

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Puntuación de calcio coronario y riesgo cardiovascular



Philip Greenland, MD,^a Michael J. Blaha, MD, MPH,^b Matthew J. Budoff, MD,^c Raimund Erbel, MD,^d Karol E. Watson, MD, PhD^e

RESUMEN

El calcio arterial coronario (CAC) es una característica muy específica de la aterosclerosis coronaria. Sobre la base de los resultados obtenidos en estudios clínicos unicéntricos o multicéntricos y en estudios de base poblacional con datos de evolución clínica a corto y a largo plazo (hasta 15 años de seguimiento), la puntuación de CAC ha pasado a ser un método ampliamente accesible, homogéneo y reproducible de valorar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, que resulta especialmente útil en personas asintomáticas para planificar las intervenciones en prevención primaria, como el empleo de estatinas y ácido acetilsalicílico. La evaluación del CAC en poblaciones asintomáticas es coste-efectiva en una amplia variedad de situaciones de riesgo basal. En esta revisión se resume la evidencia existente respecto al CAC, incluida su fisiopatología, modalidades de detección, valor predictivo, uso en algoritmos de puntuaciones de predicción, progresión del CAC, evidencia indicativa de que el CAC modifica el abordaje clínico del paciente y el comportamiento de este, nuevas aplicaciones del CAC, perspectivas futuras en las exploraciones para evaluar el CAC y nuevas guías sobre el uso del CAC. (J Am Coll Cardiol 2018;72:434-47) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

El calcio arterial coronario (CAC) es una característica muy específica de la aterosclerosis coronaria (1) y es una de las pruebas que se han estudiado más detalladamente y ampliamente accesible en el campo de la medicina cardiovascular. A finales de la década de 1990 y comienzos de la de 2000 se pusieron en marcha importantes estudios de registro clínico unicéntricos y estudios observacionales de base poblacional a largo plazo en Estados Unidos (2, 3), Alemania (4) y los Países Bajos (5), que han aportado una evidencia

homogénea, reproducible y concluyente respecto a la existencia de una intensa asociación entre el CAC (6) y los eventos cardiovasculares mayores en personas asintomáticas. Las guías de práctica clínica de Estados Unidos (7) y Europa (8) consideran que la puntuación de CAC es de posible utilidad para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular en personas asintomáticas y puede servir de guía para iniciar o diferir el empleo de tratamientos preventivos. Los análisis de coste-efectividad (9-14) han llegado a la conclusión de que la evaluación



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



^aDepartments of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ^bCiccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland; ^cDepartment of Medicine, LA BioMed, Torrance, California; ^dInstitute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Clinic, Essen, Alemania; y ^eDepartment of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California. El *Heinz Nixdorf Recall Study* fue financiado por la *Heinz Nixdorf Foundation*, el *German Aero-Space Center (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt)*, y el *German Research Council Assessment*. El estudio MESA contó con el apoyo de los contratos HHSN268201500003I, N01-HC-95159, N01-HC-95160, N01-HC-95161, N01-HC-95162, N01-HC-95163, N01-HC-95164, N01-HC-95165, N01-HC-95166, N01-HC-95167, N01-HC-95168, y N01-HC-95169 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* y las subvenciones UL1-TR-000040, UL1-TR-001079 y UL1-TR-001420 del *National Center for Advancing Translational Sciences*. El Dr. Blaha ha recibido financiación mediante subvenciones de la Fundación Aetna y la Fundación Amgen. El Dr. Budoff ha recibido financiación de los *National Institutes of Health* y GE. El Dr. Blaha forma parte de los consejos asesores de MedImmune, Akcea, Novartis, Amgen, Sanofi y Regeneron. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 20 de febrero de 2018; original revisado recibido el 3 de mayo de 2018, aceptado el 16 de mayo de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACC** = American College of
Cardiology**AHA** = American Heart Association**CAC** = calcio arterial coronario**EBCT** = tomografía computarizada
de haz de electrones**EC** = enfermedad coronaria**ECVA** = enfermedad cardiovascular
aterosclerótica**MDCT** = tomografía computarizada
con multidetectores**SCCT** = Society of Cardiovascular
Computed Tomography**TAC** = tomografía computarizada

del CAC es coste-efectiva en las poblaciones asintomáticas. Sin embargo, esta aplicación de la determinación del CAC en personas asintomáticas es considerada a veces experimental o no probada por muchas compañías de seguros de salud en los Estados Unidos (15).

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia existente en relación con el CAC, haciendo especial hincapié en los pacientes asintomáticos, por lo que respecta a su fisiopatología, modalidades de detección, valor predictivo, uso en algoritmos de puntuaciones de predicción, progresión del CAC, evidencia indicativa de que el CAC modifica el abordaje clínico del paciente y el comportamiento de éste, nuevas aplicaciones del CAC y perspectivas futuras en las exploraciones para evaluar el CAC.

del CAC es coste-efectiva en las poblaciones asintomáticas. Sin embargo, esta aplicación de la determinación del CAC en personas asintomáticas es considerada a veces experimental o no probada por muchas compañías de seguros de salud en los Estados Unidos (15).

**FISIOPATOLOGÍA DE LA CALCIFICACIÓN
ARTERIAL CORONARIA**

Hasta hace poco se había considerado que la calcificación vascular era una consecuencia inevitable del envejecimiento, y la aparición del CAC se interpretaba como un proceso pasivo. Actualmente, se considera que la aparición del CAC es un proceso patogénico activo, que no es inevitable, y se han identificado mecanismos que subyacen en la calcificación vascular. La producción de hueso ectópico, que es una característica frecuente de la aterosclerosis, es la base de la calcificación arterial coronaria (16). En el proceso influyen procesos del desarrollo, inflamatorios y metabólicos. Se ha involucrado a determinados factores de transcripción clave, como *Msx2*, *Runx2*, *Osterix* y *Sox9*, en la calcificación vascular, así como a factores de diferenciación osteogénica potentes, como las proteínas morfogenéticas óseas 2 y 4. La proteína de matriz Gla es un inhibidor de la proteína morfogenética ósea y se expresa de forma intensa en las arterias humanas calcificadas (17). La expresión de factores tanto pro como antiosteogénicos en el CAC resalta la amplia regulación de este proceso.

La inflamación, propagada por las apolipoproteínas y los fosfolípidos oxidados en la pared arterial, es crucial para el desarrollo tanto de la aterosclerosis como de la calcificación vascular (18, 19). Hay varios mediadores asociados al estrés oxidativo que están involucrados en la calcificación, y el estrés oxidativo puede ser un vínculo entre la inflamación y la calcificación vascular (20). La oxidación lipídica da lugar a la formación de mediadores proosteogénicos, como las lipoproteínas de baja densidad mínimamente modificadas y los fosfolípidos oxidados (20).

Es probable que la hiperlipidemia tenga efectos directos e indirectos en la calcificación vascular (21). La gluco-

sa puede fomentar directamente la calcificación de las células vasculares (22), y la insulina puede inhibirla (23). Los factores de origen adiposo afectan a la calcificación, de tal manera que la leptina fomenta (24) y la adiponectina inhibe (25) la calcificación vascular.

MODALIDADES DE DETECCIÓN DEL CAC

En los estudios iniciales del CAC se utilizó la radiografía de tórax, la fluoroscopia o la fluoroscopia de sustracción digital (26) y se empezó a poner de manifiesto la posible utilidad del CAC para predecir la presencia de enfermedad coronaria (EC) obstructiva (27), así como los eventos coronarios futuros (28-31). La sincronización cardíaca, que se introdujo inicialmente con la tomografía computarizada con haz de electrones (EBCT), permitió la detección, localización y cuantificación con una mayor sensibilidad (6). Con la introducción de la EBCT, pasó a ser posible una cuantificación más precisa del CAC, lo cual proporcionó una resolución temporal suficiente en el corazón en movimiento. Sin embargo, los escáneres de tomografía computarizada (TAC) de haz de electrones no permitían obtener imágenes de TAC generales y han sido sustituidos por los escáneres de tomografía computarizada con multidetectores que son comparables a los de EBCT para la medición del CAC (32). Con la rotación del túnel (*gantry*), la MDCT produce centenares de "fotografías" desde diferentes ángulos, que se emplean para reconstruir una imagen completa. Hasta hace poco, tan solo las exploraciones con sincronización cardíaca permitían la cuantificación del CAC. Gracias al mayor número de detectores y la mayor velocidad del túnel de los escáneres de TAC con multidetectores actuales, incluso las exploraciones sin sincronización pueden proporcionar una evaluación del CAC semicuantitativa (puntuaciones ordinales) o cuantitativa (puntuación de Agatston), con una correlación elevada con las exploraciones de TAC con sincronización y con los resultados clínicos de enfermedad cardiovascular (33, 34). Las exploraciones de TAC modernas pueden obtenerse con un tiempo total en la sala de 10 a 15 minutos y aproximadamente 1 mSv de radiación, sin necesidad de utilizar medios de contraste.

