

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNOSTICO POR IMÁGENES

**RELACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y SCORE DE CALCIO
CORONARIO MEDIDOS A TRAVÉS DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTIDECTOR EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR.**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR (A): Dra. Adely Del V. Boada Millán

TUTOR (A): Dra. Nelsy González

CO-TUTOR (A): Dra. Mariela Paoli

TUTOR METODOLÓGICO: Dr. José Donis H.

ASESOR CIENTÍFICO: Dr. Gabriel López

MÉRIDA, 2014.

CC-Reconocimiento

**RELACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y SCORE DE CALCIO
CORONARIO MEDIDOS A TRAVÉS DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTIDECTOR EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR.**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR
EL MEDICO CIRUJANO, ADELY DEL VALLE BOADA
MILLÁN, CI: 16.337.451, ANTE EL CONSEJO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MERITO
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA Y DIAGNOSTICO
POR IMÁGENES.**

AUTOR (A):

Dra. Adely Del V. Boada Millán. C.I. 16.337.451. RESIDENTE DE TERCER AÑO DE POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNOSTICO POR IMÁGENES DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA), MÉRIDA -VENEZUELA.

TUTOR (A):

Dra. Nelsy González. Médico Cardiólogo. Especialista en Angiotomografía y Resonancia Magnética Cardíaca. Adjunto del Servicio de Cardiología y Tomografía del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida - Venezuela.

CO-TUTOR (A):

Dra. Mariela Paoli. Especialista en Endocrinología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador PEII-C del FONACIT. Profesor titular de la Universidad de Los Andes. Adjunto del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida - Venezuela.

TUTOR METODOLÓGICO:

Dr. José Donis H. Especialista en Cardiología. Profesor Titular e Investigador PEII-A del FONACIT. Adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida - Venezuela.

ASESOR CIENTÍFICO:

Dr. Gabriel Alejandro López Méndez: Especialista en Cardiología. Fellow de Hemodinamia de adulto, congénitos y estructural. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida - Venezuela.

COLABORADORES:

Dra. Omaira Berrios: Especialista en Radiología y Diagnóstico por Imágenes. Adjunto del Servicio de Tomografía del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida - Venezuela.

Tec. Erika Lares: Técnico Superior Universitario en Radiología. Técnico Radiólogo del Servicio de Tomografía del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida -Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios y a la Virgen del Valle por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrea.

Le doy gracias a mis padres, hermana y demás familiares por apoyarme en todo momento y representar la unidad familiar.

A mi esposo e hijos por ser una parte importante en mi vida, su apoyo, comprensión, paciencia y amor.

A la Universidad de Los Andes mi casa de estudios, por abrirme nuevamente sus puertas.

Agradezco la confianza, apoyo y dedicación de mis tutores de trabajo especial de grado y profesores de postgrado.

A mis verdaderos compañeros de postgrado, gracias por su incondicional apoyo y cariño.

www.bdigital.ula.ve

Ade

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
1. Resumen	7
2. Abstract	8
3. Introducción	9
3.1 Justificación	12
3.2 Importancia	12
3.3 Marco Teórico	13
3.4 Hipótesis	20
3.5 Objetivos Generales y Específicos	20
4. Métodos	21
4.1 Sistema de Variables	22
4.2 Criterios de Inclusión	22
4.3 Criterios de Exclusión	22
4.4 Metodología y Procedimientos	23
4.5 Técnica de procesamiento y análisis de estadístico de los datos	28
5. Resultados	29
6. Discusión	45
7. Conclusiones del estudio	51
8. Limitaciones	52
9. Recomendaciones	53
10. Bibliografía	54
11. Apéndices	59
12. Glosario de Términos	61

1. RESUMEN

Objetivo: Relacionar los valores de volumen del Tejido Adiposo Epicárdico (TAE) con el Score de Calcio Coronario (SCC), medidos por tomografía computarizada multidetector (TCMD) en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. **Metodología:** Se estudiaron 273 pacientes adultos de ambos géneros. Se tomaron variables clínicas, antropométricas y paraclínicas para determinar los pacientes (n=215) que presentaban factores de riesgo cardiovascular clásicos según la Organización Mundial de la Salud (obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y hábito tabáquico). El volumen de TAE y SCC se determinaron mediante TCMD. **Resultados:** Los valores del volumen de TAE ($p=0,0001$) y del SCC ($p=0,0001$) fueron significativamente mayores en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular en relación a los individuos controles sin factores de riesgo. Se observó que el volumen de TAE se correlacionó positivamente con el SCC, con una $R=0,59$ y $p=0,0001$ muy significativa; así como también con el género, la edad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, con mayor significancia para la dislipidemia, HTA y hábito tabáquico ($p=0,0001$). La curva operador receptor (COR) demostró un AUC de 0,893 (IC 0,85 a 0,927) con gran significancia estadística, que indica excelente precisión de la prueba. El valor de 14cc de volumen de TAE mostró una sensibilidad del 92,1% y una especificidad de 75,9% para predecir a los individuos con factores de riesgo cardiovascular. La odds ratio de presentar factores de riesgo cardiovascular en esta población por tener un volumen de TAE ≥ 14 cc fue de 36,60, (95% de IC:16,79-79,78; $p=0,0001$). El punto de corte de TAE para predecir SCC patológico fue $\geq 37,45$ cc, demostrado en la curva COR, con un AUC de 0.92 y gran significancia estadística. **Conclusión:** El volumen de grasa epicárdica se relaciona significativamente con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y SCC, por lo que puede ser un marcador fiable para evaluar la presencia de enfermedad arterial coronaria.

Palabras claves: Tejido Adiposo Epicárdico, Score de Calcio Coronario, Factores de Riesgo Cardiovascular, Enfermedad Arterial Coronaria.

2. ABSTRACT

Objective: To relate the values of volume of epicardial adipose tissue (EAT) with the Coronary Calcium Score (SCC), measured by multidetector computed tomography (MDCT) in patients with cardiovascular risk factors. **Methods:** 273 adult patients of both genders were studied. Clinical, Anthropometric variables and laboratory variables were taken to determine the patients (n=215) who had classic factors of cardiovascular risk according to the World Health Organization (obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and smoking) habit. The volume of EAT and SCC were determined by MDCT. **Results:** The volume of EAT (p=0,0001) and SCC (p=0,0001) were significantly higher in patients with cardiovascular risk factors in relation to the control individuals without risk factors. It was observed that the volume of TAE was positively correlated with the SCC, with R=0,59 and p=0,0001 significant; as well as gender, age and the presence of cardiovascular risk factors, with greater significance for dyslipidemia, hypertension, and smoking (p = 0,0001). The receiver operator curve (ROC) showed an AUC of 0,893 (0,85 to 0,927 CI) with high statistical significance, indicating excellent test accuracy. The value of 14cc volume EAT showed a sensitivity of 92,1% and a specificity of 75,9% for predicting individuals with cardiovascular risk factors. The odds ratio of having cardiovascular risk factors in this population to have a volume of ≥ 14 cc EAT was 36,60 (95% CI: 16,79 to 79,78, p=0,0001). The cutoff point for predicting regular SCC TAE or pathological was 37,45cc, shown in the ROC curve with an AUC of 0.92 and high statistical significance. **Conclusion:** The volume of epicardial fat is significantly related to traditional cardiovascular risk factors and SCC, so it may be a reliable marker to evaluate the presence of coronary artery disease.

Keywords: Epicardial Adipose Tissue, Coronary Calcium Score, Cardiovascular Risk Factors, Coronary Artery Disease.

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en Latinoamérica y está en desarrollo una epidemia de grandes proporciones, lo que se puede atribuir a cambios demográficos y hábitos de vida inherentes a la transición epidemiológica que tendrán impacto significativo en la incidencia de eventos coronarios en un futuro cercano ¹. Las ECV tienen como origen común la epidemia de la obesidad en el mundo ².

La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), es de afectación mundial, se estima que el 30% de todas las muertes puede atribuirse a enfermedad cardiovascular. ² Los datos disponibles indican que la mortalidad de los pacientes con ECV en Latinoamérica es mayor que en los países desarrollados; a menos que se introduzcan medidas preventivas, en las próximas tres décadas el número de muertes en la región atribuidas a ECV se incrementarán en más del 200%. En nuestro país para el año 2012 la mortalidad cardiovascular representó el 20.99% ³ y en el Estado Mérida el 7,97% del total de muertes.

El Tejido Adiposo Epicárdico (TAE) es un depósito de grasa que rodea las arterias coronarias y el miocardio, por lo tanto puede desempeñar un papel local en el desarrollo de EAC, dada su proximidad al órgano a través de la emisión local de citocinas relacionadas con la inflamación ⁶, además de un efecto sistémico ⁶. Estudios recientes se ha demostrado que la grasa epicárdica presenta una estrecha asociación con la disfunción endotelial y con otros factores de riesgo cardiovascular y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica como el grosor de íntima media carotídeo y la puntuación de calcio coronario, que convierten al TAE en una valiosa herramienta para la evaluación integral del riesgo cardiovascular ⁷.

La identificación de pacientes con riesgo a desarrollar EAC es uno de los retos de la cardiología clínica. La EAC en sujetos sin enfermedad arterial conocida, está íntimamente relacionado con factores de riesgo coronarios demográficos y clínicos como la edad, el género, diabetes mellitus, presión arterial sistólica (PAS), niveles de colesterol total, cHDL, cLDL y tabaquismo ⁸; debido a esto se han desarrollado puntuaciones de riesgo como Framingham y del corazón de Europa utilizadas de rutina en la práctica clínica para predecir el riesgo de ECV ⁹; sin embargo, estas herramientas de puntuación tienen varias limitaciones que reducen su capacidad para proporcionar una estratificación precisa. Es por esto que se han defendido varios biomarcadores y técnicas de imágenes no invasivas para mejorar la estratificación con factores de riesgo tradicionales en la evaluación de eventos cardiovasculares adversos.

Múltiples factores de riesgo cardiovascular han sido identificados y estudiados, no obstante, a pesar de los grandes avances en técnicas de diagnóstico y tratamiento para la enfermedad cardiovascular, estas patologías siguen creciendo a un paso acelerado, lo que demanda el desarrollo de nuevos procedimientos para tamizar, diagnosticar, estratificar y definir la conducta terapéutica de los pacientes con este padecimiento ¹¹.

La medición de la circunferencia abdominal (CA) es el marcador de grasa visceral más económico y viable pero, resulta poco sensible y específico para medir adiposidad visceral, ya que incluye la grasa subcutánea, la cual no se asocia con riesgo cardiometabólico. A pesar de que la ecocardiografía es un método de imagen no invasivo, accesible, reproducible y constituye una medida directa de la verdadera grasa visceral del corazón que puede ser realizado de rutina, indudablemente no es la técnica óptima para la cuantificación del TAE, dado que este método está sujeto a la ventana acústica del paciente, solo permite obtener medidas lineales en una localización simple y por ende no refleja el volumen del TAE;

además de ser operador dependiente y con mayor variabilidad interobservador, presenta algunas limitaciones que repercuten en la interpretación y veracidad de los datos obtenidos; en este sentido, surgen otros métodos de imagen con mayor sensibilidad y especificidad como la Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD) y la Resonancia Magnética (RM), las cuales son consideradas pruebas de oro para la cuantificación del TAE en virtud de la exactitud en las medidas, la baja variabilidad y alta reproducibilidad de los resultados, teniendo pocas ventajas un método con respecto al otro¹².

En los últimos años ha aumentado el interés en definir la relación entre la grasa epicárdica y la ECV. En diversas series clínicas se ha demostrado que la TC Cardíaca (Tomografía Computarizada Cardíaca) es la prueba patrón de referencia para la medición de volumen de TAE debido a su mayor resolución espacial y su beneficio asociado de permitir la cuantificación de score de calcio coronario en las arterias coronarias (SCC), que es un predictor de pronóstico cardiovascular, entre otras aplicaciones, que conduce a disminuir la necesidad de utilizar otras herramientas diagnósticas, algunas de ellas invasivas o de menor sensibilidad y especificidad^{13,14}. En la actualidad la cuantificación de grasa epicárdica por TC Cardíaca no está incluida dentro de los algoritmos recomendados de estratificación de riesgo cardiovascular¹⁴.

