

Score de calcio coronario en la estratificación de riesgo cardiovascular

Dra. Natalia Lluberás

Resumen

La enfermedad cardiovascular (CV) es la primera causa de muerte en el mundo y en Uruguay. La prevención CV consiste en un enfoque clínico terapéutico dirigido a disminuir la morbimortalidad CV basado en el riesgo estimado de cada individuo. La estratificación de riesgo CV en individuos asintomáticos con el objetivo de guiar y establecer medidas de tratamiento preventivo es de crucial importancia. Para ello, en el mundo se utilizan scores de riesgo clínico que incluyen el score de riesgo Framingham, el SCORE y el Pooled Cohort Equations, entre otros. Sin embargo, estos scores no son herramientas perfectas de predicción. Los scores estiman el riesgo basado en la distribución del factor de riesgo en una población, mientras que el score de calcio coronario (SCC) es un marcador directo de aterosclerosis coronaria en un individuo determinado. En las últimas tres décadas, numerosos estudios han demostrado la utilidad del SCC como herramienta para la estratificación de riesgo CV. Es, por lo tanto, importante entender cómo, para qué y por qué se realiza.

Palabras clave: SCORE DE CALCIO CORONARIO
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
MEDICIÓN DE RIESGO

Coronary calcium score in cardiovascular risk stratification

Summary

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world and in Uruguay. Cardiovascular prevention consists of a therapeutic clinical approach with the objective of reducing cardiovascular morbidity and mortality based on the estimated cardiovascular risk of each person. Thus, cardiovascular risk stratification in asymptomatic individuals with the objective of guide and establish preventive treatment measures is of crucial importance. For this, clinical risk scores are used worldwide, including the Framingham risk score, the SCORE⁽¹⁾ and the Pooled Cohort Equations⁽²⁾, among others. However, these risk scores are not perfect prediction tools. While these global risk scores estimate risk based on the distribution of the risk factor in a population, the coronary calcium score is a direct marker of coronary atherosclerosis in a given individual. In the last three decades, numerous studies have demonstrated the usefulness of the coronary calcium score as a cardiovascular risk stratification tool. It is therefore important to understand how, for what and why it is done.

Key words: CORONARY CALCIUM SCORE
CARDIOVASCULAR DISEASES
RISK ASSESSMENT

Escore de cálcio coronariano na estratificação de risco cardiovascular

Resumo

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo e o Uruguai. A prevenção cardiovascular consiste em uma abordagem clínica terapêutica que visa reduzir a morbimortalidade cardiovascular com base no risco cardiovascular estimado de cada indivíduo. Assim, a estratificação do risco cardiovascular em indivíduos assintomáticos com o objetivo de orientar e estabelecer medidas de tratamento preventivo é de importância crucial. Para isso, os escores de risco clínico são utilizados em todo o mundo, incluindo o escore de risco de Framingham, o SCORE⁽¹⁾ e as equações de coorte agrupadas⁽²⁾, entre outros. No entanto, essas pontuações de risco não são ferramentas de previsão perfeitas. Embora essas pontuações globais de risco calculem o risco com base na distribuição do fator de risco em uma população, o escore de

Cardiocentro, Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Natalia Lluberás. Correo electrónico: nlluberás@gmail.com

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 18, 2019; aceptado Set 16, 2019.

cálcio coronariano é um marcador direto da aterosclerose coronariana em um determinado indivíduo. Nas últimas três décadas, numerosos estudos demonstraram a utilidade do escore de cálcio coronariano como uma ferramenta para estratificação de risco cardiovascular. Portanto, é importante entender como, para quê e por que isso é feito.

Palavras chave: ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO
DOENÇAS CARDIOVASCULARES
MEDIÇÃO DE RISCO

¿Cómo es el estudio tomográfico para cuantificar el score de calcio?

