

# Factores asociados a placa blanda en pacientes con score de calcio igual a cero

## Factors Associated with Non-calcified Plaques in Patients with Coronary Artery Calcium Score of Zero

LUCAS SAN MIGUEL , OSVALDO H. MASOLI, MARCELA REDRUELLO, JUAN M. BLANCO, CARLOS COLLAUD, ENRIQUE SODOR, JORGELINA MEDUS

### RESUMEN

**Introducción:** El score de calcio es una prueba utilizada en la estratificación de riesgo de pacientes asintomáticos. Aunque la enfermedad coronaria puede producirse en ausencia de calcificaciones, no se han descrito afecciones asociadas a la presencia de placa blanda en este contexto, más allá de la presencia de síntomas.

**Objetivos:** Determinar asociaciones entre la presencia de placa blanda y variables independientes en pacientes con un score de calcio de cero.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes consecutivos con un score de calcio de 0 unidades Agatston que se hubieran realizado, además, una angiografía por tomografía computarizada/métodos. Se determinaron asociaciones a partir de análisis univariado. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPN, VPP, +LR y -LR.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 93 pacientes. El 10% (n = 9) presentaron placa blanda. La ergometría positiva se asoció a placas de cualquier gravedad (OR 6,5; IC del 95%: 1,3-33, p = 0,02). Esta asociación persistió para placas no graves cuando se combinó la ergometría positiva con perfusión miocárdica SPECT o ecocardiograma estrés negativos para isquemia (OR 12,4 IC 95% 1,5-101, p = 0,02). La sensibilidad y la especificidad del infradesnivel del ST para placa blanda de cualquier nivel de gravedad fue del 44,4% y del 86%, respectivamente. El VPN fue del 94% y el VPP del 25%, LR+ fue de 3,11 y LR- fue de 0,65.

**Conclusiones:** El infradesnivel del ST se asociaría a la presencia de placa blanda en pacientes sin calcificaciones coronarias, incluso en contexto de perfusión miocárdica o motilidad parietal en esfuerzo normales (enfermedad no obstructiva).

**Palabras clave:** Angiografía por Tomografía Computarizada/métodos - Calcificación Vascular /diagnóstico por imagen - Placa Aterosclerótica/ diagnóstico por imagen - Medición de Riesgo

### ABSTRACT

**Background:** The coronary artery calcium score is used for risk stratification in asymptomatic patients. Although coronary artery disease can occur in the absence of coronary artery calcifications, no conditions associated with the presence of soft non-calcified plaques have been described in this scenario, beyond the presence of symptoms.

**Objectives:** The aim of this study was to determine the associations between non-calcified plaques and independent variables in patients with coronary artery calcium score of zero.

**Methods:** Consecutive patients with coronary artery score of zero Agatston units who also underwent computed tomography coronary angiography were included in the study. Univariate logistic regression analysis was used to find associations. (15) Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LH+) and negative likelihood ratio (LH-) were calculated.

**Results:** Among a total of 93 patients, 10% (n=9) presented non-calcified plaque. A positive exercise stress test was associated with plaques of any degree of severity (OR 6.5; 95% CI, 1.3-33, p=0.02). This association persisted for non-severe plaques when the positive exercise stress test was combined with a negative myocardial perfusion SPECT or stress echocardiography for ischemia (OR, 12.4; 95% CI 1.5-101, p=0.02). Sensitivity and specificity of ST-segment depression for non-calcified plaque of any degree of severity was 44.4% and 86%, respectively, with NPV of 94%, PPV of 25%, LR+ of 3.11 and LR- of 0.65.

**Conclusions:** ST-segment depression could be associated with non-calcified plaques in patients without coronary artery calcifications, even with normal exercise stress myocardial perfusion or wall motion (non-obstructive disease).

