

# Índice de calcificación coronaria como marcador de disfunción diastólica y «cardiopatía isquémica incipiente» en función sistólica conservada

Lilia Mercedes Sierra-Galán,\* Julio César Sauza-Sosa,\*\* Daniela Shveid-Gerson,\*\*\*  
Jesús Alberto López-Guzmán,\*\*\*\* Jorge Alberto Baños-Araujo,\*\*\*\*\* María Elena Soto\*\*\*\*\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** La disfunción diastólica es uno de los eventos más tempranos en la cascada isquémica. Nuestro objetivo fue identificar la relación entre el índice de calcificación coronario y la disfunción diastólica en sujetos con función sistólica preservada como posible representante de cardiopatía isquémica en fases tempranas. **Métodos:** Estudio de serie de casos, retrospectivo, transversal, observacional y no comparativo en sujetos del Servicio de Medicina Preventiva aparentemente sanos a los que se les realizó evaluación clínica, estudios de laboratorio, ecocardiograma y medición del índice de calcificación coronaria. **Resultados:** Se incluyeron 100 sujetos, 58% hombres, de  $69 \pm 11$  años. El 69% tuvo disfunción diastólica. La mediana del índice de calcificación coronario fue 25 en mujeres y 48 en hombres, el punto de corte cuando hay disfunción diastólica es de 60.7. Se observó una tendencia en la asociación del índice de calcificación coronario con la edad y con la disfunción diastólica tuvo una asociación significativa. **Conclusión:** El índice de calcificación coronario aumenta con la edad. Un índice mayor a 60.7 se asocia con disfunción diastólica que puede sugerir «cardiopatía

*Coronary calcium score as a marker of diastolic dysfunction and «incipient ischemic heart disease» in preserved systolic function*

## ABSTRACT

**Background:** Diastolic dysfunction is one of the earliest events of the ischemic cascade. Our objective was to identify the relation between coronary calcium score and the diastolic dysfunction in patients with preserved systolic function as a potential surrogate for ischemic heart disease in early stages. **Methods:** A retrospective, transversal, observational and comparative case series study was performed in apparently healthy subjects from the Preventive Medicine Department whom underwent clinical evaluation, laboratory tests, echocardiogram and coronary calcium score. **Results:** We included 100 patients, 58% were male, mean age was  $69 \pm 11$  years. 69% had diastolic dysfunction. Median of coronary calcium score was 25 in females versus 48 in males; when diastolic dysfunction exists the cutoff for score was 60.7. A tendency in the association of the coronary calcium score with age and a significant association with diastolic dysfunction were noted. **Conclusion:** Coronary calcium score in-

\* Jefe de Servicio de Cardiología del Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.

\*\* Médico adscrito al Servicio de Cardiología del Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.

\*\*\* Médico pasante de Servicio Social en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

\*\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.

\*\*\*\*\* Médico Interno de Pregrado del Centro Médico ABC.

\*\*\*\*\* Jefe de Investigación de la Línea de Servicio Cardiovascular del Centro Médico ABC, SNI II y Médico adscrito al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

Autorización de los Comités de Investigación y Ética número ABC-15-06.

Recibido para publicación: 20/07/2015. Aceptado: 09/09/2015.

Correspondencia: Dra. Lilia Mercedes Sierra-Galán  
Av. Carlos Graef Fernández 154-207, Colonia Tlaxala, 05300,  
Delegación Cuajimalpa, México, D.F., México.  
E-mail: lilisierra@wdevel.net lmsierag@abchospital.com

## Abreviaturas:

ApoA = Apolipoproteína A.  
ApoB = Apolipoproteína B.  
CT = Tomografía computada.  
EAC = Enfermedad arterial coronaria.  
FEV1% = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo %.  
HAS = Hipertensión arterial sistémica.  
HDL = Lipoproteína de alta densidad.  
ICC = Índice de calcificación coronaria.  
LDL = Lipoproteína de baja densidad.  
Lp(a) = Lipoproteína a minúscula.  
Lp-PLA2 = Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2.  
MSCT = Tomografía computada multicorte.  
PCR = Proteína C reactiva.  
SPECT = Tomografía computada por emisión de fotón único.  
SPSS = Nombre comercial de software de análisis estadístico.  
XCELERA = Nombre comercial de un modelo específico de estación de trabajo.

isquémica incipiente» aun con función sistólica preservada, por lo que, incluso sin otros factores de riesgo, es recomendable iniciar medidas preventivas para aterosclerosis coronaria.

**Palabras clave:** Disfunción diastólica, índice de calcificación coronaria, cardiopatía isquémica, fracción de expulsión, cascada isquémica.