**ESTUDIOS INICIALES DEL CAC, LA PLACA
CORONARIA Y LA EC CLÍNICA**

Los estudios anatomopatológicos pusieron de manifiesto la existencia de una intensa correlación entre la presencia de calcio coronario y la EC. Un enfoque inicial de las evaluaciones del CAC fue comparar los resultados con los de la coronariografía invasiva, para establecer la sensibilidad y especificidad en la detección de la EC obstructiva. La sensibilidad para la EC obstructiva oscila entre el 88%

y el 100% (31, 35-37). Con una sensibilidad elevada para la enfermedad, el resultado negativo de una prueba comporta una probabilidad muy baja de existencia de una EC obstructiva, con valores predictivos negativos que se aproximan al 100% (38, 39).

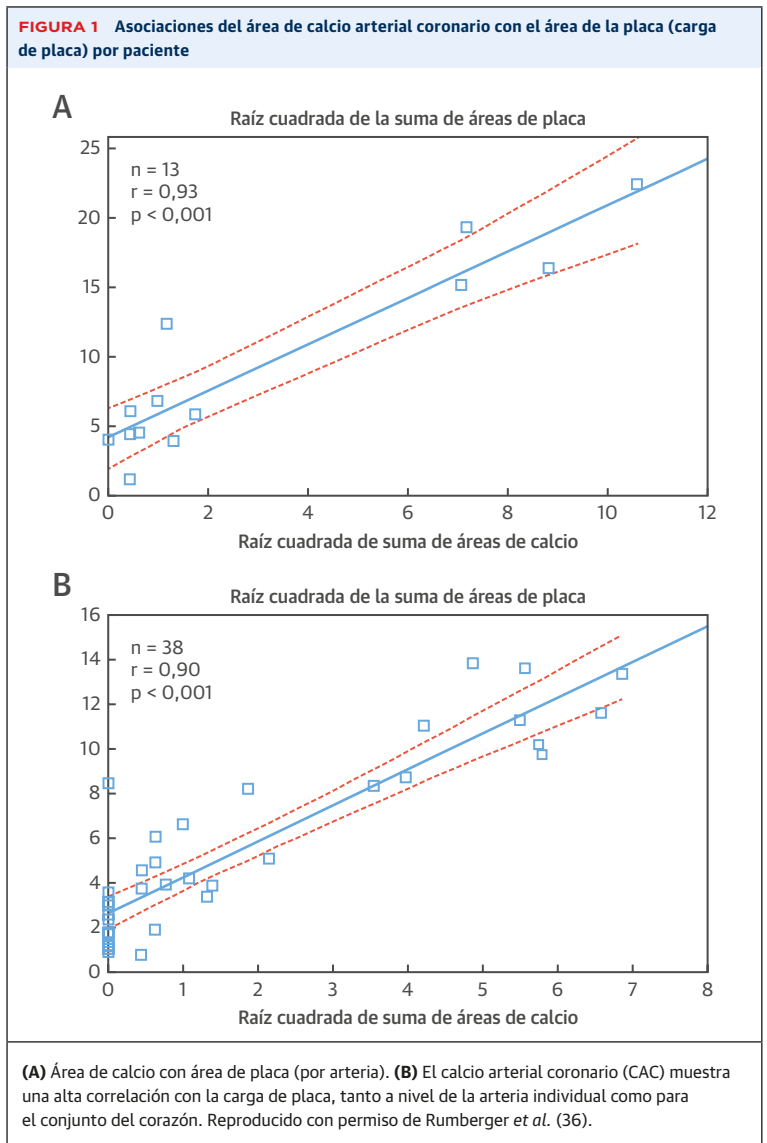
Se observó que la cuantificación del CAC era una medida anatómica excelente de la carga de placa aterosclerótica (36, 40). Sangiorgi *et al.* (40) mostraron una asociación significativa entre el área de calcificación coronaria y el volumen de la placa, en comparación con la ausencia de asociación entre la calcificación coronaria y el área de la luz vascular. Rumberger *et al.* (36) llevaron a cabo un estudio histopatológico de las arterias coronarias en corazones de autopsia, que se disecaron, enderezaron y examinaron mediante EBCT en incrementos contiguos de 3 mm. Las áreas de CAC y de placa arterial coronaria mostraron una alta correlación para el conjunto del corazón, para las arterias coronarias individuales y para segmentos arteriales coronarios individuales (**figura 1**). Los estudios realizados con ecografía intracoronaria han confirmado también una asociación directa de la puntuación CAC con la ubicación y la extensión de las placas ateroscleróticas *in vivo* (41).

Ya en 2004, estudios unicéntricos sugirieron que el CAC tenía un potente valor predictivo, así como el valor adicional del CAC respecto a los factores de riesgo tradicionales. El *South Bay Heart Watch Study* puso de manifiesto que el CAC discriminaba en mayor medida el riesgo de los individuos con riesgo intermedio según la puntuación de riesgo de Framingham (42). En 2005, el *St. Francis Heart Study* mostró un riesgo muy superior, al comparar un CAC >400 con un CAC = 0, así como una mejora del área bajo la curva que pasaba de 0,69 a 0,79 con la adición del CAC a la puntuación de Framingham (43). Otros estudios han mostrado que el valor adicional en la predicción del riesgo que aporta el CAC se extiende tanto a los individuos más jóvenes como a los de mayor edad (44), a los pacientes con diabetes (45), a los fumadores (46, 47) y a los pacientes ancianos (48, 49).

RESULTADOS DE ESTUDIOS GRANDES DE COHORTE DE BASE POBLACIONAL

En la **tabla 1** se presentan los resultados de los estudios de cohorte de base poblacional.

El estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) se realizó en una muestra de cohorte multicéntrica y prospectiva, formada por 6814 varones y mujeres de entre 45 y 84 años de edad, que se inició en 2000 (2). Aproximadamente un 38% de los participantes reclutados fueron blancos, un 28% afroamericanos, un 22% hispanos y un 12% asiáticos, predominantemente de origen chino. En el estudio MESA se utilizaron escáneres de TAC de haz de electrones en 3 centros y sistemas de TAC con



multidetectores en otros 3 centros (50). Las distribuciones del CAC fueron similares en la EBCT y la MDCT (51).

Se observó que la prevalencia del CAC difería según el origen étnico, y era mayor en los blancos en comparación con los otros 3 grupos étnicos (50). Las diferencias existentes según el origen étnico no se explicaban por completo por las diferencias en los factores de riesgo, lo cual sugería que debía haber otros factores que explicaran parte de la variabilidad existente en las distribuciones del CAC. Y lo más importante, el CAC predecía de manera concluyente los eventos cardiovasculares, más allá de los factores de riesgo tradicionales, con un valor predictivo similar en los 4 orígenes étnicos. El estudio MESA utilizó la presentación de las curvas estimadas para los percentiles 50, 75 y 90 del calcio según la edad, y ello hizo posible determinar con un simple examen visual lo que significa un percentil aproximado para un paciente concreto (51).

TABLA 1 Comparación de 4 estudios observacionales prospectivos importantes de la puntuación del calcio arterial coronario: características basales

	MESA	HNR	Rotterdam	Framingham
Año de inicio del estudio del CAC	2000-2002	2000-2003	1997-2000	2002-2005
Tipo de exploración de TAC realizada	EBCT en 3 centros, MDCT en 3 centros	EBCT	EBCT	MDCT
Número de participantes	6814	4487	2063*	3238
Rango de edad de los participantes, años (media)	45-84 (62,2 ± 10,2)	45-74 (59 ± 8)	≥55 (71,1 ± 5,7)	Varones >35, mujeres >40 (49 ± 10,9)
Mujeres	53%	53%	57%	54%
Presión arterial sistólica, mmHg	126,6 ± 21,5	133 ± 21	144 ± 21 varones, 142 ± 21 mujeres	124,0 ± 16,7
Colesterol total (mg/dl)	194,2 ± 35,7	231,2 ± 38,6	216,6 ± 34,8 varones, 232,0 ± 34,8 mujeres	206,0 ± 38,2
Tabaquismo activo	12%	23%	18% varones, 15% mujeres	26%
ECV previa incluida o excluida	ECV clínica excluida	EC clínica excluida†	No excluida	Excluida de la mayor parte de los análisis
Porcentaje con CAC >0 en el examen inicial	Varones 52%-70%, mujeres 35%-45%‡	Varones 82%, mujeres 55%	91% global (125)	Varones 40,5%, mujeres 20,6%

El seguimiento respecto a los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica fue similar en los 4 estudios e incluyó variables de valoración "duras", como el infarto de miocardio y la muerte de causa cardíaca, pero también, en algunos estudios, variables de valoración "blandas", como la revascularización coronaria para indicaciones clínicas apropiadas. * Número con exploraciones de TAC disponibles para el análisis en el examen inicial. † Se excluyeron de esta tabla a los pacientes con una EC clínica (7% del total de la población del estudio HNR). ‡ La prevalencia de CAC fue diferente en los distintos grupos de origen étnico/raza en el estudio MESA (50).