El volumen de grasa epicárdica detectada por TC Cardíaca se ha relacionado con EAC, factores de riesgo cardiovascular, evento cardiovascular previo significativo, presencia de calcio arterial coronario y elevación de biomarcadores de inflamación sistémicos. Sin embargo, la asociación entre el volumen de TAE y la aparición de futuros eventos cardiovasculares adversos no ha sido evaluada¹⁴.

Es de gran importancia la medición del volumen de TAE por medio de TC Cardíaca como marcador temprano de riesgo para la formación de placas de ateroma en arterias coronarias,

dado que se ha descrito una correlación significativa entre el volumen de TAE y la presencia de calcio en las arterias coronarias, consideramos que este parámetro es un gran elemento diagnóstico para detectar de manera precoz el riesgo de EAC y constituye un gran blanco terapéutico con amplia demostración en estudios prospectivos.

3.1 Justificación:

La TC Cardíaca con su capacidad para medir SCC y volumen de TAE en un mismo estudio es la prueba de imagen patrón de referencia para la estratificación de riesgo cardiovascular, debido a la alta incidencia de ECV atribuidos a factores de riesgo cardiovascular y la clara asociación entre estos factores y la probabilidad de sufrir eventos adversos mayores; en tal sentido, nos propusimos estudiar la relación que existe entre el volumen de TAE y SCC, con la finalidad de estandarizar la medición del volumen TAE a través de este método diagnóstico, como parte de la estratificación de riesgo cardiovascular en la práctica clínica e investigación, dado que existe poca evidencia sobre la asociación entre estos dos parámetros y de esta manera crear impacto en la prevención primaria.

3.2 Importancia

En los últimos años el interés clínico y científico se ha enfocado en el estudio de la grasa visceral intrabdominal; sin embargo, otros depósitos de grasa visceral como el TAE han sido estudiados recientemente, y es considerado no solo un importante índice de riesgo cardiovascular para fines diagnósticos, sino también constituye un potencial blanco terapéutico.

En esta investigación se revisaron las características anatómicas, y fisiológicas del TAE y su asociación con la presencia de calcio en las arterias coronarias, que lo convierten en un excelente indicador de riesgo cardiovascular, pudiendo transformarse en una herramienta útil y aplicable para dirigir la conducta terapéutica final en pacientes con otros factores de riesgo asociados.

3.3 Marco Teórico

En la actualidad se sabe que el tejido adiposo presenta una intensa actividad metabólica derivada de la producción y liberación de hormonas relacionadas con el metabolismo energético y con acciones directas sobre la estructura y funcionamiento del sistema cardiovascular ¹. Estudios recientes han encontrado que la grasa visceral no abdominal podría predecir la aparición de eventos cardiovasculares futuros ^{15, 16}.

Anatomía y Fisiopatología Cardíaca

El Corazón se encuentra dentro de una bolsa denominada pericardio. La bolsa pericárdica tiene dos hojas: una interna sobre la superficie cardíaca y otra externa fija a los grandes vasos que salen del corazón; entre ambas hojas existe una escasa cantidad de líquido para evitar el roce durante el ciclo cardíaco. La grasa epicárdica crea una superficie suave y junto con el líquido pericárdico, facilita el movimiento del corazón en relación con el pericardio. El corazón presenta dos depósitos de grasa diferentes, uno localizado extrínseco al pericardio y otro directamente sobre el miocardio ^{17,18}. El primero de ellos es el tejido adiposo pericárdico (o extrapericárdico), el cual se localiza por fuera del pericardio visceral y se nutre de arterias no coronarias ¹⁹, mientras que el TAE se ubica sobre el miocardio y se

suple de ramas de las arterias coronarias, no existiendo aponeurosis que separen estas dos estructuras, lo cual sugiere que existen interacciones importantes entre estos tejidos ^{18,19}.

Tejido Adiposo Epicárdico (TAE)

Es la autentica grasa visceral del corazón. En un adulto normal la grasa epicárdica se ubica principalmente en los surcos auriculoventriculares (AV) e interventriculares (IV), y por ende alrededor de las ramas mayores de las arterias coronarias y se extiende hasta el ápex pero en menor proporción ²⁰. Este depósito de grasa debido a su íntima relación anatómica comparte la misma circulación coronaria con el miocardio subyacente. Además, una pequeña cantidad de TAE se extiende desde la superficie epicárdica hasta el miocardio, rodeando la adventicia de las arterias coronarias ¹⁹.

El TAE cuenta con una serie de características bioquímicas que resultan interesantes, como el hecho de que su tasa de captación y síntesis de ácidos grasos es mayor que la de otros tejidos adiposos viscerales, ejerciendo un efecto “buffer” que protege al corazón de la cardiopotoxicidad generada por los ácidos grasos ¹⁶, además pudiera servir como fuente energética, debido a que en condiciones fisiológicas la energía del corazón proviene de la oxidación de los ácidos grasos a nivel del miocardio en un 50 a 70% ¹⁶, también sintetiza citocinas con propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. El aumento del TAE promueve la secreción de citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de la aterogénesis, induciendo disfunción endotelial y estenosis en las arterias coronarias, en virtud a la íntima relación anatómica entre estas estructuras ¹⁶.

Asimismo, el TAE se ha relacionado con un mayor contenido lipídico intramiocárdico, lo cual condiciona a esteatosis cardíaca y finalmente perdida de la función del miocardio, así

como el aumento de la cavidad del ventrículo derecho y riesgo de fibrilación auricular en individuos obesos²¹⁻²³.

Tejido Adiposo Epicárdico (TAE) como órgano endocrino

El TAE es un depósito de grasa metabólicamente activo, que genera gran cantidad de moléculas bioactivas, con propiedades bioquímicas, antiinflamatorias y antiaterogénicas de protección tales como la adiponectina, otras con propiedades proinflamatorias y proaterogénicas, entre las cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), proteína quimiotáctica de monocito 1, interleucina 1 y 6 (IL-1 y 6), factores de crecimiento, resistina, visfatina, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno, angiotensina, omentina, entre otras; que lo diferencian de otros depósitos de grasa visceral¹¹. Es así, como en condiciones fisiológicas, el adipocito epicárdico secreta adiponectina y adrenomedulina, las cuales poseen efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos sobre la vasculatura coronaria¹¹, mientras que en condiciones patológicas como la obesidad y la diabetes, se secretan citocinas con efectos proinflamatorios, proaterogénicos que por ende ejercen un efecto desfavorable sobre la vasculatura vecina²⁴. De esta manera se afirma que este desajuste entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por la grasa epicárdica tiene influencia local sobre las arterias coronarias, demostrado en el estudio de Chao-Ping Wang, et al.²⁵, en el cual evaluaron la relación del volumen de TAE con factores de riesgo cardiovascular, niveles de biomarcadores proinflamatorios y Visfatina, mostrando niveles superiores en pacientes con EAC. La visfatina es una adiponectina proinflamatoria, con factor de células pre B, que se ha demostrado actualmente expresada en la grasa visceral, también ha sido investigada por sus implicaciones en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad renal crónica, angiogénesis endotelial, enfermedad inflamatoria

autoinmune y parece ser una de las adipocitocinas más importantes asociadas con aterosclerosis coronaria ²⁵.

Los efectos paracrinos del TAE, han sido demostrados en varios estudios cuyos resultados se pueden clasificar en 2 grupos: en primer lugar el TAE que rodea directamente las arterias coronarias se ha encontrado que tiene los niveles más elevados de marcadores inflamatorios que la grasa subcutánea. En segundo lugar, el aumento del TAE ha sido asociado con varias medidas de aterosclerosis coronaria, demostrado por Mazurek et al.²⁶ en 42 pacientes sometidos a bypass que el tejido adiposo adyacente a la arteria coronaria derecha contenía significativamente más alta expresión de Il-1, Il-6 proteína quimiotáctica de monocitos 1 y TNF α , y mayor número de células inflamatorias que el tejido celular subcutáneo, independientemente de los factores de riesgo clínico o las concentraciones plasmáticas de biomarcadores circulantes.

www.bdigital.ula.ve

Tejido Adiposo Epicárdico y su relación con la Enfermedad Arterial Coronaria.

Debido a la proximidad de la grasa epicárdica a las arterias coronarias, se ha propuesto la hipótesis de un papel directo relacionado con mediadores en el desarrollo y progresión de aterosclerosis coronaria. Así mismo se conoce que el cambio histológico más temprano parece ser una inflamación granulomatosa de la adventicia de las arterias afectadas. Posteriormente ocurre la acumulación de células de músculo liso y tejido conectivo fibroso dentro de la íntima y capa media del vaso, proceso conocido como formación neoíntima, que resulta de la activación, proliferación y migración de las células vasculares del músculo liso; resultando en calcificación de la media debido a la migración de miofibroblastos, que seguidamente se transforma en un fenotipo osteoblástico cuando las células del musculo liso vascular expresan osteopontina ²⁷. Varios estímulos pueden inducir la diferenciación

osteogénica de las células musculares lisas, como el estrés oxidativo, producción de fosfato y calcio defectuoso y falta de inhibidores de la calcificación, entre otros factores ²⁷.

Score de Calcio Coronario (SCC):

El SCC es una prueba de imagen realizada a través de tomografía computarizada simple sobre la estructura cardíaca, que aporta información sobre la presencia, ubicación y extensión de la placa calcificada en las arterias coronarias; se expresa en el índice de Agatston; que calcula de forma general la magnitud de calcio depositado en el árbol arterial coronario, estableciendo un umbral de densidad en Unidades Hounsfield (UH) y su expresión en masa adyacente ²⁸.

La elevada precisión diagnóstica y valor predictivo negativo cercano al 100% del SCC, ha llevado a la creciente incorporación de la TCMD en el algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de EAC ²⁸.

La ausencia de calcio en las arterias coronarias disminuye las posibilidades de encontrar EAC significativa, por lo tanto la probabilidad de tener un paro cardíaco de etiología isquémica en un lapso de 2-5 años es muy reducida ²⁸. Un resultado positivo en el SCC indica la presencia de EAC aún en ausencia de síntomas, esto es denominado enfermedad arterial subclínica. Luego de obtener la cuantificación de calcio coronario, es posible determinar si el paciente tiene bajo, moderado o alto riesgo de EAC; de acuerdo con el valor <100 UA, 100 - 400UA o >400UA. Por lo tanto la cantidad de calcio cuantificada por TCMD, expresada como SCC puede ayudar a predecir la probabilidad de tener un infarto del miocardio en los próximos años, asimismo orienta al clínico para decidir el tipo de tratamiento y las medidas preventivas.

Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD):

La TCMD es un método de imagen ultrarrápido, eficaz, de alta sensibilidad y especificidad, de bajo riesgo y no invasivo, que ofrece sus ventajas por la alta resolución espacial, por lo que proporciona una evaluación más precisa del tejido cardíaco, con respecto a otras modalidades de imagen ¹⁴. Además la TCMD es ampliamente utilizada para evaluar el SCC que es un predictor independiente de pronóstico cardiovascular y permite la obtención de un estudio no invasivo de la morfología coronaria cuando se administra medio de contraste.

Los sistemas actuales de TCMD permiten la visualización del volumen entero del corazón durante un ciclo cardíaco, con alta resolución de densidad; imágenes de TCMD abren así un amplio espectro de aplicaciones cardíacas. Como se ha señalado por otros investigadores ¹⁴, información sobre morfología coronaria, estructura y función del miocardio pueden ser obtenidas simultáneamente lo que conduce a una completa evaluación del estado funcional de corazón.

