Más allá del *score* de calcio

Beyond the calcium score

Nancy B. Guzmán-Martínez*, Aldo J. Vázquez-Mezquita, Ana Del C. Amador-Martínez y Daniel A. Arreola-Ramírez

Departamento de Radiología e Imagen, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La puntuación de calcio coronario por tomografía computarizada es un método altamente confiable para la identificación de la calcificación arterial: la puntuación proporciona una aproximación cercana de la carga aterosclerótica total. **Objetivos:** Estimar la correlación del riesgo cardiovascular a 10 años con el *score* de calcio, cuantificar la densidad y el volumen de grasa epicárdica por tomografía y la concordancia con los factores de riesgo cardiovasculares en sujetos asintomáticos. **Material y métodos:** Estudio de tipo retrospectivo y prospectivo que incluye 352 pacientes. Se obtiene el riesgo a 10 años con Framingham y ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 y se realizan medidas de densidad y volumen de grasa epicárdica por *score* de calcio. Análisis de correlación con Rho de Spearman, variables lineales ANOVA y análisis multivariado con modelos de regresión lineal. **Resultados:** Total de 352 pacientes. Edad promedio de 68 ± 9.6 años. El 42% mujeres y el 58% varones. La mediana de calcio coronario de 26.85 (rangos intercuartiles [RIQ] 0-181.63). El volumen de grasa mediastinal con mediana de 10,600 (RIQ 5,542-16,000) mm³ y densidad de grasa epicárdica de -95 ± 30.4 UH. **Conclusiones:** Hay una correlación de las variables de imagen con las escalas de riesgo cardiovascular, así como de la densidad con el *score* de calcio. El volumen y la densidad de la grasa epicárdica son independientes.

Palabras clave: *Score* calcio. Grasa epicárdica. Riesgo cardiovascular. Aterosclerosis. Framingham.

Correspondencia:

*Nancy B. Guzmán-Martínez

E-mail: dranancybere@hotmail.com

Recibido: 18-06-2019

Aceptado: 05-09-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000154

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: CT coronary calcium scoring is highly reliable method for the identification of arterial calcification; the scoring provide a close approximation of the total atherosclerotic load. **Objectives:** Estimate the correlation of cardiovascular risk at 10 years with the calcium score, quantify density and volume of epicardial fat by tomography and concordance with cardiovascular risk factors and calcium score in asymptomatic subjects. **Material and methods:** Retrospective and prospective study includes 352 patients, 10-year risk is obtained with Framingham and ACC/AHA 2013, measurements of density and volume of epicardial fat by Score calcium. Correlation analysis with Sperman's Rho, lineal variables with ANOVA and multivariate analysis with linear regression models. **Results:** Total of 352 patients. Average age of 68 ± 9.6 years. 42% women and 58% men. The median coronary calcium 26.85 (RIQ 0 - 181.63). The volume of mediastinal fat with median of 10600 (RIQ 5542 - 16000) mm³ and the epicardial fat density of -95 ± 30.4 UH. **Conclusions:** There is a correlation of the image variables with the cardiovascular risk scales, as well as the density and the calcium score. The volume and density of the epicardial fat are independent.

Key words: Calcium score. Epicardial fat. Cardiovascular risk. Atherosclerosis. Framingham.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se definen como un grupo de desórdenes del corazón y los vasos sanguíneos, tales como la cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha registrado 17.5 millones de muertes en 2012 por estas causas, y de ellos, 7.4 millones fueron causadas por cardiopatía coronaria¹.

La American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) en su estadística de 2017 estiman una alza en el costo mundial de las ECV de 1,044 mil millones (USD) para el 2030. Los infartos miocárdicos con un

total de 11.5 mil millones (USD) y la cardiopatía isquémica con un total de 10.4 mil millones (USD), los cuales representaron los dos diagnósticos más altos de las hospitalizaciones en el momento del alta. En México, anualmente ocurren hasta 70,000 defunciones por ECV, y 44,070 son causadas por cardiopatía isquémica (19,965 mujeres y 24,102 hombres)²⁻⁴.

Enfermedad coronaria

El infarto agudo al miocardio es un fenómeno agudo condicionado por la obstrucción de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco, principalmente por depósitos de grasa en las paredes de los vasos. La calcificación de la placa aterosclerótica se produce por medio de un proceso activo de mineralización con deposición de cristales de hidroxipatita, no

solo por precipitación mineral, que comienza en las primeras etapas de la aterosclerosis, proceso que incrementa el riesgo con los factores tales como tabaquismo, sobrepeso, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y dislipidemia^{1,4}.

El tejido adiposo epicárdico rodea al corazón y las arterias coronarias y se ha asociado con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria. Se ha sugerido que influye en el desarrollo de aterosclerosis coronaria debido a su actividad endocrina y paracrina, el involucro de citocinas y quimiocinas pro y antiinflamatorias. Takaoka, et al., demostraron la migración de células inflamatorias hacia la grasa perivascular en respuesta a una lesión endovascular^{5,6}.

Factores de riesgo cardiovasculares

OBESIDAD

El índice de masa corporal (IMC) se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, y establece parámetros para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad: normopeso 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9, obesidad grado I 30-34.9; obesidad grado II 35-39.9, y obesidad grado III ≥ 40 ⁷.

Los efectos adversos de la obesidad se deben, principalmente, a la acumulación sistémica y local de grasa visceral con liberación metabólica de quimiocinas y citocinas. El tejido adiposo epicárdico está implicado en la enfermedad de la arteria coronaria (EAC) y en la prevalencia e incidencia del infarto al miocardio^{5,8}.

