

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Incorporación de la calcificación coronaria a la evaluación pre-test de la probabilidad de enfermedad coronaria



Simon Winther, MD, PHD,^a Samuel Emil Schmidt, MSc, PHD,^b Thomas Mayrhofer, PHD,^{c,d}
Hans Erik Bøtker, MD, DMSci, PHD,^e Udo Hoffmann, MD, MPH,^c Pamela S. Douglas, MD,^f William Wijns, MD, PHD,^{g,h}
Jeroen Bax, MD, PHD,ⁱ Louise Nissen, MD, PHD,^a Vibeke Lynggaard, PHD,^a Jens Juel Christiansen, MD, PHD,^j
Antti Saraste, MD, PHD,^{k,l} Morten Bøttcher, MD, PHD,^a Juhani Knuuti, MD, PHD^{k,l}

RESUMEN

ANTECEDENTES La prevalencia de la enfermedad coronaria (EC) obstructiva en los pacientes sintomáticos que son remitidos para un estudio diagnóstico ha disminuido, y ello hace que sea conveniente optimizar estrategias diagnósticas individualizadas.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue presentar una herramienta sencilla y aplicable clínicamente que permite calcular la probabilidad de una EC obstructiva combinando un modelo de probabilidad pre-test (PPT) (método de Diamond-Forrester con el empleo del sexo, la edad y los síntomas) con los factores de riesgo clínicos y la puntuación de calcio arterial coronario (CACs).

MÉTODOS La nueva herramienta se desarrolló en una cohorte de pacientes sintomáticos (n = 41.177) remitidos para un estudio diagnóstico. La verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) se calculó mediante la PPT y los factores de riesgo, mientras que la verosimilitud clínica ponderada según la CACS (VC-CACS) añadió a ello la CACS. Los 2 modelos de cálculo se validaron en cohortes de Europa y de Norteamérica (n = 15.411) y se compararon con una tabla de PPT recientemente actualizada.

RESULTADOS Los modelos de VC-FR y de VC-CACS predijeron la prevalencia de la EC obstructiva con mayor exactitud en las cohortes de validación que el modelo de PPT, y aumentaron notablemente el área bajo las curvas de características operativas del receptor de la EC obstructiva: para el modelo de PPT, 72 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 71 a 74); para el modelo VC-FR, 75 (IC del 95%: 74 a 76); y para el modelo VC-CACS, 85 (IC del 95%: 84 a 86). En total, un 38% de los pacientes del grupo de VC-FR y un 54% de los del grupo de VC-CACS se clasificaron como pacientes con una verosimilitud clínica baja de EC, en comparación con el 11% de los del modelo de PPT.

CONCLUSIONES Una herramienta sencilla basada en los factores de riesgo y la VC-CACS permite una mejor predicción y discriminación de los pacientes con sospecha de una EC obstructiva. La herramienta hace posible una reclasificación de pacientes en la categoría de baja verosimilitud de EC, en los que no es necesario realizar otras pruebas. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2421-32) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aDepartment of Cardiology, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca; ^bDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca; ^cCardiovascular Imaging Research Center, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^dSchool of Business Studies, Stralsund University of Applied Sciences, Stralsund, Alemania; ^eDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^fDuke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^gLambe Institute for Translational Medicine, National University of Ireland, Galway, Irlanda; ^hCÚRAM, National University of Ireland, Galway, Irlanda; ⁱDepartment of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; ^jDepartment of Medicine, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca; ^kHeart Center, Turku University Hospital, Turku, Finlandia; y ^lTurku PET Centre, Turku University Hospital, University of Turku, Turku, Finlandia.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

angio-TC = angiografía de tomografía computarizada
AUC = área bajo la curva de características operativas del receptor
CACS = puntuación de calcio arterial coronario
CI = coronariografía invasiva
EC = enfermedad coronaria
ESC = Sociedad Europea de Cardiología
IC = intervalo de confianza
MRN = mejora de reclasificación neta
PPT = probabilidad pre-test
VC-CACS = verosimilitud clínica ponderada según la puntuación de calcio arterial coronario
VC-FR = verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo

El cálculo de la probabilidad de enfermedad en los pacientes con síntomas «estables» que sugieren una enfermedad coronaria (EC) obstructiva, es decir, síndromes coronarios crónicos, constituye un reto frecuente en medicina clínica. Aproximadamente un 1% del total de contactos de pacientes con médicos generales está relacionado con una molestia torácica y, por consiguiente, se realizan millones de pruebas diagnósticas en todo el mundo (1).

Tanto las guías europeas como las estadounidenses han recomendado tradicionalmente calcular la probabilidad pre-test (PPT) de la EC basándose en el método clásico de Diamond-Forrester basado en el empleo del sexo, la edad y el tipo de molestias torácicas (2,3). La información se emplea para orientar las pruebas diagnósticas y el tratamiento clínico. Estudios recientes han mostrado que la prevalencia de

la EC obstructiva es inferior a la que han indicado los modelos previos de PPT y han descrito un bajo rendimiento diagnóstico de los métodos diagnósticos actualmente utilizados (4-6). Así pues, se hace necesario disponer de un método más personalizado para calcular la probabilidad de la enfermedad.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sugerido recientemente un nuevo concepto de verosimilitud clínica de EC basado en una evaluación más completa de la probabilidad de EC (2). El cálculo de la verosimilitud clínica puede obtenerse a partir de modelos de PPT que incorporan los factores de riesgo cardiovasculares y las puntuaciones de calcio arterial coronario (CACS) derivadas de la tomografía computarizada que se asocian a la EC obstructiva. Sin embargo, en la guía reciente de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos se reconocía como «laguna de evidencia» la falta de una herramienta clínicamente viable y validada para calcular la verosimilitud clínica de EC (2).

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una herramienta sencilla y clínicamente útil para el cálculo individual de la probabilidad de EC obstructiva en pacientes sintomáticos en los que hay una sospecha de la enfermedad.

MÉTODOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DISEÑO DEL ESTUDIO.

En este estudio se utilizaron 4 cohortes grandes de

pacientes con síntomas que sugerían una EC obstructiva y que fueron remitidos para un estudio diagnóstico no invasivo con el empleo de angiografía por tomografía computarizada (angio-TC). Todos los pacientes incluidos eran pacientes sin un diagnóstico previo de EC. Elaboramos los modelos para estimar la verosimilitud clínica de EC con el empleo de una cohorte amplia de desarrollo, y luego se validaron los modelos en 3 cohortes distintas de pacientes y se compararon con el modelo de PPT basado en el método de Diamond-Forrester (sexo, edad y síntomas) recomendado por la guía de la ESC de 2019.

COHORTE DE DESARROLLO. La cohorte de desarrollo la formaron pacientes (n = 41.177) en los que se realizó por primera vez una angio-TC entre 2008 y 2017 en los 13 hospitales de la región occidental de Dinamarca (área de prestación de servicio de 3,3 millones de personas; el 55% de la población total de Dinamarca) (7). Todos los pacientes estaban registrados en la base de datos clínica poblacional regional obligatoria de Dinamarca, el *Western Denmark Heart Registry* (WDHR). El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca. La información utilizada se basa en la evaluación clínica e incluye datos relativos a los factores de riesgo cardiacos y los síntomas existentes en el momento de la remisión del paciente para una angio-TC coronaria. El registro WDHR contiene también información sobre los resultados de la angio-TC coronaria y todas las coronariografías invasivas (CI) posteriores.