La tomografía para el estudio del score de calcio coronario (SCC) es no contrastada, limitada al tórax, adquirida con gatillado electrocardiográfico y en una apnea de aproximadamente 5 segundos. Durante la adquisición, el objetivo es obtener un conjunto de imágenes axiales contiguas de 2,5 a 3 mm de espesor de todo el corazón, que incluya las arterias coronarias epicárdicas. Para compensar el movimiento de las coronarias, las imágenes se adquieren en un determinado momento del ciclo cardíaco, preferentemente en diástole, entre el 70% y 75% del intervalo R-R, cuando el movimiento coronario es mínimo. Se evalúa la presencia de calcio a nivel de todo el árbol coronario epicárdico y se cuantifica. El calcio coronario se define como una zona a nivel coronario con un umbral de unidades Hounsfield por encima de 130, en un área de al menos 1 mm². El SCC se obtiene del producto entre el área de placa calcificada y la máxima densidad del calcio en la lesión, categorizada de 1-4 según las unidades Hounsfield. El valor obtenido se expresa en unidades Agatston (UA). El SCC total se obtiene de sumar cada score de cada placa calcificada de las arterias coronarias, obteniendo un valor desde 0 a infinito⁽³⁾. Es altamente reproducible en diferentes equipos y centros, ya que se realiza con el mismo protocolo sin contraste, con igual energía y con el mismo espesor de corte de la imagen.

Errores potenciales en el cálculo pueden sobrestimar o subestimar el valor. Por ejemplo, un score erróneamente elevado puede ser debido a la inclusión de estructuras calcificadas en el cálculo, como la pared aórtica, la válvula aórtica y el anillo mitral (figura 1).

Como veremos más adelante, y con un criterio pronóstico, se ha categorizado el SCC: score 0 implica la ausencia de placas calcificadas, 1-10 UA placas calcificadas mínimas, 11-100 UA calcificación leve, 101-300 UA calcificación moderada y > 300 UA calcificación coronaria severa⁽⁴⁾. Otros trabajos consideran como calcificación coronaria severa cuando el SCC > 400 UA⁽⁵⁾. Ejemplos de diferentes categorías se muestran en la figura 2.

Otra manera de expresar el SCC es mediante el percentil de calcio. Este se obtiene al comparar el SCC de un individuo con otros de la misma raza, rango etario y sexo extraídos de bases de datos de individuos asintomáticos⁽⁶⁾. Un percentil de calcio ≥ 75 se ha considerado de alto riesgo, independientemente del valor absoluto del score. A modo de ejemplo, un individuo de 50 años, de sexo masculino y de raza blanca, con un SCC de 71 UA, se ubica en un percentil 86 y, por lo tanto, en una categoría de alto riesgo. Este ejemplo demuestra la importancia de expresar el percentil en los individuos jóvenes. Si bien el valor absoluto ha demostrado ser un mejor predictor de eventos que el percentil⁽⁷⁾, hablar de percentiles con el paciente, probablemente mejore la comunicación del riesgo relativo con ese individuo en particular. El percentil es fácilmente calculable en el sitio web del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)⁽⁸⁾.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso de expertos con el objetivo de estandarizar el informe de los estudios de SCC, independientemente de su indicación, con recomendaciones para el manejo y tratamiento posterior de los pacientes, conocido como el CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System)⁽⁹⁾. El objetivo es también interpretar visualmente el calcio coronario en estudios no indicados para este motivo, por ejemplo, en tomografías de tórax sin contraste y no gatilladas. La estimación visual de la extensión del calcio coronario es simple y ha demostrado tener un valor pronóstico significativo^(10,11). Visualmente es posible categorizar la extensión del calcio coronario en ausente, leve, moderada y severa, y esto ha demostrado ser concordante con la categorización según el SCC. Por lo tanto, se recomienda informar la estimación visual del calcio coronario en estudios tomográficos no contrastados.

En el consenso, las categorías de riesgo del SCC se definen: 0 UA = muy baja, 1-99 UA = levemente aumentada, 100-299 UA = moderadamente aumentada, 300-1000 UA = moderada a severamente aumentada y > 1000 UA = severamente aumentada. Debido a que las recomendaciones de tratamiento son iguales para las dos últimas categorías, se combinaron en una sola. De esta manera se obtienen cuatro categorías, de 0 a 3.