**Nivel de evidencia:** IV.

*creases with age. A score higher than 60.7 associates with diastolic dysfunction and can suggest «incipient ischemic heart disease» even with preserved systolic function, therefore, even without other risks factors, is its advisable to start on specific actions to prevent the progression of coronary atherosclerosis.*

**Key words:** Diastolic dysfunction, coronary calcium score, ischemic heart disease, ejection fraction, ischemic cascade.

**Level of evidence:** IV.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular por aterosclerosis causa más muertes e incapacidad que todos los tipos de cáncer, por lo que una herramienta no invasiva para detectar aterosclerosis subclínica, como es el índice de calcificación coronaria (ICC), es importante.<sup>1</sup>

Las recomendaciones internacionales apoyan el uso de pruebas de detección en grupos de población de alto riesgo.

Para fines de nuestro estudio definimos cardiopatía isquémica de acuerdo con la publicación de Felker M, et al<sup>2</sup> como la que padecen aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda relacionada con cualquiera de los siguientes tres escenarios: 1) pacientes con historia de infarto del miocardio o revascularización (quirúrgica o por intervención), 2) pacientes con estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda o de la arteria descendente anterior proximal  $\geq 75\%$  o 3) pacientes con estenosis de dos o más arterias epicárdicas  $\geq 75\%$ ; y por tanto, definimos para propósito interno de nuestro estudio a la «cardiopatía isquémica incipiente» como aquellos pacientes con función sistólica ventricular normal en los que puede existir un grado menor de enfermedad que la de cualquiera de los tres escenarios descritos por Felker, pero que aún no han sido evaluados clínicamente.

La enfermedad arterial coronaria, por otro lado, se define de acuerdo con Ko DT et al<sup>3</sup> como aquellas placas de ateroma dentro de las coronarias que se consideran obstructivas cuando el diámetro de estenosis de la arteria es  $\geq 50\%$  en el tronco de la arteria coronaria izquierda o  $\geq 70\%$  en uno o más arterias epicárdicas mayores.

Con base en estas definiciones, únicamente aquellas placas de ateroma consideradas como obstructivas serán capaces de causar síntomas clínicos o alterar los resultados de los estudios no invasivos de imagen y, por tanto, de desarrollar cardiopatía isquémica. Aquellas placas que no son obstructivas no causarán síntomas; sin embargo, pueden empezar a provocar alteraciones metabólicas o de la función diastólica, como

se describe en detalle más adelante, y que para fines de nuestro estudio serán las que consideraremos como parte de la «cardiopatía isquémica incipiente».

La disfunción diastólica, como etiología de la «insuficiencia cardíaca diastólica», es una alteración del corazón con la función sistólica preservada y de acuerdo con las guías del AHA/ACC<sup>4</sup> y europeas<sup>5</sup> más recientes incluye las siguientes alteraciones documentadas por ecocardiografía, el volumen de la aurícula izquierda, patrón de flujo transmitral, relación E/e, velocidades tisulares, patrón de flujo de venas pulmonares y velocidad de propagación por ecocardiografía, además de otra información incluyendo la presentación clínica; sin embargo, para fines de nuestro estudio únicamente seleccionamos uno de estos parámetros, la alteración del patrón de relajación o de llenado del ventrículo izquierdo y lo consideramos como un marcador de «cardiopatía isquémica incipiente» basados en la cascada isquémica<sup>6</sup> y en las definiciones anteriores.

En los últimos 10 años, aproximadamente, la guía del programa SHAPE (por sus siglas en inglés «*Screening for Heart Attack Prevention and Education*» Program) ha mostrado un algoritmo para detectar enfermedad aterosclerosa coronaria y clasificar de esta manera a los pacientes de acuerdo con su riesgo cardiovascular para orientar a qué pacientes será conveniente y deseable seguir estudiando y a qué pacientes ya no es necesario realizar más estudios ni mayor investigación.<sup>7</sup>

Los pacientes que se consideran de alto riesgo son aquellos que tienen numerosos factores de riesgo con efecto sumatorio; por ejemplo, historia familiar, estilo de vida sedentario, obesidad, estrés, LDL alta, HDL baja, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, PCR alta, síndrome metabólico, Lp(a) alta, homocisteína elevada, LDL densas altas, Lp-PLA2 y relación ApoB/ApoA alteradas, entre los más representativos, ya que se han reportado más de 200 factores de riesgo.<sup>7</sup>

En casi el 50% de las personas, la presentación inicial de la enfermedad arterial coronaria (EAC) es el infarto del miocardio o la muerte súbita cardíaca.<sup>8</sup>

El ICC es altamente utilizado actualmente en el estudio del corazón por tomografía simple, ya que mide de manera no invasiva la calcificación de las arterias coronarias. Es un elemento importante para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con riesgo moderado de padecer eventos cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica y síndromes coronarios y se suma a los factores de riesgo que miden las escalas mencionadas previamente.