La posibilidad de obtener imágenes nítidas del corazón se basa en la adquisición sincronizada con el latido cardíaco en la fase diastólica, en una única apnea y con intervalo de tiempo corto, para disminuir el artefacto producido por el movimiento cardíaco, así como la exposición a la radiación. La alternativa de evaluar el corazón con gran precisión a través de tomografía se incorpora recientemente con el desarrollo de equipos multidetectores de última generación, que permite la adquisición de imágenes y reconstrucción retrospectiva, donde es posible obtener todo el volumen de información con alta resolución temporal y espacial. La mayor rapidez en la adquisición de las imágenes es necesaria para que el paciente logre mantener la apnea y disminuyan los artefactos por movimiento respiratorio. La alta resolución espacial permite evaluar con nitidez estructuras tan finas como las arterias

coronarias, que además tienen un curso tortuoso. El consenso entre las sociedades cardiológicas y de imágenes cardiovasculares indica que el estudio de imágenes cardíacas debería realizarse en equipos de al menos 64 detectores. El progreso tecnológico con equipos de última generación ofrece mejoras en el diagnóstico y en lo que a dosis de radiación se refiere, apoyando la seguridad del método; no obstante, existen protocolos que disminuyen significativamente los efectos de la radiación por lo que se justifica su utilización, más aún cuando se obtienen beneficios en prevención primaria de ECV, a través de un estudio en fase simple y con modulación de dosis de radiación ^{14, 29}.

En los últimos años varios estudios que miden el volumen TAE de forma no invasiva han demostrado una relación de aumento de volumen de TAE con EAC, presencia y progresión de la placa medida por el SCC ¹³, eventos adversos cardiovasculares ¹³, infarto agudo de miocardio (IAM) ¹³ y fibrilación auricular (FA) ²⁰.

Es posible determinar el contenido de grasa epicárdica a través de TCMD sin la necesidad de utilizar medio de contraste, lo que añade un valor predictivo con una mejora potencial en su rentabilidad, asimismo se puede emplear la técnica diagnóstica para evaluar el SCC, pudiendo obtener en un paciente sintomático o asintomático, información vital con respecto a la presencia de EAC y a su vez predecir eventos adversos cardiovasculares sin necesidad de realizar pruebas diagnósticas invasivas, con mayor riesgo para el paciente.

3.4 Hipótesis:

El volumen de tejido adiposo epicárdico medido por TCMD se relaciona en forma directa con la presencia de calcio en las arterias coronarias en pacientes adultos con factores de riesgo cardiovascular.

3.5 Objetivos:

3.5.1 Objetivo General:

Correlacionar los valores de volumen de tejido adiposo epicárdico con el score de calcio en las arterias coronarias, medidos por tomografía computarizada multidetector simple en pacientes adultos con y sin factores de riesgo cardiovascular.

3.5.2 Objetivos Específicos:

- Determinar el volumen del TAE en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular.
- Determinar el SCC en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular.
- Comparar el volumen del TAE y el SCC entre pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular.
- Correlacionar el volumen del TAE y SCC con los factores de riesgo cardiovascular.
- Establecer el punto de corte del volumen del TAE para la muestra estudiada como indicador de factor de riesgo cardiovascular.

4. MÉTODOS

.- TIPO DE ESTUDIO	Observacional, analítico, de corte transversal y de correlación
.- LUGAR	Servicio de tomografía. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), en el período comprendido entre Marzo de 2013 y Marzo de 2014.
.- POBLACIÓN	Grupo control: sin factores de riesgo cardiovascular Grupo con factores de riesgo cardiovascular: se seleccionaron pacientes adultos de ambos géneros, que cumplieran con los criterios de riesgo clásicos establecidos por la OMS.

Se estudiaron 273 pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos géneros, que fueron referidos de las consultas de Cardiología y Endocrinología a nuestro servicio para realizar tomografía de tórax, y firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio de forma voluntaria, con la finalidad de cuantificar el volumen de tejido adiposo epicárdico y score de calcio coronario.

4.1 Sistema de Variables:

VARIABLES DEPENDIENTES:

- TAE
- SCC

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Pacientes con factores de riesgo cardiovascular: obesidad, HTA, dislipidemia, DM y tabaquismo.

- Pacientes sin factores de riesgo cardiovascular

Variables Intervinientes:

- Edad
- Género
- Espesor de grasa subcutánea

4.2 Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos de ambos géneros, con edad mayor a 18 años.
- Consentimiento por escrito para participar en el estudio (Anexo 1).

4.3 Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Individuos con EAC demostrada a través de angiografía y/o pruebas de estratificación no invasiva.
- Pacientes portadores de stent o dispositivos metálicos intracardíacos.
- Miocardiopatía dilatada de cualquier etiología: chagásica, idiopática, miocarditis, peripartum.
- Miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
- Trastornos del ritmo y/o conducción.
- Insuficiencia Cardíaca.
- Cardiopatía Congénita.

- Incapacidad para controlar voluntariamente la respiración y mantener apneas por al menos 20 segundos.
- Presencia de desórdenes sistémicos como: enfermedades de depósito, insuficiencia renal o hepática, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, disfunción tiroidea, anemia, neoplasias y enfermedad cerebro vascular.
- Abuso de alcohol y/o drogas
- Embarazo
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

4.4 Metodología y Procedimientos

Evaluación Clínica y Paraclínica:

Se utilizó un cuestionario estándar (Ficha de recolección de datos anexo 2) para recopilar la información y registro de parámetros demográficos como edad, sexo, procedencia, antecedentes, síntomas y medicación que recibían.

Se tomaron parámetros antropométricos y clínicos: tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso, talla, circunferencia abdominal medida a nivel de un punto medio entre el borde inferior de la última costilla y las crestas iliacas e índice de masa corporal que se obtuvo dividiendo el peso en Kg por el cuadrado de la altura en metros cuadrados.

En todos los casos se tomó muestra de sangre periférica en ayuno para la determinación de perfil lipídico que comprendía triglicéridos, colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos medidos en plasma tratado con EDTA (etilendiaminotetracético) en un analizador y la glicemia que se midió por espectrofotometría, el procesamiento se llevó a cabo en el

Laboratorio General del IAHULA, los reactivos utilizados eran de la casa comercial BioSigma S.A.

Los participantes fueron clasificados en dos grupos: Grupo 1 de 58 pacientes controles sin factores de riesgo cardiovascular y Grupo 2 de 215 pacientes de estudio con factores de riesgo cardiovascular. Se consideraron pacientes con riesgo cardiovascular aquellos con características innatas o adquiridas que se asocian con una mayor probabilidad de padecer una ECV, tomándose en cuenta los factores de riesgo cardiovascular clásicos establecidos por la OMS ³⁰: Obesidad (definida por, IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$ o circunferencia abdominal en hombres $>102 \text{ cm}$ y mujeres $>88 \text{ cm}$), hipertensión arterial (presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg o presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg o hipertenso tratado), dislipidemia (colesterol total mayor a 200 mg/dl , cLDL mayor a 160 mg/dl , cHDL menor a 35 mg/dl en mujeres y menor a 45 mg/dl en hombres), diabetes mellitus (conocida o con nivel de glucosa en ayunas $>126 \text{ mg/dl}$ o prediabético con glicemia en ayuna $100\text{-}126\text{mg/dl}$ o glicemia 2 horas postcarga de $140\text{-}200\text{mg/dl}$ o con tratamiento con insulina o agente hipoglucémico) y hábito tabáquico actual más de 1 cigarrillo/día desde el año pasado.

Evaluación Tomográfica: Score de Calcio coronario y Grasa Epicárdica

Los participantes se sometieron a TCMD en posición decúbito dorsal, con un escáner de tomografía computada multicorte *Aquilion TOSHIBA* de 64 detectores, con un protocolo designado para minimizar la dosis de radiación. Una vez en la sala de preparación, se daban instrucciones de respiración y se entrenaba al paciente para mantener apneas por un tiempo aproximado de 20 segundos. El paciente pasaba a la siguiente fase en la sala de adquisición donde se realizaba antisepsia con alcohol en el segundo espacio intercostal con línea para

esternal izquierda y derecha, así como en el quinto espacio intercostal con línea axilar anterior, para la colocación de 3 electrodos que conectaba el monitor con la consola del equipo, con la finalidad de sincronizar el latido cardiaco. De acuerdo con las directrices para exámenes para evaluación cardiovascular por TCMD, todos los exámenes fueron programados comenzando con una radiografía de planificación o topograma, con un campo de visión o FOV de 35cm ajustado de acuerdo al área a explorar desde la carina hasta 2cm por debajo del diafragma. Se realizó la adquisición en una sola inspiración, sincronizada con electrocardiograma en un intervalo del R-R de 45% en pacientes con frecuencia cardiaca >75 latidos por minuto y en un intervalo R-R de 75% en caso de frecuencia cardiaca <75 latidos por minuto, sin administración de medio de contraste, limitando así los artefactos de movimiento respiratorio y cardíaco. Un tiempo de rotación de 0,33 segundos, tamaño de matriz de 512 x 512, voltaje del tubo de 100 -120kVp, corriente del tubo de 200 – 300 mA, resolución temporal 83 ms, grosor de corte: 2.5mm y pitch 0,20:0,40 estandarizados de acuerdo al área a explorar. La adquisición de la imagen se activaba de forma prospectiva al 60% del intervalo R-R, durante 20 a 30 segundos de apnea para incluir todo el corazón y el árbol coronario, obteniendo por lo general de 30 a 45 slices no superpuestos de 2.5mm de espesor; como slice superior se tomó en la bifurcación de la arteria pulmonar y la referencia anatómica para el límite inferior es típicamente el slice mas inferior del miocardio o el slice inferior con la arteria descendente posterior, manteniendo un margen de seguridad ubicado a 2cm por debajo del borde seleccionado. En un tiempo de 5 segundos se obtuvieron adquisiciones volumétricas que posteriormente fueron procesadas, reconstruidas y evaluadas en la estación de trabajo.

Todas las imágenes fueron revisadas por dos lectores independientes con experiencia en TCMD. Antes de iniciar la lectura de los estudios un cardiólogo en conjunto con radiólogo

realizaron un entrenamiento y evaluación previa de forma conjunta de 05 exploraciones de referencia para acordar el protocolo de estudio, análisis y unificar criterios de valoración. Los dos lectores cegados a la medida del SCC, cuantificaron el volumen de TAE. La medición del volumen de TAE por TCMD se realizó mediante el trazado de las regiones de interés en una vista de eje corto. Los vóxeles de tejido adiposo se identificaron entre -190 a -30 Unidades Hounsfield (UH). De esta forma, el análisis del volumen de TAE se realizó con una técnica semiautomática de segmentación, en la cual inicialmente se trazó manualmente el pericardio visceral, y posteriormente se realizó el trazado alrededor de la grasa en cortes axiales en tres sitios solicitados por el software del equipo, fácilmente discernibles y con muy baja variabilidad entre observadores: surco auriculoventricular derecho (SAVD), surco auriculoventricular izquierdo (SAVI) y surco interventricular anterior (SIVA), alrededor de las coronarias proximales: arteria coronaria derecha, tronco coronario izquierdo, descendente anterior y circunfleja. El volumen total de TAE se cuantificó en base a los valores de atenuación estándar utilizados para definir la atenuación de la grasa por TCMD en un estudio sin contraste. El volumen resulta de la suma de todos los vóxeles que contienen grasa y es expresado en centímetros cúbicos (cc). Nuestra medida de volumen TAE fue correlacionada con un volumen total de TAE en un subconjunto aleatorio de 10 participantes en otro centro de imágenes con coeficiente de correlación 0,93.

Análisis de las Imágenes

Para la evaluación del calcio en las arterias coronarias, las imágenes fueron reconstruidas usando una matriz de 512 x 512 y analizadas offline en la estación de trabajo (3D WorkStation). En cada paciente en primer lugar se identificaron el origen, trayecto y segmento final de la arteria coronaria derecha, el tronco principal izquierdo, la arteria

circunfleja y la arteria descendente anterior, incluyendo cada una de sus ramas; seguidamente se utilizó la puntuación Agatston, et al.²⁸ determinado con un software semiautomático que identifica aquellos pixeles sobre el umbral de 130 UH, los cuales fueron asignados manualmente a cada una de las ramas coronarias, arrojando el valor final de masas, volumen y cuantificación total de calcio expresada en unidades Agatston (UA)³¹, cuyo valor dependiendo de la edad, sexo y raza del paciente lo ubicaba en un percentil en comparación con una población de sus mismas características. La presencia de placa coronaria calcificada se definió como una puntuación Agatston >0. Para expresar el grado de calcio detectado se clasificó en 4 categorías: 0 ausencia de depósitos de calcio, 1 - 99 leve, 100 - 399 moderado y ≥ 400 severa³¹.