Un subanálisis del Estudio Multiétnico de la Aterosclerosis (MESA) demostró que la región que incluye la grasa pericárdica que rodea el árbol coronario proximal tiene una alta correlación con el volumen total de grasa pericárdica que implica tanto el epicardio (grasa entra la pared del miocardio y capa visceral del pericardio), como la grasa pericárdica (grasa epicárdica anterior y superficial al pericardio)⁹.

Obesidad abdominal

Se ha establecido que la obesidad no es homogénea y que el exceso de grasa intraabdominal visceral se relaciona con el desarrollo de hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos e hipertensión arterial, y en los años cuarenta se planteó que la distribución anatómica de la grasa corporal determinaba de forma distinta el riesgo de salud asociado con la obesidad, y la acumulación preferencial de grasa en la zona toracoabdominal del cuerpo se asocia a un mayor riesgo de ECV y metabólico. Existen mediciones e índices que ayudan a determinar la distribución de la grasa abdominal: el índice cintura-cadera y la medición exclusiva de la circunferencia de cintura, que mide con la misma exactitud la grasa intraabdominal, como lo hace la relación cintura-cadera. Se considera la medición de la circunferencia de cintura un buen predictor clínico del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad abdominal^{7,10}.

El síndrome metabólico incluye la medición de la circunferencia abdominal. Las recomendaciones de las Guías Clínicas para la Obesidad del Instituto Nacional de los

EE.UU. consideran como punto de corte de circunferencia de cintura 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes redujo los puntos de corte a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres¹¹.

Tabaquismo

El tabaquismo es la primera causa de enfermedad y muerte evitable para cualquier individuo. La OMS estima que en el mundo mueren 5.4 millones de personas prematuramente al año por el uso de tabaco, y de mantenerse esta tendencia de los últimos años, subiría a 10 millones para el año 2015¹².

El tabaquismo se asocia a niveles altos de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy baja densidad. La nicotina favorece la oxidación de moléculas de LDL, que son pieza fundamental para el desarrollo de las placas de aterosclerosis. El tabaquismo induce a menor síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, e incrementa la vasoconstricción generada por la endotelina-1, lo que condicionando disfunción endotelial como primera manifestación de enfermedad vascular. La respuesta inflamatoria es un componente esencial en la aparición y desarrollo del proceso aterosclerótico. Se ha demostrado que fumar produce un aumento del 25% del conteo de leucocitos en sangre periférica, además de presentar un incremento de múltiples marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y fibrinógeno^{13,14}

Dislipidemia

La dislipidemia es catalogada como uno de los principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica. En la aterosclerosis, como una enfermedad que depende del colesterol, se ha demostrado una relación causal de las LDL y la aterosclerosis, iniciada por el depósito de colesterol en la íntima arterial, que resulta en una cascada de respuesta inflamatoria con reproducción de células musculares lisas que sintetizan proteínas de la matriz celular y recubren la placa con tejido conectivo, y desarrolla un papel en la estabilidad o ruptura de la placa^{15,16}.

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus

La resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e intolerancia a los carbohidratos son aterogénicos. La obesidad es el factor de riesgo más importante para presentar diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e intolerancia a la glucosa. Sin embargo, la obesidad abdominal es un factor de riesgo independiente del IMC para el desarrollo de DM2. La prevalencia se ha duplicado en la población adulta en los EE.UU. en 2010. Los pacientes con DM2 tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular con una expectativa de vida más corta y una mortalidad más alta por síndromes coronarios agudos^{17,18}.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo y un predictor mayor de padecer enfermedad coronaria.

Dentro de los principales mecanismos por los que la HTA incrementa el riesgo de un episodio coronario son la aceleración del desarrollo de la aterosclerosis por medio de una lesión mecánica en la íntima de los vasos, estriación de la grasa en los espacios de descamación del endotelio y agregación de cúmulos de plaquetas al tiempo que se incrementa la adhesión de monocitos que migran al subendotelio¹⁹.

Estratificación del riesgo cardiovascular

El modelo que se desarrolló a partir de la cohorte de Framingham (*Framingham Risk Score* [FRS]) en 1998, con una población caucásica de 5,135, tomó en consideración la edad, el género, la presión arterial sistólica, el colesterol total, el tabaquismo y la DM2. Es uno de los más utilizados hoy en día y se ha considerado de los más acertados estimando el riesgo en porcentaje de infarto al miocardio a 10 años. Sin embargo, una crítica importante del uso de ecuaciones basadas en el FRS es la falta de participantes de minorías raciales y étnicas. Por este motivo, se han desarrollado métodos para recalcular y validar la función de riesgo cardiovascular en otras poblaciones. En 2013, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA), con la finalidad de obtener un riesgo estimado en población multiétnica, desarrollaron un modelo de riesgo llamado ASCVD, derivado de un conjunto de 5 estudios de cohortes cardiovasculares (estudio ARIC, estudio de salud cardiovascular, estudio CARDIA, estudio FRS y *Offspring Study*). Permitió la derivación de ecuaciones específicas para afroamericanos y blancos, e integrar la probabilidad de eventos

agudos relacionados con aterosclerosis. Diversos estudios han mostrado una concordancia elevada entre el FRS y el ASCVD para predecir el riesgo cardiovascular a 10 años. Se ha criticado debido a que sobreestima el riesgo, lo que podría conducir a un sobretratamiento sustancial de los adultos de bajo riesgo²⁰⁻²³.