**Key words:** Computed Tomography Angiography / methods - Vascular Calcification / diagnostic imaging - Plaque, Atherosclerotic / diagnostic imaging - Risk Assessment

### Abreviaturas

FC	Frecuencia cardíaca	UA	Unidades Agatston
LR-	Likelihood ratio negativo	VPN	Valor predictivo negativo
LR+	Likelihood ratio positivo	VPP	Valor predictivo positivo
PEG	Pruebas ergométricas graduadas		

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:324-330. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.16435>

Recibido: 27/11/2019 - Aceptado: 06/07/2020

Fuente de apoyo: El estudio no fue financiado por ninguna organización.

Dirección para separatas: Dr. Lucas San Miguel - Jerónimo Salguero 560. (C1177AEJ) CABA, Argentina - E-mail: lucasanmiguel@gmail.com - Tel/Fax: +54 114860-1000

Departamento de Cardioimágenes. TCBA. Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

La cuantificación de calcio coronario por tomografía sin contraste es un estudio avalado por las guías de práctica clínica para la estratificación de riesgo de pacientes asintomáticos(1).

La evidencia que sustenta su recomendación, se basa en la mejoría de la predicción de eventos coronarios respecto a la evaluación de factores de riesgo tradicionales expresadas en el *Score Framingham*. En individuos con riesgo cardiovascular intermedio, se han reportado mejorías en la predicción de eventos a partir de la reclasificación neta que van del 31% hasta el 55% de los pacientes. (2-4)

Si bien su indicación sistemática como tamizado en pacientes asintomáticos no ha demostrado reducción de puntos finales duros en estudios aleatorizados, según una revisión sistemática reciente, su utilización incrementa la probabilidad de inicio o continuación de terapias farmacológicas para la prevención de enfermedad cardiovascular. (5)

En la evaluación de pacientes con síntomas sugerentes de enfermedad coronaria, por el contrario, la utilización del *score* de calcio se considera una recomendación raramente apropiada en las guías *Multi-modalidad de Cardioimagen Norteamericanas*. (6) Esto se debe a la mayor prevalencia de placa blanda (sin calcificación) en este grupo de pacientes. Villines et al., reportaron una prevalencia del 16,5% de placas no calcificadas en una cohorte de pacientes sintomáticos con *score* calcio de cero; la prevalencia de placas significativas es del 3,5%. (7)

Si bien se encuentra bien establecida la limitación del *score* de calcio en pacientes sintomáticos, no hay estudios a la fecha que evalúen la existencia de otras condiciones que se asocien a la presencia de placa blanda en pacientes sin calcificaciones coronarias. Conocer factores que se asocien a su presencia, ayudaría en la detección de poblaciones de mayor riesgo cardiovascular y en el futuro diseño de estudios para determinar la utilidad del *score* de calcio en referencia a puntos finales duros.

El objetivo de nuestro trabajo es: determinar asociaciones entre la presencia de placa blanda y variables independientes clínicas o evidenciadas en pruebas funcionales en una población de pacientes sin enfermedad coronaria conocida y con *score* de calcio igual a 0 unidades Agatston (UA).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población estudiada

En este estudio unicéntrico y retrospectivo, se analizaron registros incorporados a una base de datos de una cohorte consecutiva de pacientes estudiados entre septiembre 2017 y octubre 2018 en nuestro centro. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Ser mayor de 18 años de edad.
2. Presentar una ergometría previa con electrocardiograma basal interpretable.
3. Ausencia de calcificaciones coronarias luego de realizar *score* de calcio y angiotomografía coronaria de acuerdo con la orden prescrita por médico de cabecera.