COHORTES DE VALIDACIÓN. Se llevó a cabo una validación de la cronología con el empleo de los datos del WDHR en los pacientes a los que se practicó por primera vez una angio-TC entre enero de 2018 y agosto de 2019 (n = 9383).

El modelo se validó también en el estudio Dan-NICAD (*Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease*), que fue un ensayo de cohorte realizado en 2 centros, con la inclusión de pacientes consecutivos remitidos para una angio-TC (n = 1675) entre los años 2014 y 2016 (8,9). En todos los pacientes se realizó una entrevista estructurada para evaluar los factores de riesgo cardiacos y los síntomas antes de la prueba diagnóstica. En los pacientes con sospecha de EC obstructiva en la angio-TC coronaria (n = 392) se realizó luego también una CI con reserva fraccional de flujo condicional. El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca y por el Comité Regional Central de Ética de Investigación en Salud de Dinamarca.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 1 de julio de 2020; original revisado recibido el 16 de septiembre de 2020, aceptado el 18 de septiembre de 2020.

Por último, el modelo se validó en el estudio PROMISE (*Prospective Multi-center Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*) (10,11). Este ensayo aleatorizado se llevó a cabo en Norteamérica en 193 centros, entre los años 2010 y 2013 y se incluyó en él a pacientes ambulatorios sintomáticos, de riesgo bajo o intermedio, a los que no se había diagnosticado anteriormente una EC y cuyos médicos consideraban que era necesario un estudio cardiovascular no invasivo no urgente para evaluar la sospecha de EC. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación interno local o central de cada centro participante. La cohorte de validación de ese estudio la formaron tan solo los pacientes incluidos en la asignación aleatoria en los que se realizó una angio-TC coronaria con resultados interpretables (n = 4403). La CI posterior se llevó a cabo si los médicos locales la consideraban necesaria.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES. Las variables básicas fueron el sexo, la edad y el tipo de síntomas en el momento de la remisión del paciente. El dolor torácico típico se definió como una molestia opresiva en el tórax o el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, provocada por el ejercicio o la tensión emocional y aliviada por el reposo o la nitroglicerina. El dolor torácico atípico se definió como la presencia de 2 de los criterios antes mencionados. Si se daba solo 1 o ninguno de los criterios, los síntomas de dolor torácico se clasificaban como un dolor torácico no anginoso. La disnea se definió por la presencia de disnea de esfuerzo como síntoma principal.

Los factores de riesgo incluidos en el análisis fueron los siguientes: antecedentes familiares de EC, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes, filtración glomerular reducida e índice de masa corporal elevado. El tabaquismo se definió por un tabaquismo actual o por la existencia de antecedentes de tabaquismo. La presencia de dislipidemia, hipertensión y diabetes la establecieron los médicos locales o el hecho de estar recibiendo tratamiento para esos trastornos. Los antecedentes familiares de EC se definieron por la existencia de 1 o varios familiares próximos con signos tempranos de EC (definidos en el registro WDHR y en el ensayo Dan-NICAD como varones de edad < 55 años y mujeres de edad < 65 años y en el ensayo PROMISE como hombres y mujeres de edad < 55 años).

PATRÓN DE REFERENCIA PARA LA EC OBSTRUCTIVA. El patrón de referencia para la EC obstructiva en las cohortes de desarrollo y de validación del registro WDHR se definió como una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la CI realizada en un plazo de 120 días tras la angio-TC coronaria.

En las cohortes de validación del ensayo Dan-NICAD y del ensayo PROMISE, la EC obstructiva se definió según la definición de mayor pertinencia clínica de la EC obstructiva en función de las pruebas realizadas en los ensayos. En la cohorte del ensayo Dan-NICAD, en todos los pacien-

tes con una sospecha de estenosis del diámetro del 50% en la angio-TC se realizó también una CI. La EC obstructiva se definió en la CI por una reserva fraccional de flujo < 0,80 o una estenosis del diámetro visual de $\geq 90\%$. En la cohorte del ensayo PROMISE, la CI no se realizó en todos los pacientes con sospecha de estenosis en el centro que interpretó la angio-TC. Por consiguiente, la EC obstructiva se definió como una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la CI o un análisis de la angio-TC en el laboratorio central si no se había realizado una CI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los nuevos modelos de verosimilitud clínica se desarrollaron según las recomendaciones previas (12,13). Utilizamos un análisis de regresión y el programa informático de aprendizaje automático avanzado XGBoosting, módulo Python versión 0.90 (XGBoost, University of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos). A continuación se simplificaron los modelos con el empleo de argumentos estadísticos tal como se presenta en el **Suplemento, apéndice (Suplemento, tablas 1 y 2, Suplemento, figuras 1 y 2)**. Los modelos de verosimilitud clínica se desarrollaron en la cohorte de desarrollo y luego se validaron. Se elaboró un módulo adicional incorporable a programas informáticos de estadística comerciales para el cálculo de los nuevos modelos (**Suplemento, tabla 3**).

Los modelos de verosimilitud clínica se compararon con el modelo de PPT basado en el enfoque de Diamond-Forrester, que incluía el sexo, la edad y el tipo de síntomas, y se calculó según el modelo basado en la tabla actualizada recomendado en 2019 por la ESC (2). Además, se compararon los modelos de verosimilitud clínica con los 3 modelos del consorcio de EC más avanzados que requieren un cálculo *online* (14). Los 3 modelos del consorcio de EC fueron los siguientes: 1) un «modelo básico» que es otra recalibración del método de Diamond-Forrester; 2) un «modelo clínico» que amplía el modelo básico con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo; y por último 3) un «modelo clínico + CACS», que incluía la CACS en el modelo clínico.

La discriminación se evaluó con el empleo del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC) y la mejora de reclasificación neta (MRN). Los valores de AUC se compararon con el algoritmo de DeLong. Se realizó un análisis de sensibilidad para calcular la repercusión de los criterios diagnósticos de la EC obstructiva. Se realizó también un análisis de sensibilidad en cuanto a los estratos de edad y sexo y en cuanto a los pacientes caucásicos y no caucásicos en el ensayo PROMISE.

RESULTADOS

Las características iniciales y los resultados de las pruebas diagnósticas en las cohortes de desarrollo y de validación se muestran en la **tabla 1**, y los datos estratificados

de los pacientes con y sin una estenosis obstructiva en cada una de las 4 cohortes se presentan en el Suplemento, tabla 4.

Se diagnosticó una EC obstructiva en un 8,8% y un 10,1% de los pacientes de las cohortes de desarrollo y de validación, respectivamente. Estos valores eran inferiores a la prevalencia (15,4%) predicha con el empleo de las tablas de PPT según el sexo, la edad y los síntomas. En el Suplemento, figura 3 se muestra el número de pacien-

tes y la prevalencia observada de EC obstructiva en los subgrupos de pacientes de las 4 cohortes por separado.

