Treatment Panel III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program y las Guías Europeas recomiendan metas de C-LDL < 130 y 115 mg/dl, respectivamente. Las Guías Canadienses sugieren una reducción $\geq 50\%$ cuando los niveles de C-LDL son elevados independientemente del riesgo basal. Las guías tampoco son concordantes en cuanto al valor predictivo ni a la conducta a adoptar en presencia de aterosclerosis subclínica. (1-3)

Un metaanálisis reciente demostró que la reducción proporcional de riesgo observada al tratar con estatinas a pacientes con RCV menor del 2%/año es muy significativa, con una tendencia a una reducción relativa del riesgo de mayor magnitud en personas con un riesgo basal menor. (17) Estos resultados amplían la indicación de las estatinas; sin embargo, también plantean la necesidad de identificar a los pacientes categorizados como de “riesgo bajo o intermedio” por las guías convencionales que se reclasifican a categorías de riesgo mayores cuando son evaluados con nuevos marcadores pronósticos. Esta estrategia permitiría adoptar conductas intensivas pero más selectivas, mejorar la relación costo-beneficio y la adherencia al tratamiento hipolipemiante a largo plazo.

La implementación de diferentes metodologías para reclasificar el RCV dependerá de los recursos para la salud. En un escenario de bajos recursos, el riesgo se puede recategorizar mediante la aplicación de puntajes a largo plazo. (8) Nuestro grupo demostró la utilidad clínica del PF a 30 años para la detección de PAC subclínica. (18, 19)

En un nivel de recursos intermedios, la medición de biomarcadores inflamatorios o lipídicos podría ayudar en la toma de decisiones. (9, 20-22) Diversos estudios demostraron que los biomarcadores aportan solo un modesto incremento en la predicción de riesgo valorado por el estadístico C o por el índice de reclasificación neta (IRN) en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa. (23-26)

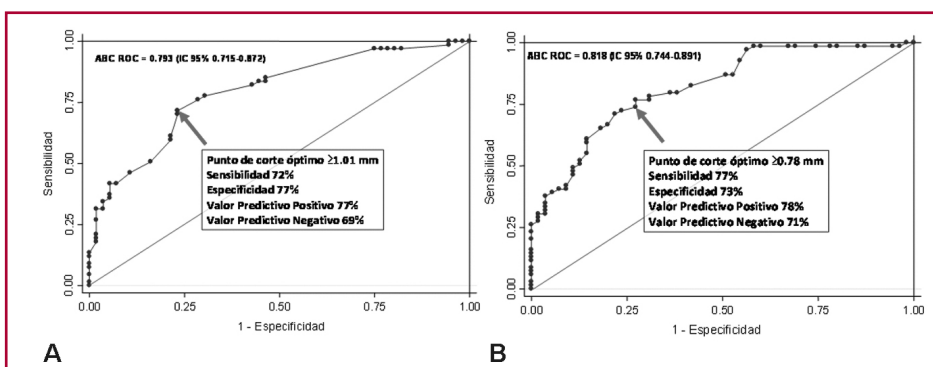
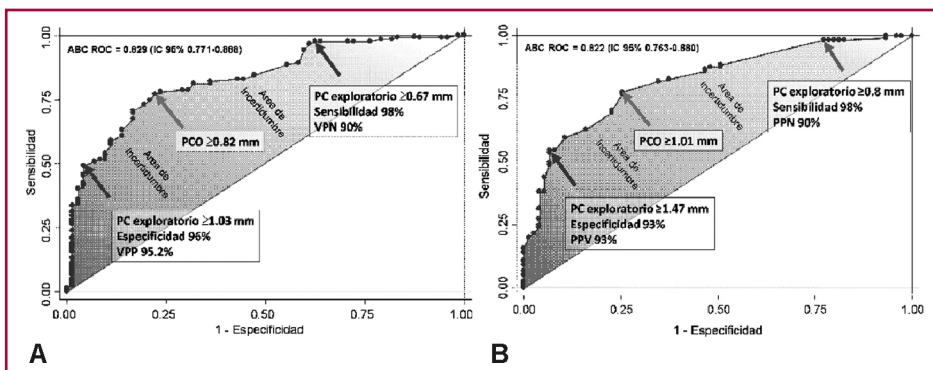


Fig. 3. A. Análisis ROC complementario del espesor íntima-media carotídeo medio (véase la explicación en el texto). **B.** Análisis ROC complementario del espesor íntima-media carotídeo máximo (véase la explicación en el texto).