Se incluyeron estudios en los cuales el médico de cabecera hubiera prescrito la realización de *score* de calcio y angiotomografía coronaria; la presencia de síntomas y pruebas funcionales anormales o discordantes fueron el motivo del estudio. Las pruebas ergométricas graduadas (PEG) realizadas previamente se consideraban positivas si eran informadas como tales por presentar infradesnivel del ST de al menos 2 mm a 0,06 s del punto jota. Si la ergometría previa presentaba infradesnivel del ST menor de 2 mm se consideraba anormal no positiva. La discordancia funcional se definió partir de una ergometría positiva, pero en contexto de perfusión miocárdica SPECT o ecocardiograma estrés sin evidencia de isquemia. En cuanto a las pruebas funcionales con imagen se consideraron positivas aquellas que informaban isquemia, y anormales, pero no positivas, aquellas que no eran informadas como normales, pero tampoco objetivaban isquemia (“probable atenuación mamaria” o “probable atenuación diafragmática”, por ejemplo). Se incluyeron, además, pacientes en los que el médico de cabecera hubiera prescrito la realización de *score* de calcio coronario y angiotomografía gatillada para evaluar diámetros aórticos o venas pulmonares preablación de FA. Todos los pacientes fueron entrevistados en una consulta antes de la tomografía en la cual presentaron sus estudios complementarios y se confeccionó una historia clínica. Las ergometrías solicitadas previamente por los médicos de cabecera habían sido indicadas para descartar enfermedad coronaria (aún la de los pacientes que se realizaban TC preablación de FA y para evaluar diámetros aórticos). Esas ergometrías habían sido solicitadas por presencia de síntomas o para confección de certificados de aptitud física.

Fueron excluidos pacientes con enfermedad coronaria conocida, *score* de calcio mayor de 0 UA, miocardiopatías que presentaran alteraciones basales en el electrocardiograma que pudieran alterar el valor predictivo de la ergometría realizada previamente, y los pacientes que al visualizar la tomografía presentaran artefacto por movimiento respiratorio o arritmia que hicieran imposible la apreciación de al menos 1 segmento coronario.

### Adquisición de angiotomografía y *score* de calcio

La adquisición de imágenes para angiotomografía coronaria se realizó con un tomógrafo multicorte de 64 pistas (Ingenuity Core, Philips, The Netherlands) tomando un grosor de corte de 0,9 mm, un tiempo de rotación de 0,4 s, *pitch* de 0,55, voltaje del tubo ajustado al BMI del paciente (120 kV si BMI mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> y 100 kV si BMI menor de 30 kg/m<sup>2</sup>) y corriente de entre 700 y 1000 mA. Las imágenes se adquirieron con gatillado electrocardiográfico y protocolo prospectivo o retrospectivo modulado de acuerdo a la frecuencia cardíaca (FC) y presencia de arritmia al momento de la adquisición. Se indicaron betabloqueantes con FC al momento de la adquisición mayor de 65 LPM y nitritos sublinguales entre 2 y 3 min antes de la adquisición en ausencia de contraindicaciones. Se administraron 90-125 mL de contraste yodado (Optiray®, Ioversol 320 mg/mL, Mallinckrodt, St. Louis, EE.UU.) por vía endovenosa a un caudal de entre 4 a 6 mL/s utilizando la técnica de *bolus tracking* para sincronizar la llegada del contraste a las coronarias con el inicio de la adquisición.

Las imágenes de *score* de calcio se adquirieron con gatillado electrocardiográfico prospectivo, un tiempo de rotación de 0,4 s, voltaje de 120 kV, corriente de 55 mA y un grosor de corte de 3 mm.

### Análisis de las imágenes de angio-TC y cuantificación del *score* de calcio

Se utilizaron reconstrucciones multiplanares curvas, tridimensionales y proyecciones de máxima intensidad para evaluar los segmentos coronarios. Inicialmente, las imágenes

se reconstruyeron en fin de diástole (75% del intervalo R-R) y la calidad de las imágenes se evaluó segmentariamente. En caso de calidad insuficiente, las reconstrucciones sucesivas se obtuvieron al 70% y al 80% (protocolo prospectivo) y al 30% y al 40% adicionalmente en caso de protocolo retrospectivo modulado. Dos observadores independientes informaron la presencia de placas de acuerdo con la clasificación sugerida por la Society of Cardiovascular Computed Tomography (8) (0% ausencia de lesión, del 1% al 24% lesión mínima, del 25% al 49% estenosis leve, del 50% al 69% estenosis moderada, del 70% al 99% estenosis grave, 100% oclusión). Los segmentos con al menos una estenosis visible de 25%, fueron manualmente cuantificados con el uso de un *software* disponible comercialmente (Philips IntelliSpace Portal 8.0) y se promediaron los resultados de ambos observadores. Las diferencias interobservador visuales y cuantitativas que excedían un 50% fueron resueltas por un tercer observador. La cuantificación del calcio coronario se realizó con Philips IntelliSpace Portal 8.0), tomando todos los píxeles con una densidad mayor de 130 UH. Una calcificación se definió como un mínimo de 2 píxeles adyacentes con una densidad superior a 130 UH. El *score* de calcio fue calculado de acuerdo al método descrito por Agatston. (9)