MODELO DE LA VEROSIMILITUD CLÍNICA PONDERADA SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO. Identificamos los factores de riesgo que tenían alguna repercusión en la prevalencia observada de la EC obstructiva utilizando diferentes modelos de aprendizaje automático (Suplemento, figura 1). Mediante la inclusión jerarquizada de los diversos factores de riesgo en el modelo básico basado en la edad, el sexo y los síntomas, tan solo los antecedentes familiares, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes aumentaron la capacidad de discriminación del modelo (Suplemento, tablas 1 y 2). La repercusión de cada uno de los factores de riesgo individuales en la prevalencia observada de EC obstructiva fue de carácter incremental y de una magnitud similar, de tal manera que al aumentar el número de factores de riesgo aumentaba también la prevalencia observada de EC obstructiva en los diversos grupos de sexo, edad y sintomatología (Suplemento, figuras 4 y 5). En los pacientes con 2 a 3 factores de riesgo, la prevalencia de la EC obstructiva fue próxima a la del modelo de PPT basado tan solo en el sexo, la edad y los síntomas. En cambio, en los pacientes con 0 o 1 factores de riesgo, la prevalencia de la EC fue más baja, y en los pacientes con 4 o 5 factores de riesgo, la prevalencia fue mayor que la calculada con el modelo de PPT (figura 1).

Con el empleo de las categorías de factores de riesgo (0 a 1, 2 a 3, o 4 a 5) en un modelo de regresión logística con el sexo, la edad y los síntomas, elaboramos un modelo simple de verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) (ilustración central, Suplemento, tabla 3). La distribución de los pacientes y la prevalencia de la EC en los modelos de PPT y de VC-FR en las cohortes de desarrollo y de validación se muestran en la figura 2. La calibración del modelo de VC-FR fue superior a la del modelo de PPT (Suplemento, figuras 6 y 7).

El rendimiento diagnóstico del modelo de VC-FR fue similar al del modelo de aprendizaje automático avanzado en la cohorte de desarrollo (Suplemento, tabla 1). El AUC del modelo de VC-FR en la cohorte de validación fue de 74,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 73,7 a 76,1), lo cual era superior al AUC obtenida en el modelo de PPT (72,3; IC del 95%: 71,0 a 73,6) (figura 3).

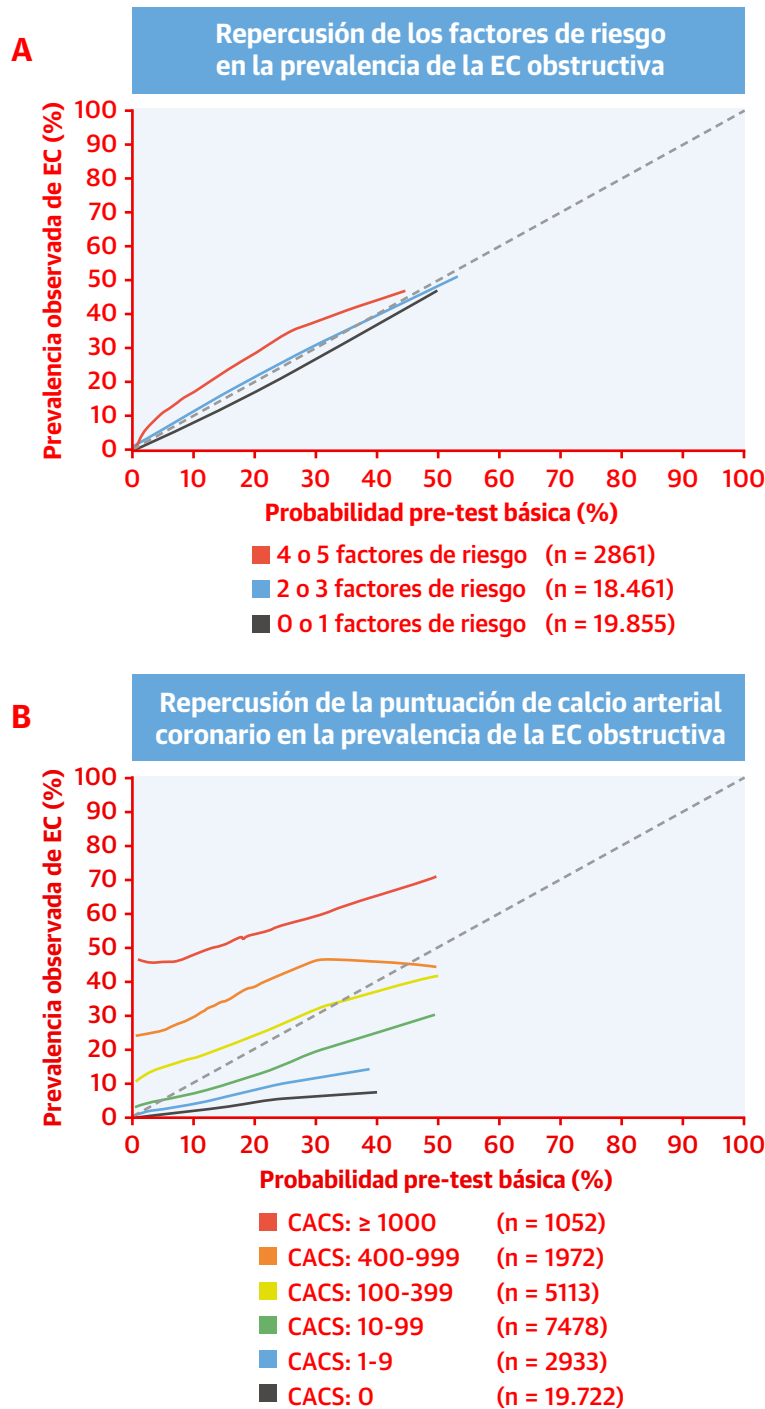
En total, hubo un 27,3% más de pacientes de la cohorte de validación que se encontraban por debajo del valor de corte del 5% para la predicción de una EC obstructiva cuando se aplicó el modelo de VC-FR en comparación con el modelo de PPT: 5919 (38,4%) pacientes frente a 1708 (11,1%) pacientes, respectivamente. En la figura 3 y el Suplemento, figura 8, se presentan las variables de rendimiento diagnóstico. Las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron de 1,51 (IC del 95%: 1,48 a 1,55) y 0,27 (IC del 95%: 0,24 a 0,31) para el valor de corte del 5%,

TABLA 1 Características demográficas de los pacientes y resultados de la prueba diagnóstica

