

Editorial

Cuantificación del calcio aórtico y arteriosclerosis vascular en individuos asintomáticos: más allá de las arterias coronarias



Aortic Calcium Score and Vascular Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals: Beyond the Coronary Arteries

José F. Rodríguez-Palomares* y Artur Evangelista Masip

Servei de Cardiologia, Hospital Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 13 de julio de 2016

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es un proceso crónico, generalizado y progresivo que afecta a todo el árbol vascular¹. Clínicamente se manifiesta en forma de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. A pesar de las estrategias de prevención y su diagnóstico precoz (mediante el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por la imagen), es una de las principales causas de morbimortalidad en las sociedades occidentales^{2,3}. Por tanto, es responsable del 84,5% de las causas de mortalidad cardiovascular y del 28,2% de todas las causas de muerte⁴.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la arteriosclerosis es un proceso dinámico que se inicia con el depósito de partículas lipídicas en la pared arterial, seguido de apoptosis de las células musculares lisas y/o liberación de las vesículas de la matriz. Dicho proceso, junto con la infiltración de macrófagos, inicia la calcificación de la íntima de la pared arterial. La fragmentación y confluencia de las placas calcificadas se propaga a través de una matriz de tejido colágeno y forma las placas fibrocalcificadas⁵. En consecuencia, la detección de la calcificación de la pared arterial se ha considerado clásicamente como un marcador directo de patología arteriosclerótica. En las dos últimas décadas, ha habido un interés creciente en la detección de la calcificación vascular mediante diferentes técnicas diagnósticas en pacientes asintomáticos y con factores de riesgo cardiovascular con el fin de conseguir una mejor estratificación de su escala de riesgo y reducir su morbimortalidad.

La arteriosclerosis es un fenómeno complejo, en el cual intervienen diferentes factores. Uno de los más importantes es el incremento de las lipoproteínas de baja densidad del colesterol, que alteran la permeabilidad capilar y producen una alteración progresiva de la pared arterial. También es mayor su prevalencia en individuos de edad avanzada, hipertensos, fumadores y en pacientes con diabetes mellitus o resistencia a la insulina⁶. La existencia de placas arterioscleróticas en la aorta también se ha asociado con niveles elevados de homocisteína, marcadores protrombóticos

(protrombina), marcadores proinflamatorios (recuento de leucocitos o incremento de la proteína C-reactiva) e hipertrofia ventricular izquierda. A pesar de que la población blanca presenta menor prevalencia de hipertensión y diabetes, paradójicamente presenta mayor carga arteriosclerótica que la población negra⁷. También existe controversia en la distribución por sexos ya que, a pesar de presentar menor prevalencia de enfermedad coronaria, existe evidencia de mayor incidencia de arteriosclerosis aórtica en mujeres que en hombres, incluso a edades más tempranas e independientemente de la existencia de factores de riesgo cardiovascular⁸.

CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LA PARED AÓRTICA ASOCIADOS CON LA ARTERIOSCLEROSIS

La formación de la placa arteriosclerótica en la pared vascular produce una erosión de la pared aórtica y una degeneración de la arquitectura normal de su capa media. En consecuencia, se produce atrofia y adelgazamiento de la pared, y una dilatación de la pared vascular a medida que se incrementa el volumen de la placa⁹. Si bien la dilatación se considera un mecanismo de compensación para prevenir o retrasar la estenosis de la luz del vaso, en aquellos vasos de mediano o pequeño calibre con gran carga arteriosclerótica la compensación resulta insuficiente y acaba por producir su estenosis. Sin embargo, en vasos de mayor calibre, dicho proceso permite mantener la luz arterial durante más tiempo y así evitar la formación de estenosis vasculares, pero a expensas de un incremento del riesgo de formación de aneurismas (figura 1).

Además, la alteración de la capa media aórtica se asocia con una reducción de las propiedades elásticas de ésta y de su distensibilidad. En este sentido, un estrés de pared no oscilatorio en las paredes vasculares se ha asociado con mayor infiltración grasa y de placas ricas en colesterol, lo que permite perpetuar el proceso. La existencia de calcificaciones aórticas se origina en aquellas zonas con bajo estrés de pared, pero con rápidas oscilaciones de este. Por ello, la curvatura menor del arco aórtico y la pared posterior de la aorta descendente son los puntos de afectación más comunes.