También se determinó el espesor de grasa subcutánea por TCMD, realizándose un corte único de 10 mm de espesor a nivel del espacio intervertebral L4-L5, delimitándose con un cursor el tejido adiposo comprendido entre la piel y la pared muscular abdominal (plano fascial).

Durante la realización de este trabajo de investigación se tomó en consideración el consentimiento informado por escrito; en cuanto a los aspectos éticos se les explicó a los pacientes los potenciales beneficios de la TCMD que superan los riesgos a los que se someterían. Se siguieron los planteamientos propuestos por la Declaración de Helsinki.

Es importante señalar que los resultados de este estudio no ponen en evidencia información particular que sea embarazosa para el paciente, no revelará información confidencial, física, psicológica, social o legal, no constituyendo así una invasión del derecho privado.

4.5 Técnica de procesamiento y análisis estadístico de los datos.

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (SD) y las variables categóricas en número absoluto y porcentajes. Se utilizó la prueba Chi cuadrado (Chi^2) para determinar si existían diferencias en relación con el sexo y otras variables categóricas entre los grupos. La diferencia entre los promedios de las variables continuas entre sujetos con y sin factores de riesgo cardiovascular se determinó aplicando la prueba t de Student para las variables que tuvieron una distribución normal y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para las que se distribuían diferente a la normal. Se realizaron correlaciones lineales univariable con Pearson y Spearman; se realizó Análisis de Regresión Multivariable a través de ANOVA para saber cual variable independiente estaba correlacionada con las variables dependientes: Volumen de TAE y SCC. También se hizo una curva operador receptor (COR) para obtener el punto de corte del volumen de TAE, con la finalidad de predecir el umbral y así saber la sensibilidad y especificidad del punto de corte con respecto al grupo de individuos sin factores de riesgo y con factores de riesgo. De la misma manera se realizó curva COR para el SCC con la finalidad de demostrar también su sensibilidad y especificidad en relación a estos grupos. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los datos recolectados en este estudio se analizaron utilizando el paquete estadístico **SPPS** 19.0 para Windows y el programa MedCalc versión 9.3.7.0.

5. RESULTADOS

La población de estudio fue dividida en dos: Grupo sin factores de riesgo que correspondió al grupo control conformado por 58 sujetos y Grupo con factores de riesgo de 215 pacientes que correspondió al grupo de estudio. Los datos fueron separados por género debido a las diferencias antropométricas fisiológicas. En la Tabla 1 se describen las características antropométricas de los grupos de estudio; el grupo con factores de riesgo representó el 78,75%, de los cuales la mayoría, representado por el 52,09% fueron de sexo femenino, con una edad promedio de $50,9 \pm 14,9$ años, una CA $80,0 \pm 10,3$ cm y espesor de grasa subcutánea de $21,6 \pm 9,8$ mm . El 47,90% fueron del sexo masculino, con una edad promedio de $54,8 \pm 16,0$ años, una CA de $79,0 \pm 10,4$ cm y espesor de grasa subcutánea de $15,5 \pm 8,1$ mm. En esta misma Tabla 1 se muestra el grupo control sin factores de riesgo, que representó el 21,24% de la muestra, los cuales tenían menor edad, como era de esperarse, con respecto al grupo con factores de riesgo, siendo estadísticamente significativa en ambos géneros ($p=0,0001$). No obstante, las edades de ambos grupos incluyeron a la población que se encuentra dentro de la clasificación de adultos mayores. Se observó que el grupo con factores de riesgo tuvo CA significativamente mayor en ambos géneros, tanto en los femeninos como en los masculinos, (p de 0,011 y 0,003 respectivamente). En relación al espesor de grasa subcutánea no hubo diferencia significativa entre ambos grupos de estudio ($p < 0,05$).

La distribución de los pacientes según la presencia de factores de riesgo y el estado nutricional se describen en la Tabla 2. Se observó que en el grupo con factores de riesgo hubo mayor predominio de sobrepeso, con diferencias estadísticas significativas cuando se comparaba con el grupo sin factores de riesgo. La Tabla 3 describe los principales factores de riesgo cardiovascular en relación al género en el grupo de estudio, se observó que la HTA

y dislipidemia fueron los factores de riesgo asociados más frecuentes en un 44,6% para el sexo femenino y 45,6% para el sexo masculino, seguido por el tabaquismo con un 39,3% para el género femenino y 41,7% género masculino, sin embargo, no hubo diferencia significativa para ninguna de las variables estudiadas entre ambos géneros. En la tabla 4 se expresa la frecuencia de arteria coronaria afectada por las placas de calcio, observándose mayor presencia de placa calcificada en el género masculino con respecto al femenino, con diferencias estadísticas significativas, siendo la arteria descendente anterior la más afectada en 32,0% para el masculino y 16,7% para el género femenino, con $p=0,006$.

Al comparar las variables tomográficas entre los grupos (Tabla 5) como era de esperar, el volumen de TAE y SCC fueron significativamente mayores en sujetos con factores de riesgo cardiovascular ($p=0,0001$; $p=0,0001$, respectivamente). En nuestro grupo el valor del volumen de TAE para los sujetos con factores de riesgos cardiovascular fue para el género femenino de $38,11\pm 19,99\text{cc}$ y para el género masculino de $40,98\pm 24,64\text{cc}$; para el grupo control sin factores de riesgo el volumen de TAE para el género femenino fue de $14,82\pm 15,29\text{cc}$ y para el masculino de $13,35\pm 11,58\text{cc}$. El SCC fue de 0,00 en los grupos sin factores de riesgo.

En la Figura 1 se evidencia que existe una correlación positiva, directa y significativa entre el volumen de TAE y SCC en el grupo de pacientes de ambos géneros con factores de riesgo cardiovascular, ($r=0,62$ y $p=0,0001$), indicando que el SCC se relaciona con mayor volumen de TAE. En el gráfico de dispersión de la Figura 2 se muestra la correlación significativa, directa y positiva de la CA y el volumen de TAE, observándose que el grupo de estudio con factores de riesgo es el que le da mayor peso a la línea de ajustes ($r=0,32$ y $p=0,0001$). Se demostró una correlación directa y positiva entre la edad y el volumen de TAE, Figura 3, lo que indica que a mayor edad mayor es el volumen de TAE ($r=0,57$ y $p=0,0001$). De forma

análoga en la Figura 4 la edad se correlaciona en forma directa y positiva con el SCC ($r=0,57$ y $p=0,0001$). Es importante destacar que el SCC no se determina correlación con el resto de las variables categóricas. Hubo correlación con las variables continuas: edad y volumen de TAE.

Al analizar la curva COR para el volumen de TAE, teniendo en consideración los dos grupos, con y sin factores de riesgo cardiovascular, se alcanzó un área bajo la curva COR (AUC) de 0,893 ($p=0,0001$), con un intervalo de confianza de 0,85 a 0,927, lo que indica excelente precisión de la prueba para diferenciar a través de este umbral de 14,67cc a los individuos con factores de riesgo de los individuos sin factores de riesgo, en forma bastante exacta. Para conocer la sensibilidad y especificidad de los diferentes valores de volumen de TAE, de acuerdo a las curvas COR se realizó una tabla de contingencia de 2 x 2 de acuerdo al punto de corte, de valores de <14 cc y ≥ 14 cc para el volumen TAE y de acuerdo a como se distribuían en los grupos control sin factores de riesgo y grupo de estudio con factores de riesgo, mostrados en la Tabla 6, la mayoría de los pacientes con factores de riesgo, el 92,1% (198 sujetos) presentaron un volumen de TAE ≥ 14 cc y la mayoría de los controles, el 75,9% (44 sujetos) tuvieron un volumen de TAE <14 cc. El riesgo (odds ratio) de presentar factores de riesgo cardiovascular en esta población por tener un volumen de TAE ≥ 14 cc fue de 36,60; con un intervalo de confianza al 95% de 16,79 a 79,78 y $p=0,0001$. Asimismo se realizó una curva COR para conocer el punto de corte de volumen de TAE para predecir un SCC normal o patológico, evidenciándose un área bajo la curva (AUC) de 0.92 ($p=0,0001$), demostrándose que el punto de corte de volumen TAE de 37,45cc predice con gran exactitud los valores de SCC no patológicos y patológicos, representados en la tabla de contingencia de acuerdo a esta curva COR, Tabla 7, donde se expresa la distribución de acuerdo al punto de corte los valores de volumen de TAE con respecto al SCC ≥ 1 ; la mayoría de los

pacientes con $SCC \geq 1$, el 88.3% (53 sujetos) presentaron un volumen de TAE $\geq 37,45$ y en la mayoría de los pacientes con $SCC = 0$, el 81,2% (173 sujetos) el volumen de TAE fue $< 37,45$ cc. El riesgo (odds ratio) de presentar calcio en arterias coronarias por tener un volumen de TAE $\geq 37,45$ cc fue de 32,7; con un intervalo de confianza al 95% de 13,8 a 77,3 y $p=0,0001$.

En la Tabla 8 se muestra el análisis de regresión lineal multivariable entre el volumen de TAE como variable dependiente y los cambios de R^2 , en la medida que se incluían más factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como son la edad, la CA y SCC ($R^2=0,57$ y $p<0,0001$); se anexa luego el tabaquismo, la HTA, y DM que se comportaron como variables independientes aumentando el cambio de R^2 a 0,68 con mayor significancia estadística ($p=0,0001$) con Coeficiente β de 17, 7,7 y 6,6 respectivamente. También se estudió el SCC como variable independiente, el cual presentó una relación directa, positiva y proporcional con la presencia de volumen de TAE, lo que quiere decir que en sujetos que tenían mayor cantidad de calcio en las arterias coronarias, también tenían mayor volumen de TAE. Así mismo el comportamiento con la grasa subcutánea fue directa y positiva, de tal manera que los individuos que tuvieron mayor volumen de TAE presentaban mayor espesor de grasa subcutánea (Coeficiente $\beta=0,25$; IC=0,044 y $p=0,001$). Sin embargo, con respecto al IMC la relación fue directa y negativa, con un cambio de R^2 de 0,71 y una p altamente significativa de 0,0001. En el modelo final el cambio de R^2 fue muy alto de 0,73, cuando incluimos el estado de las arterias coronarias con una p de 0,0001, ver Tabla 7.

En la Tabla 9 se muestra el análisis de regresión lineal multivariable entre el SCC como variable dependiente y los cambios de R^2 con la introducción de las diferentes variables independientes. Como se puede observar el cambio de R al incluir las variables TAE y la grasa subcutánea fue de $R^2=0,44$, con una $p<0,0001$, luego el cambio de R^2 al introducir la

variable dislipidemia mostró un Coeficiente $\beta=40$, con una $R^2=0,47$ y $p=0,0001$ muy significativa. Demostrándose que el 68% del valor del SCC es explicado por las variables independientes volumen TAE, grasa subcutánea, dislipidemia e HTA.

En cuanto a los sucedáneos en la mayoría de los sujetos, 49,67% (n=136) no se encontraron hallazgos patológicos, solo el 33,57% (n=92) tenía cambios osteoartrósicos del esqueleto regional, el 12,77% (n=35) presentaron aortoesclerosis y en el 4,03% (n=16) se encontró granuloma pulmonar calcificado.

www.bdigital.ula.ve

Tabla N° 1: Variables antropométricas y clínicas por género del grupo sin y con factores de riesgo.