	Cohorte de desarrollo (n = 41.177)	Cohortes de validación (n = 15.411)
Características		
Hombres	18.771 (45,6)	7522 (48,8)
Edad	57,0 ± 11,4	59,2 ± 10,6
< 40 años	2882 (7,0)	552 (3,6)
40-< 50 años	8159 (19,8)	2165 (14,0)
50-< 60 años	12.893 (31,3)	5367 (34,8)
60-< 70 años	11.958 (29,0)	4878 (31,7)
≥ 70 años	5285 (12,8)	2448 (15,9)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,7 ± 4,4	28,2 ± 5,3
Factores de riesgo y síntomas		
Antecedentes familiares de EC temprana	16.459 (40,0)	5703 (37,0)
Tabaquismo		
Nunca ha fumado	16.200 (39,4)	6402 (41,5)
Exfumador	13.376 (32,5)	4978 (32,3)
Fumador activo	8617 (20,9)	2730 (17,7)
Dislipidemia	12.126 (29,5)	6119 (39,7)
Hipertensión	14.481 (35,2)	6906 (44,8)
Diabetes	2728 (6,6)	1815 (11,8)
FGe, ml/min/1,73 m ² *	87 (77-99)	85,4 ± 16,5
Síntomas cardíacos al remitir al paciente		
Dolor torácico típico	4946 (12,0)	2220 (14,4)
Dolor torácico atípico	19.619 (47,7)	8756 (56,8)
Dolor torácico inespecífico	13.503 (32,8)	3152 (20,5)
Disnea	3109 (7,6)	1282 (8,3)
Puntuación de calcio arterial coronario	0 (0-69)	8 (0-119)
0	19.722 (47,9)	6072 (39,4)
1-9	2933 (7,1)	1260 (8,2)
10-99	7478 (18,2)	3150 (20,4)
100-399	5113 (12,4)	2256 (14,6)
400-999	19.724 (8)	1133 (7,4)
≥ 1000	1052 (2,6)	548 (3,6)
Gravedad de la enfermedad según la coronariografía de tomografía computarizada		
EC no obstructiva	32.651 (79,3)	11.931 (77,4)
Sospecha de EC obstructiva†	10.015 (20,7)	3479 (22,6)
Coronariografía invasiva		
Realizada	9230 (16,3)	2291 (14,9)
EC obstructiva†	3222 (7,8)	1569 (10,2)
Revascularización	2460 (6,0)	1068 (6,9)
Intervención coronaria percutánea	1903 (4,7)	823 (5,3)
Cirugía de bypass arterial coronario	557 (1,4)	234 (1,5)

Los valores corresponden a n (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). * La FGe se calcula mediante la ecuación de la creatinina de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. † Véase la definición de la EC obstructiva en el apartado de Métodos.
EC = enfermedad coronaria; FGe = filtración glomerular estimada.

FIGURA 1 Repercusión de los factores de riesgo y de la CACS en la prevalencia de la EC obstructiva

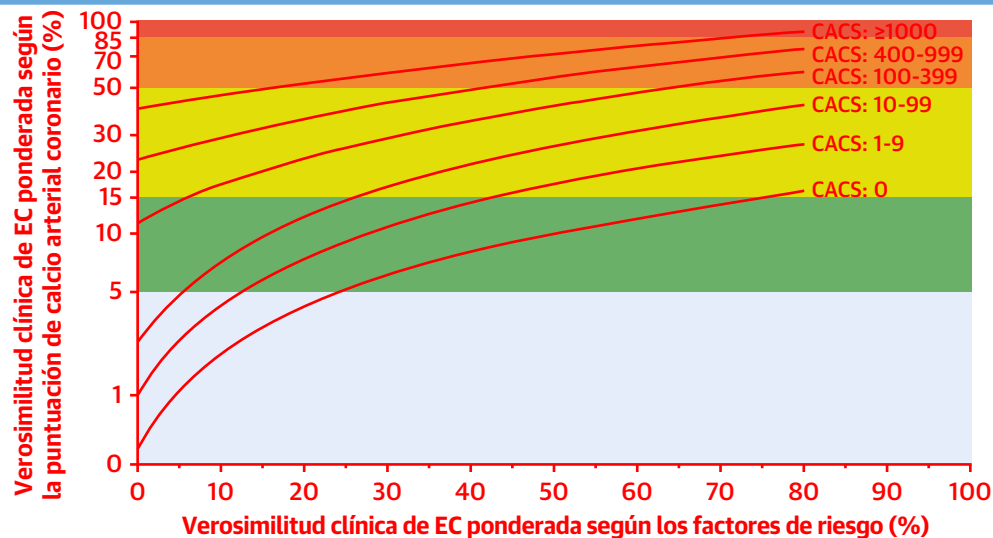


(A) El número de factores de riesgo tiene una influencia en la prevalencia observada de enfermedad coronaria (EC) en todas las categorías de probabilidad pre-test pero su máxima repercusión relativa se da en las categorías de probabilidad pre-test baja. Los factores de riesgo incluidos en el modelo son los antecedentes familiares de una EC temprana, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. (B) La puntuación de calcio arterial coronario (CACS) tiene una influencia importante en la prevalencia observada de EC en todas las categorías de probabilidad pre-test. La **línea a trazos** corresponde a la calibración ideal para el modelo básico de probabilidad pre-test estimado a partir de un modelo ajustado basado en la edad, el sexo y el tipo de síntomas. El gráfico se basa en los datos de la cohorte de desarrollo (n = 41.177).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cálculo de la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva**A** Verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo

Número de factores de riesgo	Dolor no anginoso						Angina atípica o disnea						Angina típica					
	Mujeres			Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres			Hombres		
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
Edad: 30-39	0	1	2	1	2	5	0	1	3	2	4	8	2	5	10	9	14	22
Edad: 40-49	1	1	3	2	4	8	1	2	5	3	6	12	4	7	12	14	20	27
Edad: 50-59	1	2	5	4	7	12	2	3	7	6	11	17	6	10	15	21	27	33
Edad: 60-69	2	4	7	8	12	17	3	6	11	12	17	25	10	14	19	32	35	39
Edad: 70-80	4	7	11	15	19	24	6	10	16	22	27	34	16	19	23	44	44	45

Factores de riesgo: antecedentes familiares, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes

B Verosimilitud clínica ponderada según la puntuación de calcio arterial coronario

Winther, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(21):2421-32.