Otro de los factores asociados con la dilatación vascular es la tensión parietal. Se sabe que la tensión parietal es proporcional al radio del vaso y que, por tanto, con el progresivo adelgazamiento de la pared arterial la tensión parietal es suficiente para producir un incremento progresivo del calibre de este. Dicho incremento

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.037>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:827-35.

* Autor para correspondencia: Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correos electrónicos: jfrodriquezpalomares@gmail.com, jfrodri@vhebron.net (J.F. Rodríguez-Palomares).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.007>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



Figura 1. Reconstrucción aórtica tridimensional que muestra la existencia de arteriosclerosis aórtica grave y difusa asociada con la formación de aneurismas aórticos e incremento de la tortuosidad aórtica. Vista anterior (panel izquierdo) y vista posterior (panel derecho) de la aorta.

produce, a su vez, un incremento de la tensión parietal y genera así un círculo vicioso de atrofia y dilatación vascular. Este mecanismo explicaría por qué la aorta descendente y la aorta abdominal son más proclives a presentar aneurismas que las arterias coronarias o carótidas.

Asimismo, la capa media de los segmentos más proximales de la aorta presenta *vasa vasorum*. Estas estructuras, que facilitan la irrigación de las distintas capas de su pared, no están presentes en los segmentos más distales, lo que determina, si existen placas arterioscleróticas que impiden la correcta difusión/irrigación de la pared arterial desde la luz vascular, una hipoperfusión parietal. Dicha hipoperfusión facilita también su atrofia y progresiva dilatación, lo que también explica la mayor frecuencia de aneurismas en la aorta abdominal¹⁰.

El patrón de flujo aórtico es otro de los factores que influye en la dilatación aórtica. Se ha descrito que el flujo a la altura del arco aórtico sigue un patrón helicoidal en sentido horario que protege la formación de placas arterioscleróticas en el arco aórtico distal y en la aorta descendente proximal. Además, el estrechamiento aórtico progresivo fisiológico (aorta ascendente de mayor calibre que la

aorta descendente: *aortic taper*) permite una aceleración del flujo a la altura de la aorta descendente que evita el estancamiento del flujo y la arteriosclerosis. Sin embargo, la progresiva dilatación de la aorta descendente como consecuencia de la arteriosclerosis aórtica difusa se asocia con un enlentecimiento progresivo del flujo que perpetúa la progresión de las placas arterioscleróticas¹¹. La arteriosclerosis, sumada a los cambios en las propiedades elásticas y composición de la pared aórtica provocadas por la edad, son responsables de un incremento de la elongación aórtica y de su tortuosidad¹². Estos cambios morfológicos y en la disposición vascular se asocian con cambios en la tensión parietal y la distribución de los flujos que perpetúan el proceso degenerativo.

Por tanto, existe una asociación entre arteriosclerosis y cambios en la morfología aórtica. En el estudio publicado recientemente en la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA por Craiem y et al. se demuestra por primera vez esta correlación entre el diámetro del cayado aórtico y la aorta descendente con la calcificación aórtica. Además, se observa que el diámetro de la aorta ascendente no se correlaciona con el calcio aórtico total, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico diferente y, por tanto, diferentes estrategias de prevención¹³.

A pesar del gran avance terapéutico en la prevención secundaria de la enfermedad arteriosclerótica, todavía representa un reto importante el diagnóstico temprano en pacientes asintomáticos y, en consecuencia, la prevención primaria. Por ello, en los últimos años se ha producido un gran desarrollo en las técnicas no invasivas de diagnóstico por la imagen y en su uso con el fin de conseguir un diagnóstico temprano de la enfermedad arteriosclerótica.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Debido a la relación existente entre calcificación vascular y la existencia de enfermedad arteriosclerótica, diversas técnicas de diagnóstico por la imagen se han centrado en la detección y la cuantificación de la calcificación vascular como marcador del grado y gravedad de la arteriosclerosis. El estudio radiológico de la calcificación vascular mediante fluoroscopia se describió a finales de la década de 1950 y posteriormente se pudo establecer una asociación entre la calcificación vascular y la existencia de episodios cardiovasculares¹⁴. El desarrollo posterior (ya en la década de 1980) de la tomografía computarizada mediante haz de electrones y de la tomografía computarizada multidetector han permitido el diagnóstico y la cuantificación precisa de la calcificación vascular (figura 2A).