Variable	Femenino		p	Masculino		p
	s/FR	c/FR		s/FR	c/FR	
	n=28	n=112		n=30	n=103	
Edad (años)	37,71±13,88	50,91±14,92	0,0001	32,66±8,36	54,81±16,04	0,0001
CA_cm	74,67±7,66	80,05±10,31	0,011	74,10±7,18	79,05±10,44	0,003
Grasa SC_mm	17,95±8,65	21,62±9,89	NS	14,72±7,60	15,50±8,12	NS

CA: Circunferencia Abdominal, Grasa SC: Grasa Subcutánea, s/FR: sin factores de riesgo, c/FR: con factores de riesgo.

Las variables continuas son presentadas como la $X \pm SD$.

NS no significativo.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

www.bdigital.ula.ve

Tabla N° 2: Distribución de los pacientes según la presencia de factores de riesgo y el estado nutricional.

IMC	s/FR	c/FR
Normopeso	(28) 48,3	(66) 30,7
Sobrepeso	(28) 48,3	(123) 57,2
Obesidad	(2) 3,4	(26) 12,1
Total	(58) 100	(215) 100

s/FR: sin factores de riesgo, c/FR: con factores de riesgo.

Expresada como (n) %

p= 0,018

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 3: Variables categóricas analizadas en el grupo con factores de riesgo de acuerdo al género.

Variable	Femenino	Masculino	p
HTA	50(44,6)	47(45,6)	NS
DM	22(19,6)	20(19,4)	NS
Dislipidemia	50(44,6)	47(45,6)	NS
Tabaquismo	44(39,3)	43(41,7)	NS

HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus.

Expresada como n (%)

p= NS no significativo

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 4: Frecuencia de coronaria afectada.

Coronaria	Femenino	Masculino	p
ADA	18(16,7)	33(32,0)	0,006
CD	14(12,5)	25(24,3)	0,025
CX	8 (7,1)	22 (21,4)	0,003

ADA: Arteria Descendente Anterior, CD: Coronaria Derecha, CX: Circunfleja.

Expresada como n (%)

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 5: Variables Tomográficas del grupo sin factores y con factores de riesgo de acuerdo al género.

Variables	Femenino		p	Masculino		p
	s/FR	c/FR		s/FR	c/FR	
	n=28	n=112		n=30	n=103	
TAE_CC	14,82±15,29	38,11±19,99	0,000	13,35±11,58	40,98±24,64	0,000
SCC_UA	0±0	25,47±84,75	0,002	0±0	81,52±174,19	0,000

s/FR: sin factores de riesgo, c/FR: con factores de riesgo.

TAE: Tejido Adiposo Epicárdico en centímetros cúbicos, SCC: Score de Calcio Coronario en Unidades Agatston (UA).

Las variables continuas son presentadas como la $X \pm SD$

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

www.bdigital.ula.ve

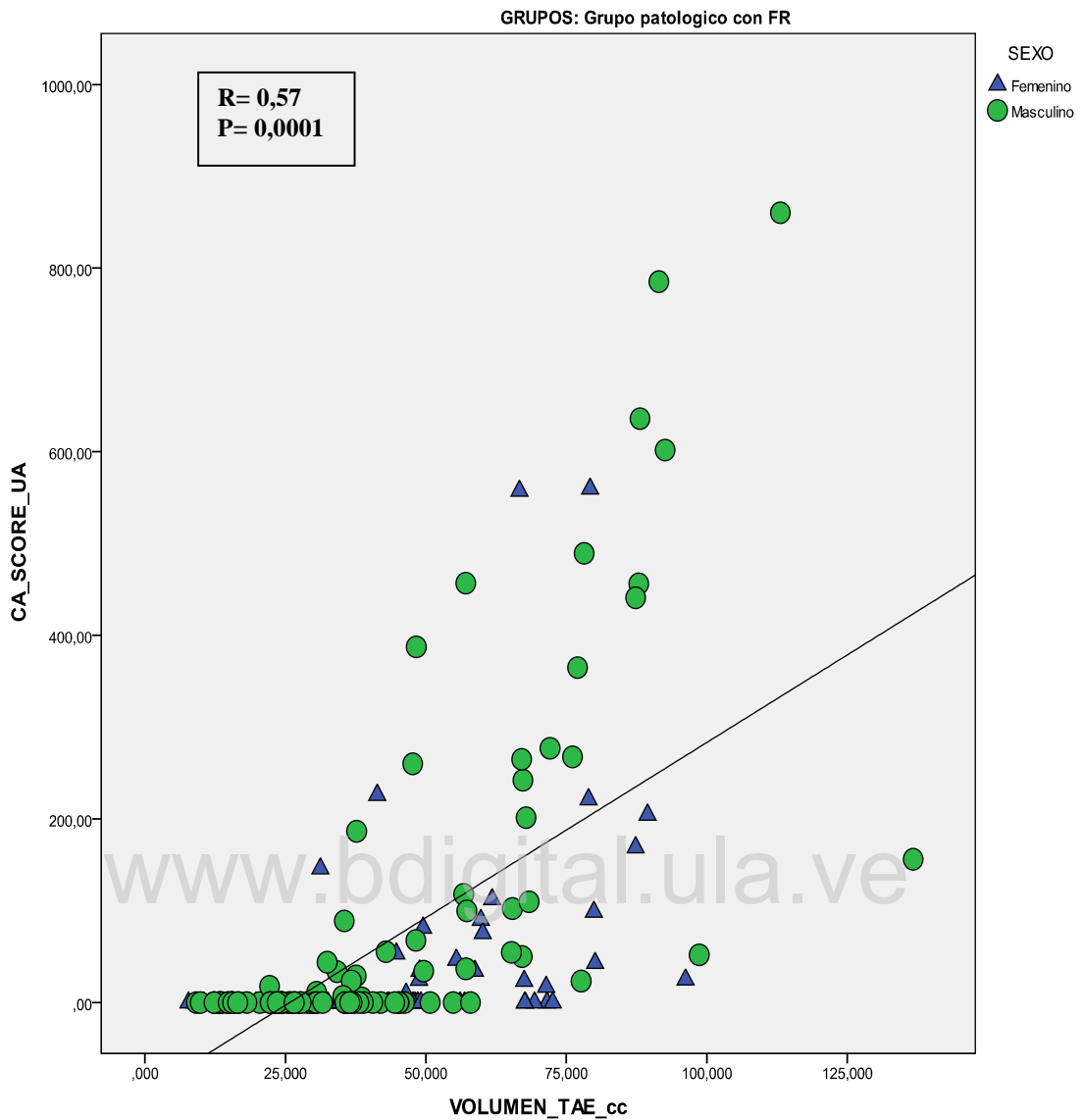


Figura N° 1: Correlación del volumen de TAE con CA_Score_UA por género en el grupo con factores de riesgo.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

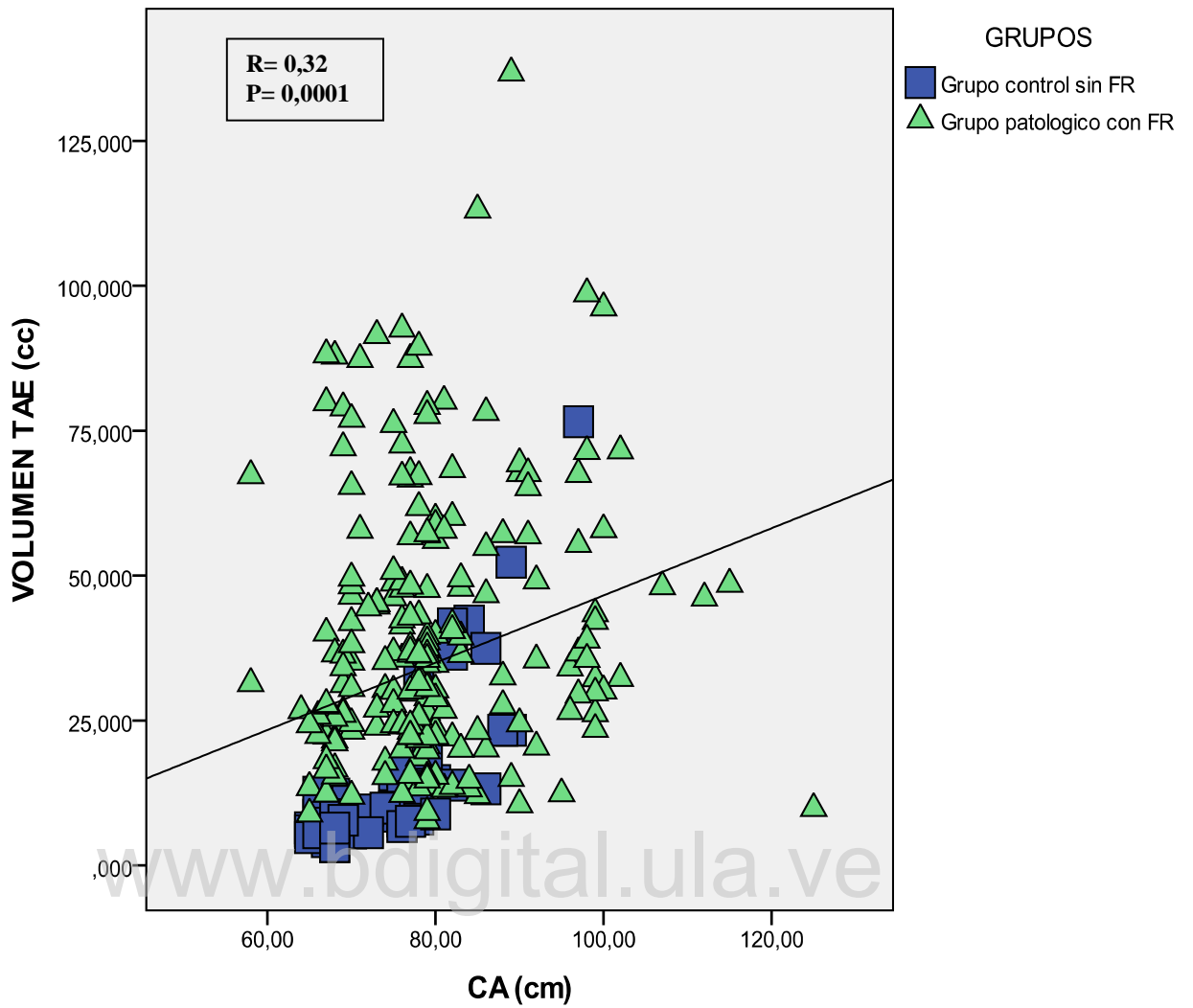


Figura N° 2: Correlación de la CA con el volumen de TAE por grupos de estudio.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