Score de calcio

El diagnóstico de enfermedad arterial coronaria se basa en la cuantificación de calcio en la arteria coronaria. Se ha utilizado durante décadas para saber la carga de placa aterosclerótica calcificada. Actualmente se considera un complemento adicional del riesgo cardiovascular y para el control en la gestión del factor de riesgo. Se ha reconocido que los síntomas de la angina estable crónica encuentran su correlación en las lesiones estenóticas, predominantemente las calcificadas, mientras que el síndrome coronario agudo y muerte súbita cardíaca tienen más probabilidades de estar asociados con la ruptura de placas no estenóticas, pero ricas en lípidos, lo que las vuelve «vulnerables»²⁴.

Se ha demostrado que la tomografía computarizada (TC) es un método altamente confiable para identificar la calcificación arterial, con una alta sensibilidad para detectar una enfermedad significativa. Los puntajes de la calcificación de la arteria coronaria calculados mediante el uso de la tomografía cardíaca proporcionan una aproximación cercana de la carga aterosclerótica total⁴.

En países desarrollados, se ha observado un descenso en la mortalidad por cardiopatía isquémica, del año 1981 al 2000, de

hasta el 54%, y se ha estimado que esta reducción se debe a la menor exposición a los tres principales factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, colesterol e hipertensión arterial)²⁵.

Para considerar a un paciente candidato para el *score* calcio (SC), la ACC y la AHA proporcionan recomendaciones de la perspectiva sobre el papel actual de las pruebas de calcio coronario en la práctica clínica entre individuos asintomáticos, para refinar los esfuerzos preventivos de la enfermedad arterial coronaria. El documento de consenso establece que se puede considerar el uso de la medición de calcio coronario en personas asintomáticas que están en riesgo intermedio. Sin embargo, el comité no encontró pruebas suficientes sobre la utilidad de las pruebas de calcio coronario en la estratificación del riesgo adicional para aquellos pacientes considerados de bajo riesgo, así como aquellos considerados de alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en los próximos 10 años⁴.

Procedimiento para evaluar el calcio de las arterias coronarias por TC

Los estudios se realizan con un equipo de TC con multidetectores capaz de adquirir 128-320 secciones del corazón simultáneamente con activación electrocardiográfica. La calcificación coronaria se determina de modo axial, mediante el uso de un electrocardiógrafo prospectivo en un desplazamiento predeterminado de la onda R detectada por electrocardiograma, y se adquirieron 40 imágenes consecutivas de

2.5 a 3 mm de espesor. La dosis de radiación es baja, estudios recientes han sugerido que la dosis de radiación efectiva varía entre 0.8-10.6 mSv, con una media de 2.3 mSv. A pesar de esto, se debe reducir la dosis sin reducir la capacidad de valorar con precisión la carga de placas de ateroma en las arterias coronarias⁴.

Por TC, la calcificación de la arteria coronaria se define como una lesión hiperdensa por encima de un umbral de 130 UH, con un área de 3 o más píxeles adyacentes (al menos de 1 mm²). Actualmente, hay dos sistemas de puntuación de calcio ampliamente utilizados: el método original de Agatston y el método de puntuación de volumen desarrollado por Callister, et al. Agatston, et al. introdujeron el primer protocolo cuantitativo de CACS (*Coronary Artery Calcification Score*) aplicable en 1990, y sigue siendo el método estándar en CACS. Cualquier estructura con densidades de 130 UH o más y con un área de 1 mm² o más se segmenta como foco calcificado, y los focos que se superponen al sitio anatómico de las arterias coronarias se consideran placas calcificadas. A cada foco calcificado se le asignaron puntajes de 1 al 4, que representan las densidades más altas 130-199 UH, 200-299 UH, 300-399 UH y ≥ 400 UH, respectivamente²⁶⁻²⁸.

La experiencia ha demostrado que la evaluación de la puntuación de calcio proporciona información de pronóstico independiente, más allá de los puntajes de riesgo convencionales, lo que permite la reclasificación de aquellos designados con bajo riesgo y, de particular importancia, determina si aquellos clasificados de riesgo intermedio son en realidad de bajo o alto riesgo²⁹.

Angiotomografía de las arterias coronarias

La angiografía por TC coronaria con contraste permite la valoración no invasiva de las placas de ateroma calcificadas y no calcificadas. La puntuación de calcio en la arteria coronaria se ha utilizado durante décadas para cuantificar la carga de placa aterosclerótica calcificada. Actualmente, se observa un renovado interés para la estratificación adicional del riesgo cardiovascular y la gestión de factores de riesgo. Durante mucho tiempo, se ha reconocido que los síntomas de la angina estable crónica encuentran su correlación con lesiones estenóticas, predominantemente calcificadas. El síndrome coronario agudo y la muerte súbita cardíaca tienen más probabilidades de estar asociados con la ruptura de placas no estenóticas, predominantemente ricas en lípidos. La angiografía por TC coronaria de alta resolución temporal y espacial permite la detección de estenosis de la arteria coronaria junto con el análisis de la carga de placa aterosclerótica. Un estudio realizado en Nueva York concluyó que la angiografía por TC está indicado en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio o alto^{24,30}.

El SC puede cuantificar la densidad y el volumen de la grasa epicárdica sin necesidad de estudios adicionales. En aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular hay alguna correlación entre ambos.

Actualmente, México ocupa el primer lugar en obesidad a nivel mundial, y hay evidencia que la grasa mediastinal es un factor directo para el desarrollo de placas de ateroma. Hay estudios bioquímicos y genéticos que han demostrado el proceso inflamatorio que causa la grasa que circunda los vasos arteriales, y

que es una de las causas para el desarrollo de placas. La radiología forma parte fundamental con el SC en aquellos pacientes que se encuentran con un riesgo intermedio y que todavía es controversial su tratamiento o seguimiento. El SC influye en la toma de esta decisión y, más allá de la placa de ateroma, la TC puede demostrar también ese proceso inflamatorio local de manera cuantitativa y morfológica.