Fig. 4. A. Análisis ROC para determinar la precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo máximo para detectar un PCC > 0 en sujetos que no recibían estatinas (n = 123). **B.** Análisis ROC para determinar la precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo medio para detectar un PCC > 0 en sujetos que no recibían estatinas (n = 124).

Otra opción, en un escenario de recursos intermedios, es la detección de aterosclerosis carotídea subclínica mediante ultrasonido. Es un método inocuo y relativamente accesible en nuestro país. Es un predictor independiente de eventos cardiovasculares, pero solo incrementa modestamente el IRN (7,3% con la presencia de placa carotídea). (12)

Finalmente, en un escenario de recursos elevados, el RCV se puede recategorizar mediante la pesquisa de aterosclerosis subclínica coronaria utilizando el PCC. El PCC es un predictor independiente de eventos coronarios, superior al EIMC. (13, 14) El IRN en el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) fue de 0,25 (IC 95% 0,16-0,34) y se observó un marcado incremento del índice cuando se utilizó en una población de riesgo intermedio (IRN 0,55; IC 95% 0,41-0,69). (27, 28)

El método consiste en una tomografía computarizada multicorte sin contraste, con baja irradiación. El costo elevado, la baja disponibilidad y la limitada cobertura por el sistema de salud limitan su indicación.

La detección de un PCC > 0 es un marcador directo de aterosclerosis coronaria y la técnica permite además evaluar la progresión temporal de la enfermedad. (29) El PCC agrega información pronóstica independientemente del puntaje de riesgo, de los niveles de C-LDL y/o de proteína C reactiva. (30-32) Es importante destacar que un PCC bajo (puntaje de Agatston 1 a 10) se asocia con un incremento significativo del riesgo coronario. (33)

En nuestro estudio se evaluó a una población de individuos sin antecedentes de enfermedad vascular que concurrieron al consultorio de prevención cardiovascular. En el 66% de los sujetos no diabéticos y que no recibían tratamiento con estatinas el riesgo coronario estimado por el PF a 10 años era muy bajo o bajo, con una prevalencia de PCC > 0 del 56%. Este hallazgo demuestra la baja concordancia entre el puntaje de riesgo convencional y la detección de aterosclerosis subclínica coronaria en una población de estas características. Un PF de bajo riesgo con PCC > 0 se asocia con un riesgo mayor de eventos y de mortalidad coronaria. (34)

La enfermedad aterosclerótica es difusa, por lo que el incremento del EIMC o el hallazgo de PAC deberían correlacionarse adecuadamente con el PCC. En nuestro estudio se halló una correlación moderada entre el EIMC y el PCC, lo que sugiere diferentes estadios evolutivos de la enfermedad aterosclerótica y/o mecanismos aterogénicos disímiles en distintos territorios vasculares. (35)

La precisión diagnóstica del EIMC máximo y medio para discriminar entre la presencia y la ausencia de PCC > 0 fue moderada. Los PCO de 0,82 mm para el EIMC medio y de 1,01 mm para el EIMC máximo tuvieron un VPP aceptable; sin embargo, la sensibilidad y el VPN fueron bajos, lo que indica que en nuestra población aproximadamente un 35% de los pacientes con ecografía carotídea normal tenían algún grado de aterosclerosis coronaria. La detección de PAC se asoció en forma independiente con un aumento de nueve

veces en la chance de presentar PCC > 0, con un VPP elevado (93%) y un VPN bajo (55%).

En la Figura 3 A se grafica un análisis exploratorio del EIMC medio. Se seleccionó un PC de elevada sensibilidad ($\geq 0,67$ mm) que correspondió a un VPN del 90%. Por otro lado, un PC $\geq 1,03$ mm aumenta la especificidad y, por lo tanto, el VPP para la detección de PCC > 0 al 95%. Al observar la curva ROC, se definen tres zonas con implicaciones clínicas distintas. Los extremos, por debajo del PC exploratorio de elevada especificidad y por arriba del PC exploratorio de elevada sensibilidad, confirman o descartan con una precisión aceptable la presencia de aterosclerosis coronaria. La zona comprendida entre ambos PC exploratorios corresponde a puntos con mayor incertidumbre, en los que la detección de calcio coronario podría agregar información pronóstica a la medición del EIMC. En el sector comprendido entre el PCO y el PC exploratorio de elevada especificidad la probabilidad de detectar calcio coronario es creciente, desde el 85% hasta el 95%. Finalmente, entre el PCO y el PC de elevada sensibilidad, la probabilidad de detectar un PCC > 0 es decreciente, desde el 35% hasta el 10%. Dependerá del criterio del médico y de los recursos disponibles la decisión de qué PC de la zona de incertidumbre se elegirá para solicitar la determinación del PCC.