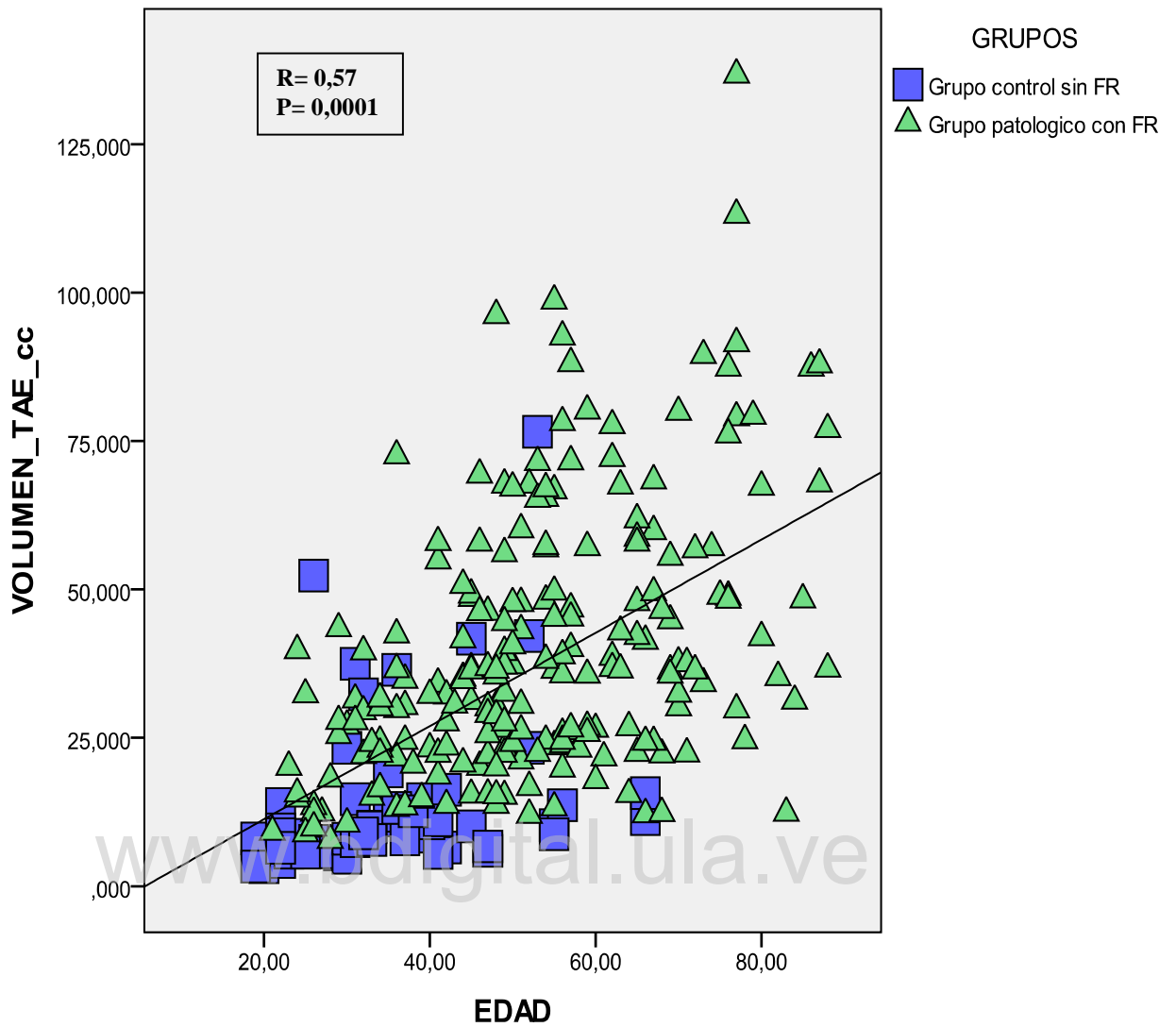


Figura N° 3: Correlación de la Edad con volumen de TAE por grupos de estudio.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

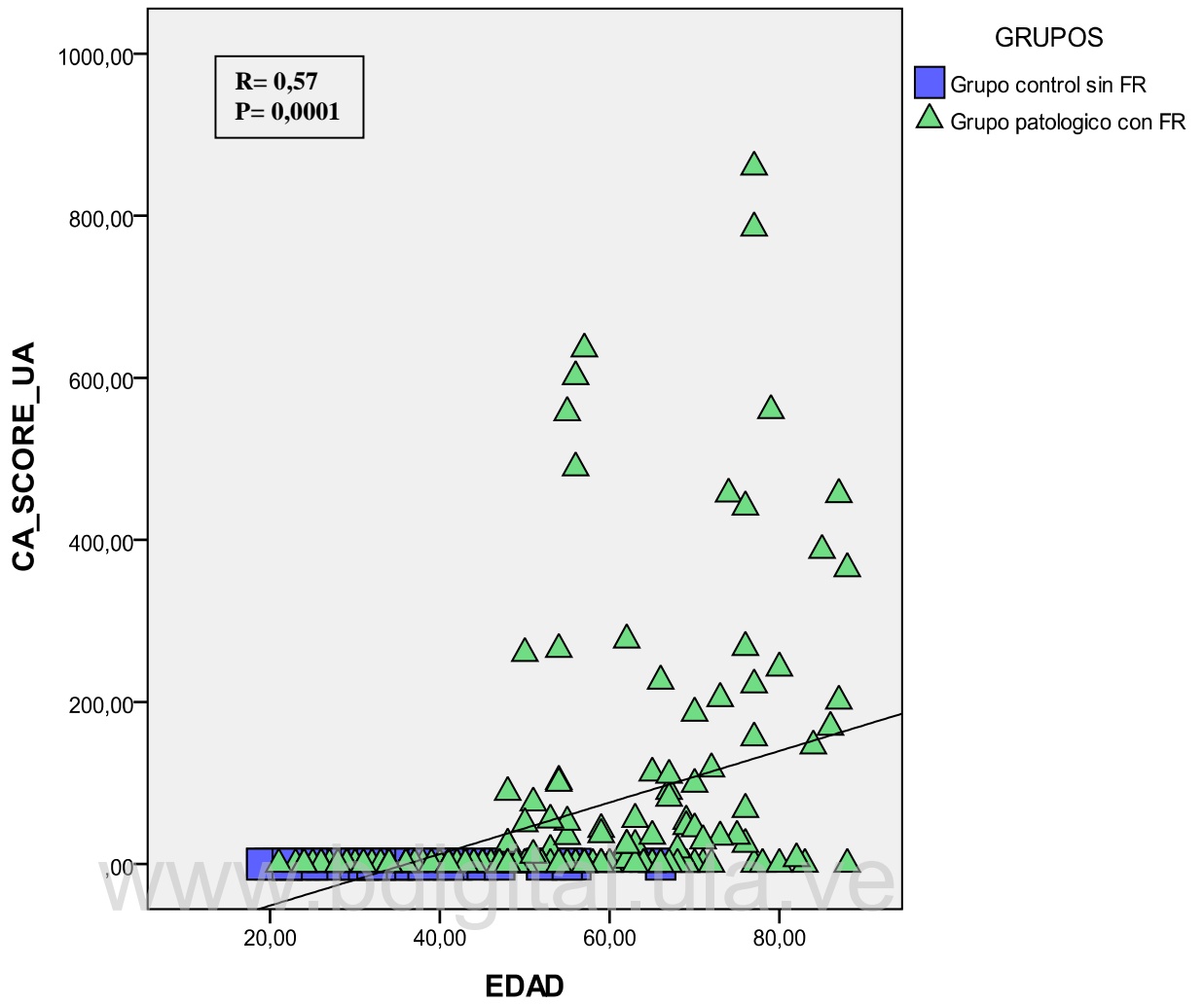


Figura N° 4: Correlación de la Edad con SCC (UA) por grupos de estudio.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

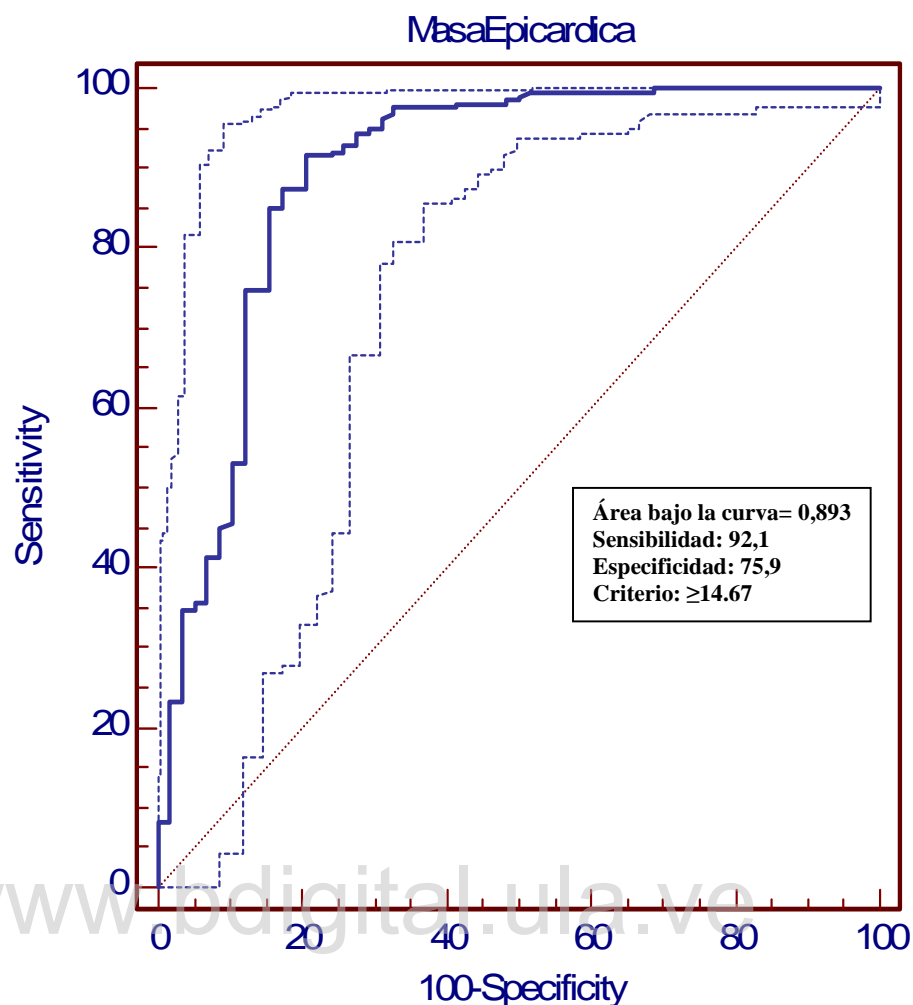


Figura N° 5: Curva operador receptor (COR) del Volumen de Tejido Adiposo Epicárdico medido por TCMD en pacientes sin y con factores de riesgo cardiovascular.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 6: Distribución de los sujetos del Grupo sin factores de riesgo y Grupo con factores de riesgo cardiovascular según el volumen de TAE. (TAE < 14cc o ≥ 14 cc)

VOLUMEN TAE	Grupo s/FR n=58	Grupo c/FR n=215	Odds Ratio: 36,60
≥ 14 cc	198 (92,1%)	14 (24,1%)	IC al 95%: 16,79 - 79,78
< 14cc	17 (7,9%)	44 (75,9%)	p=0,0001

s/FR: sin factores de riesgo, c/FR: con factores de riesgo.

Datos en n (%). IC: Intervalo de Confianza

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

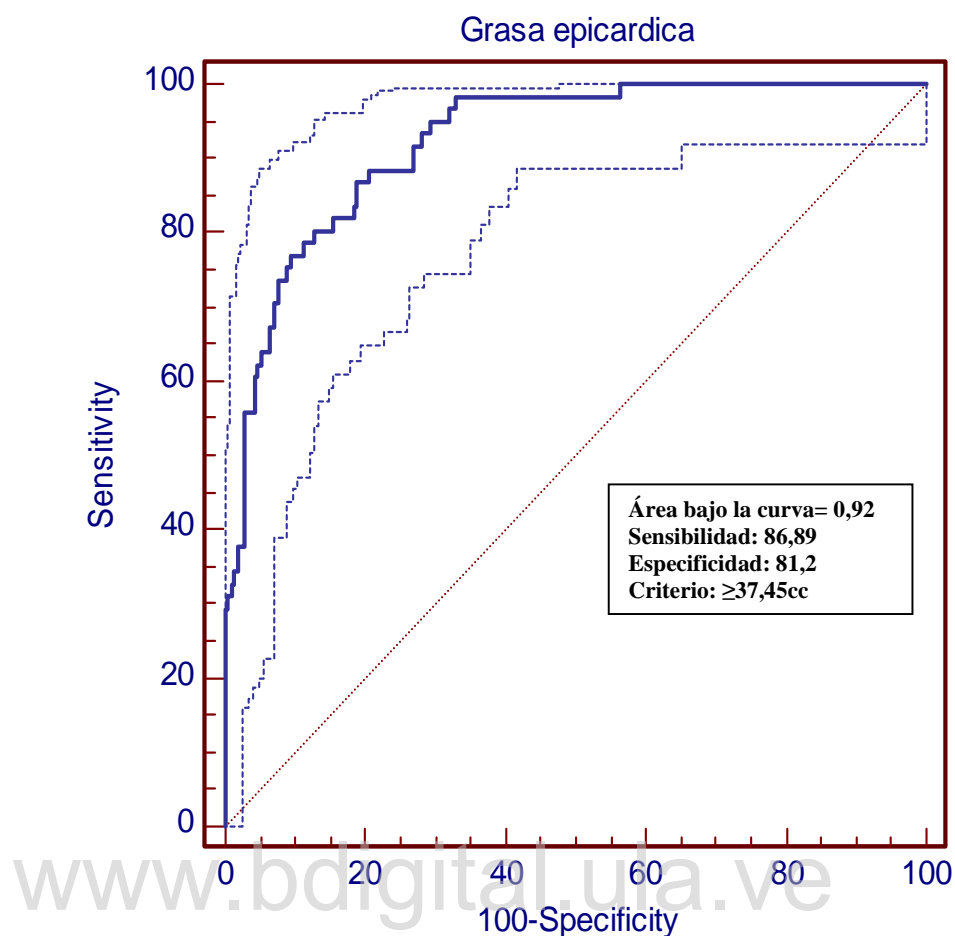


Figura N° 6: Curva operador receptor (COR) del Volumen de Tejido Adiposo Epicárdico con Score de Calcio Coronario medido por TCMD.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 7: Distribución entre el volumen de tejido adiposo epicárdico y Score de Calcio Coronario medido por TCMD.