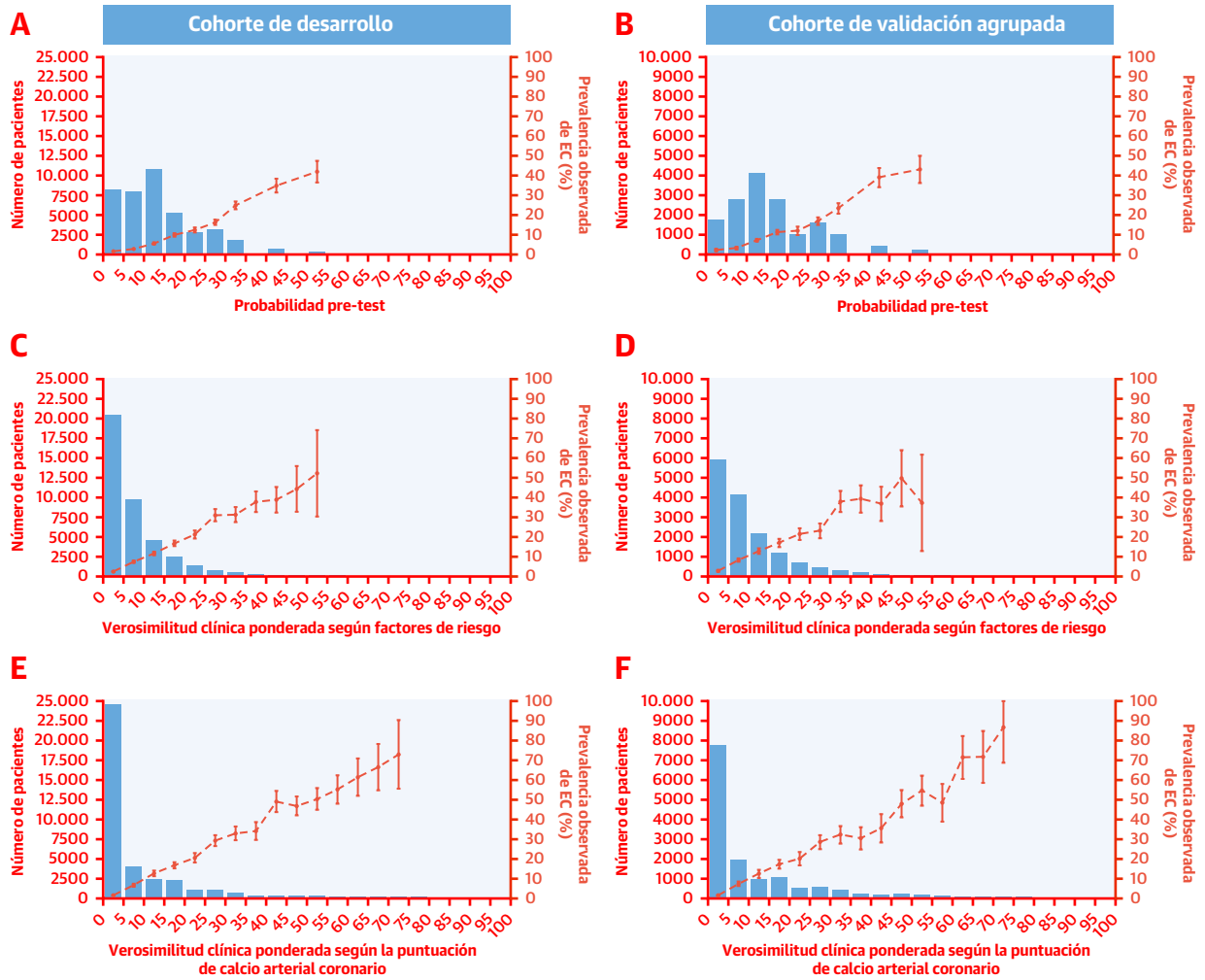
Probabilidad clínica de enfermedad coronaria (EC) obstructiva en función de la edad, el sexo, el tipo de síntomas, (A) el número de factores de riesgo y (B) la puntuación de calcio arterial coronario (CACS). Los valores indicados corresponden a las estimaciones para los pacientes de 35, 45, 55, 65 y 75 años de edad. El dolor torácico típico se definió por lo siguiente: 1) molestia opresiva en el tórax, cuello, mandíbula, hombro o brazo, que 2) es provocada por el esfuerzo o la tensión emocional; y 3) se alivia con el reposo o la nitroglicerina en un plazo de 5 min. El dolor torácico atípico se definió como la presencia de 2 de los criterios antes mencionados. Si se daba 1 o ninguno de los criterios, los síntomas se clasificaban como un dolor torácico no anginoso. La disnea se definió por la presencia de disnea de esfuerzo como síntoma principal.

respectivamente. Las tablas de MRN mostraron una re-clasificación sustancial de los pacientes a la categoría de baja verosimilitud de EC, en comparación con el modelo de PPT (Suplemento, tabla 5).

MODELO DE PPT CON PONDERACIÓN SEGÚN LA CACS. La prevalencia de la EC obstructiva aumentaba

con el aumento de la CACS en todas las categorías de pacientes del modelo de PPT básico (figura 1B). De igual modo, la prevalencia de la EC obstructiva aumentaba en todas las categorías de VC-FR con el aumento de la CACS, y esto se observó de manera uniforme en los diversos estratos de sexo y edad (Suplemento, figura 8).

FIGURA 2 Número de pacientes y prevalencia observada de EC en las diversas categorías en los 3 modelos en las cohortes de desarrollo y de validación



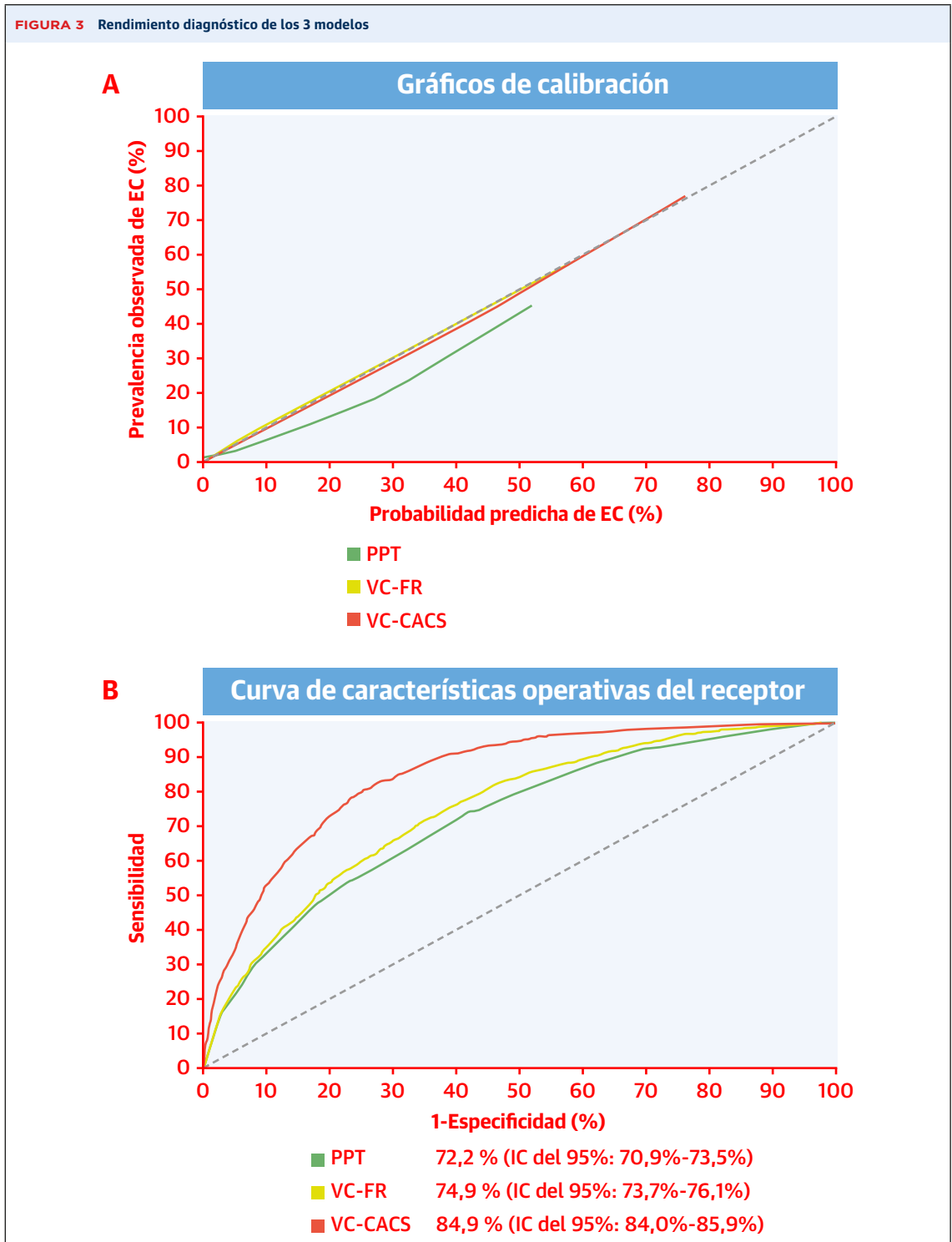
El número de pacientes (columnas) y la prevalencia de EC e intervalos de confianza del 95% (línea roja) para (A, B) los modelos de probabilidad pre-test y (C, D) los modelos de verosimilitud con ponderación según los factores de riesgo y (E, F) con ponderación según la CACS en las cohortes de desarrollo (n = 41.177) y de validación (n = 15.411). Las figuras muestran que los 2 nuevos modelos reclasifican a más pacientes en la categoría de baja verosimilitud de EC y que la prevalencia observada de EC se mantiene en valores muy bajos en esas categorías. Es importante señalar que el rendimiento del modelo de verosimilitud clínica es estable en la cohorte de validación. Los intervalos de confianza se muestran tan solo en los grupos con >10 pacientes. Abreviaturas como en la figura 1.