A estas categorías se deben agregar en el informe los siguientes modificadores:

1. Forma de evaluación del calcio coronario:
A=Agatston, V=estimación visual
2. Número de vasos involucrados: el modificador N debe incluir cuántos vasos presentan calcio, considerando el tronco de la coronaria izquierda, la arteria descendente anterior, arteria circunfleja y coronaria derecha (n = 1-4) (figura 3).

Radiación: la dosis efectiva de radiación no debería exceder 1,0 mSv⁽¹²⁾ y progresivamente se ha disminuido a menos de ese valor, siendo comparable a la radiación de una mamografía. Se debe tener en cuenta que en la reestratificación del riesgo cardiovascular (CV), cierta proporción de individuos son sanos y que la exposición a la radiación debe estar justificada.

Información pronóstica del score de calcio coronario

El SCC ha surgido como una fuerte herramienta de predicción del riesgo CV. Su valor pronóstico ha sido validado en múltiples estudios, incluyendo el Dallas Heart⁽¹³⁾, Rotterdam⁽¹⁴⁾, MESA⁽⁴⁾ y Heinz-Nixdorf Recall (HNR)⁽¹⁵⁾, entre otros. En 2004, Greenland y colaboradores reportaron los resultados en 1.461 individuos asintomáticos seguidos durante siete años, demostrando que para todas las categorías de riesgo del score de Framingham, la presencia de un SCC > 300 UA se asociaba a mayor riesgo de muerte CV e infarto de miocardio en comparación con un score de 0 UA⁽¹⁶⁾. Uno de los mayores estudios realizado es el MESA, un registro prospectivo donde se incluyeron 6.814 individuos seguidos a 3,8 años en el reporte inicial y con seguimiento hasta 14,5 años en diferentes subgrupos. Comparados con aquellos individuos con SCC 0, el *hazard ratio*

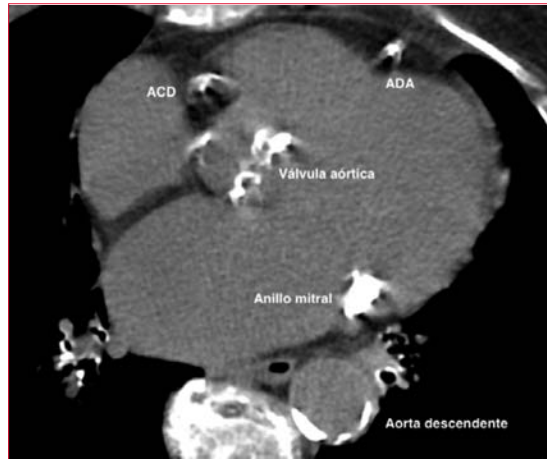


Figura 1. En un estudio de score de calcio se puede observar calcificación extracoronaria, por ejemplo, a nivel de la válvula aórtica, anillo mitral y aorta descendente. Se ha demostrado asociación entre la presencia de calcio a nivel extracoronario y eventos cardiovasculares^(38,39).

(HR) para un evento coronario fue de 7,73 para los que tenían score entre 101 y 300 UA y 9,67 para aquellos con un score > 300 UA. En los cuatro grupos étnicos (blancos, hispanos, raza negra y asiáticos) tener el doble de SCC que un individuo determinado, aumenta el riesgo de eventos coronarios entre 18% y 39%. Al analizar el subgrupo de mujeres del MESA clasificadas como de bajo riesgo de eventos por el score de Framingham, el 32% tenía un SCC > 0, con 6,5 veces más probabilidad de tener un evento coronario si se las compara con aquellas con score 0. En este trabajo, es importante destacar que el 90% de las mujeres eran clasificadas como de bajo riesgo CV por el score de Framingham⁽¹⁷⁾.