OBJETIVOS

Cuantificar la densidad grasa epicárdica medida en UH por TC y el volumen de la grasa pericárdica en pacientes con SC y riesgo cardiovascular moderado, para determinar la correlación entre ambos.

Determinar los factores de riesgo más asociados a la densidad de grasa epicárdica y al volumen de la grasa pericárdica.

Corroborar si la circunferencia de cintura y el IMC correlacionan con el volumen de la grasa epicárdica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es de tipo longitudinal, retrolectivo y comparativo.

Se reclutaron 355 pacientes del Departamento de Medicina Preventiva (Centro Médico ABC, Campus Santa Fe) de enero de 2016 a mayo de 2018. Como requisito, los pacientes tenían que contar con el SC, paraclínicos e historial clínico, con un lapso menor a 24 horas entre estos. Finalmente, se excluyeron tres pacientes que no contaron con el historial clínico completo

y de los que no se encontraron las imágenes del SC. Fueron, por lo tanto, un total de 352 pacientes. Las historias clínicas se obtuvieron directamente del expediente físico con aprobación del comité de bioética de la institución, con el número de registro AB-18-11.

Los estudios de SC coronario se adquieren con un equipo de tomografía axial marca Philips de 64 canales de detectores y se obtienen cortes axiales de 3 mm con enfoque a las arterias coronarias. Cada adquisición se obtiene con ayuda de un sincronizado del ciclo cardíaco por electrocardiografía. La dosis recibida por cada SC es menor a 2 mSv. Se evaluó la categoría de riesgo en relación con los puntajes de SC que se muestran en la tabla 1.

Para la cuantificación de la grasa pericárdica, que es la grasa que circunda al pericardio, se utilizó el SC de todos los pacientes que implican cortes comprendidos dentro de 15 mm por encima y 30 mm por debajo del borde craneal de la arteria coronaria principal izquierda. Con la herramienta que mide las lesiones en el sistema PACS, sin necesidad de ningún *software* específico, se cuantificó de manera manual y en cada estudio el volumen de la grasa mediastinal, dibujando en diferentes cortes la grasa pericárdica a cuantificar, tal como lo muestra la figura 1. Al finalizar, el programa nos arroja un estimado del volumen total en cada paciente en milímetros cúbicos (mm^3) como se muestra en la figura 2.

La densidad de la grasa epicárdica se tomó por medio de una ROI (región de interés) (con una medida de 2 mm), ubicando a la grasa más próxima a las arterias coronarias con o sin presencia de placas de ateroma calcificadas (Fig. 3).

TABLA 1. Categorías de riesgo para los puntajes de CACS (*Coronary Artery Calcification Score*)

Valor absoluto	Puntuación de Agatston
0	Ausente
> 10	Mínimo
> 10 - > 100	Leve
> 100 - > 400	Moderado
> 400 - > 1000	Grave
≥ 1000	Muy grave

FIGURA 1. Representación de la cuantificación de la grasa mediastinal. Muestra diferentes reformateos en el mismo paciente. **A-B:** cortes axiales en diferentes niveles del mediastino, en donde se representa, con una línea naranja, la medida manual obtenida de las herramientas del PACS y que abarca toda la grasa mediastinal. **C:** reformateo en coronal de la medida tomada en este paciente. **D:** representación en sagital, con un volumen final de la grasa mediastinal de 53.8 cm^3 .

FIGURA 2. *Score calcio.* Cuantificación del volumen de la grasa pericárdica. Se realiza una medición manual con las herramientas del PACS, representada en color azul en un mismo paciente. **A:** se observa la grasa mediastinal en un corte axial de color azul con un estimado en volumen de 13.5 cm^3 . **B:** se observan unos cortes más inferiores, continuamos con la medición manual de la grasa mediastinal, que muestra el promedio de las mediciones obtenidas hasta este nivel, en este caso de 6,626.0 mm^3 .

FIGURA 3. *Score calcio.* Representación de las medidas realizadas de la densidad de la grasa epicárdica que circunda la arteria coronaria derecha. **A:** se observa a un paciente con placa de ateroma calcificada en la arteria coronaria derecha y adyacente, colocamos un ROI (región de interés) de 2 mm de diámetro, con una densidad en este caso de -59 UH. **B:** se observa a un paciente con ausencia de placa de ateroma calcificada con un ROI anterior a la coronaria derecha, con una densidad de la grasa epicárdica a este nivel de -110 UH. Comparativamente vemos como la densidad de la grasa epicárdica es más negativa en pacientes sin placa de ateroma calcificada y tiende a ser menos negativa en aquellos que presentan enfermedad ateromatosa.

La evaluación de factores de riesgo y el diagnóstico clínico de los pacientes se extrajeron de los expedientes clínicos disponibles. La HTA se definió con presión arterial sistólica > 140 mmHg o presión diastólica > 90 mmHg. Se tomaron los resultados de colesterol total, HDL y LDL obtenidos el mismo día del SC. La DM2 se definió en función de los niveles de glucosa en ayunas, niveles de HbA_{1c}, la medicación o el diagnóstico ya conocido por el paciente. El tabaquismo activo se evaluó en relación con lo documentado por médicos que realizaron la consulta. Se estimó el riesgo cardiovascular utilizando el FRS y el ASCVD.

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hombres o mujeres, con el SC y estudios de laboratorio del mismo día, asintomáticos y con algún factor de riesgo cardiovascular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con presencia de angina de pecho, ausencia de factores de riesgo cardiovascular,

SC y estudio de laboratorio realizados en días diferentes e imágenes de PACS no disponibles.