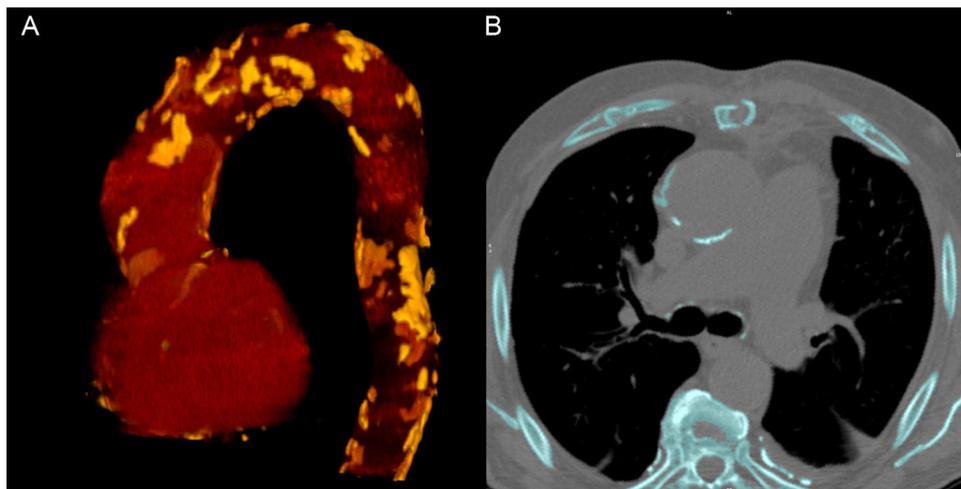


Figura 2. Reconstrucción tridimensional de una tomografía computarizada sin contraste que muestra la existencia de calcificación aórtica grave y difusa (A). Imagen tomográfica en plano axial que muestra la cuantificación del calcio aórtico según la puntuación de Agatston (B).

La medición del calcio vascular se realiza mediante el uso de la puntuación de Agatston, que se obtiene tras sumar el producto del área en píxeles (mm^2) y la puntuación de densidad de cada lesión con atenuación tomográfica ≥ 130 unidades Hounsfield¹⁵. Dicha puntuación se ha utilizado ampliamente para el estudio de la arteriosclerosis coronaria¹⁶ ya que proporciona importantes datos pronósticos como se detallará posteriormente.

Con el fin de establecer factores pronósticos/marcadores de patología cerebrovascular o vascular periférica (más allá de la cardiopatía isquémica) se ha comenzado a utilizar la cuantificación de la puntuación de Agatston a otros niveles del árbol vascular (figura 2B). Sin embargo, si bien la puntuación de Agatston está muy estandarizada en su protocolo (en términos de grosor de corte, kilovoltaje, etc.) para la cuantificación de la calcificación coronaria, la valoración del calcio aórtico puede variar considerablemente debido a la falta de protocolos estandarizados para su aplicación.

Aunque en el caso de la puntuación coronaria el software utilizado para el análisis puede generar cierto grado de variabilidad en su valor, presenta una tasa de acuerdo inter e intraescáner medida en el mismo equipo bastante alta¹⁷. Sin embargo, existe mayor variabilidad en el resultado en la cuantificación de la puntuación de calcio aórtico ya que el valor de esta puntuación aumenta al disminuir el grosor de corte y varía al modificar el resto de parámetros utilizados para su reconstrucción. En este sentido, Craiem et al. establecen un protocolo estandarizado para la cuantificación de la calcificación de la aorta mediante un grosor de corte para su reconstrucción de 2,5 mm y con la cuantificación de su valor de forma global y por segmentos, que son el resultado de la división de la aorta en 5 zonas anatómicas (segmento 1: desde la unión sinotubular hasta la bifurcación pulmonar; 2: desde la bifurcación hasta el tronco braquiocefálico; 3: del tronco braquiocefálico a la subclavia izquierda; 4: de la subclavia a la aorta descendente a la altura de la bifurcación pulmonar, y 5: aorta descendente torácica desde la bifurcación pulmonar hasta el seno coronario)¹⁸.