En el seguimiento a cinco años un SCC > 400 UA fue un fuerte predictor de eventos, con un HR ajustado de 5,36⁽¹⁸⁾.

En el estudio HNR se incluyeron 4.487 individuos sin enfermedad coronaria clínica y se siguieron por



Figura 2. Ejemplos de diferentes grados de score de calcio coronario: a la izquierda, ausencia de placas calcificadas (score 0). En el centro, score de calcio < 100 UA, con placa calcificada en el inicio de la arteria descendente anterior. A la derecha, score de calcio > 300 UA, con placas calcificadas a nivel de tronco de coronaria izquierda, descendente anterior y circunfleja.

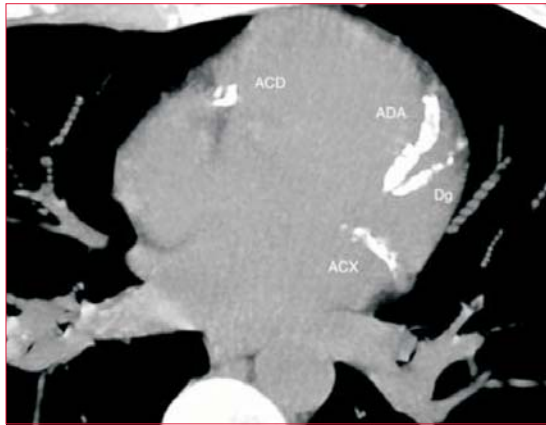


Figura 3. Se observa calcificación coronaria a nivel de las tres arterias principales. Según el sistema CAC-RADS, se reportaría un score > 300 UA, que compromete la arteria coronaria derecha (ACD), arteria descendente anterior (ADA) y arteria circunfleja (ACX), por lo tanto, CAC-RADS A3/N3.

cinco años. La prevalencia de SCC bajo (< 100 UA), intermedio (100-399 UA) y alto (≥ 400 UA) fue de 72%, 16% y 10%, respectivamente. El riesgo relativo de eventos para un score > al percentil 75 para la edad, sexo y raza comparado con un score ≤ al percentil 25, fue de 11,1 para hombres y 3,2 para mujeres.

En ambos estudios, el agregado del SCC a los factores de riesgo tradicionales aumenta el área bajo la curva en las curvas ROC (de 0,77 a 0,82 y de 0,60 a 0,72, respectivamente), lo que significa que mejora el rendimiento diagnóstico o, en otras palabras, la estratificación del riesgo CV del individuo. Si se agrega el valor del SCC a los scores de riesgo tradicionales, se mejora la predicción de eventos, incluyendo la muerte CV y el infarto no fatal.

Considerar el número de vasos coronarios con placas calcificadas mejora significativamente la pre-

dicción de eventos CV⁽¹⁹⁾. En el último estudio mencionado se evaluó la presencia de enfermedad multi-vaso y el número de arterias comprometidas en 3.262 individuos asintomáticos con SCC > 0 del estudio MESA con seguimiento a diez años. Agregar el número de vasos con placas calcificadas (1-4) al SCC mejora la predicción de eventos CV, especialmente en pacientes con score intermedio, de 1-300 UA.

La identificación de la arteria coronaria comprometida también podría mejorar la predicción del riesgo. La presencia de calcio a nivel del tronco coronario izquierdo y descendente anterior se ha asociado a mayor riesgo⁽²⁰⁾. Si bien la importancia de la densidad del calcio, el área y su distribución regional es tema de estudio, en la actualidad y desde el punto de vista clínico, se utiliza el valor del score para predecir riesgo. Probablemente en el futuro se incorporen estos datos en la predicción del riesgo CV.