Análisis estadístico

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartiles (RIQ), según corresponda a la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de ANOVA de un factor o prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis de correlación será efectuado con los coeficientes de Pearson o Rho de Spearman de acuerdo al tipo de variables y al comportamiento de su distribución. El análisis multivariado incluye la construcción de modelos de regresión lineal con la construcción de modelos que incluyen las variables de imagen como variables dependientes y las variables clínicas como variables independientes. Se reportan los coeficientes beta no estandarizados con la significancia estadística del modelo, calculada por prueba de F. El error alfa ajustado menor de 5% ($p < 0.05$) a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

RESULTADOS

Características generales

Se incluyeron un total de 352 pacientes. Edad promedio de 68 ± 9.6 años. El 42% mujeres y

el 58% varones. El IMC con promedio de 26.53 ± 4.2 kg/m². Antecedente de HTA en el 40.3% y DM2 en el 13.6%. Tratamiento con antihipertensivos en el 35.5%. Tabaquismo en el 45.5%. El colesterol total fue de 201 ± 46.5 mg/dl, el colesterol LDL, de 122 ± 41 mg/dl, el colesterol HDL, de 54 ± 15.6 mg/dl. La mediana de calcio coronario fue de 26.85 (RIQ 0-181.63). El volumen de grasa mediastinal con mediana de 10,600 (RIQ 5,542-16,000) mm³ y la densidad de grasa epicárdica de -95 ± 30.4 UH.

Riesgo cardiovascular estimado a 10 años

El riesgo cardiovascular estimado por FRS y ACC/AHA 2013 fue de 6.88 (IC 95%: 6.27-7.5%) y 21.8 (IC 95%: 20.24-23.37%), respectivamente. Las categorías de riesgo calculados para FRS en leve, moderado y alto fueron del 72.73, 23.86 y 3.41%, respectivamente. Para ACC/AHA 2013 riesgo leve, moderado y alto fueron del 11.08, 7.39 y 81.53%, respectivamente (Fig. 4).

Correlación entre los puntajes de riesgo cardiovascular y variables de imagen

Se observó correlación entre el puntaje de calcio coronario con el volumen de grasa mediastinal y la densidad de grasa epicárdica ($\rho = 0.266$; $p < 0.001$ y $\rho = 0.755$; $p < 0.001$, respectivamente. Los puntajes de riesgo cardiovascular para AHA/ACC 2013 con puntaje de calcio coronario ($\rho = 0.304$; $p < 0.001$); con grasa mediastinal ($\rho = 0.165$; $p = 0.002$), y densidad de grasa epicárdica ($\rho = 0.187$; $p < 0.001$). El FRS con el puntaje de calcio coronario ($\rho = 0.106$; $p = 0.048$) y el

FIGURA 4. Representación del riesgo cardiovascular a 10 años por Framingham y ACC/AHA 2013 en sujetos asintomáticos. ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; FRS: Framingham Risk Score.

volumen de grasa mediastinal ($Rho = 0.122$; $p = 0.022$) (Tabla 2 y 3 y Fig. 5).

Variables clínicas con capacidad predictiva para las variables de imagen

El análisis multivariado de regresión lineal reveló que las variables predictivas eran, para el volumen de grasa mediastinal, la circunferencia de cintura; para la densidad de grasa pericárdica, el puntaje de calcio coronario, la edad y el sexo masculino; y para el puntaje de calcio coronario, la edad, el colesterol total y el tabaquismo (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En nuestra investigación encontramos que el 3.4% de los pacientes tenían un riesgo cardiovascular alto por FRS y el 81.53%, por ACC/

TABLA 2. Correlación entre variables de imagen y puntajes de riesgo cardiovascular

	FRS-IM	ACC/AHA 2013
Score de calcio coronario	0.106*	0.304**
Volumen de grasa mediastinal, mm ³	0.122*	0.165**
Densidad de grasa epicárdica, UH	0.044	0.187**

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ (Rho de Spearman)

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; FRS-IM: Framingham Risk Score-Regicor Study.

AHA 2013. El SC y el volumen mediastinal presentan una correlación en relación con la escala FRS como se ha demostrado en diversos estudios: cuanto mayor es el riesgo cardiovascular mayor será la puntuación en el SC. Sin embargo, nuestros resultados arrojaron que el SC, el volumen de la grasa mediastinal y la densidad de la grasa epicárdica se correlacionaron de forma importante al clasificar a los pacientes por medio del ACC/AHA 2013 con riesgo cardiovascular alto. El uso de la ACC/AHA 2013 ha sido muy controversial debido a que diversos autores afirman

TABLA 3. Puntaje de calcio coronario por categorías y volumen de grasa pericárdica y densidad pericárdica (ANOVA)

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Grave	Muy grave	p
Volumen de grasa pericárdica, cm ³ , media (DE)	9.01 ± 7.79	12.64 ± 13.90	16.61 ± 15.07	13.15 ± 9.09	14.85 ± 11.53	17.30 ± 10.19	< 0.001
Densidad de grasa pericárdica, media (DE)	-117.3 ± 8.5	-112.8 ± 14.2	-109.6 ± 13.6	-73.2 ± 23.0	-53.2 ± 16.6	-42.2 ± 14.4	< 0.001

TABLA 4. Modelos de regresión lineal para la predicción de variables obtenidas por imagen

Dependientes	R ²	Independientes	Coefficiente β	p
Volumen de grasa mediastinal, mm ³	0.058*	Circunferencia de cintura	278.303	0.008
Densidad de grasa epicárdica, UH	0.477**	Puntaje de calcio coronario	0.028	< 0.001
		Edad	0.709	0.001
		Sexo masculino	10.791	0.003
Puntaje de calcio coronario	0.146***	Edad	22.804	< 0.001
		Colesterol	-2.603	0.013
		Tabaquismo	189.612	0.046

*Prueba de F con p = 0.008, **p < 0.001, ***p < 0.001.