Se efectuó también un análisis similar explorando el EIMC máximo. Se identificaron un PC de elevada sensibilidad ($\geq 0,8$ mm) con un VPN del 89,5% y un PC de elevada especificidad ($\geq 1,47$ mm) con un VPP del 93% (Figura 3 B).

Finalmente, las correlaciones y el análisis ROC del subgrupo que no recibía estatinas mostraron resultados muy similares a los de la población general. Por lo tanto, podemos inferir que los resultados de este estudio se podrían aplicar en pacientes medicados con estatinas.

Limitaciones

Consideramos que podría existir un sesgo de selección en la toma de la muestra, ya que los pacientes que acuden al consultorio de prevención cardiovascular no necesariamente representan a la población general. Para que nuestros resultados puedan aplicarse en otro centro se debería utilizar una metodología similar para la medición del EIMC.

CONCLUSIONES

La precisión diagnóstica del EIMC en esta población para detectar un PCC > 0 fue moderada. La prevalencia del PCC > 0 fue elevada, incluso en sujetos con RCV bajo o muy bajo. Una ecografía Doppler carotídea "normal" no excluyó la presencia de aterosclerosis subclínica coronaria.

Implicaciones clínicas

El paciente con factores de riesgo coronario debería ser evaluado con una ecografía carotídea independientemente de su riesgo a 10 años. La evaluación minuciosa

de sus resultados puede ayudar a la estimación del riesgo de aterosclerosis coronaria subclínica y a la selección del paciente que requiera la medición del PCC para estratificar adecuadamente el RCV.

Material suplementario

Las Tablas y Figuras suplementarias se pueden descargar del sitio web de la *Revista Argentina de Cardiología*.

ABSTRACT

Diagnostic Accuracy of Carotid Intima-Media Thickness to Detect Coronary Atherosclerosis. Usefulness in Clinical Practice

Background

Carotid intima-media thickness (CIMT) is an independent marker of cardiovascular risk. Coronary artery calcium score (CACS) is better than CIMT to predict coronary artery disease; yet, few patients have access to this evaluation in our country due to its high cost.

Objectives

The aim of this study was: 1) to evaluate the diagnostic accuracy of CIMT to detect CACS >0. 2) To determine an optimal cut-off point of CIMT to discriminate between the presence and the absence of coronary artery calcium.

Methods

We conducted a cross-sectional descriptive study of consecutive samples obtained in the outpatient clinic of cardiovascular prevention. Mean and maximum CIMT were measured using carotid Doppler ultrasound. Carotid artery atherosclerotic plaque (CAP) was evaluated with a 64-row multidetector computed tomography. The diagnostic accuracy of CIMT to detect CACS >0 was determined by ROC analysis.

Results

A total of 202 consecutive subjects participating in a primary prevention program were included. Population characteristics were (mean \pm standard deviation): age 57 ± 13 years, female gender: 49%, smokers: 13%, statins: 37%, diabetes mellitus: 13%, Framingham risk score in non diabetics: $9\% \pm 7\%$, mean CIMT: 0.953 ± 0.342 mm, maximum CIMT: 1.383 ± 0.679 mm, prevalence of carotid artery atherosclerotic plaque: 37% and of CACS >0: 62%. The correlations between mean and maximum CIMT and CACS were poor ($r=0.393$ and $r=0.376$, respectively). The area under the ROC curve of maximum CIMT was 0.822 (95% CI 0.763-0.880) and that of mean CIMT was 0.829 (95% CI 0.771-0.888). The optimal cut-off point of maximum CIMT to discriminate between CACS >0 or CACS = 0 was ≥ 1.01 mm and sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 78%, 75%, 83% y 67%, respectively. The optimal cut-off point of mean CIMT to discriminate between CACS >0 or CACS = 0 was ≥ 0.82 mm and sensitivity, specificity, PPV and NPV were 77%, 78%, 85% and 67%, respectively.