CAC = calcio arterial coronario; EC = enfermedad coronaria; TAC = tomografía computarizada; ECV = enfermedad cardiovascular; EBCT = tomografía computarizada de haz de electrones; HNR = *Heinz Nixdorf Recall*; MDCT = tomografía computarizada con multidetectores; MESA = *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

El estudio de base poblacional HNR (*Heinz Nixdorf Recall [Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle]*) tuvo unos objetivos similares a los del estudio MESA (4). Se extrajeron muestras aleatorias de la población general a partir de las oficinas de registro de residentes de 3 ciudades de Alemania Occidental y se incluyó a mujeres y varones de entre 45 y 74 años de edad (52). En el examen inicial realizado entre los años 2000 y 2003 participaron 4487 personas a las que se practicó una EBCT, y se mantuvo el diseño ciego en cuanto a los resultados hasta la realización del segundo examen en el período de 2006 a 2008. En el segundo examen se repitió la EBCT (53), y se programó una tercera visita de los participantes para al cabo de 10 años (2011 a 2014), además de un contacto anual por escrito o por teléfono y la planificación de un seguimiento futuro continuado (54). La media de edad en el estudio HNR fue de 59 ± 8 años, y un 53% de los participantes fueron mujeres. En los 1918 varones, la prevalencia del CAC fue del 82%, y en las 2148 mujeres, la prevalencia del CAC fue del 55%. Se observó un CAC ≥400 en un 16,3% de los varones y un 4,4% de las mujeres. En los individuos con una EC conocida, el 100% de los varones (n = 218) y el 82% de las mujeres (n = 62) presentaron puntuaciones de CAC >0, y en el 77,5% y 41,9%, respectivamente, se observaron puntuaciones de CAC ≥400.

Dado que el diseño y el protocolo de estudio eran similares, se compararon los resultados de las cohortes de estudio de MESA y HNR, con la inclusión de 2220 y 3126 participantes, respectivamente (55). A pesar de las diferencias en los perfiles de factores de riesgo existentes entre los 2 estudios, las puntuaciones de CAC fueron muy

similares, al igual que ocurrió con las distribuciones del CAC según la edad y el sexo, expresadas en percentiles (51). El CAC tuvo una capacidad predictiva de los eventos similar en ambos estudios.

El *Rotterdam Study* es un estudio de cohorte prospectivo realizado, inicialmente, en 7983 personas residentes en la ciudad de Rotterdam (Países Bajos) (78% de las 10.215 invitadas) (56). Todos los participantes tenían como mínimo 55 años de edad. Se realizaron exploraciones de imagen del corazón, vasos sanguíneos, ojos, esqueleto y encéfalo, y se obtuvieron muestras biológicas. De los 3370 individuos aptos para la inclusión, 2063 (61%, media de edad 71 años) fueron examinados con una EBCT en el primer examen (57). Así pues, el *Rotterdam Study* se realizó en una muestra de población de mayor edad que la del estudio MESA o la del estudio HNR. La mediana de CAC fue de 98 (percentiles 25 y 75: 10 y 430). A pesar de las diferencias de edad y de origen étnico existentes entre las cohortes, los resultados del *Rotterdam Study* en cuanto al CAC y el riesgo de enfermedad han sido en general similares a los de los estudios MESA y HNR (58). Se observó una asociación intensa y gradual entre la calcificación coronaria y el infarto de miocardio, y esta asociación continuó estando presente incluso en los individuos de mayor edad (57, 58).

Dadas las similitudes existentes entre los 3 estudios de cohorte, se han realizado metanálisis con la inclusión de los 3 estudios para examinar subcohortes de interés. En un metanálisis de mujeres de bajo riesgo (59) se observó que había un CAC >0 en aproximadamente una tercera parte de ellas, y que esto se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

(ECVA) y una mejora modesta de la exactitud pronóstica en comparación con la de los factores de riesgo tradicionales. Se llevó a cabo un metanálisis en individuos ancianos (media de edad, 70 años) (58) de entre un total de 4778 participantes de 3 cohortes de Estados Unidos, incluidos el estudio MESA, el estudio de Framingham y el *Cardiovascular Health Study*. A lo largo de 11 años de seguimiento, se produjeron 405 eventos de enfermedad coronaria (EC) y 228 eventos de ictus. La puntuación de CAC (en comparación con la edad) mostró una mayor asociación con la EC incidente y una mejora modesta de la predicción del ictus incidente. Los resultados fueron similares en las cohortes de Rotterdam y del estudio HNR.

El estudio FHS (*Framingham Heart Study*) añadió una determinación del CAC mediante MDCT a los exámenes realizados en las cohortes de hijos (*Framingham Offspring*) y de tercera generación (*Framingham Third Generation*) en 2005. El FHS se limita a varones y mujeres blancos, pero las distribuciones del CAC >0 y el CAC >100 fueron muy similares a las descritas anteriormente en el estudio MESA. En un análisis novedoso de los datos de CAC se evaluó si la información sobre la distribución del CAC y la dominancia coronaria, detectada mediante MDCT, incrementaba el valor de la puntuación de Agatston tradicional en la predicción de la EC incidente. Durante una mediana de seguimiento de 7 años, el número de arterias coronarias con CAC y la presencia de CAC en la parte proximal de la arteria coronaria dominante mostraron una asociación significativa con los eventos de EC mayor tras un ajuste multivariante para la puntuación de riesgo de Framingham y las categorías de la puntuación de Agatston. Este análisis sugirió que la información adicional aportada por la MDCT puede mejorar la puntuación de Agatston tradicional para la predicción del riesgo (60).

En el estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) se determinó el CAC durante el seguimiento, y ésta es la primera cohorte prospectiva en la que se incluyen datos de CAC en individuos de entre 32 y 46 años de edad. El estudio CARDIA mostró que el CAC >0 no es infrecuente en este grupo de edad, en especial cuando hay un factor de riesgo (61, 62). A lo largo de un periodo de seguimiento de aproximadamente 10 años, el CAC predijo de forma clara el riesgo, más allá de lo aportado por los factores de riesgo tradicionales en estos individuos jóvenes (63).

En el *Jackson Heart Study* se determinó el CAC durante el seguimiento. En los individuos afroamericanos, el CAC predijo el riesgo más allá de lo aportado por los factores de riesgo tradicionales y se ha observado que permite identificar mejor a las personas que tienen una mayor probabilidad de obtener un beneficio con los tratamientos preventivos (64, 65).

Se determinó el CAC durante el seguimiento de la *Women's Health Initiative*, y se observó que tenía un valor

predictivo adicional respecto a los factores de riesgo en las mujeres posmenopáusicas (66). En la actualidad, el CAC se está determinando en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), que se espera que aporte una perspectiva importante respecto a su capacidad de predicción del riesgo en los adultos de edad >75 años.