FIGURA 5. Cajas y bigotes que representan la correlación en el incremento de la densidad de grasa epicárdica (UH) con el mayor riesgo cardiovascular con el puntaje de Agatston.

que sobreestima el riesgo cardiovascular en comparación con el FRS y que los pacientes se han sometido a tratamientos innecesarios y de manera precoz. Hay un estudio con la ecuación original del FRS en mexicanos que también sobreestimó de forma sistemática el riesgo de eventos agudos en el seguimiento³¹. Sin embargo, las investigaciones carecen de pruebas para asegurar el pronóstico de los pacientes clasificados y tratados en relación con lo arrojado por la ACC/AHA 2013, los cuales serían candidatos a un tratamiento preventivo con medidas de eficacia demostradas en prevención cardiovascular primaria, llevando a una prevención y disminución de la enfermedad coronaria que hoy en día es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Por otro lado, hay estudios en países latinos en donde concluyen que el ACC/AHA 2013 es superior al FRS y que podría tener un mejor desempeño. En un estudio multiétnico de riesgo cardiovascular en mexicanos (MARC-1) se sugiere que la nueva ecuación del ACC/AHA 2013 posiblemente mostrará resultados variables al ser comparada contra el FRS, con una tendencia a tener mayor sensibilidad a expensas de una pérdida en la especificidad, utilizando los puntos de corte propuestos en su validación original²⁰.

La densidad de la grasa epicárdica en relación con el puntaje del SC demostró variaciones en relación con el grado de riesgo coronario. Se observaron densidades de -117.3 ± 8.5 UH en pacientes con ausencia de riesgo cardiovascular por SC y, en contraparte, con el riesgo grave y muy grave se observó una densidad de -53.2 ± 16.6 y -42.2 ± 14.4 , respectivamente. Esto corrobora que la densidad de la grasa epicárdica que circunda las arterias coronarias

cambia en relación al puntaje del SC, y se identificó que como más grave sea el riesgo cardiovascular, la carga de placa de ateroma calcificada y la densidad de la grasa epicárdica por TC estará incrementada, lo que apoya la teoría de múltiples estudios que sugieren que la estriación de la grasa es un factor indicador de alto riesgo para ruptura de placa. En un estudio realizado por el departamento de imagen cardiovascular en la universidad de Massachusetts, ya han demostrado la estriación de la grasa epicárdica por angiotomografía en pacientes con edad media de 52 años con puntaje Agatston bajo, alguna alteración en la movilidad del miocardio y elevación de la troponina sérica, y han demostrado que la inflamación local de la grasa epicárdica es morfológicamente visible por TC y que es considerado como un marcador agudo para ruptura de placa y disección coronaria⁶. Este resultado se obtuvo debido a que la placa no calcificada es la más vulnerable para ruptura y el SC solo cuantifica la placa calcificada, lo que sugiere angiotomografía coronaria. Se demostró que la TC, más allá del SC, no debe subestimarse al detectar un incremento de la densidad de la grasa epicárdica. Bien es conocido que el tejido adiposo epicárdico es un depósito de grasa ectópica cerca del miocardio y las arterias coronarias, y se sospecha que está implicado en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria. Diversos estudios han reportado el papel potencial de la grasa epicárdica en la fisiopatología de la aterogénesis coronaria³²⁻³⁴. Se han propuesto mecanismos hipotéticos de grasa epicárdica en la aterogénesis coronaria como un efecto endocrino a través de la adventicia³⁵. Otros investigadores han sugerido que la grasa epicárdica puede actuar como un órgano paracrino que afecta las arterias coronarias y promueve la

inflamación crónica y la disfunción endotelial³⁶. La formación de placa aterosclerótica implica una cascada de eventos, iniciada por disfunción endotelial, seguida de infiltración de células inflamatorias en la íntima, transcirosis de lipoproteínas ricas en colesterol, modificación oxidativa, formación de células espumosas y proliferación de células del músculo liso^{37,38}.

Una cohorte de Heinz Nixdorf Recall en Alemania encontró que el 3% de su población total (4,096 pacientes) tuvieron una mayor cantidad de volumen de grasa epicárdica, que se asoció con un riesgo excesivo de eventos coronarios fatales o no mortales, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales³⁹. Dentro de nuestros resultados, el 40.3% fueron pacientes con diagnóstico de HTA, y de ellos, solo el 35.5% tenía tratamiento con antihipertensivos, el 13.6% de la población tenía diagnóstico de DM2, sin embargo, como variables independientes carecieron de importancia y se agruparon en las escalas de riesgo FRS y ACC/AHA 2013. El volumen de la grasa pericárdica demostró que es un índice independiente a la puntuación de SC coronario y de la gravedad de la enfermedad coronaria. Esto se debe a que la grasa pericárdica es una pequeña cantidad de grasa corporal, la cual han asociado más con las medidas antropométricas simples de obesidad abdominal. Sin embargo, el análisis multivariado de regresión lineal detalló que la variable independiente para el volumen de grasa mediastinal fue la circunferencia cintura. Nuestra investigación encontró que el IMC no estuvo correlacionado con el SC y la densidad de grasa epicárdica. La circunferencia de cintura tuvo una relación causal con el volumen de la grasa pericárdica, ya que no necesariamente

la grasa pericárdica se ve favorecida por un IMC elevado. Algunos pacientes pueden tener un IMC elevado a expensas de incremento en la masa muscular no en relación con la grasa corporal y, por lo contrario, sí pudiera relacionarse más a una obesidad abdominal donde el acúmulo de grasa se cuantifica por medio de la circunferencia de cintura. Se ha demostrado que la actividad física y los cambios de peso tienen un impacto importante en la adiposidad visceral en general y de la grasa epicárdica en específico. Los cambios de estilo de vida pueden ser de particular importancia en la prevención de infarto de miocardio en los sujetos con un aumento en el volumen de la grasa pericárdica³⁹.