En este estudio observacional se establece que tanto el cayado aórtico como la aorta descendente proximal concentran el 60% de la calcificación aórtica. El diagnóstico de la calcificación aórtica se considera un factor pronóstico de riesgo más allá de los factores de riesgo convencionales y que puede definir al subgrupo de pacientes que más se benefician de un tratamiento intensivo y un seguimiento estrecho¹⁸.

CALCIFICACIÓN VASCULAR E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

La relevancia de la cuantificación del calcio vascular se debe a las implicaciones pronósticas que esta puntuación presenta en el seguimiento de pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos. La información de la puntuación de calcio permite reclasificar a pacientes con riesgo intermedio a riesgo alto. Clásicamente, la existencia de calcificación coronaria determinada mediante fluoroscopia se ha asociado con menor supervivencia en el seguimiento¹⁴ de pacientes con enfermedad coronaria independiente de la gravedad de las estenosis coronarias visualizadas en la coronariografía. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado el valor pronóstico de la puntuación de calcio coronario en pacientes asintomáticos y con un riesgo intermedio de enfermedad coronaria.

De forma progresiva a la escala de riesgo de Framingham, la existencia de una puntuación de Agatston > 300 presenta una tasa de riesgo de 3,9 de infarto no mortal o muerte cardiovascular frente a una puntuación de 0. Estos hallazgos han sido corroborados por otros estudios observacionales que han demostrado que una puntuación de calcio elevado se asocia con un incremento de la mortalidad cardiovascular, incluso tras ajustarla por los factores de riesgo cardiovascular clásicos^{19,20} ya que se asocia con mayor

frecuencia con la existencia de enfermedad coronaria significativa. Además, puesto que el riesgo de arteriosclerosis se incrementa con la edad, en pacientes mayores de 65 años, una puntuación superior a 615 unidades Agatston reclasifica a los pacientes como de riesgo elevado mientras que una puntuación inferior a 50 los reclasifica como de bajo riesgo.

Dado que la arteriosclerosis se considera una enfermedad sistémica, diversos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre calcificación coronaria y enfermedad vascular a otros niveles de modo que la existencia de enfermedad coronaria es mayor en aquellos individuos con mayor calcificación aórtica²¹. Esta asociación ha aumentado el interés por el estudio de la existencia de calcificación vascular más allá del árbol coronario. En este sentido, el estudio FAPS mostró que la existencia de placas arterioscleróticas en la aorta ascendente distal y el cayado aórtico se asocia con mayor tasa de accidentes cerebrovasculares en comparación con los pacientes con arteriosclerosis en la aorta descendente torácica²². Posteriormente, un informe del estudio MESA, que valoró la correlación entre calcificación coronaria y grosor íntima-media carotídeo, demostró que la puntuación coronaria se correlacionaba mejor con los episodios cardiovasculares totales mientras que el grosor íntima-media lo hacía con los episodios cerebrovasculares²³.

Un estudio reciente de Bos et al. en 2.408 pacientes mayores de 55 años asintomáticos ha demostrado que mayor extensión de la calcificación vascular (más allá del árbol coronario) se asocia con mayor tasa de mortalidad global independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Además, la existencia de calcificación en el arco aórtico se asocia con mayor tasa de mortalidad de causa cardiovascular²⁴.

Los resultados pronósticos de la existencia de calcificación a diferentes niveles del árbol vascular han despertado un interés creciente por completar la información de los factores de riesgo cardiovascular con la información procedente de las técnicas de diagnóstico por la imagen con el fin de conseguir una mejor estratificación del riesgo y más precoz en un periodo asintomático. Esta estrategia permitiría guiar el tratamiento y el tratamiento de estos pacientes.