USO DEL CAC EN LAS PUNTUACIONES DE RIESGO PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Durante más de 40 años, las decisiones clínicas en cardiología preventiva se han basado en las ecuaciones de evaluación del riesgo (67). Las guías de práctica clínica, incluidas las de Estados Unidos (7), Europa (8, 68) y Canadá (69), han recomendado de manera universal ecuaciones de factores de riesgo que utilizan las determinaciones realizadas en la consulta de los lípidos en sangre, la presión arterial, la edad, los antecedentes de tabaquismo y la presencia o ausencia de diabetes como base para la evaluación clínica del riesgo. Aunque está ampliamente aceptado que la puntuación de CAC puede mejorar estas evaluaciones clínicas del riesgo, las guías no han recomendado el uso de puntuaciones de riesgo que requieran una determinación del CAC (tabla 2). Hasta

TABLA 2 Resumen de las 4 guías principales y otros documentos de consenso de expertos sobre el uso del calcio arterial coronario para la evaluación del riesgo en pacientes asintomáticos

Guía/declaración	Resumen de las recomendaciones sobre TAC
Guía sobre evaluación del riesgo de 2013 de ACC/AHA	Si tras una evaluación cuantitativa del riesgo con el empleo de los factores de riesgo tradicionales, la decisión sobre el tratamiento en función del riesgo es incierta, puede considerarse el uso del CAC para informar la toma de decisión respecto al tratamiento. (Clase IIb, Nivel de evidencia: B (7)).
Guía sobre la prevención de la ECV europea de 2016	Puede considerarse el uso del CAC como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV. (Clase IIb, Nivel de evidencia: B (8)).
Consensos de expertos de 2017 de la Society of Cardiovascular Computed Tomography	Es apropiado realizar determinaciones del CAC en el contexto de una toma de decisiones compartida, en los individuos asintomáticos y sin ECVA clínica de 40-75 años de edad que se encuentran en el grupo de riesgo de ECVA a diez años de un 5%-20% y de manera selectiva en el grupo con un riesgo de ECVA <5%, como los que tienen antecedentes familiares de EC prematura (91).
Propuesta preliminar de guía sobre factores de riesgo no tradicionales de 2018 del Preventive Services Task Force de Estados Unidos	En adultos asintomáticos, la evidencia actual es insuficiente para evaluar la relación entre beneficios y daños que tiene la adición de la puntuación de CAC a la evaluación del riesgo tradicional para la prevención de la ECV. Clase I (123).

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ECVa = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; otras abreviaturas como en la tabla 1.

la fecha tan solo hay 1 puntuación de riesgo que haya incorporado el CAC al modelo y haya validado la puntuación en muestras de población externas (70). Después de 10 años de seguimiento, McClelland *et al.* (70) utilizaron los datos del estudio MESA para desarrollar y validar una puntuación de riesgo para estimar el riesgo de EC a 10 años con el empleo del CAC más los factores de riesgo tradicionales. La validación externa se realizó en el estudio HNR y en el estudio DHS (*Dallas Heart Study*). La inclusión del CAC hizo que la puntuación de riesgo del estudio MESA proporcionara mejoras significativas en la predicción del riesgo. La validación externa en el estudio HNR mostró una discriminación y calibración muy buenas. Puede accederse a la puntuación de riesgo MESA *online* (71) y a través de una aplicación para *smartphones*, y puede usarse para comunicar el riesgo a los pacientes y determinar las estrategias de tratamiento basadas en el riesgo.

La puntuación de CAC se evaluó también en un modelo de predicción de eventos cardiovasculares creado con técnicas de “aprendizaje automático” (*machine learning*) utilizando el conjunto de datos del estudio MESA (72). La puntuación de CAC fue el factor predictivo más importante de la EC y de los resultados combinados de todas las ECVA, con una mejora respecto a lo obtenido con más de 700 variables basales.

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CAC EN CARDIOLOGÍA PREVENTIVA

La relación coste-efectividad de las determinaciones del CAC en el contexto de prevención primaria ha sido evaluada por varios grupos independientes, con el empleo de asunciones y simulaciones, en general, similares (9-14). Los conjuntos de datos utilizados en 6 estudios distintos de coste-efectividad se han basado en los resultados del *Rotterdam Study*, el estudio MESA y el estudio FHS. Los factores críticos que conducen a las conclusiones establecidas en todos los estudios de coste-efectividad son el coste de las estatinas y la valoración de las molestias o efectos secundarios de esos fármacos, así como el deseo general de evitar un tratamiento preventivo de por vida (inutilidad). Con diferencias relativamente pequeñas en estos inputs utilizados para los modelos, las conclusiones han variado entre la conveniencia de “tratar a todos” con estatinas por encima de un umbral de riesgo bastante bajo (10, 12) sin realizar determinaciones del CAC y la de “determinar el CAC en todos” dentro de determinadas categorías de riesgo y tratar con estatinas si hay un CAC >0 (11, 14). En un reciente análisis de Hong *et al.* (14), los resultados fueron similares con el empleo de exploraciones de TAC para la medición del CAC o la aplicación de las guías de 2013 de *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) (7,

73) para orientar el tratamiento con estatinas a largo plazo en los individuos con un riesgo cardiovascular intermedio. Sin embargo, con el empleo de una estrategia de *screening* del CAC se trataría a un menor número de pacientes. Hong *et al.* propusieron, pues, que los análisis de coste-efectividad no debían ser el único criterio para tomar las decisiones clínicas, y que un modelo de toma de decisión compartida es de la máxima importancia para clínicos, pacientes y responsables de las políticas sanitarias. Su análisis y también los análisis de coste-efectividad previos son coherentes con el concepto de que la determinación del CAC constituye una opción razonable para la estratificación del riesgo así como para facilitar una toma de decisión compartida, sin que ello comporte resultados adversos posteriores, pérdida de la calidad de vida o aumento de los costes (14).

PROGRESIÓN DEL CAC

Dada que la variabilidad existente entre las exploraciones realizadas para determinar la puntuación de CAC es baja (~10%), es posible realizar estimaciones cuantitativas de la progresión del CAC. En el estudio MESA se presentaron resultados de progresión del CAC en 5756 participantes con un promedio de 2,4 años entre 2 exploraciones de TAC (74). Las puntuaciones de CAC aumentaron en alrededor de un 20% a 25% al año, y aproximadamente un 20% de los sujetos con un CAC = 0 progresaron a un CAC >0 en un plazo de 4 a 5 años. Dado que lo que mejor predice la progresión del CAC es el CAC inicial, la distribución del CAC muestra siempre una intensa asimetría hacia la derecha, lo cual subraya el carácter exponencial del cambio del CAC a lo largo del tiempo, lo cual fue confirmado por el estudio HNR (75).

En el estudio HNR, con exploraciones de TAC a intervalos de 5 años, se identificó la incidencia de CAC en una cohorte de hombres y mujeres que tenían un CAC = 0 en la primera exploración. La probabilidad de un CAC incidente a los 5 años en los individuos sin CAC en la situación inicial aumentaba de manera uniforme con la edad, desde el 23% observado en los varones de 45 a 49 años hasta el 67% en los de 70 a 74 años. En las mujeres, la nueva aparición de CAC se observó en un 15% (edad 45 a 49 años) y un 43% (edad 70 a 74 años), respectivamente. Los resultados fueron similares tras un ajuste respecto a los factores de riesgo tradicionales (76).

La progresión del CAC se ha asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad por cualquier causa (77-79). En diversos estudios se han utilizado algoritmos diferentes para cuantificar el grado de progresión del CAC, y ello puede haber influido en las diferencias de resultados observadas entre los estudios (80, 81). Lehmann *et al.* (82), en el estudio HNR, presentaron un método para diferenciar la progresión del CAC rápida y lenta,

en comparación con los valores normales esperados y calculados. Basándose en datos adicionales del HNR, se comparó la predicción de los eventos coronarios y cardiovasculares con 10 algoritmos publicados (54). El análisis de la progresión del CAC no aportó ningún beneficio adicional al de los modelos de predicción del riesgo que incluían el TAC más reciente y los factores de riesgo en el seguimiento más reciente. El mejor pronóstico en cuanto a la enfermedad coronaria fue el observado en los participantes con un "doble cero", es decir un CAC = 0 tanto en la situación inicial como en el TAC obtenido 5 años después. Esto se asoció a un riesgo a 10 años de tan solo un 1,4%, e iba seguido del CAC incidente al cabo de 5 años con una estimación del riesgo a 10 años del 1,8%. Así pues, la repetición de la exploración a los 5 años parece aportar un valor adicional, excepto en las personas que ya tienen un CAC de doble cero o que ya han sido clasificadas como de riesgo alto a causa de un CAC ≥ 400 (54).