Dado que la repercusión de los factores de riesgo en el modelo de la CACS era limitada (Suplemento, tabla 1B), combinamos el modelo de ponderación según los factores de riesgo y los subgrupos de CACS en un modelo de regresión lineal para desarrollar el modelo de verosimilitud clínica con ponderación según la CACS (VC-CACS) (ilustración central). En la figura 2B se muestra la distribución de los pacientes según el modelo de VC-CACS. La calibración del modelo de VC-CACS fue excelente en las cohortes de validación (figura 3, Suplemento, figuras 6 y 7).

El rendimiento diagnóstico del modelo de VC-CACS (AUC: 87,5%; IC del 95%: 86,6 a 88,3) fue similar al del modelo de aprendizaje automático avanzado (AUC: 86,8%; IC del 95%: 85,9 a 87,6) en la cohorte de desarro-

llo (Suplemento, tabla 1B). El AUC del modelo de VC-CACS en la cohorte de validación fue de 84,9 (IC del 95%: 84,0 a 85,9), lo cual era superior a los valores de AUC de los modelos de PPT y de VC-FR (figura 3).

Hubo un número sustancialmente superior de pacientes (n = 7801, 54,1%) de la cohorte de validación que estaban por debajo del valor de corte del 5% para la predicción de la presencia de una EC obstructiva cuando se aplicó el modelo de VC-CACS en comparación con lo observado al aplicar los modelos de PPT y de VC-FR. Las variables de rendimiento diagnóstico se muestran en la figura 3, y los gráficos de sensibilidad y especificidad se presentan en el Suplemento, figura 9. Las razones de verosimilitud positiva y negativa del modelo de VC-CACS con un valor de corte del

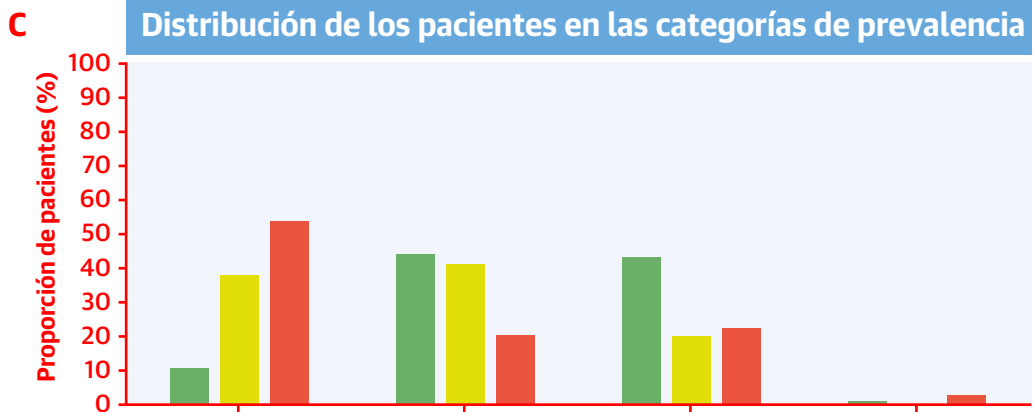


Continúa en la página siguiente

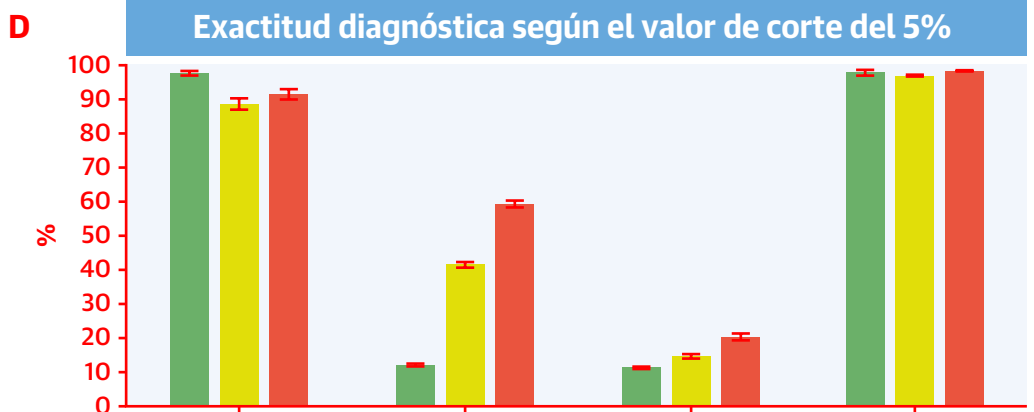
5% fueron de 2,25 (IC del 95%: 2,19 a 2,31) y 0,14 (IC del 95%: 0,12 a 0,17), respectivamente. Las tablas de MRN mostraron una reclasificación sustancial de los pacientes a la categoría de baja verosimilitud de EC, en comparación con el modelo de VC-FR (Suplemento, tabla 6).

En el Suplemento, figuras 6 y 7 se presenta el rendimiento de los modelos de VC-FR y de VC-CACS en comparación con los modelos de la puntuación de Diamond-Forrester actualizada y de consorcio de EC avanzado, en las cohortes de validación.