### Definición de placa blanda

Se definió placa blanda como una lesión que genera una estenosis al menos mínima y que no presenta foco alguno de calcificación. Esta definición obtenida a partir de la angio-TC se consideró como punto final para comparar resultados. Debido a la exclusión de pacientes con al menos un foco de calcificación coronaria (*Score* de Agatston mayor de 0 UA), todas las placas halladas en nuestra cohorte cumplieron con la definición.

### Análisis estadístico

Para la búsqueda de asociaciones se realizó análisis univariado por regresión logística. Las variables dependientes fueron placa blanda de cualquier gravedad en el primer análisis, y placa blanda no grave (menos del 70% de gravedad) en el segundo. Las siguientes variables fueron tenidas en cuenta para búsqueda de asociación: Edad mayor de 50 años; género masculino; hipertensión; dislipemia; tabaquismo o ex tabaquismo; presencia de síntomas (dolor precordial o disnea que motivara la realización del estudio); PEG informada como positiva por presentar infradesnivel del ST de al menos 2 mm a 0,06 s del punto jeta; discordancia funcional definida también a partir de una ergometría positiva, pero en contexto de perfusión miocárdica SPECT o ecocardiograma estrés sin evidencia de isquemia. Para valorar la precisión diagnóstica de alguna variable con asociación se realizaron tablas de doble entrada y se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP), *likelihood ratio* positivo (LR+) y *likelihood ratio* negativo (LR-), y se consideró como portadores de enfermedad (verdaderos positivos o falsos negativos del predictor analizado) a los que presentaran al menos una placa blanda como fue definida en el apartado anterior. En cuanto al resto del análisis estadístico, las variables continuas con distribución normal se expresaron como medias y fueron comparadas con prueba de Student. Las variables continuas con distribución no Gaussiana se expresaron como medianas y se compararon con la prueba no paramétrica (Mann-Whitney). Las variables categóricas se expresaron como proporciones y fueron comparadas utilizando la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los cálculos estadísticos fueron realizados con Epi Info™ 7.2.2.2.

### Consideraciones éticas

Se trata de un trabajo observacional, es decir, sin ninguna intervención adicional en los pacientes más que los estudios solicitados por los médicos de cabecera con posterior análisis de datos registrados.

En nuestra institución, los pacientes firman un consentimiento informado en el que aceptan la posibilidad de que los datos vinculados a los resultados de sus estudios sean utilizados en forma anónima para fines científicos.

Nuestro protocolo fue aprobado en 2017 por el comité de ética de TCBA.

### RESULTADOS

Se incluyeron 93 pacientes con *score* de calcio coronario igual a 0 UA. Las indicaciones de la tomografía diferentes a la sospecha de enfermedad coronaria representaron el 28% de la población. El 7% de los pacientes presentaron síntomas y el 26% al menos una prueba funcional positiva que motivaba el pedido del estudio (ver Tabla 1).

Los pacientes con placas presentaron mayor edad y más ergometrías positivas en relación con los pacientes sin placas (ver Tabla 2). El 10% de los pacientes ( $n = 9$ ) presentaron placas no calcificadas y el 2% placas de nivel grave ( $n = 2$ , véanse Tablas 3 y 4).

En los análisis univariados, la ergometría positiva se asoció a placas de cualquier gravedad (OR 6,5 IC 1,3-33,  $p = 0,02$ ) y no graves (OR 14,9 IC 2-106,  $p = 0,007$ ) (ver Tablas 5 y 6).