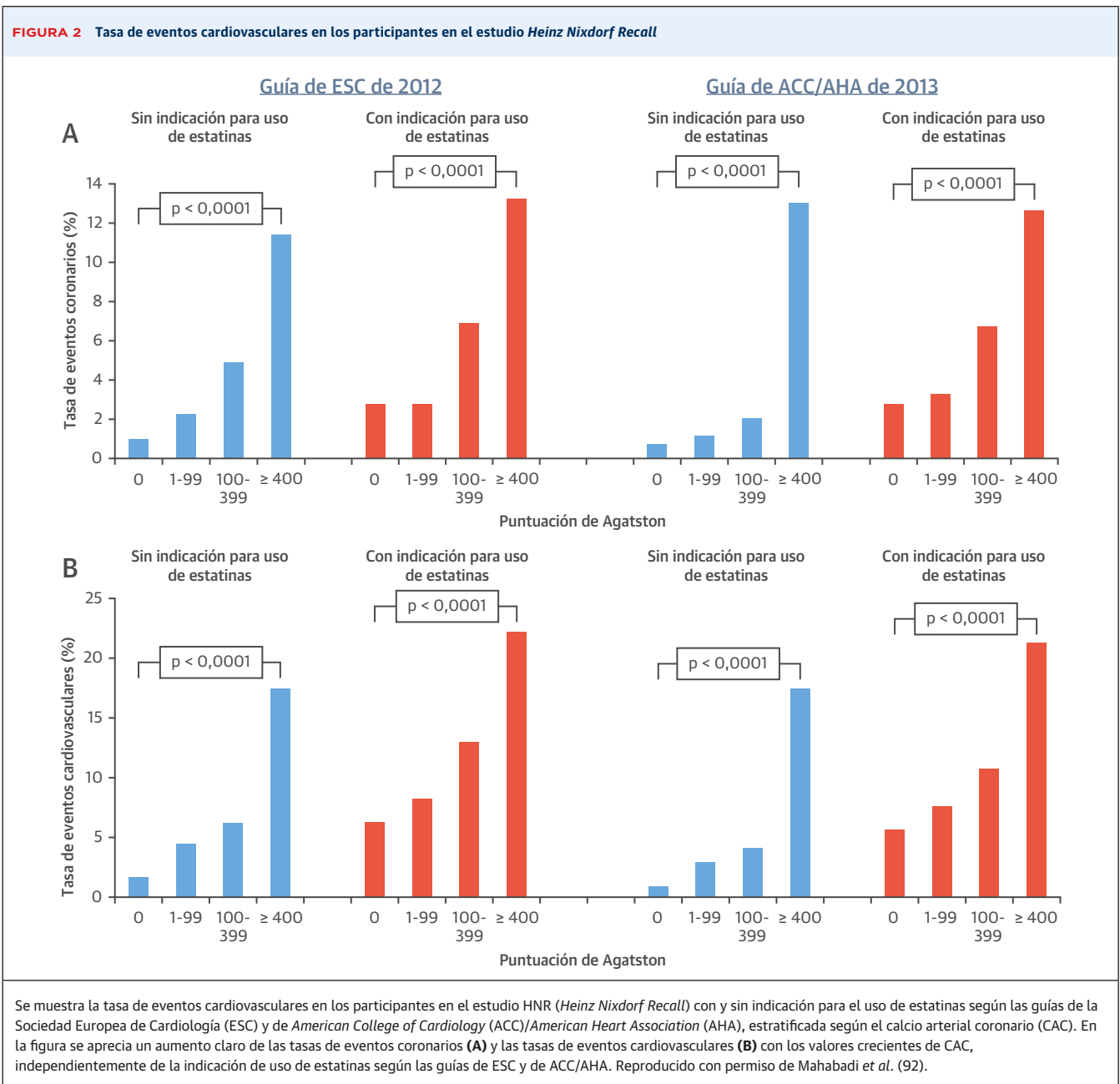
CAC Y TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

Aunque existen evidencias abundantes que indican que el CAC mejora la reclasificación del riesgo estadístico (83, 84), es decir, modifica las estimaciones del riesgo en los individuos que no han presentado eventos situándolos en categorías de riesgo inferiores y las de los individuos con eventos situándolos en categorías de riesgo superiores (índice de reclasificación neta), también hay evidencias que indican que el CAC podría ser útil para orientar directamente una selección de los tratamientos preventivos apropiados basada en el riesgo (85). Los investigadores del estudio MESA examinaron a 950 individuos que cumplían los criterios de inclusión del ensayo clínico JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (86). De estos individuos "aptos" para el estudio, un 47% tenían un CAC = 0, mientras que un 25% tenían un CAC >100. Con el empleo de las tasas de eventos absolutas observadas en el estudio MESA, combinadas con la reducción del riesgo relativo observada con rosuvastatina en el ensayo JUPITER, el número necesario a tratar durante 5 años para prevenir 1 evento cardiovascular osciló entre 124 en los individuos con un CAC = 0 y solo 19 en los que tenían un CAC >100. En análisis similares se demostró que el CAC podría permitir la identificación de las personas en las que es de prever la obtención del máximo y del mínimo beneficio neto con el tratamiento de estatinas, en pacientes que cumplían los criterios de alguno de los ensayos clínicos de las estatinas (87), en los pacientes ancianos (88) o en todos los pacientes con dislipidemia (89).

Nasir *et al.* (90) realizaron un análisis de las posibles repercusiones del CAC en la asignación de un tratamiento con estatinas en el contexto de las guías de tratamiento

del colesterol de 2013 de ACC/AHA. En los participantes en el estudio MESA con un riesgo de ECVA a 10 años de entre el 5% y el 7,5%, con el empleo de la ecuación de la cohorte combinada (7, 90), la observación de un CAC = 0 se asoció a unas tasas de eventos de ECVA observados inferiores al umbral para el tratamiento recomendado en las guías del 7,5% (tasa real de eventos $\sim 1,5\%$), mientras que todo CAC >0 se asociaba a unas tasas de eventos superiores al umbral aceptado para la obtención de un beneficio con las estatinas. De igual modo, en los participantes con un riesgo de ECVA a 10 años de entre el 7,5% y el 20%, un CAC = 0 se asoció a unas tasas de eventos inferiores al umbral establecido en las guías para el beneficio de las estatinas ($\sim 4,5\%$), mientras que todo CAC >0 se asociaba a unos eventos coherentes con el beneficio neto aportado por el tratamiento con estatinas ($\sim 10,5\%$). En este análisis, el CAC no tuvo ninguna utilidad en los adultos de mediana edad con un riesgo de ECVA a 10 años >20%. Este estudio aportó una información utilizada directamente para la recomendación por parte de la *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT) de contemplar la evaluación del CAC, en el contexto de una toma de decisión compartida, en los pacientes de riesgo intermedio, de entre 40 y 75 años de edad con un riesgo de ECVA a 10 años de entre el 5% y el 20% (91). Mahabadi *et al.* (92) realizaron un análisis similar en relación con la indicación para el tratamiento con estatinas utilizando las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de ACC/AHA. La puntuación de CAC permitió estratificar de manera uniforme el riesgo de eventos de ECVA en los grupos de recomendación o no recomendación de estatinas (figura 2). Así pues, la puntuación de CAC puede ser útil para establecer una correspondencia entre la intensificación de la modificación de los factores de riesgo y la carga de placa aterosclerótica, así como el riesgo real, al tiempo que se evita el uso de estatinas en pacientes con puntuaciones de CAC bajas y unas tasas de eventos a 10 años bajas (a lo que a menudo se denomina "derisking") (92, 93).

El CAC puede tener utilidad también en la decisión de recomendar el empleo profiláctico de ácido acetilsalicílico diario. Miedema *et al.* (94) estudiaron el posible beneficio neto del ácido acetilsalicílico en 4229 individuos sin diabetes en el estudio MESA. Este análisis indicó que habría una predicción de un efecto neto nocivo con el tratamiento de ácido acetilsalicílico cuando hubiera un CAC = 0 (número de hemorragias superior a número de eventos de ECVA evitados) y un beneficio neto del tratamiento con ácido acetilsalicílico, independientemente de los factores de riesgo, en los individuos con un CAC >100 (figura 3). Estos datos fueron útiles también para informar las recomendaciones de la guía de la SCCT de considerar el uso de ácido acetilsalicílico en todos los pacientes con un CAC >100 (91).

FIGURA 2 Tasa de eventos cardiovasculares en los participantes en el estudio *Heinz Nixdorf Recall*

Con la incorporación más formal de la evaluación del riesgo absoluto en las futuras guías de tratamiento para el colesterol y la presión arterial, es posible que el CAC tenga un mayor papel en la elección de las dianas de colesterol y presión arterial. Por ejemplo, las personas con un CAC >100 presentan unas tasas de eventos más próximas a las de la prevención secundaria estable (89) y en ellas podría obtenerse un beneficio con unos objetivos de colesterol de lipoproteína de baja densidad de <70 mg/dl (95). McEvoy *et al.* (96) demostraron que el número necesario a tratar durante 10 años con objetivos de presión arterial agresivos varía considerablemente según la si-

tuación inicial del CAC (99 con un CAC = 0 frente a 24 con un CAC >100).