FIGURA 3 Continuación



Prevalencia de la enfermedad	≤5%	>5%-≤15%	>15%-≤50%	>50%
PPT	2,2% (1,5%-2,9%)	5,5% (5,0%-6,1%)	16,0% (15,1%-16,9%)	43,0% (36,1%-49,9%)
VC-FR	3,0% (2,6%-3,4%)	10,0% (9,3%-10,7%)	24,0% (22,5%-25,5%)	35,3% (12,5%-58,0%)
VC-CACS	1,6% (1,3%-1,9%)	9,2% (8,1%-10,2%)	25,7% (24,3%-27,2%)	58,8% (54,0%-63,6%)



Exactitud diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PPT	97,6% (96,8%-98,3%)	12,1% (11,5%-12,6%)	11,2% (10,7%-11,7%)	97,8% (97,0%-98,5%)
VC-FR	88,7% (87,0%-90,2%)	41,5% (40,7%-42,3%)	14,7% (14,0%-15,4%)	97,0% (96,5%-97,4%)
VC-CACS	91,5% (89,9%-92,8%)	59,3% (58,4%-60,1%)	20,4% (19,4%-21,4%)	98,4% (98,1%-98,7%)

Parámetros de rendimiento diagnóstico de la EC obstructiva en las cohortes de validación agrupadas (n = 15.411) para los 3 modelos, es decir, modelo de probabilidad pre-test (PPT), modelo de verosimilitud clínica ponderada según los factores de riesgo (VC-FR) y modelo de verosimilitud clínica ponderada según la CACS (VC-CACS). (A) Los gráficos de calibración muestran una buena calibración de los nuevos modelos de verosimilitud clínica. (B) Las curvas de características operativas del receptor muestran que la discriminación aumenta en los dos nuevos modelos de verosimilitud clínica pero lo hace de manera más sustancial cuando se incluye la CACS en el modelo. (C) La distribución de los pacientes según los valores de corte de la verosimilitud clínica y la correspondiente prevalencia de la EC obstructiva ponen de relieve la capacidad de reclasificación que tienen los modelos. (D) La exactitud diagnóstica evaluada con la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo con un valor de corte para la verosimilitud clínica del 5% evidenció que el valor predictivo negativo continúa siendo muy alto a pesar de una pequeña disminución de la sensibilidad total. IC = intervalo de confianza.

El análisis de sensibilidad puso de relieve que una definición modulada de la variable de valoración en la cohorte de desarrollo tenía una repercusión de carácter menor en las probabilidades predichas de enfermedad en los modelos (Suplemento, figura 10). Además, la dis-

criminación del modelo final fue estable en todo el espectro de definiciones de la variable de valoración utilizadas en el ensayo PROMISE (Suplemento, figura 11).

Un análisis estratificado según el sexo y la edad mostró una calibración y discriminación estables del modelo

de VC-FR en los diversos estratos de sexo y edad (Suplemento, figura 12). Sin embargo, la calibración del modelo de VC-CACS mostró un buen rendimiento en los grupos de entre 50 y 70 años de edad, pero el modelo infravaloró en cierta medida la prevalencia observada en los pacientes de edad < 50 años y sobrevaloró la prevalencia de los pacientes de edad > 70 años (Suplemento, figura 12). Esta diferencia se debe principalmente a los pacientes con valores superiores de VC-FR y de CACS (Suplemento, figura 8). La calibración del modelo de VC-CACS fue estable en los pacientes de ambos sexos, y la discriminación del modelo de VC-CACS fue estable en todos los estratos de edad y de sexo (Suplemento, figura 12). Un análisis secundario estratificado según el origen étnico, llevado a cabo en el ensayo PROMISE puso de relieve una calibración y una discriminación estables de los modelos de VC-FR y de VC-CACS en los pacientes no caucásicos (n = 648), con unos valores de AUC de 71,1 (IC del 95%: 65,5 a 76,6) y 87,7 (IC del 95%: 84,3 a 91,1), respectivamente.

DISCUSIÓN

El método estándar actual en los pacientes con síndromes coronarios crónicos consiste en determinar la PPT de la EC obstructiva utilizando el sexo, la edad y el tipo de síntomas, según lo propuesto por Diamond y Forrester hace unos 40 años (15). A lo largo de las últimas décadas, la prevalencia de la EC en los pacientes a los que se practican pruebas diagnósticas se ha reducido sustancialmente, y el modelo clásico de Diamond-Forrester se ha recalibrado varias veces (3,5,14,16,17). Recientemente, la guía de la ESC ha sugerido el concepto novedoso de verosimilitud clínica de EC como forma más integral e individualizada de evaluar la probabilidad de enfermedad. Sin embargo, las guías no aportan ninguna herramienta específica para su aplicación clínica (2). Anteriormente se han sugerido modelos avanzados que incluyen los factores de riesgo (14,18), y el presente estudio viene a cubrir esa «brecha de la evidencia» al validar una herramienta clínica sencilla para la estimación individualizada de la verosimilitud clínica de EC. Desarrollamos una herramienta sencilla de VC-FR y VC-CACS, que permite realizar una predicción y discriminación más exactas de los pacientes con sospecha de EC obstructiva. Además, la herramienta clasifica más claramente a los pacientes con una baja verosimilitud clínica de EC en comparación con lo que se obtiene con el modelo estándar, y en esos pacientes puede obviarse la realización de nuevas pruebas diagnósticas.

La novedad y la fortaleza de la herramienta desarrollada están en que no requiere cálculos y en que toda la información puede extraerse de una sencilla tabla y gráfico, que se muestran en la **ilustración central**. La herramienta se elaboró mediante una simplificación esca-

nada de modelos de aprendizaje automático avanzado, sin una pérdida relevante de la exactitud.

En comparación con las características de los pacientes y los factores de riesgo, se sabe que la CACS es el parámetro predictivo más potente de la EC obstructiva (19). En consecuencia, la discriminación no mejoró en nuestro estudio cuando incluimos factores de riesgo específicos en el modelo de CACS en comparación con el modelo de VC-CACS final, que es tan solo la combinación de la VC-FR y la CACS. Tiene importancia señalar que la CACS no debe usarse como una prueba diagnóstica de la EC obstructiva, ya que no mide la carga de placas de aterosclerosis no calcificadas ni la gravedad de la estenosis. Así pues, la CACS constituye tan solo un indicador indirecto de la carga de placas de arteriosclerosis coronaria calcificadas. En el presente estudio, utilizamos la CACS para individualizar mejor la evaluación de la verosimilitud de una EC obstructiva. Observamos que el diagnóstico por la imagen de la CACS tenía una repercusión importante en la estimación de la verosimilitud de enfermedad obstructiva y en particular hubo un aumento de la discriminación de la EC obstructiva en los modelos de VC-CACS. Por consiguiente, en el futuro podrá contemplarse su empleo como parte del estudio diagnóstico inicial en los pacientes en los que se sospecha una EC. La CACS tiene también un potencial para orientar el tratamiento médico preventivo, si bien los ensayos de prevención aleatorizados basados en la CACS tienen un número limitado de pacientes con sospecha de EC.

Tiene interés señalar que la discriminación de los modelos fue menor en las cohortes de los ensayos DANICAD y PROMISE que en las cohortes de registros de práctica clínica real. Una posible explicación de esta observación sería que los síntomas de los pacientes tuvieron una menor capacidad predictiva de la EC obstructiva en las cohortes de los ensayos DANICAD y PROMISE que en las de pacientes de registros (Suplemento, tabla 4), debido posiblemente al empleo de criterios diferentes para la evaluación de los síntomas.