Los principales factores de riesgo detectados en la mayoría de los estudios han sido la hipertensión arterial, la dislipidemia, la intolerancia a los carbohidratos, el estilo de vida y la predisposición hereditaria^{40,41}. Los factores de riesgo más destacados en este estudio fueron el colesterol, el tabaquismo y la edad, que demostró una capacidad predictiva para el puntaje de calcio coronario, mientras que edad, sexo masculino y SC influyen directamente en la densidad de grasa epicárdica, lo que significa que un paciente masculino a mayor edad y con puntuación alta en el SC está predispuesto a un incremento de la densidad de la grasa epicárdica. En otro estudio realizado por Lima, et al. no se observaron diferencias significativas entre el tabaquismo, la hipertensión arterial, los antecedentes familiares y el estilo de vida sedentario, sin embargo, este estudio investigó a los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio o alto con la presencia de estenosis coronaria única sin tomar en cuenta la afectación ateromatosa en el resto de los vasos⁴². Estos factores

pueden ayudar a definir qué pacientes tienen más riesgo de presentar arterioesclerosis subclínica, en los que podría estar indicada la cuantificación de calcio coronario. En un estudio de Kondos, et al. se estudiaron 4,151 varones sanos de 50 años de media. Se detectó que el 74% tenían calcio en las coronarias clínicamente silente, lo que apoya el cribado del SC en pacientes asintomáticos, ya que la identificación de estos individuos con un índice de calcio coronario > 100 podría implicar su reclasificación como pacientes de riesgo alto⁴³. La implementación del riesgo cardiovascular con técnicas de imagen significa identificar mejor a los pacientes de alto y bajo riesgo, y así reducir el número de individuos catalogados como de riesgo intermedio.

El 58% de la población de este estudio fueron varones y el 42% fueron mujeres, dentro de los modelos de regresión lineal para la predicción de variables obtenidas, la investigación correlacionó el sexo masculino con la densidad de la grasa epicárdica, y no observamos una diferencia significativa de género en relación con el riesgo cardiovascular por FRS y ACC/AHA 2013, así como con el SC coronario.

CONCLUSIONES

Las ventajas radiológicas, más allá del SC, corroboraron una correlación con las variables de imagen (densidad de grasa epicárdica y volumen de grasa pericárdica) con el riesgo cardiovascular incrementado, documentado por FRS y ACC/AHA 2013 en los pacientes con el puntaje del SC elevado.

La circunferencia de cintura nos da una relación causal con el volumen de grasa mediastinal,

predisponiendo que a mayor circunferencia de cintura, mayor es la cantidad de la grasa mediastinal. El volumen de grasa pericárdica y la densidad de la grasa epicárdica no se correlacionan entre sí, resultaron como variables independientes, pero sí correlacionaron con el SC.

Los resultados de la densidad de la grasa epicárdica incrementan cuanto mayor sea el riesgo cardiovascular documentado en cada paciente, lo que quiere decir que la densidad tiende hacia la positividad en los pacientes con puntajes altos de SC. De esta manera se corrobora de manera cuantitativa un proceso inflamatorio del tejido graso epicárdico, y más allá de la placa de ateroma calcificada, el proceso inflamatorio inicia con placa no calcificada (vulnerable). En los pacientes con una puntuación de SC alto asociado a una densidad con tendencia a la positividad del tejido graso epicárdico, se beneficiarán de una angiografía por TC para valorar la presencia de alguna placa no calcificada, descartar una estenosis o una ruptura de placa, lo que otorga la oportunidad de poder proporcionar una intervención temprana y evitar que se desencadene un pronóstico fatal para el paciente en riesgo.