Reestratificación del riesgo cardiovascular basado en el score de calcio

En los tres mayores estudios poblacionales prospectivos de SCC en individuos asintomáticos^(14,15,21), el porcentaje de reclasificados por el score varía entre 52% y 65% en aquellos pacientes inicialmente clasificados como de riesgo intermedio, entre 34% y 35,8% en el grupo de alto riesgo y entre 11% y 15% en el grupo de bajo riesgo. Por lo tanto, el valor clínico del SCC es especialmente importante en los individuos catalogados como de riesgo intermedio por los factores de riesgo tradicionales. Es así, por ejemplo, que en el estudio Rotterdam el 52% de los individuos de riesgo intermedio fueron reclasificados como de bajo (30%) o de alto riesgo CV (22%), lo que

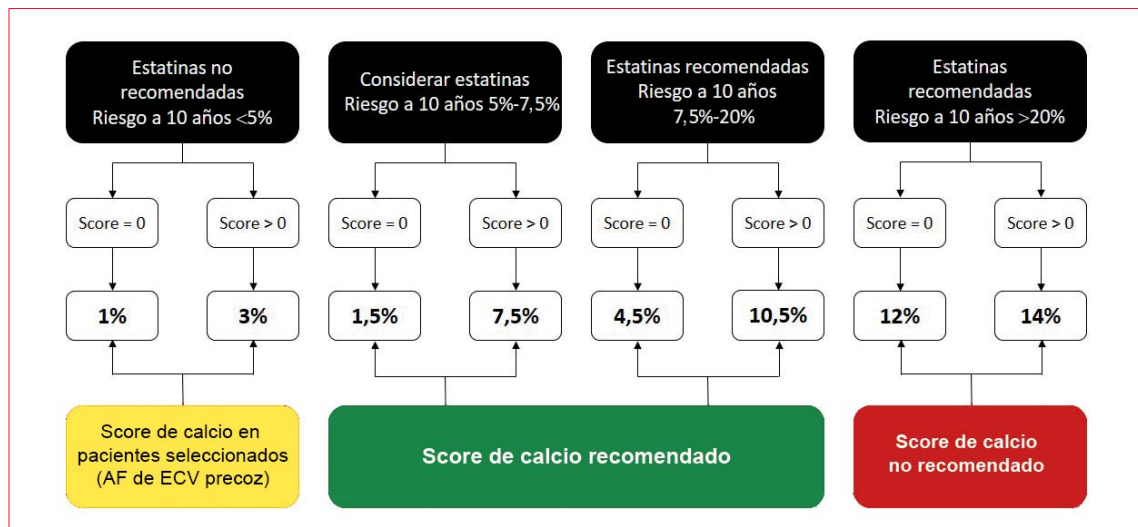


Figura 4. Utilidad del score de calcio para guiar la terapia con estatinas. AF: antecedentes familiares; ECV: enfermedad cardiovascular.

en definitiva cambia el tratamiento de prevención primaria a implementar. La reestratificación del riesgo CV basada en el valor del SCC se debe a que si se observa la tasa de eventos a diez años en varios estudios prospectivos^(4,5,15,22,23), es muy similar a las tasas de eventos de cada categoría del score de Framingham. Es decir, un SCC > 400 UA tiene una tasa de eventos a diez años que excede el 20%, equivalente a la del grupo de alto riesgo según el score de Framingham.

Score de calcio 0

El 4% de los individuos asintomáticos tienen exclusivamente placas de ateroma no calcificadas. Sin embargo, el número de eventos en individuos con score 0 es extremadamente bajo. En el MESA, la tasa de eventos anuales con score 0 fue 0,11%. En un metaanálisis de más de 64.000 individuos asintomáticos seguidos por 4,2 años, la tasa de eventos anuales fue 0,13% para aquellos con score 0, y 1% para los que tenían score > 0⁽²⁴⁾. Inclusive, la ausencia de placas calcificadas conlleva un extraordinario bajo riesgo a diez años, entre 1,1% y 1,7%, independientemente del número de factores de riesgo que presente el individuo⁽²⁵⁾. Es así que la supervivencia a cinco años para SCC 0 y sin factores de riesgo CV es 99,7%, mientras que para individuos con score 0 y más de tres factores de riesgo, la supervivencia es de 99%. Es de destacar que en este mismo trabajo, los individuos sin factores de riesgo, pero con score > 400, tenían mayor mortalidad a cinco años que aquellos con más de tres factores de riesgo pero sin calcificación coronaria (16,89 vs 2,72 cada 1.000 individuos/año).