Sin embargo, a pesar del interés creciente, todavía existen muchas lagunas científicas que no han sido determinadas y que merecen ser estudiadas. En primer lugar, se desconoce cuál debería ser el protocolo de estudio óptimo y la extensión del árbol cardiovascular que debe valorarse. Esto se debe al hecho de que a las ventajas de la estratificación pronóstica debe sumarse el riesgo de la radiación que, a pesar de ser baja, no es despreciable si se tiene en cuenta la extensión de todo el árbol vascular. Tampoco se conoce con qué periodicidad deben realizarse estos estudios con el fin de hacer un seguimiento estrecho del paciente y una buena monitorización de la respuesta al tratamiento. Finalmente, tampoco se conoce cuál es el rango de edad de la población que más se puede beneficiar de dicho estudio ya que, en poblaciones de edad más avanzada, la propia edad y los factores de riesgo cardiovascular proporcionan información pronóstica suficiente, en la cual los datos procedentes de las técnicas de diagnóstico por la imagen no aportarían información adicional.

En conclusión, puede afirmarse que la arteriosclerosis aórtica condiciona la existencia de cambios en la morfología y disposición aórtica. Dichos cambios, a su vez, son un factor adicional que favorece la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. Por tanto, la detección precoz, en una fase subclínica, permitiría enlentecer la progresión de aquella y mejorar el pronóstico de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. A falta de disponer mayor evidencia científica, existen datos suficientes que demuestran que un estudio completo de la extensión de la afectación arteriosclerótica vascular más allá de las arterias coronarias aporta información pronóstica de interés para estos pacientes y que estos datos podrían guiar la práctica clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:184–95.
- Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, 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.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117–71.
- Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015;46:328–38.
- Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:724–36.
- Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke.* 2002;33:930–5.
- Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation.* 2006;114:63–75.
- Nasir K, Roguin A, Sarwar A, Rumberger JA, Blumenthal RS. Gender differences in coronary arteries and thoracic aorta calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1220–2.
- Zarins CK, Xu C, Glagov S. Atherosclerotic enlargement of the human abdominal aorta. *Atherosclerosis.* 2001;155:157–64.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta, revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:179–84.
- Liu X, Pu F, Fan Y, Deng X, Li D, Li S. A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta: the physiological significance of the helical flow in the aortic arch. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H163–70.
- Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:739–48.
- Craiem D, Alsac JM, Casciaro ME, El Batti S, Mousseaux E, Sirieix ME, et al. Asociación entre el calcio de la aorta torácica y la geometría de esta en una cohorte de sujetos asintomáticos con riesgo cardiovascular aumentado. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:827–35.
- 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.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827–32.
- Viladés D, Leta R, Moustafa A-H, Alomar X, Carreras F, Pons-Lladó G. Correlación entre la puntuación de Agatston obtenida por tomografía computarizada cardiaca con y sin contraste en población asintomática. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:678–9.
- Ghadri JR, Goetti R, Fiechter M, Pazhenkottil AP, Küest SM, Nkoulou RN, et al. Inter-scan variability of coronary artery calcium scoring assessed on 64-multidetector computed tomography vs. dual-source computed tomography: a head-to-head comparison. *Eur Heart J.* 2011;32:1865–74.
- Craiem D, Chironi G, Casciaro ME, Graf S, Simon A. Calcifications of the thoracic aorta on extended non-contrast-enhanced cardiac CT. *PLoS One.* 2014;9:e109584.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1860–70.
- Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003;228:826–33.
- Brodov Y, Gransar H, Rozanski A, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, et al. Extensive thoracic aortic calcification is an independent predictor of development of coronary artery calcium among individuals with coronary artery calcium score of zero. *Atherosclerosis.* 2015;238:4–8.
- Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1018–24.
- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168:1333–9.
- Bos D, Leening MJ, Kavousi M, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, et al. Comparison of Atherosclerotic Calcification in Major Vessel Beds on the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Rotterdam Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003843>.