CAC Y CONDUCTA DEL CLÍNICO Y DEL PACIENTE

La reclasificación del riesgo con cualquier prueba, incluido el CAC, proporcionará un beneficio clínico únicamente si tiene alguna repercusión en la conducta del paciente o del médico. El estudio EISNER (*Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research*) incluyó a 2137 voluntarios a los que se asignó

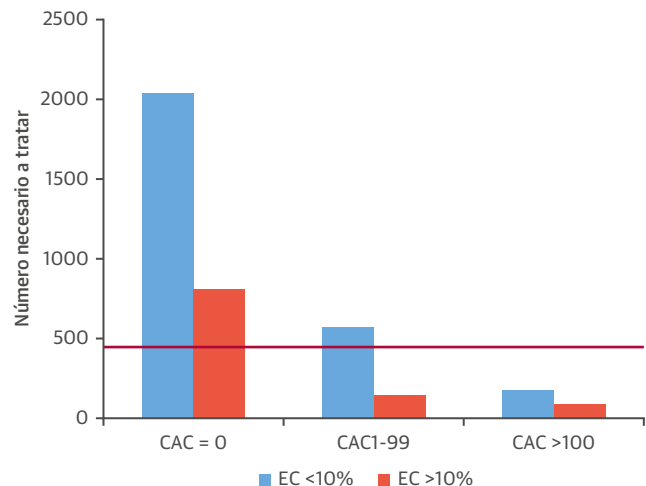
aleatoriamente la realización de un examen del CAC o la no realización, y realizó un seguimiento durante 4 años del cambio en los factores de riesgo y durante 10 años en la puntuación de riesgo estimada (97). En el análisis principal, los individuos asignados aleatoriamente a la determinación del CAC presentaron un cambio neto favorable de la presión arterial, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el perímetro de cintura, junto con una menor puntuación de riesgo de Framingham en el seguimiento realizado a los 4 años. Los costes médicos en el grupo de determinación del CAC fueron similares a los del grupo en el que no se utilizó, de tal manera que hubo una disminución de los costes en los que tenían un CAC = 0, que era compensado por el aumento de gasto en los que tenían un CAC ≥ 400 (es decir, una asociación más estrecha entre el riesgo y el gasto médico en el grupo de determinación del CAC de este ensayo) (98).

Los estudios observacionales sugirieron una influencia de la puntuación de CAC alta en el hecho de iniciar y continuar el empleo de medicaciones preventivas (99), y un metanálisis reciente ha aportado una evidencia más definitiva al respecto. En un análisis combinado de 6 estudios con la inclusión de 11.256 participantes, con un tiempo medio de seguimiento de entre 1,6 y 6 años, Gupta *et al.* (100) demostraron una probabilidad significativamente mayor de iniciar un tratamiento con ácido acetilsalicílico, iniciar y continuar una medicación hipolipemiente, iniciar una medicación antihipertensora, aumentar el ejercicio y modificar la dieta en los individuos con un CAC >0 en comparación con los que tenían un CAC = 0. Estos resultados persistieron tras un ajuste respecto a factores demográficos así como factores de riesgo cardiovasculares.

CAC CON EL EMPLEO DE IMÁGENES DE TAC TORÁCICO SIN SINCRONIZACIÓN

Varios estudios han confirmado la utilidad de la identificación del CAC en las imágenes de TAC torácico sin sincronización (34, 101). Aunque no es posible obtener una puntuación de CAC cuantitativa formal con una exploración sin sincronización, los evaluadores experimentados pueden proporcionar una evaluación cualitativa del CAC (ninguno, leve, moderado o grave) que muestra una estrecha correlación con los grupos tradicionales de la puntuación de CAC (0, 1 a 100, 101 a 400 y >400) (102, 103). El papel del CAC en las imágenes de TAC torácica sin sincronización adquiere importancia con la creciente aceptación del *screening* de cáncer de pulmón en los individuos de entre 55 y 80 años de edad que tienen unos antecedentes de tabaquismo de 30 paquetes-años y que han fumado en los últimos 15 años. Leigh *et al.* (104) demostraron que el CAC predecía el riesgo de ECVA en el conjunto de los fumadores y en los que eran aptos para

FIGURA 3 Riesgo y beneficio estimados del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria según la puntuación de calcio arterial coronario en los participantes en el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*



Se muestran el riesgo y el beneficio estimados del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria según la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) en los participantes en el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). El riesgo de enfermedad coronaria (EC) se calculó con el empleo de la puntuación de riesgo de Framingham. La línea en rojo indica la estimación del número necesario para causar un daño a 5 años basada en un aumento del 0,23% de las hemorragias mayores a lo largo de 5 años. Las estimaciones del número necesario a tratar durante 5 años se basan en una reducción relativa del 18% en los eventos de EC. En los pacientes con un CAC = 0, no se estimó que el ácido acetilsalicílico fuera beneficioso, con independencia del riesgo de EC estimado. En cambio, cuando había un CAC >100, se estimó que el ácido acetilsalicílico aportaba un beneficio neto, con independencia de la estimación del riesgo de EC. Reproducido con permiso de Miedema *et al.* (94).

el *screening* del cáncer de pulmón, aunque la mejora observada respecto a la puntuación de los factores de riesgo sola fue modesta. La guía reciente de SCCT/*Society of Thoracic Radiology* establece una indicación de Clase I para la evaluación y notificación de, como mínimo, una puntuación de CAC cualitativa en todas las exploraciones de TAC torácica sin contraste (91).

CAC EN LA TAC DE EMISIÓN MONOFOTÓNICA Y LAS IMÁGENES DE PERFUSIÓN DE TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

Una de las limitaciones de las pruebas de estrés habituales es que se basan en datos funcionales (es decir, signos de isquemia) y no permiten cuantificar la carga de aterosclerosis anatómica. Sin embargo, la puntuación de CAC puede agregarse a la tomografía computarizada por emisión monofotónica y a las imágenes de perfusión de tomografía de emisión de positrones con el empleo de escáneres híbridos (105). Las puntuaciones de CAC obtenidas en las exploraciones con atenuación realizadas en el momento de obtención de las imágenes de perfusión tienen un alto valor predictivo del riesgo, incluso en los pacientes en los que no hay signos de isquemia miocárdica (106, 107). La determinación del CAC cuando se rea-

lizan pruebas de estrés puede mejorar la evaluación del riesgo pre-test (38), aumentar la certidumbre del evaluador (108) y conducir a una toma de decisiones médicas preventivas más basada en el riesgo, en comparación con lo que sucede al usar solamente las pruebas de estrés (109).

PERSPECTIVAS FUTURAS: MEJORA DE LA PUNTUACIÓN DE CAC

Cuando en 1990 se introdujo un abordaje formal de la puntuación de CAC (6), era poco lo que se sabía sobre la relación entre la calcificación, la placa aterosclerótica total y el riesgo de ECVA. Sin embargo, posteriormente, se ha profundizado en el conocimiento de las causas de que la puntuación de CAC prediga el riesgo y se ha prestado mayor atención a las posibles formas de mejorar la puntuación de Agatston. La puntuación de Agatston tiene la limitación de que parte del supuesto de que las puntuaciones deben ponderarse al alza con una mayor densidad de calcio, de que no captura información acerca de la distribución regional de la placa calcificada y de que utiliza unos parámetros de exploración de imagen fijos (120 kV, grosor de corte de 3 mm) (110). Dada la evidencia que indica que la baja atenuación de una placa constituye una característica de alto riesgo, los estudios publicados han sugerido que la puntuación de Agatston predice el riesgo mejor si se pondera inversamente respecto a la densidad de calcio (111). Además, los estudios realizados han indicado que la distribución regional del CAC (en particular el número total de arterias coronarias con CAC) aporta una información pronóstica a la puntuación de Agatston, de tal manera que hay un riesgo superior en los casos que muestran una distribución de placa más difusa (112, 113).

La puntuación de CAC puede obtenerse con poca radiación ionizante, aplicando modificaciones sencillas en el protocolo de exploración. Por ejemplo, la radiación podría reducirse a niveles claramente inferiores a 1 mSv de radiación con el empleo de un fotón de menor energía, aunque entonces es preciso recalibrar las puntuaciones de CAC (114). Además, la microcalcificación emergente puede detectarse con el empleo de cortes más finos, lo cual permite la detección de casos de mayor riesgo en los individuos que tienen un CAC = 0 (115).

Existe actualmente una controversia respecto a la necesidad de una nueva puntuación de CAC (116). Es posible que una nueva puntuación de CAC permita incorporar la calcificación extracoronaria, puesto que cada vez es mayor la evidencia que indica que la calcificación de la válvula aórtica, la calcificación aórtica y la calcificación del anillo mitral aportan un valor predictivo adicional del riesgo, en especial en cuanto al ictus y otros resultados cardiovasculares (117).