Progresión del calcio coronario

Debido a la baja variabilidad del SCC entre diferentes estudios, es posible estimar cuantitativamente su progresión. En más de 5.000 individuos del estudio MESA que se realizaron dos tomografías con un intervalo medio de 2,4 años, se observó que el SCC aumenta entre 20% y 25% por año y que el 20% de los individuos con score 0 progresaban a un score > 0 entre los cuatro y cinco años⁽²⁶⁾. Una progresión > 15%/año se asoció a un aumento significativo de la mortalidad⁽²⁷⁾. Un trabajo reciente⁽²⁸⁾ demuestra que la progresión del SCC está asociada a eventos coronarios y CV. Basados en estos resultados, los autores proponen la reiteración del estudio en un intervalo de cinco años en individuos asintomáticos con un estudio inicial con SCC 0-399 UA. Cuando el resultado inicial es > 400 UA, no sería necesario otro estudio tomográfico, ya que el individuo se encuentra en la categoría de alto riesgo.

Uso de tratamiento preventivo y score de calcio coronario

Se ha estudiado el uso del SCC para guiar la terapéutica en prevención primaria⁽²⁹⁾. En este trabajo, los participantes del MESA con riesgo CV entre 5% y 7,5%, según el calculador de riesgo *pooled cohort equation*, tenían una tasa de eventos de 1,5% si el SCC era 0. Adicionalmente, los individuos con riesgo CV entre 7,5% y 20% tenían una tasa de eventos de 4,5% si su score era 0. De esta manera, la ausencia de calcio coronario reclasificaba al 50% de los candidatos como no elegibles para el tratamiento con estatinas según las pautas 2013 del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁽²⁾ (figura 4).

El SCC también podría ser de utilidad en la recomendación del ácido acetilsalicílico (AAS)⁽³⁰⁾. En más de 4.000 individuos no diabéticos del MESA, la presencia de un score 0 se asoció con un mayor riesgo neto con el uso de AAS (número de sangrados mayor que número de eventos CV prevenidos), mientras que aquellos con score > 100 UA se beneficiaron de su uso.

En relación con la adhesión del paciente al tratamiento y modificación de los factores de riesgo, el estudio EISNER⁽³¹⁾ randomizó 2.137 individuos a realización de SCC con un seguimiento a cuatro años. El grupo que se realizó SCC presentó mejores cifras de presión arterial, de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y de perímetro abdominal, con una disminución del score de Framingham a los cuatro años, sin un aumento de los costos. Un metaanálisis reciente⁽³²⁾ sugiere que un SCC > 0 aumenta significativamente la indicación de iniciar y mantener un estilo de vida saludable y terapia farmacológica para la prevención de enfermedades CV.

Guías y consensos internacionales y score de calcio

Recientemente se han publicado las indicaciones clínicas para el uso del SCC en individuos asintomáticos⁽³³⁾. Se trata de una opinión de expertos, aún no apoyada por estudios randomizados, pero avalada por la evidencia disponible. Se considera apropiada la realización del mismo en personas asintomáticas de 40 a 75 años, con riesgo CV a diez años de 5% a 20% y selectivamente en aquellos con un riesgo < 5%, pero con antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. Recomiendan el tratamiento con estatinas de alta intensidad en pacientes con SCC > 300 UA o > percentil 75 y de moderada a alta intensidad si el score es 100-299 UA. Para los pacientes con score 1-99 UA, la intensidad de la dosis de estatinas de-

pende del percentil, si es ≥ 75 recomiendan moderada a alta intensidad y si es < 75 , moderada intensidad. Para los individuos con score 0, debido al muy bajo riesgo de eventos, no recomiendan iniciar estatinas. En relación al AAS, se recomienda su uso para la mayoría de los pacientes con score > 100 UA, en ausencia de contraindicaciones.