Al evaluar la ergometría positiva combinada con Gated SPECT o ecocardiograma estrés negativo (discordancia de pruebas funcionales), conservó su asociación a placas no graves (OR 12,4 IC 1,5-101,  $p = 0,02$ ) (ver Tabla 6).

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes ( $n = 93$ )

Edad (años $\pm$ DS)	45 $\pm$ 15
Género masculino (%)	50 (54)
HTA (%)	50 (54)
DLP (%)	11 (12)
DBT (%)	2 (2)
TBQ (%)	9 (10)
ASCVD <i>risk score</i> (media $\pm$ DS)	11 $\pm$ 7
Síntomas (%)	6 (7)
Ergometría positiva (%)	16 (17)
Perfusión miocárdica SPECT / eco estrés +* (%)	8 (9)
Discordancia funcional (%)	6 (7)
Patología aórtica (%)	13 (14)
Venas pulmonares (%)	13 (14)
Radiación recibida (mSv $\pm$ DS)	8 $\pm$ 3

\*Perfusión miocárdica SPECT / ecocardiograma estrés + se refiere a pacientes con perfusión miocárdica SPECT o ecocardiograma estrés con evidencia de isquemia.

**Tabla 2.** Características demográficas según presencia o ausencia de placa blanda

Características	SI (n = 9)	Placa blanda NO (n = 84)	p
Edad (años ± DS)	55 ± 7	45 ± 16	0,02
Género masculino (%)	4 (44)	46 (55)	0,7
DBT (%)	0	2 (2,4)	1
HTA (%)	2 (22)	7 (8,3)	0,2
TBQ (%)	2 (22)	7 (8,3)	0,2
DLP (%)	1 (11)	10 (11,9)	1
Síntomas (%)	1 (11)	5 (6)	0,46
PEG positiva (%)	4 (44)	12 (14,3)	0,04
Discordancia funcional* (%)	2 (22)	4 (4,8)	0,1

\*Discordancia funcional se refiere a pacientes con ergometría positiva y perfusión miocárdica SPECT / Ecocardiograma estrés sin evidencia de isquemia

**Tabla 3.** Características de la anatomía coronaria de los 9 pacientes con placa blanda

	TCI	DA	Diag.	CX	CD
Pte. 1	no	sí (proximal)	no	sí ( proximal)	no
Pte. 2	no	sí (proximal)	no	no	no
Pte. 3	no	sí (tercio 1/2)	no	no	no
Pte. 4	no	no	no	sí ( proximal)	no
Pte. 5	no	sí (proximal)	no	no	no
Pte. 6	no	sí (proximal)	no	no	no
Pte. 7	no	sí (prox. y tercio)	no	no	no
Pte. 8	sí	sí (proximal)	no	sí (proximal)	sí (tercio 1/2)
Pte. 9	sí	sí (proximal)	sí	no	no

**Tabla 4.** Características de la anatomía coronaria de los 9 pacientes con placa blanda

	Cantidad de vasos con placas graves	Cantidad de vasos con placas no graves	Cantidad de placas blandas	Gradación placa más grave
Pte. 1	0	2	2	25-49%
Pte. 2	0	1	1	25-49%
Pte. 3	1	0	1	70-99%
Pte. 4	0	1	1	25-49%
Pte. 5	0	1	1	25-49%
Pte. 6	0	1	1	25-49%
Pte. 7	1	1	2	70-99%
Pte. 8	0	3	3	50-69%
Pte. 9	0	2	2	25-49%

La sensibilidad y especificidad de la ergometría para placa blanda de cualquier nivel de gravedad fue del 44,4% (IC 13,7%-78,8%) y 86% (76,38%-92,39%), respectivamente. El VPN fue del 94% (IC 88,86%-96,30%) y el VPP fue del 25% (11,95% al 45,02%); el LR+ fue de 3,11 (IC 1,27-7,64) y el LR- fue de 0,65 (IC 0,36-1,17) (véanse Tablas 7 y 8).

## DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con *score* de calcio igual a cero la prevalencia de placa blanda fue del 10% y la ergometría positiva se asoció a placas de cualquier severidad. En contexto de Gated SPECT o ecocardiograma estrés negativo, la ergometría positiva conservó

**Tabla 5.** Análisis univariado con placa blanda de cualquier nivel de gravedad como variable dependiente

Variable	OR	IC 95%	p
Edad >50 años	1,84	0,14-12,63	0,77
Género masculino	0,66	0,16-2,63	0,55
HTA	3,14	0,54-18,12	0,19
DLP	0,92	0,10-8,19	0,94
TBQ	2,50	0,24-31,80	0,43
PEG positiva	4,80	1,12-25,15	0,43
Discordancia funcional	5,71	0,88-36,89	0,06
Síntomas	1,97	0,20-19,05	0,55

**Tabla 6.** Análisis univariado con placa blanda no grave como variable dependiente

Variable	OR	IC 95%	p
Edad > 50 años	1,18	0,19-17,91	0,58
Género masculino	1,15	0,24-5,49	0,85
HTA	1,62	0,17-15,25	0,07
DLP	1,27	0,13-11,63	0,83
TBQ	3,42	0,32-35,60	0,30
PEG positiva	8,24	1,63-41,47	0,01
Discordancia funcional*	8,20	1,19-56,07	0,03
Síntomas	0,27	26,97	0,39

\*Discordancia funcional se refiere a pacientes con ergometría positiva y perfusión miocárdica SPECT / Ecocardiograma estrés sin evidencia de isquemia.

**Tabla 7.** Precisión diagnóstica de la ergometría para detección de placa blanda

	Placa blanda		total
	Presente	Ausente	
Ergometría			
Positiva	4	12	16
Negativa	5	72	77
Total	9	84	93

**Tabla 8.** Sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo y negativo de la ergometría para detección de placa blanda

Sensibilidad	44,4% (13,7-78,8)
Especificidad	86% (76,38-92,39)
LR+	3,11 (1,27-7,64)
LR-	0,65 (0,36-1,17)

su asociación con placas no graves. La especificidad y el LR+ del infradesnivel del ST para diagnóstico de placa blanda de cualquier gravedad fue del 86% y 3,11%, respectivamente.

La prevalencia de placa blanda de nuestra cohorte es congruente con la descripta en el registro CONFIRM para pacientes con síntomas. Esto podría evidenciar una limitación del score de calcio en la estratificación de riesgo de pacientes asintomáticos que presenten anomalías en la ergometría. Es decir, en un paciente asintomático y con score de calcio de 0, los trastornos del ST-T nos podrían alertar sobre la presencia de placa blanda. La especificidad y LR+ de la ergometría hallados en esta cohorte apoyarían esta hipótesis.

El segundo hallazgo relevante en nuestra cohorte, se refiere a la persistencia de la asociación de la ergometría positiva con placas no significativas en contexto de perfusión miocárdica normal (ver Figura 1). Recordemos que la perfusión miocárdica (al igual que ecocardiograma estrés) no es un método apropiado para diferenciar entre ausencia de placas y enfermedad coronaria no obstructiva (placas leves o moderadas). Esto explica por qué la ausencia de isquemia es un hallazgo frecuente en la historia de pacientes que padecen eventos cardiovasculares (10) y la mejoría del valor predictivo para eventos cardiovasculares con la adición del score de calcio a las imágenes de perfusión (equipos híbridos SPECT/CT). (11)