TAE	SCC ≥ 1	SCC = 0	Odds Ratio: 32,7
Volumen ≥ 37,45cc	53 (88,3%)	40 (18,8%)	IC al 95%: 13,8-77,3
Volumen < 37,45cc	7 (11,7%)	173 (81,2%)	p=0,0001

SCC: score de Calcio Coronario

Datos en n (%).

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 8: Análisis de Regresión Lineal Multivariable del TAE como variable dependiente en relación al cambio de la R2 con respecto a las diferentes variables independientes.

Variables	p	Coefficiente β	Intervalo de confianza	Cambio de R²
Edad	0,0001	0,39	0,26 – 0,52	R= 0,75 R ² = 0,57 p= 0,0001
CA_cm	0,0001	0,93	0,67 – 11	
SCC_UA	0,005	0,03	0,01 – 0,05	
Grasa SC_mm	NS			
HTA	0,0001	7,7	3,6 – 11	R= 0,83 R ² = 0,68 p= 0,0001
DM	0,005	6,6	2 – 11	
Tabaquismo	0,0001	17	13 – 21	
Dislipidemia	NS			
CD	0,005	9	2 -15	R= 0,84 R ² = 0,712 p= 0,0001
CX	0,01	9	1 -16	
DA	NS			

CA: Circunferencia Abdominal, SCC: Score de calcio coronario, Grasa SC: Grasa Subcutánea, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, CD: coronaria derecha, Cx: circunfleja, DA: descendente anterior. Variable dependiente: TAE: tejido adiposo epicárdico.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

Tabla N° 9: Análisis de Regresión Lineal Multivariable del SCC como variable dependiente en relación al cambio de R² cuando se incluían las diferentes variables independientes.

Variables	p	Coefficiente β	Intervalo de confianza	Cambio de R²
TAE_cc	0,005	0,98	0,3 – 1,6	R= 0,66
Edad	NS			R ² = 0,44
Grasa SC_mm	0,009	-1,3	-2,26 – -0,334	p= 0,0001
HTA	0,01	32,1	6,17-58,07	R= 0,68
Dislipidemia	0,001	40	18 -62	R ² = 0,47 p= 0,008

CA: Circunferencia Abdominal, TAE: Tejido Adiposo Epicárdico, Grasa SC: Grasa Subcutánea, HTA: Hipertensión Arterial.

Variable Dependiente: SCC: Score de Calcio Coronario.

Fuente: Datos obtenidos del instrumento aplicado en IAHULA. Marzo 2013 – Marzo 2014.

www.bdigital.ula.ve

6. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en nuestro país que analiza la correlación entre presencia de calcio en las arterias coronarias y el volumen de tejido adiposo epicárdico medidos por TCMD, por lo tanto, actualmente no existen patrones de referencia en estudios aleatorizados doble ciego, con adecuado diseño estadístico que definan los puntos de corte de volumen del tejido adiposo epicárdico en nuestra población y su asociación con la presencia de calcio en las arterias coronarias, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales. En otras poblaciones se ha intentado detectar la correlación de estas dos variables en grupos heterogéneos; Mahabadi, et al.³² quienes realizaron un estudio prospectivo en 3367 sujetos sin enfermedad arterial conocida para demostrar si el volumen de TAE cuantificado por TCMD predecía la progresión de la puntuación de calcio en las arterias coronarias, encontraron que los sujetos con progresión de SCC tuvieron mayor volumen de TAE, sugiriendo que el TAE puede predecir el desarrollo de aterosclerosis coronaria, especialmente en sujetos jóvenes y con baja puntuación de SCC al inicio del estudio.

En nuestra investigación, se obtuvo una asociación entre el volumen de tejido adiposo epicárdico y la presencia de calcio en las arterias coronarias, apoyando los resultados de otros estudios, en las cuales el TAE tiene influencia en el proceso de aterosclerosis, así mismo se observó una mayor tendencia de incremento en el TAE, en pacientes con sobrepeso y mayor circunferencia abdominal, no así con la medida de grasa subcutánea, lo que sugiere que la cuantificación del volumen de TAE nos provee de información sustancialmente diferente a la medición de la obesidad general, aún con su correlación distintiva. Los investigadores del Framingham Heart Study³⁹ no encontraron ninguna atenuación sobre los efectos en la asociación del TAE con SCC y prevalencia de EAC aun cuando se controlan medidas generales de adiposidad. Con nuestros hallazgos apoyamos la

hipótesis de la relación que existe entre el volumen de TAE y SCC, independientemente de la adiposidad general, pero dependiente de la distribución, a pesar de su tamaño relativamente pequeño, en comparación con otros depósitos de grasa.

En la última década se ha prestado gran atención a la estimación del TAE; en el año 2009 los investigadores del Framingham Heart Study ³⁹ estudiaron el posible vínculo del volumen de TAE y el tejido adiposo pericárdico (TAP) con la carga de calcio en las arterias coronarias y la presencia de EAC en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, describiendo una asociación entre el volumen de TAE con la puntuación de SCC en un análisis transversal, no obstante, solo se encontró una relación significativa cuando se incluían los factores de riesgo cardiovascular, demostrando en este estudio que por sí solo el vínculo entre el volumen de TAE y el SCC tenían una baja correlación, lo cual es concordante con nuestros hallazgos, ya que a medida que se suman las variables relacionadas con factores de riesgo cardiovascular la regresión de significancia estadística se potencia.

La asociación descrita del TAE y el SCC se explica en gran parte a la relación del TAE con factores de riesgo cardiovascular, sin embargo dichos factores no lo explican totalmente, debido a esto se destaca la acción de la actividad endocrina local de este depósito de grasa secretando mediadores y citoquinas proinflamatorias, independientemente de la adiposidad general ²⁴.

Varios estudios han informado la correlación entre TAE, medidas de obesidad y factores de riesgo metabólico, demostrado por Iacobellis et al ¹⁹ en los cuales se encontró asociación entre el grosor de grasa epicárdica y múltiples factores de riesgo cardiovascular. Nosotros extendemos estos hallazgos demostrando una fuerte correlación entre el volumen de grasa epicárdica y los factores de riesgo cardiovascular.

El punto de corte de volumen de TAE encontrado en nuestro estudio para predecir presencia o no de calcio coronario fue de 37,45cc, lo que significa que un volumen \geq a 37,45cc se relaciona con presencia de placa calcificada en las arterias coronarias, lo cual es consistente con el estudio de Nakanishi R y colaboradores ³³ quienes estudiaron prospectivamente mediante TCMD en sujetos asintomáticos con riesgo intermedio de desarrollar EAC, si el volumen TAE estaba relacionado con la presencia de placas calcificadas en las arterias coronarias y determinaron la línea base de volumen de TAE a partir de la cual progresa la calcificación, encontrando que a partir de 46 ± 15 cc el aumento de TAE se asociaba con una mayor progresión de calcificación en las arterias coronarias ($p=0,03$).

Los resultados de nuestra investigación tienen relevancia clínica y epidemiológica, debido a que se ha demostrado la relación directa y proporcional entre la presencia de calcio en las arterias coronarias y la incidencia de EAC. En efecto, el estudio realizado por Agatston AS, et al.²⁸ determinaron que existe un valor predictivo de eventos cardiovasculares adversos de acuerdo a los resultados obtenidos en la puntuación de SCC medidos por el Índice de Agatston en pacientes sin enfermedad cardiovascular clínica, quienes eran seguidos por 3.8 años. Mediante este método es posible obtener información vital en cuanto a la probabilidad de placas significativas encontradas a través de estrategias invasivas y no invasivas en las arterias coronarias, con excelente sensibilidad y especificidad, siendo uno de sus principales objetivos descartar la presencia de placas coronarias, con un valor predictivo negativo que alcanza el 100% en algunas series de investigación.

Nuestros hallazgos son comparables con los encontrados por Otaki Y, et al.³⁴ quienes demostraron en una serie prospectiva en un periodo de 3-5 años (población: 1248 sujetos), la relación existente entre el volumen de TAE y el desarrollo de calcio arterial coronario detectado a través de TCMD, en los cuales el volumen base de TAE fue de 40.9 ± 17.9 cc

(mediana, 38,3cc) consistente con un SCC de 0. En los controles sucesivos, los que presentaron $SCC > 0$ tuvieron un aumento de 10 a 25% del valor de volumen TAE de base y concluyeron que en sujetos de muy bajo riesgo el SCC y el volumen TAE no estaban relacionados con el desarrollo incidental de calcio en las arterias coronarias. Esto puede explicarse debido a que no fueron incluidos factores de riesgo cardiovascular tradicionales en la población de estudio, solo se determinó la relación directa entre el volumen de TAE y el SCC; por el contrario en nuestra población se añaden factores de riesgo cardiovascular que potencian esta relación.

En síntesis, la relación entre TAE y SCC se encuentra influenciada en gran medida por los factores de riesgo cardiovascular como se demuestra en nuestros resultados y en los obtenidos por Dey D, et al.³⁵ en 201 participantes del registro de identificación temprana de aterosclerosis (EISNER), donde encontraron que el volumen de TAE estaba asociado con la presencia de calcio en las arterias coronarias, y que el aumento de TAE esta en relación con una mayor progresión del SCC en 3-5 años en sujetos asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular intermedios. Asimismo, en un estudio de casos controles del registro EISNER encontraron que los pacientes asintomáticos con eventos cardiovasculares adversos MACE (muerte cardíaca, infarto de miocardio, ictus, revascularización tardía) tenían mayor volumen de TAE en comparación con los pacientes libre de riesgos, concluyendo que la adición de la cuantificación de volumen TAE junto con SCC mejora la predicción de eventos cardiovasculares adversos en la estratificación de riesgo convencional³⁶. Por lo tanto en los pacientes de riesgo que se someten a la estratificación de rutina para SCC la estimación del volumen de TAE es un parámetro adicional útil que puede proporcionar indirectamente información pronóstica más allá de la evaluación de la gravedad de estenosis en la EAC; esto es apoyado por Ronak R, et al.³⁷ en un estudio prospectivo donde evaluaron a 402 pacientes

con riesgo cardiovascular a quienes se les realizó TCMD no contrastada y el mismo día fueron sometidos a angiotomografía coronaria, con el objetivo de definir la relación del TAE con el tipo de placa coronaria, estenosis coronaria severa y presencia de características de placa de alto riesgo, encontrando relación entre el volumen de TAE, presencia de placa coronaria y la asociación con estenosis coronaria severa en pacientes con placas de alto riesgo.