La Guía europea de prevención CV 2016⁽³⁴⁾ plantea que el SCC podría ser considerado (recomendación clase IIb) en los individuos asintomáticos con riesgo moderado. La clase IIb se debe a la ausencia de estudios randomizados.

Las guías de prevención CV primaria de la ACC/AHA 2019⁽³⁵⁾ le asignan una recomendación clase IIa, con nivel de evidencia B-NR, en adultos con riesgo intermedio o con riesgo *borderline* (5%-7,5%) seleccionados, si la decisión sobre el tratamiento, por ejemplo, inicio de estatinas, es incierta. En individuos de bajo riesgo CV seleccionados, con menos de 5% de riesgo a diez años, como aquellos con antecedentes familiares de enfermedad CV precoz, el SCC podría ser considerado. Si es 0, es razonable no iniciar estatinas y reevaluar entre los cinco y diez años, siempre y cuando el individuo no tenga condiciones de mayor riesgo como diabetes, tabaquismo o antecedentes de enfermedad CV prematura. Si es 1-99 UA, es razonable iniciar estatinas, especialmente en los mayores de 55 años. Si el SCC ≥ 100 UA o $>$ percentil 75, es razonable iniciar tratamiento con estatinas.

Las Guías europeas de dislipemia 2019⁽³⁶⁾ incorporan al SCC como una recomendación IIa, con nivel de evidencia B, planteando que debería ser considerado como un modificador del riesgo en individuos asintomáticos de riesgo bajo o intermedio.

Desde 2015 se está realizando un estudio controlado, randomizado, el estudio ROBINSCA⁽³⁷⁾ (Risk Or Benefit in Screening for Cardiovascular Disease Risk), que tiene como objetivo investigar si la estratificación de riesgo basada en el uso del SCC es efectiva para reducir la morbimortalidad debida a enfermedad coronaria. Sus resultados responderán definitivamente la pregunta más importante: si el uso del SCC modifica la conducta a seguir.

Conclusiones

El calcio coronario es un signo precoz de aterosclerosis coronaria. Es posible detectarla, topografiarla y cuantificarla mediante el SCC. Múltiples estudios prospectivos observacionales han demostrado que es un fuerte predictor de eventos y que reestratifica a los pacientes, por lo que puede determinar modificaciones en la conducta terapéutica. Estudios ran-

domizados en curso buscan establecer definitivamente el beneficio de su uso.

Natalia Lluberás, <https://orcid.org/0000-0003-1400-0784>

Bibliografía

1. **Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, Sans S, Mezzetti A, De Backer G, et al.** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11):987-1003.
2. **Goff D Jr, Lloyd-Jones D, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B):2935-59. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
3. **Agatston A, Janowitz W, Hildner F, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R.** Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4):827-32.
4. **Detrano R, Guerci A, Carr J, Bild D, Burke G, Folsom A, et al.** Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358(13):1336-45. doi: 10.1056/NEJMoa072100
5. **Becker A, Leber A, Becker C, Knez A.** Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 2008; 155(1):154-60.
6. **McClelland R, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal R.** Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113(1):30-7.
7. **Budoff M, Nasir K, McClelland R, Detrano R, Wong N, Blumenthal R, et al.** Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(4):345-52. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.072
8. **University of Washington. The Collaborative Health Studies Coordinating Center.** The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Calcium calculator. Washington: MESA Coordinating Center, 2019. Disponible en: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>. [Consulta: 20 Ago 2019].
9. **Hecht H, Blaha M, Kazerooni E, Cury R, Budoff M, Leipsic J, et al.** CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018; 12(3):185-91. doi: 10.1016/j.jcct.2018.03.008