Las implicancias de nuestros hallazgos podrían resumirse de la siguiente manera: las alteraciones en el electrocardiograma de esfuerzo asociadas a detección de placas blandas leves a moderadas en pacientes sin evidencia de isquemia ni calcificaciones coronarias demostrarían la vigencia del infradesnivel del ST como marcador diagnóstico. Esto concuerda con lo publicado por nuestro grupo previamente respecto a alteraciones del acople ventrículo arterial en pacientes con trastornos del ST y perfusión miocárdica normal. (12) Diversas publicaciones muestran que la combinación de infradesnivel del ST y perfusión miocárdica normal reflejaría alteraciones globales del subendocardio subestimadas por las pruebas evocadoras de isquemia debido al fenómeno de isquemia balanceada. (13-16) Por lo tanto, interpretamos que la presencia de placa blanda no significativa asociada a ergometría anormal podría representar un punto subrogante de enfermedad microvascular, que es invisible al GATED SPECT por su carácter global y no segmentario. (17, 18).

Es importante remarcar, que nuestros hallazgos no contradicen los preceptos básicos de la cascada isquémica. Si bien, de acuerdo a la concepción de la cascada, las alteraciones eléctricas son más tardías que la presencia de trastornos de perfusión o de la motilidad parietal, el fenómeno de balanceo propio de la enfermedad microvascular y su carácter subendocárdico dificultan su apreciación por la tecnologías utilizadas en el ultrasonido de estrés y en la perfusión por SPECT. O sea, aunque el fenómeno de alteración de la perfusión preceda al del electrocardiograma, para documentarlo

**Fig. 1.** Paciente masculino de 55 años de edad, deportista de alto rendimiento, dislipémico y sin antecedentes coronarios, que presentó una placa no calcificada del 40% en el tercio proximal de la arteria DA (a), *score* de calcio de cero (b) perfusión miocárdica normal (c) y trastornos del ST (d)



sería necesario la utilización de tecnología no limitada por el fenómeno de balanceo y la falta de resolución para fenómenos no transmurales (cuantificación de flujo coronario por perfusión PET, [19] D- SPECT [20] o perfusión por RM [21] para valorar isquemia no transmural).

### Limitaciones

Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional (riesgo de sesgo elevado por diseño). Es una muestra pequeña y con baja prevalencia de síntomas (7% de nuestra población), debido a la inclusión de pacientes con diversas indicaciones de angiotomografía, aún no vinculadas a la evaluación de arterias coronarias (evaluación de venas pulmonares, por ejemplo). Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de placa blanda en pacientes sintomáticos descrita en otras publicaciones, la realización de un estudio que incluya mayor cantidad de pacientes con síntomas podría darle consistencia a nuestras afirmaciones. Por otro lado, la baja prevalencia de placas graves en nuestra cohorte (2%) no nos permite tener certeza acerca del rol predictor de la ergometría respecto a la presencia de placas graves en pacientes con *score* de calcio 0 y pruebas funcionales con imagen normales. Además, no podemos hablar del papel predictor de la ergometría para placa blanda, ya que nuestro estudio no es más que una prueba de concepto (asociación entre ergometría positiva y placa blanda). Esta prueba de concepto es el primer paso de varios *más* en la determinación de un predictor de riesgo cardiovascular. (22) Si estudios con un número mayor de pacientes mostraran que, en ausencia de calcifica-

ciones coronarias e imágenes de perfusión normal, la ergometría carece de valor predictor de placas graves (es decir, solo predice placas leves y moderadas en este contexto), se sentarían las bases para analizar una estrategia de angio-TC coronaria versus *score* de calcio sin angiotomografía en un estudio de diseño aleatorizado. Esto podría modificar la recomendación actual en las guías de práctica clínica de realizar angio-TC coronaria en todos los pacientes con discordancia funcional, y dejar la utilización de contraste y dosis de radiación propias de la angio-TC únicamente para los casos de discordancia entre PEG y SPECT con *score* calcio mayor de cero.