Conclusions

In this low-risk population, the diagnostic accuracy of CIMT to detect CACS >0 was moderate. A "normal" carotid Doppler ultrasound did not exclude the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis. These results might

improve selection of patients undergoing CACS to stratify cardiovascular risk.

Key words > Coronary Calcium Score - Carotid Intima-Media Thickness - Cardiovascular Risk

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39. <http://doi.org/cgzxhw>
2. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-79.
3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
4. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, Zafar AM, D'Agostino RB. Performance of current guidelines for coronary heart disease prevention: Optimal use of the Framingham-based risk assessment. *Atherosclerosis* 2011;216:452-7. <http://doi.org/c9zphf>
5. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297:611-9. <http://doi.org/cwnz2q>
6. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. Task Force #1- Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74. <http://doi.org/d3g2fv>
7. Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J* 2007;154:80-6. <http://doi.org/cb6kqp>
8. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-84. <http://doi.org/d3fkkf>
9. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224-33. <http://doi.org/frx9k>
10. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:98-105. <http://doi.org/brjzjb>
11. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7. <http://doi.org/cx9xd9>
12. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213-21. <http://doi.org/ck2bfg>
13. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with

carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-9. <http://doi.org/bbx6n8>

14. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95. <http://doi.org/j8d>

15. 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. <http://doi.org/d239dr>

16. Perkins, NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cut points obtained using two criteria based on the Receiver Operating Characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006;163:670-5. <http://doi.org/d8khz2>

17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.

18. Masson W, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. [Clinical applicability of the framingham 30-year risk score. Usefulness in cardiovascular risk stratification and the diagnosis of carotid atherosclerotic plaque]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:305-11. <http://doi.org/cnrbhd>

19. Masson W, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. Función de Framingham a 30 años basada en el índice de masa corporal. Utilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular y en el diagnóstico de placa aterosclerótica carotídea. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:514-20.

20. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J y cols. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:123-8.

21. Siniawski D, Masson W, Sorroche P, Casañas L, Krauss J, Cagide A. Correlación entre las razones apolipoproteína B/apolipoproteína A1 y colesterol total/colesterol-HDL en una población saludable: ¿debería actualizarse el índice de Castelli? *Rev Argent Cardiol* 2011;79:33-8.

22. Masson W, Siniawski D, Sorroche P, Scordo W. ¿Cuáles deberían ser las metas de apolipoproteína A1? Análisis de una población saludable de la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:304-8. <http://doi.org/j8f>

23. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21. <http://doi.org/dcpzh6>

24. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toffler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9. <http://doi.org/dhssp8>

25. Kim HC, Greenland P, Rossouw JE, Manson JE, Cochrane BB, Lasser NL, et al. Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2080-91. <http://doi.org/c95dqd>

26. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506. <http://doi.org/j8g>

27. Budoff MJ, Malpeso JM. Is coronary artery calcium the key to assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:12-5. <http://doi.org/dbz4vs>

28. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6. <http://doi.org/cj9m8c>

29. McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1613-22. <http://doi.org/ctd88c>

30. Möhlenkamp S, Lehmann N, Greenland P, Moebus S, Kälsch H, Schermund A, et al; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Coronary artery calcium score improves cardiovascular risk prediction in persons without indication for statin therapy. *Atherosclerosis* 2011;215:229-36. <http://doi.org/dftgrg>

31. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC, Polak JF, Lima J, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:364-74. <http://doi.org/c9qqsg>

32. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet* 2011;378:684-92. <http://doi.org/cztd65>

33. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009;158:554-61. <http://doi.org/cv7m69>

34. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Blumenthal RS, Budoff MJ, Stone GW, Ebrahimi R. Mortality in individuals without known coronary artery disease but with discordance between the Framingham risk score and coronary artery calcium. *Am J Cardiol* 2011;107:799-804. <http://doi.org/fpnk38>

35. Ng RQM, Chua T, Allen Jr JC, Koh H, Rico N, Keng FYJ, et al. Correlation between carotid intima media thickness, carotid plaque and calcium score in asymptomatic asians. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1190. <http://doi.org/j8h>