FINANCIAMIENTO

Todos los estudios realizados en el estudio son autofinanciados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación o financiamiento relacionado con la industria farmacéutica.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares OMS [Internet]. Enfermedades Cardiovasculares. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es>.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association [Internet]. Circulation. 2017;135(10):e146-e603.
- Frenk Mora J, Ruelas Barajas E, Tapia Conyer R. Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2001. Disponible en: www.ssa.gob.mx
- Nasir K, Clouse M. Role of Nonenhanced Multidetector CT Coronary Artery Calcium Testing in Asymptomatic and Symptomatic individuals. Radiology. 2012;264(3):637-49.
- Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, Forsting M, Schlosser T, Heusch G, et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. PLoS One. 2017;12(8):e0183514.2017;1-11.
- Zucker EJ, Bittner DO, Staziaki P V, Hoffmann U. Perivascular Epicardial Fat Stranding at Coronary CT Angiography : A Marker of Acute Plaque Rupture and Spontaneous Coronary Artery Dissection. Radiology. 2018;287(3):808-15.
- Moreno GM. Definición y clasificación de la obesidad. Rev Médica Clínica Las Condes. 2018;23(2):124-8.
- Aslanabadi N, Salehi R, Javadrashid A, Tarzamni M, Khodadad B. Epicardial and Pericardial Fat Volume Correlate with the Severity of Coronary Artery Stenosis. J Cardiovasc Res. 2014;6(4):235-9.
- Rodriguez Granillo GA, Carrascosa P, Deviggiano A, Capunay C, Zan MC De, Goldsmit A, et al. Pericardial fat volume is related to atherosclerotic plaque burden rather than to lesion severity. Eur Heart J. 2017;795-801.
- Berenice E, Pineda G, Gómez-humarán IM, Levy TS. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 [Internet]. Vol. 2016. 2016. Available from: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-31oct.pdf
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
- World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: The MPOWER Package. [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. p. 1-329. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf.
- Lanas F, Serón P. Cardiovascular Global Smoking Role in Global Cardiovascular Risk. Rev médica clínica CONDES. 2012;23(6):699-705.
- Muñoz-Tébar GA. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Av Cardiológicos, Rev Venez Cardiol. 2010;30(1):38-42.
- Pallarés-Carratalá V, Pascual-Fuster V, Godoy-Rocafí D. Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias. Semergen. 2015; 41(8):435-45.
- Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: Un punto de vista. Clin Investig Arterioscler. 2015;27(6):301-8.
- Pérez JFC, Santos PT. Obesidad. Síndrome metabólico. Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia. Elsevier España, S.L.; 2018. p. 217-238.
- Lew WYW, Demaria AN, Diego S. Diabetes and Coronary Disease. JAC. 2018;61(20):2046-7.
- Sobrino Martínez J, Doménech Fera-Carot M, Morales Salinas A, Coca Payeras A. Hypertensive crisis: urgency and hypertensive emergency. Med-wave 2016;16(Suppl4):66-12.
- Rodríguez AS. Estudio multicéntrico de riesgo cardiovascular en mexicanos (MARC-1) [Internet]. 2017. Disponible en: <http://132.248.67.3:8991/cgi-bin/multibase/frames.pl>.
- Camacho Jimenez P, Jimenez Torres O, De Jesús Castaño Guerra R, Kusulas Cerón C. Guía de práctica clínica GPC. Detección y estadificación de factores de riesgo cardiovascular [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/421IMSS_421_11_Factores_riesgo_cardiovascular/IMSS_421_11_RIESGOCARDIOVASCULAR.pdf
- Neves PO, Andrade J. Coronary artery calcium score : current status. Radiol Bras. 2017;50(4):182-9.
- Pletcher MJ. Cardiovascular Risk Assessment. Med Clin NA 2017;101(4):673-88.
- Costello P, Schoepf UJ. CT of Coronary Artery Disease. Radiology. 2009; 253(2):317-38.
- Peña JE, Rodríguez-Ábrego G, Buitrón LV. Morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Estudio ecológico de tendencias en población amparada por el Instituto Mexicano del Seguro Social entre 1990 y 2008. Arch Cardiol Mex. 2010;(80)4:242-8.
- Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Imaging Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an CT Volumetric. Radiology. 1998;208(3):807-14.
- Geleijns J, Bax JJ, Schuijff JD, Roos A De, N VDB, Rms J, et al. Assessment of Agatston Coronary Artery Calcium Score Using Contrast-Enhanced CT Coronary Angiography. AJR Am J Roentgenol. 2010;(July):1299-305.
- Shabestari AA. Coronary Artery Calcium Score : A Review. Iran Red Cres Med. 2013;15(12):e16616.
- Fiuza M. Metabolic syndrome and coronary artery disease. Rev Port Cardiol (English Ed). 2018;31(12):779-82.
- Kondo T, Fujimoto S, Takamura K, Arai H, Orihara T, Sugiyama J, et al. Are coronary artery calcium score and/or CT angiography for asymptomatic patients with high pretest probability? JACC. 2018;61(10): Suppl. E851.
- Jiménez-Corona A, López-Ridaura R, Williams K, González-Villalpando ME, Simón J, González-Villalpando C. Applicability of Framingham risk equations for studying a low-income Mexican population. Salud Pública Mex. 2009;51(4):298-305.

32. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, et al. Enhanced Inflammation in Epicardial Fat in Patients With Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2011;52(3):139-42.
33. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. *JAC*. 2011;58(3):248-55.
34. Iwayama T, Nitobe J. The role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease in non-obese patients. *J Cardiol*. 2014;63(5):344-9.
35. Farb MG, Bigornia S, Mott M, Tanriverdi K, Morin KM, Freedman JE, et al. Reduced Adipose Tissue Inflammation Represents an Intermediate Cardio-metabolic Phenotype in Obesity. *JAC*. 2011;58(3):232-7.
36. Dandona P, Hil DP. An Inflammatory Tale From 3 Fatty Depots. *JAC*. 2011;58(3):256-7.
37. Okura K, Maeno K, Okura S. Pericardial fat volume is an independent risk factor for the severity of coronary artery disease in patients with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2015;65(1):37-41.
38. Alexopoulos N, Mclean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):150-4.
39. Bauer M, Kara K, Dragano N, Moebus S, Jöckel K, Erbel R, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population The Heinz Nixdorf Recall Study. *JAC*. 2013;61(13):1388-95.
40. De la Sierra A, Bragulat E. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. *Medicina Integral*. 2001;37:197-202.
41. Elvirez Gutiérrez A, González Tostón P. El calcio scoring. Indicador en el diagnóstico de la Cardiopatía Isquémica. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. [Internet]. 2014;1(1). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/367/566>
42. Lima LM, Sousa MO, Dusse LMSA, Lasmar MC, Lwaleed BA, Carvalho M das G. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in coronary artery disease: Correlation with the severity of atheromatosis. *Thromb Res*. 2007;121(2):283-7.
43. Morcillo C, Valderas JM, Roca JM, Oliveró R, Núñez C. La determinación de calcio coronario con tomografía computarizada en la evaluación del riesgo cardiovascular : un estudio descriptivo. *Rev Española Cardiol*. 2007; 60(3):268.75.