En nuestra población de estudio los principales factores de riesgo encontrados fueron la HTA y dislipidemia, tradicionalmente sólo con la estimación del riesgo cardiovascular a través de escalas ya validadas, basadas en parámetros clínicos y paraclínicos ha sido suficiente para tomar decisiones terapéuticas. Sin embargo, en la actualidad a través de la incorporación de métodos de imagen no invasivos, cada vez más disponibles y accesibles es posible añadir otros parámetros diagnósticos de mayor sensibilidad y especificidad para estratificar a la población de riesgo. Nuestros resultados aportan información valiosa a los médicos clínicos quienes pueden orientar con mayor precisión sus blancos terapéuticos. Esto es sustentado por otras series de investigación, como lo descrito por Cheng, et al.³⁸ quienes evaluaron la importancia de cuantificar la grasa epicárdica para predecir el riesgo a futuro de eventos cardiovasculares adversos en 232 pacientes, a los cuales se les estratificó según el riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham, demostrando que pacientes que experimentaron eventos cardíacos adversos graves presentaban mayor volumen de TAE, IMC y volumen adiposo torácico; sin embargo el TAE medido por TCMD mostró una mayor tendencia para predecir eventos cardíacos en pacientes asintomáticos, ubicados en el mismo nivel de riesgo, a través de la estandarización tradicional.

Consideramos que nuestros hallazgos orientan a promocionar las acciones preventivas, haciendo uso de las herramientas clínicas y de imagen por TCMD, en pacientes sin

enfermedad coronaria conocida, con la finalidad de prevenir la incidencia de eventos cardiovasculares graves y con esto reducir la morbilidad y mortalidad por esta causa.

Por lo tanto valdría la pena demostrar en estudios sucesivos, de series prospectivas, los efectos que tendría la instauración de medidas terapéuticas adecuadas y oportunas, como el control óptimo de la tensión arterial, la disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos, asociado a modificaciones de los estilos de vida, que contribuirían en la disminución del TAE, como se ha demostrado en otras áreas de interés clínico, ya que es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares graves.

Sobre la base de la evidencia de que la grasa epicárdica refleja la adiposidad visceral ³⁹, su medición ecocardiográfica se ha utilizado como diana terapéutica en pacientes que se someten a intervenciones de pérdida de peso, la cirugía bariátrica, programas de ejercicio, y tratamiento de reemplazo hormonal, observando disminuciones significativas en el espesor de grasa epicárdica.

Muchos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas tienen la capacidad de reducir las lipoproteínas aterogénicas, así como la morbimortalidad cardiovascular. Esta observación ha sido confirmada con un estudio multicéntrico grande, aleatorizado y prospectivo, abierto, en 33 centros que aborda los resultados clínicos proporcionados por la administración de estatinas en pacientes con EAC ⁴⁰, examinando el efecto del tratamiento de 8 a 12 meses con estatinas en la regresión de la placa coronaria, resultando en una regresión significativa de la carga de ateroma.

En éste sentido, la cuantificación del TAE y SCC a través de Tomografía Cardíaca puede aumentar el valor pronóstico en pacientes con riesgo cardiovascular más allá de la evaluación de la anatomía coronaria.

7. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

Se concluye que existe una correlación positiva, directa y dependiente entre el volumen de tejido adiposo epicárdico y la presencia de calcio arterial coronario en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, independientemente de las medidas tradicionales de obesidad.

El método utilizado en nuestro estudio para la medición del volumen de tejido adiposo epicárdico es altamente preciso, sensible, específico y reproducible. El volumen del TAE se puede cuantificar en la tomografía cardíaca para score de calcio coronario, sin incurrir en el exceso de radiación.

El volumen de TAE fue mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, potenciándose este efecto a medida que se asociaban más factores de riesgo.

El punto de corte de volumen de TAE para predecir SCC patológico fue de $\geq 37,45$ cc.

El punto de corte de volumen de TAE predictor de presencia o no de factores de riesgo cardiovascular fue de 14,67cc.

Consideramos que nuestros hallazgos orientan a promover las acciones preventivas, haciendo uso de las herramientas de diagnóstico por imagen por TCMD, cada vez más disponibles y accesibles en pacientes sin enfermedad arterial coronaria conocida, con la finalidad de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares graves y con esto reducir la morbimortalidad por esta causa.

8. LIMITACIONES

No se disponen de herramientas automatizadas en la estación de trabajo de nuestro centro hospitalario para cuantificación de volumen de TAE, por lo tanto, los cálculos fueron realizados en la consola de adquisición con una técnica de segmentación semiautomática, lo que disminuyó la posibilidad de realizar mediciones reiteradas para confirmar los valores obtenidos en los pacientes y presencia de factor de error en lectores inexperimentados.

Nuestro estudio se basó en una muestra de la población merideña, por lo que la generalización de los resultados a otros grupos étnicos sigue siendo incierta.

www.bdigital.ula.ve

9. RECOMENDACIONES

Diseñar estudios subsecuentes prospectivos para confirmar los resultados y dar seguimiento a los pacientes.

Extender el estudio a otro tipo de población, para poder generalizar los resultados.

Se requiere evaluar en estudios posteriores si en pacientes con enfermedad coronaria establecida el tratamiento modifica los valores de grasa epicárdica.

www.bdigital.ula.ve

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791–798.
2. Odgen CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-1555.
3. Anuario de Mortalidad de 2012. Ministerio del Poder Popular para la Salud.
4. Registro de Mortalidad (EPI-INFO 2006) de la sección de estadística área de mortalidad. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.
5. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006;113-898-918.
6. Poirier P, Despres JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23:161-169.
7. Cabrera R, Gandarilla S, Valiente M, Olivares A, et al. Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de arterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico. *Clínica e investigación en Arteriosclerosis* 2011; 23: 245-52.
8. Kannel WB, Schatzin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. *JAmCollCardiol* 1895;5:114B-149B.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
10. Schelendor KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Pre Med* 2009; 48:115-116.

11. Tomasz M, LiFeng Z, Andrew Z, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 2003; 108; 2460-2466.
12. Bitar P, et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the heart. *Rev. Med. Clin. Condes* 2013; 23 (1) 54-62.
13. Victor Y, Damini D, Balaji T, Ryo N, et al. Pericardial fat burden on ECG-Gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC: Cardiovascular imaging* 2010; 352:60.
14. Mohamed M, Stheban A. Quantification of epicardial fat by computed tomography: Why, when and how? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2013; (7) 3-10.
15. Iacobelis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: Anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nature clinical practice cardiovascular medicine* 2005; 536-543.
16. Iacobelis G, et al. Epicardial and pericardial fat: dose, but very different. *Obesity* 2009; 17: 625.
17. Rouviere H, A del Mas, V del Mas. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. T2. Tronco. Barcelona. Masson 2005.
18. Harold S. Sacks, MD,a and John N. Fain. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007; 153:907217.
19. Iacobellis G, et al. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity. *Clin Cardiol* 2003; 26:237.
20. Azar RR, Aoun G, Fram DB, et al. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests. *Am J Cardiol* 2000; 15: 205-7.

21. Malavazos AE, Secchi F, di Leo G, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1832-5.
22. Kankaapaa M, Lehto HR, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4689-95.
23. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 876-82.
24. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 1651-4.
25. Wang CP, Yeh LR, Lu LF, Hsu HL, et al. Increased epicardial adipose tissue volume in coronary artery calcium and coronary atherosclerosis: Possible role in inflammatory reaction. *Cardiol sin* 2012; 28: 1-19.
26. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-2466.
27. Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30: 1340-1346.

28. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Detrano R, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–832.
29. Kirsch J, Buitrago I, Mohammed TL, Gao T, Asher CR, Novaro GM. Detection of coronary calcium during standard chest computed tomography correlates with multi-detector computed tomography coronary artery calcium score. *The international journal of cardiovascular imaging* 2012; 28: 1249-1256.
30. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.
31. Nucifora G, Bax J, van Werkhoven J, et al. Coronary artery calcium scoring in cardiovascular risk assessment. *Cardiovascular therapeutics* 2011; 29: e43-e53.
32. Mahabadi A, Nils Lehmann, Kalsch H, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue with progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis. Results from the Heinz Nixdorf Recall Studt. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7 (9) 909-16.
33. Nakanishi R, Rajani R, Chen VY, Gransar H, et al. Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: a serial study using non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis* 2011 218 (2) 363-368.
34. Otaki Y, Rajani R, Cheng V, Gransar H, et al. The relationship between epicardial fat volume and incident coronary artery calcium. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2011; 5 (3): 310-316.
35. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, et al. Computer aided noncontrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 136-41.

36. Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1914-9.
37. Ronak Rajaini et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2013; 125-132.
38. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, et al. Pericardial fat burden on ECG-Gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovascular Imaging* 2010; 3: 352-60.
39. Mahabadi A, Massaro J, Rosito g, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *European Heart Journal* (2009) 30, 850-856.
40. Payne G, Kohr M and Tune J. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity – related coronary artery disease. *British Journal of Pharmacology* (2012); 165: 659-669.
41. Hiro T, Kimura, T, Moromoto T, et al. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Ritavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Study. *Journal of the American College of Cardiology* (2009) 54, (4): 293-302.

11. APÉNDICES

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

LEA COMPLETAMENTE ESTE DOCUMENTO ANTES DE FIRMARLO:

En el Servicio de Tomografía del Hospital Universitario de Los Andes se está llevando a cabo un proyecto de investigación titulado: RELACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSEO EPICARDICO Y SCORE DE CALCIO CORONARIO MEDIDOS A TRAVÉS DE TOMOGRAFÍA MULTIDETECTOR EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

AUTORIZACIÓN

Yo,, CI,, como paciente o como representante libre y voluntariamente DECLARO QUE HE SIDO DEBIDAMENTE INFORMADO/A en virtud de mis derechos de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y en consecuencia, AUTORIZO a Dr.(a).....

Para que me sea realizada.....

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado (Beneficios, Riesgos, Alternativas) y entiendo que este estudio podrá ser utilizado con fines académicos e investigación y los datos obtenidos guardaran carácter confidencial.

Firma del paciente. Firma del testigo Médico que realiza la prueba
(O representante legal)

Nombre..... CI.....

Cualquier pregunta en relación con este estudio ser respondida oportunamente por parte del (la) responsable de la investigación: Dra Adely Boada Millán, Medico Residente de Postgrado de Radiología y Diagnostico por Imágenes del IAHULA, teléfono 04147986500, quien usara la información obtenida para cumplir con su trabajo especial de grado o por Dra. Nelsy González (Asesor y Tutor (a), Adjunto del Servicio de Tomografía) y Dra. Omaira Berrios (Asesor (a), Adjunto del Servicio de Tomografía)

ANEXO 2

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

# DE ESTUDIO:	
NOMBRES:	APELLIDOS:
EDAD:	CI:
TELÉFONO:	SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
DIRECCIÓN:	
FACTORES DE RIESGO	
DIABETES MELLITUS	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
DISLIPIDEMIA	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
CARDIOPATÍA CONGÉNITA O ADQUIRIDA	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTE DE IM O ICC	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
MEDICAMENTOS	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
HABITO TABÁQUICO	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
ANTROPOMETRÍA	
PESO	
TALLA	
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	
IMC	
PARACLÍNICOS	
HEMATOLOGÍA	
UREA	
CREATININA	
GLICEMIA EN AYUNO	
TG	
COLESTEROL TOTAL	
HDL	
LDL	
VLDL	
ACIDO ÚRICO	
HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS	
GRASA EPICARDICA (VOLUMEN)	
GRASA SUBCUTÁNEA	
CALCIO SCORE	
OTROS HALLAZGOS	

12. GLOSARIO DE TÉRMINOS

OMS: Organización Mundial de la Salud

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EAC: Enfermedad Arterial Coronaria

TAE: Tejido Adiposo Epicárdico

TAP: Tejido Adiposo Pericárdico

SCC: Score de Calcio Coronario

TCMD: Tomografía Computarizada Multidetector

RM: Resonancia Magnética

DM: Diabetes Mellitus

IMC: Índice de Masa Corporal

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAS: Presión Arterial Diastólica

CA: Circunferencia Abdominal

AV: Auriculoventricular

IV: Interventricular

SAVD: Surco Auriculoventricular Derecho

SAVI: Surco Auriculoventricular Izquierdo

SIVA: Surco Interventricular Anterior

UH: Unidades Hounsfield

UA: Unidades Agatston

CD: Arteria Coronaria Derecha

Cx: Arteria Circunfleja

ADA: Arteria Descendente Anterior