10. **Chiles C, Duan F, Gladish G, Ravenel J, Baginski S, Snyder B, et al.** Association of coronary artery calcification and mortality in the national lung screening trial: a comparison of three scoring methods. *Radiology* 2015; 276(1):82-90. doi: 10.1148/radiol.15142062
11. **Xie X, Zhao Y, de Bock G, de Jong P, Mali W, Oudkerk M, 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(4):514-21. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000092
12. **Gerber T, Carr J, Arai A, Dixon R, Ferrari V, Gomes A, et al.** Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119(7):1056-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191650
13. **Paixao A, Berry J, Neeland I, Ayers C, Rohatgi A, de Lemos J, et al.** Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(7):679-86. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.04.004
14. **Elias-Smale S, Proença R, Koller M, Kavousi M, van Rooij F, Hunink M, et al.** Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(17):1407-14. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.029
15. **Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al.** 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(17):1397-406. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.030
16. **Greenland P, LaBree L, Azen S, Doherty T, Detrano R.** Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291(2):210-5.
17. **Lakoski S, Greenland P, Wong N, Schreiner P, Herrington D, Kronmal R, et al.** Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2007; 167(22):2437-42.
18. **Budoff M, Möhlenkamp S, McClelland R, Delaney J, Bauer M, Jöckel H, et al.** A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013; 7(3):182-91. doi: 10.1016/j.jcct.2013.05.009
19. **Blaha M, Budoff M, Tota-Maharaj R, Dardari Z, Wong N, Kronmal R, et al.** Improving the CAC score by addition of regional measures of calcium distribution: multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(12):1407-16. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.03.001
20. **Tota-Maharaj R, Joshi P, Budoff M, Whelton S, Zeb I, Rumberger J, et al.** Usefulness of regional distribution of coronary artery calcium to improve the prediction of all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2015; 115(9):1229-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.555
21. **Polonsky T, McClelland R, Jorgensen N, Bild D, Burke G, Guerci A, et al.** Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010; 303(16):1610-6. doi: 10.1001/jama.2010.461.
22. **Arad Y, Goodman K, Roth M, Newstein D, Guerci A.** 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(1):158-65.
23. **Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip D, Hofman A, Witteman J.** Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J.* 2002; 23(20):1596-603.
24. **Sarwar A, Shaw L, Shapiro M, Blankstein R, Hoffmann U, Cury R, et al.** Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):675-88. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.12.031
25. **Nasir K, Rubin J, Blaha M, Shaw L, Blankstein R, Rivera J, et al.** Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(4):467-73. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964528
26. **Kronmal R, McClelland R, Detrano R, Shea S, Lima J, Cushman M, 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(21): 2722-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143
27. **Budoff M, Hokanson J, Nasir K, Shaw L, Kinney G, Chow D, et al.** Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(12):1229-36. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.08.018
28. **Lehmann N, Erbel R, Mahabadi A, Rauwolf M, Möhlenkamp S, Moebus S, et al.** 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(7):665-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034
29. **Nasir K, Bittencourt M, Blaha M, Blankstein R, Agatston A, Rivera J, 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(15):1657-68. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.066
30. **Miedema M, Duprez D, Misialek J, Blaha M, Nasir K, Silverman M, 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(3):453-60. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690
31. **Rozanski A, Gransar H, Shaw L, Kim J, Miranda-Peats L, Wong N, 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(15):1622-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.019
32. **Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten E, Cheezum M, Bittencourt M, 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. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(8):833-842. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.030
33. **Hecht H, Blaha M, Berman D, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, 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(2):157-68. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.010
34. **Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, 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 Heart J.* 2016; 37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
35. **Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A, Goldberger Z, Hahn E, et al.** 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019. pii: S0735-1097(19)33877-X. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010
36. **De Koning H, van Der Aalst C, van Aerden M, Ijckema R, van Bruggen R, Oudkerk M.** Design and recruitment of the ROBINSICA trial: screening for cardiovascular disease: P5591. [Poster Session]. En: ESC Congress 2015. London, 29 August - 2 September 2015.
37. **Blaha M, Budoff M, Rivera J, Khan A, Santos R, Shaw L, et al.** Relation of aortic valve calcium detected by cardiac computed tomography to all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2010; 106(12):1787-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.019
38. **Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner W.** Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283(21):2810-5.