Con el empleo de los modelos de VC-FR y VC-CACS, un 38% y un 54% de los pacientes fueron clasificados como de verosimilitud clínica muy baja ($\leq 5\%$) de EC, respectivamente, por lo que podrían no requerir ninguna prueba diagnóstica de manera ordinaria (2). Con el empleo de los nuevos modelos, la sensibilidad se redujo ligeramente, pero el valor predictivo negativo continuó siendo muy alto (97,0% y 98,4%), y ello es importante para el manejo del paciente individual (**figura 3**). El modelo de VC-CACS redujo también el número de pacientes que se encontraban en la «zona gris» de una verosimilitud clínica de EC del 5% al 15%, en los que puede contemplarse el uso de pruebas diagnósticas según las recomendaciones de la guía.

Se sabe que la interpretación de la angio-TC coronaria en los centros sobrevalora el grado de estenosis. Por

este motivo, utilizamos una variable de valoración obtenida mediante CI con una indicación clínica después de la angio-TC para establecer los modelos en la cohorte de desarrollo. Teóricamente, la inclusión de los pacientes con sospecha de EC en la angio-TC coronaria, en los que no se realizó una CI, puede causar errores en el modelo. Sin embargo, el análisis de sensibilidad mostró que este problema tenía una repercusión de carácter menor en las probabilidades de enfermedad predichas (Suplemento, figura 10). Además de la validación cronológica en la misma cohorte, validamos los modelos en los ensayos Dan-NICAD y PROMISE. En el ensayo Dan-NICAD, el patrón de referencia fue la CI con mediciones de la reserva fraccional de flujo. En el ensayo PROMISE, un 23% de los pacientes presentaba una estenosis del diámetro de $\geq 50\%$ según la interpretación de la angio-TC coronaria realizada en el centro, una cifra similar a la de la prevalencia observada en las cohortes del WDHR de 2008 a 2017, el WDHR de 2018 a 2019 y el ensayo Dan-NICAD, que fueron del 21%, 22% y 22%, respectivamente. Sin embargo, tan solo un 14% de los pacientes del ensayo PROMISE presentaron una estenosis del diámetro $\geq 50\%$ en la interpretación de la angio-TC coronaria realizada por el laboratorio central, y tan solo en un 11% de los pacientes de la cohorte del ensayo PROMISE se realizó una CI (Suplemento, tabla 4). En consecuencia, utilizamos una variable de valoración combinada, definida por la estenosis en una coronariografía invasiva cuantitativa o por la estenosis en la angio-TC evaluada en el laboratorio central cuando no se realizó una CI. Un análisis de sensibilidad de diferentes variables de valoración en el ensayo PROMISE puso de manifiesto una discriminación estable (Suplemento, figura 11). En cualquier caso, la definición de la EC tiene una importante repercusión en la prevalencia de la EC, y por lo tanto también en la exactitud de la calibración del modelo, y esto es algo que deberá tenerse en cuenta siempre cuidadosamente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los pacientes incluidos en el presente estudio habían sido remitidos a una angio-TC coronaria. Por consiguiente, no puede descartarse que haya un cierto sesgo de selección. Los pacientes con una verosimilitud muy baja de EC no son remitidos de manera uniforme para la realización de pruebas diagnósticas. Además, los pacientes con una enfermedad renal grave o con obesidad grave pueden estar infrarrepresentados, ya que todos los pacientes debían ser aptos para realizar una angio-TC coronaria. La validación se realizó predominantemente en pacientes caucásicos de Europa o Norteamérica. Sin embargo, un análisis de sensibilidad de los datos del ensayo PROMISE puso de manifiesto que la raza y el origen étnico no modificaban el rendimiento diagnóstico de los modelos.

CONCLUSIONES

Una herramienta sencilla de VC-FR y VC-CACS permitió mejorar la predicción y la discriminación en los pacientes con síndromes coronarios crónicos. Los modelos optimizan la reclasificación de los pacientes a una baja probabilidad de EC, sin necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Este trabajo contó con el apoyo de la Steno Partner Collaboration Unit, Gødstrup Hospital, Herning, Dinamarca. Los Drs. Winther, Schmidt y Bøttcher han recibido apoyo de subvenciones para su centro de Acarix. El Dr. Schmidt es consultor a tiempo parcial de Acarix. El Dr. Schmidt es accionista minoritario de Acarix. El Dr. Hoffmann ha recibido subvenciones de investigación para su centro en nombre de Massachusetts General Hospital, fuera del ámbito del trabajo presentado, de KOWA, MedImmune, AstraZeneca y HeartFlow; y ha recibido pagos por consultoría de DCRI y Recor, fuera del ámbito del trabajo presentado. El Dr. Wijns ha recibido subvenciones de investigación y honorarios de MicroPort. El Dr. Christiansen ha formado parte del consejo asesor de Novo Nordisk. El Dr. Saraste ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca, Amgen, Bayer, Novartis y Abbott; y ha formado parte del consejo asesor de AstraZeneca y Amgen, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Bøttcher ha formado parte del consejo asesor de Novo Nordisk, AstraZeneca, Bayer, Sanofi y Acarix, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Knuuti ha recibido pagos por conferencias de GE Healthcare, Merck, Lundbeck y Bayer; y ha recibido pagos por consultoría respecto a protocolos de estudio de GE Healthcare y AstraZeneca, sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Simon Winther, Department of Cardiology, Gødstrup Hospital, Gl. Landevej 61, DK-7400, Herning, Dinamarca. Correo electrónico: sw@dadlnet.dk. Twitter: @JuhaniKnuuti.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

Además de la edad, el sexo y los síntomas del paciente, el cálculo de la PPT de EC debe tener en cuenta los antecedentes familiares de EC temprana, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. La adición de la CACS mejora aún más la exactitud.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el valor predictivo de este método de evaluación sencillo en subgrupos bien definidos de pacientes con riesgo de EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart* 2017; 103:1727-32.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41: 407-77.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2564-603.
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
5. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1198-207.
6. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019;365:l1945.
7. Schmidt M, Maeng M, Madsen M, Sorensen HT, Jensen LO, Jakobsen CJ. The Western Denmark Heart Registry: its influence on cardiovascular patient care. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1259-72.
8. Nissen L, Winther S, Isaksen C, et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:262.
9. Nissen L, Winther S, Westra J, et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:369-77.
10. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014;167:796-803.e1.
11. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-300.
12. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J* 2014;35:1925-31.
13. Pencina MJ, Goldstein BA, D'Agostino RB. Prediction models - development, evaluation, and clinical application. *N Engl J Med* 2020;382: 1583-6.
14. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485.
15. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-8.
16. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32: 1316-30.
17. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: reevaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20: 574-81.
18. Pryor DB, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75: 771-80.
19. Winther S, Nissen L, Westra J, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1208-18.

PALABRAS CLAVE puntuación de calcio arterial coronario, enfermedad arterial coronaria, estenosis coronaria, probabilidad pre-test, factor de riesgo

APÉNDICE Consúltese el apartado de Métodos ampliado y las figuras y tablas del suplemento en la versión online de este artículo.