### CONCLUSIONES

La ausencia de calcificaciones coronarias en la evaluación por tomografía no es sinónimo de ausencia de placas, debido a la existencia de componentes no calcificados en el proceso aterosclerótico. La presencia de enfermedad coronaria en este contexto podría ser sospechada a partir de resultados anormales en la ergometría. El infradesnivel del ST podría asociarse a la presencia de placas blandas de cualquier gravedad. En pacientes sin calcio coronario, defectos de perfusión ni trastornos de la motilidad, anormalidades del segmento ST podrían alertarnos sobre la presencia de enfermedad no obstructiva. Esto podría deberse, tal vez, a afección microvascular difusa sin afección macrovascular significativa expresada como lesión subendocárdica (fenómeno subestimado en el SPECT y el eco estrés por su carácter homogéneo y subendocárdico). Estas afirmaciones y sus implicancias deberán confirmarse en

estudios prospectivos con mayor número de pacientes y en estudios aleatorizados de utilidad, en donde se evalúen desenlaces clínicos relevantes.

#### Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Greenland P, Alpert JS, Beller G, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-64. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182051bab>
- Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.030>
- Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild D, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.461>
- Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, Van Rooij JA, Hunink MG, et al. Coronary Calcium Score Improves Classification of Coronary Heart Disease Risk in the Elderly. The Rotterdam Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.029>
- Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulthen EA, Cheezum M, Bittencourt MS, et al. The Identification of Calcified Coronary plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies *J Am Coll Cardiol* 2017;10:833-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.030>
- Wolk M, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.009>
- Villines T, Hulthen EA, Shaw L, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease and Adverse Events Among Symptomatic Patients With Coronary Artery Calcification Scores of Zero Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography. Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.851>
- Cury R, Abbara S, Achenbach S, Agatston AS, Berman D, Budoff MJ, et al. CAD-RADSTM Coronary Artery Disease e Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:269-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.04.005>
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJ and Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
- Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW and Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1-identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00358-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00358-9)
- Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias MC, et al. Value of CACS Compared With ETT and Myocardial Perfusion Imaging for Predicting Long-Term Cardiac Outcome in Asymptomatic and Symptomatic Patients at Low Risk for Coronary Disease. *Clinical Implications in a Multimodality Imaging World. J Am Coll Cardiol* 2015;8:134-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.11.008>
- Masoli OH, Redruello M, San Miguel L, Medus J, Pabstleben N, Blanco JM, et al. Ventricular-arterial coupling assessment using gated single-photon emission computed tomography: relationship with reserve pulse pressure and repolarization abnormalities. *Nucl Med Commun* 2016;37:1297-1301. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000575>
- Aziz EF, Javed F, Alviar CL and Herzog E. Triple vessel coronary artery disease presenting as a markedly positive stress electrocardiographic test and a negative SPECT-TL scintigram: a case of balanced ischemia. *Heart Intern* 2011; 6:e22. <https://doi.org/10.4081/hi.2011.e22>
- Madias JE. Falsely negative thallium-201 scintigram associated with truly positive exercise electrocardiogram: the case of the globally balanced myocardial ischemia. *Cardiology* 2006;105:22-4. <https://doi.org/10.1159/000088292>
- Madias JE, Knez P, and Win MT. True-positive exercise electrocardiogram/false-negative thallium-201 scintigram: a proposal of a mechanism for the paradox. *Clin Cardiol* 2000;23:625-9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960230815>
- Lesser JR, Flygenring BB, Sharkey SS, Lindberg J and Schwartz RS. Balanced myocardial ischaemia: a case of "normal" stress Tc99 sestamibi scan and diagnosis. *Heart* 2005;91:e53. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049916>
- Shaw LJ, Bugiardini R and Merz NB. Women and Ischemic Heart Disease. *Evolving Knowledge. J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.098>
- Crea F, Camici PG and Merz NB. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35: 1101-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf513>
- Bravo PE, Di Carli MF and Dorbala S. Role of PET to Evaluate Coronary Microvascular Dysfunction in Non-ischemic Cardiomyopathies. *Heart Fail Rev* 2017;22: 455-64. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1>
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parietti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2018;45:1079-90. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3958-7>
- Rina M, Srichai MN, Axel L, Hochman and Reynolds HR. Stress Cardiac MRI in Women With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol* 2016;39:596-602. <https://doi.org/10.1002/clc.22571>
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Christie M. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2009;119:2408-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>