PERSPECTIVAS FUTURAS: CAC Y RIESGO DE ENFERMEDADES NO CARDIOVASCULARES

El CAC aporta una medida de resumen de la enfermedad aterosclerótica, que refleja el efecto acumulativo a lo largo de la vida de determinantes del riesgo tanto medibles (es decir, factores de riesgo) como no medibles (es decir, todos los factores genéticos y ambientales) que afectan directamente al tejido vulnerable (118). Dado su papel de “integrador del riesgo”, existe un interés creciente por el papel del CAC en la predicción de los resultados de enfermedad no cardiovascular. Se ha demostrado que el CAC predice la aparición de cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fracturas de cadera, de manera independiente de la edad, el sexo y los factores de riesgo (119). También se ha observado que el CAC es un predictor independiente para la demencia (120). En los trabajos que se están realizando actualmente se intenta esclarecer el papel del CAC en la predicción del riesgo de ECVA en comparación con el de cáncer a lo largo de toda la vida (121). El CAC parece ser útil también para identificar a las personas que “envejecen con salud” a largo plazo, es decir, las que sobreviven hasta una edad avanzada con un CAC = 0 (122).

CAC Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En 2010, la guía de ACC/AHA sobre la predicción del riesgo en pacientes asintomáticos asignó al CAC una recomendación de Clase IIA para los pacientes de riesgo intermedio y una recomendación de Clase IIB en los pacientes de riesgo bajo a intermedio, y recomendó que no se utilizaran determinaciones del CAC en los pacientes de muy bajo riesgo, según lo definido por la puntuación de riesgo de Framingham. En 2013, la guía de ACC/AHA sobre la evaluación del riesgo asignó al CAC una recomendación de Clase IIB en los pacientes en los que el riesgo o la decisión de tratar con estatinas no están claros. La reciente guía de 2017 de la SCCT ha recomendado considerar la evaluación del CAC (lo cual equivale a una recomendación de Clase II) en el contexto de una toma de decisión compartida, en los individuos con un riesgo de ECVA a 10 años del 5% al 20% o en los que tienen un riesgo a 10 años <5% pero con otra indicación clara, como los antecedentes familiares de EC prematura (91). Otras guías (8, 123) han hecho recomendaciones similares a las de la guía de evaluación del riesgo de 2013 de ACC/AHA; véase en la **tabla 2** un resumen de las recomendaciones.

CONCLUSIONES

La calcificación arterial coronaria ha surgido como el marcador del riesgo cardiovascular con mayor capacidad

ILUSTRACIÓN CENTRAL Abordaje propuesto para la toma de decisiones respecto al uso selectivo de la determinación del calcio arterial coronario para la predicción del riesgo

Uso de la estimación del riesgo de ECVA a 10 años más la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) para orientar el tratamiento con estatinas				
Estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a 10 años del paciente:	<5%	5-7,5%	>7,5-20%	>20%
Consulta de la estimación del riesgo de ECVA solamente	No se recomienda el uso de estatinas	Considerar la posibilidad de usar estatinas	Se recomienda el uso de estatinas	Se recomienda el uso de estatinas
Consulta de la estimación del riesgo de ECVA + CAC				
Si la puntuación de CAC = 0	No se recomienda el uso de estatinas	No se recomienda el uso de estatinas	No se recomienda el uso de estatinas	Se recomienda el uso de estatinas
Si la puntuación de CAC > 0	No se recomienda el uso de estatinas	Considerar la posibilidad de usar estatinas	Se recomienda el uso de estatinas	Se recomienda el uso de estatinas
¿Modifica la puntuación de CAC el plan de tratamiento?	✗ El CAC no es eficaz para esta población	✓ El CAC permite reclasificar el riesgo al alza o a la baja	✓ El CAC permite reclasificar el riesgo al alza o a la baja	✗ El CAC no es eficaz para esta población

Greenland, P. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434-47.

En la figura se muestra un enfoque modificado para la toma de decisiones basada en las guías que incorpora la consideración de realizar una determinación del calcio arterial coronario (CAC) para reclasificar al alza o a la baja el riesgo de un paciente cuando esto comporte un cambio clínicamente importante en la decisión clínica. Adaptado con permiso de Nasir *et al.* (90).

predictiva en las personas asintomáticas y permite agregar una información predictiva que va más allá de lo que ya aportan los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. La puntuación de CAC parece ser útil para la toma de decisiones acerca del uso preventivo de estatinas o ácido acetilsalicílico. En la mayor parte de los estudios, la determinación de CAC ha mostrado una relación coste-efectividad favorable en comparación con otros enfoques alternativos al tener en cuenta las preferencias de los pacientes respecto a la toma de medicaciones preventivas. En la **Ilustración central**, sugerimos un abordaje clínico, que se basa en una modificación de la guía de tratamiento lipídico de ACC/AHA (73) y en el trabajo de Nasir *et al.* (90, 124), e incorpora un uso más amplio de las determinaciones del CAC en individuos seleccionados.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a los demás investigadores, los miembros del equipo y los participantes en el estudio MESA por sus valiosas aportaciones. El estudio HNR agradece el papel que ha desempeñado el Ministerio de Educación y Ciencia de Alemania en el consejo asesor internacional, el control de calidad y el comité de eventos clínicos.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Philip Greenland, Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 680 North Lake Shore Drive, Suite 1400, Chicago, Illinois 60611, Estados Unidos. Correo electrónico: p-greenland@northwestern.edu. Twitter: @NUFeinbergMed, @MichaelJBlaha, @kewatson.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008;117:2938-48.
2. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002;156:871-81.
3. Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, Manders E, O'Donnell CJ. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102:1136-41.e1.
4. Schermund A, Möhlenkamp S, Stang A, et al., for the Heinz Nixdorf RECALL Study Investigative Group. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *Am Heart J* 2002;144:212-8.
5. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extra coronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1745-51.
6. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
7. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Published correction appears in: *J Am Coll Cardiol* 2014;63:3026]. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
8. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, et al. 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 J Prev Cardiol* 2016;23:NP1-96.
9. van Kempen BJ, Spronk S, Koller MT, et al. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery calcium in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1690-701.
10. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, et al. Using the coronary artery calcium score to guide statin therapy: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:276-84.
11. Roberts ET, Horne A, Martin SS, et al. Cost-effectiveness of coronary artery calcium testing for coronary heart and cardiovascular disease risk prediction to guide statin allocation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS ONE* 2015;10:e0116377.
12. Galper BZ, Wang YC, Einstein AJ. Strategies for primary prevention of coronary heart disease based on risk stratification by the ACC/AHA lipid guidelines, ATP III guidelines, coronary calcium scoring, and C-reactive protein, and a global treatment strategy: a comparative-effectiveness modeling study. *PLoS ONE* 2015;10:e0138092.
13. van Kempen BJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Max W, Myriam Hunink MG, Fleischmann KE. Comparing the cost-effectiveness of four novel risk markers for screening asymptomatic individuals to prevent cardiovascular disease (CVD) in the US population. *Int J Cardiol* 2016;203:422-31.
14. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:938-52.
15. Blue Cross Blue Shield CT Providers by State 2014. Available at: <http://www.calciumscan.com/wp-content/uploads/2014/07/Blue-Cross-Blue-Shield-CTA-Providers.pdf>. Accessed May 24, 2018.
16. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation* 2003;108:2505-10.
17. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-94.
18. Li H, Hong S, Qian J, Zheng Y, Yang J, Yi Q. Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+ and CD8+ T cells. *Blood* 2010;116:210-7.
19. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFκB ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002;277:14221-6.
20. Bear M, Butcher M, Shaughnessy SG. Oxidized low-density lipoprotein acts synergistically with β-glycerophosphate to induce osteoblast differentiation in primary cultures of vascular smooth muscle cells. *J Cell Biochem* 2008;105:185-93.
21. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e6-10.
22. Chen NX, Duan D, O'Neill KD, Moe SM. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3435-42.
23. Wang CC, Sorribas V, Sharma G, Levi M, Draznin B. Insulin attenuates vascular smooth muscle calcification but increases vascular smooth muscle cell phosphate transport. *Atherosclerosis* 2007;195:e65-75.
24. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954-60.
25. Luo XH, Zhao LL, Yuan LQ, Wang M, Xie H, Liao EY. Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: adiponectin regulates arterial calcification. *J Bone Miner Res* 2009;24:1461-8.
26. Detrano R, Markovic D, Simpfendorfer C, et al. Digital subtraction fluoroscopy: a new method of detecting coronary calcifications with improved sensitivity for the prediction of coronary disease. *Circulation* 1985;71:725-32.
27. Hamby RI, Tabrah F, Wisoff BG, Hartstein ML. Coronary artery calcification: clinical implications and angiographic correlates. *Am Heart J* 1974;87:565-70.
28. Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG. The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. A report of 360 patients. *Circulation* 1974;49:1247-53.
29. Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1979;44:141-7.
30. Detrano R, Salcedo EE, Hobbs RE, Yiannikas J. Cardiac cinefluoroscopy as an inexpensive aid in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986;57:1041-6.
31. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 1980;137:609-16.
32. Mao SS, Pal RS, McKay CR, et al. Comparison of coronary artery calcium scores between electron beam computed tomography and 64-multidetector computed tomographic scanner. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:175-8.
33. Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, et al. Coronary artery and thoracic calcium on noncontrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:113-8.
34. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease [Published correction appears in *Radiology* 2011;259:617]. *Radiology* 2010;257:541-8.
35. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1118-26.
36. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-62.
37. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF III, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol* 1994;73:1169-73.
38. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002;105:1791-6.

39. Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:32-8.
40. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondetachable methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.
41. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57-64.
42. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals [Published correction appears in *JAMA* 2004;291:563]. *JAMA* 2004;291:210-5.
43. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158-65.
44. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol* 2005;162:421-9.
45. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-9.
46. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, et al. Mortality rates in smokers and nonsmokers in the presence or absence of coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:1037-45.
47. Shaw LJ, Raggi P, Callister TQ, Berman DS. Prognostic value of coronary artery calcium screening in asymptomatic smokers and nonsmokers. *Eur Heart J* 2006;27:968-75.
48. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23.
49. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J* 2012;33:2955-62.
50. Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005;111:1313-20.
51. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.
52. Stang A, Moebus S, Dragano N, et al., for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigation Group. Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* 2005;20:489-96.
53. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al., for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406.
54. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al., for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation* 2018;137:665-79.
55. Erbel R, Delaney JA, Lehmann N, et al., for the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; Investigator Group of the Heinz Nixdorf Recall Study. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *Eur Heart J* 2008;29:2782-91.
56. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015;30:661-708.
57. Vliedenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005;112:572-7.
58. Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of coronary artery calcium score vs age with cardiovascular risk in older adults: an analysis of pooled population-based studies. *JAMA Cardiol* 2017;2:986-94.
59. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:2126-34.
60. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006592.
61. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Lloyd-Jones DM. Yield of screening for coronary artery calcium in early middle-age adults based on the 10-year Framingham Risk Score: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:923-30.
62. Rozanski A, Berman DS. Use of coronary artery calcium scanning to screen for coronary atherosclerosis among early middle-age adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:931-4.
63. Carr JJ, Jacobs DR Jr., Terry JG, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol* 2017;2:391-9.
64. Shah RV, Spahillari A, Mwasongwe S, et al. Subclinical atherosclerosis, statin eligibility, and outcomes in African American individuals: the Jackson Heart Study. *JAMA Cardiol* 2017;2: 644-52.
65. Sung JH, Yeboah J, Lee JE, et al. Diagnostic value of coronary artery calcium score for cardiovascular disease in African Americans: the Jackson Heart Study. *Br J Med Med Res* 2016;11: BJMMR/2016/21449.
66. Manson JE, Allison MA, Carr JJ, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2010;17:683-91.
67. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59 suppl:91G-4G.
68. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100 suppl 2: ii1-67.
69. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
70. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 1643-53.
71. MESA. MESA 10-year CHD risk with coronary artery calcification. Collaborative Health Studies Coordinating Center. Available at: <https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>. Accessed May 23, 2018.
72. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular event prediction by machine learning: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res* 2017;121:1092-101.
73. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Published corrections appear in: *J Am Coll Cardiol* 2015;6:2812 and *J Am Coll Cardiol* 2014;63:3024-5]. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
74. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722-30.
75. Erbel R, Lehmann N, Churuzidze S, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable - results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J* 2014;35: 2960-71.
76. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis* 2014;232:339-45.
77. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1272-7.
78. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1231-9.
79. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts

- all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:1229-36.
80. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1613-22.
81. Paixao AR, Chakravorty R, Khera A, et al. Disagreement between different definitions of coronary artery calcium progression. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:743-4.
82. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Accelerated progression of coronary artery calcification in hypertension but also prehypertension. *J Hypertens* 2016;34:2233-42.
83. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
84. Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, et al., for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1455-64.
85. Kianoush S, Mirbolouk M, Makam RC, Nasir K, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring in current clinical practice: how to define its value? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:85.
86. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet* 2011;378:684-92.
87. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:221-30.
88. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the Biolmage Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-91.
89. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2014;129:77-86.
90. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-68.
91. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:157-68.
92. Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:143-53.
93. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.
94. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:453-60.
95. Blaha MJ. Personalizing treatment: between primary and secondary prevention. *Am J Cardiol* 2016;118 suppl:4A-12A.
96. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, et al. Coronary artery calcium to guide a personalized risk-based approach to initiation and intensification of antihypertensive therapy. *Circulation* 2017;135:153-65.
97. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1622-32.
98. Shaw LJ, Min JK, Budoff M, et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1258-67.
99. Nasir K, McClelland RL, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium in relation to initiation and continuation of cardiovascular preventive medications: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:228-35.
100. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:833-42.
101. Xie X, Zhao Y, de Bock GH, et al. Validation and prognosis of coronary artery calcium scoring in nontriggered thoracic computed tomography: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:514-21.
102. Azour L, Kadoch MA, Ward TJ, Eber CD, Jacobi AH. Estimation of cardiovascular risk on routine chest CT: ordinal coronary artery calcium scoring as an accurate predictor of Agatston score ranges. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:8-15.
103. Blair KJ, Allison MA, Morgan C, et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcification scoring for cardiovascular disease mortality in community-living individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:813-8.
104. Leigh AMJ, Garg P, Carr J, et al. Coronary artery calcium scores and atherosclerotic cardiovascular disease risk stratification in smokers: MESA. *J Am Coll Cardiol Img* 2018 Feb 9 [E-pub ahead of print].
105. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923-30.
106. Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872-82.
107. Engbers EM, Timmer JR, Ottervanger JP, Mouden M, Knollemans S, Jager PL. Prognostic value of coronary artery calcium scoring in addition to single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in symptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003966.
108. Uretsky S, Cohen R, Argulian E, et al. Combining stress-only myocardial perfusion imaging with coronary calcium scanning as a new paradigm for initial patient work-up: an exploratory analysis. *J Nucl Cardiol* 2015;22:89-97.
109. Bybee KA, Lee J, Markiewicz R, et al. Diagnostic and clinical benefit of combined coronary calcium and perfusion assessment in patients undergoing PET/CT myocardial perfusion stress imaging. *J Nucl Cardiol* 2010;17:188-96.
110. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions. *Atherosclerosis* 2015;239:109-17.
111. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014;311:271-8.
112. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, et al. Improving the CAC score by addition of regional measures of calcium distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:1407-16.
113. Tota-Maharaj R, Joshi PH, Budoff MJ, et al. Usefulness of regional distribution of coronary artery calcium to improve the prediction of all-cause mortality. *Am J Cardiol* 2015;115:1229-34.
114. Baron KB, Choi AD, Chen MY. Low radiation dose calcium scoring: evidence and techniques. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2016;9:12.
115. Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Identifying small coronary calcification in noncontrast 0.5-mm slice reconstruction to diagnose coronary artery disease in patients with a conventional zero coronary artery calcium score. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:1324-33.
116. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:923-37.
117. Tison GH, Guo M, Blaha MJ, et al. Multisite extracoronary calcification indicates increased risk of coronary heart disease and all-cause mortality: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015;9:406-14.
118. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:398-408.

- 119.** Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with non-cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:568-76.
- 120.** Fujiyoshi A, Jacobs DR Jr., Fitzpatrick AL, et al. Coronary artery calcium and risk of dementia in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005349.
- 121.** Blaha MJ, Whelton SP, Al Rifai M, et al. Rationale and design of the Coronary Artery Calcium Consortium: a multicenter cohort study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:54-61.
- 122.** Whelton SP, Silverman MG, McEvoy JW, et al. Predictors of long-term healthy arterial aging: coronary artery calcium nondevelopment in the MESA study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:1393-400.
- 123.** U.S. Preventive Services Task Force. Draft recommendation statement: cardiovascular disease: risk assessment with nontraditional risk factors. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/coronary-heart-disease-screening-us-ing-non-traditional-risk-assessment>. Accessed May 23, 2018.
- 124.** Pender A, Lloyd-Jones DM, Stone NJ, Greenland P. Refining statin prescribing in lowerrisk individuals: informing risk/benefit decisions. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1690-7.
- 125.** O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2855-64.

PALABRAS CLAVE ácido acetilsalicílico, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, calcificación arterial coronaria, enfermedad coronaria, estatinas