El ICC ha mostrado tener un papel superior en relación con la predicción de eventos cardiovasculares que escalas de riesgo convencionales, como la escala de Framingham<sup>9</sup> en Estados Unidos o el PROCAM (por sus siglas en inglés *Prospective Cardiovascular Münster*) en Alemania, entre las escalas de estimación de riesgo multifactorial absoluto en la práctica clínica, ya que estos modelos de predicción tienen limitaciones<sup>10</sup> porque sólo predicen aproximadamente 60 a 65% del riesgo cardiovascular, dejando una proporción no despreciable de personas en riesgo de padecer eventos cardiovasculares en ausencia de los factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis.<sup>11</sup>

Clásicamente, un ICC alto ( $> 400$ ) se ha asociado con elevada probabilidad de enfermedad aterosclerótica obstructiva en las arterias coronarias, con base en la presencia de resultados de SPECT anormales sugestivos de isquemia miocárdica.<sup>12</sup>

El ICC normal es de 0, si es mayor de 400 e incluso 1,000 implica que hay diversos tipos de placas ateromatosas dentro de dichas arterias, algunas en etapas muy avanzadas y calcificadas y otras en estadios menos avanzados que pueden ser ya obstructivas e incluso placas no obstructivas, no calcificadas pero con riesgo potencial de ruptura y de causar síndromes coronarios agudos.<sup>13</sup>

El ICC se calcula a través de la medición del área de todos aquellos territorios de las arterias coronarias que tienen una densidad mayor a 130 unidades Hounsfield (U.H.) y se multiplica por el volumen que ocupan, lo que permite obtener el ICC de Agatston.<sup>14</sup>

En un estudio observacional de 10,377 pacientes asintomáticos que incluyó 40% de mujeres y se les siguió por  $5 \pm 3.5$  años se encontró que el ICC era un factor independiente de muerte y que el riesgo se incrementaba proporcionalmente a los puntos de corte; de tal manera el riesgo relativo ajustado es de 1.6 para ICC de 11-100, de 1.7 para ICC de 101-400, de 2.5 para ICC de 401-1,000 y de 4 para ICC mayores a 1,000; en una segunda cohorte de 25,000 pacientes se demostró que la tasa de mortalidad se incrementa conforme el ICC va aumentando.<sup>15</sup>

La asociación del ICC con el riesgo a futuro de desarrollar disfunción sistólica está bien establecido y es considerado como un marcador de posible enfermedad arterial coronaria subclínica.<sup>16</sup>

El riesgo de padecer disfunción diastólica incrementa con la edad y al igual que la calcificación coronaria.<sup>17</sup>

De acuerdo con la cascada isquémica,<sup>6</sup> la isquemia local produce inicialmente alteraciones metabólicas como cambio de la vía metabólica de beta-oxidación de ácidos grasos a la de la glucólisis, reducción de la concentración intracelular de fosfocreatina, incremento de la concentración de fosfato inorgánico y de fosfo monoésteres, así como la disminución del pH intracelular,<sup>18</sup> en segundo lugar alteraciones de la función diastólica manifestadas por relajación anormal; posteriormente, si la isquemia progresa se presentan las alteraciones de la función sistólica manifestadas por alteraciones globales, representadas por la fracción de expulsión, o segmentarias evidenciadas por alteraciones de la contractilidad regional; si la isquemia sigue avanzando entonces se presentarán las alteraciones electrocardiográficas y por último será la presentación clínica manifestada por los síntomas típicos o atípicos de isquemia miocárdica conocidos comúnmente como angina. En este sentido, la secuencia de eventos presentados en la cascada isquémica es una de las razones del desarrollo y la aplicación clínica de pruebas de inducción de isquemia no invasivas<sup>6</sup> como son el ecocardiograma de esfuerzo, las diversas modalidades de medicina nuclear, la resonancia magnética de estrés, y recientemente, la perfusión miocárdica por tomografía, las cuales han mostrado ser estudios de vanguardia para la identificación oportuna de los pacientes con enfermedad arterial coronaria en un miocardio que está sufriendo pero que no tiene daño permanente; por lo tanto, los estudios de imagen en la cascada isquémica pueden demostrar su utilidad antes de que se gesten las alteraciones electrocardiográficas y clínicas, momento en el cual frecuentemente ya se estableció daño miocárdico definitivo.

Nuestra hipótesis consiste en que la aterosclerosis subclínica medida por el ICC en pacientes con función sistólica aún conservada produce alteraciones en la función diastólica, lo cual podría representar cardiopatía isquémica incipiente en pacientes asintomáticos a nivel cardiovascular, independientemente de otras causas de disfunción diastólica como son la hipertensión arterial sistémica y la hipertrofia ventricular, para la identificación oportuna de pacientes con enfermedad arterial coronaria en fases muy tempranas de la cascada isquémica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Reclutamiento de pacientes

Se seleccionaron de manera retrospectiva 160 pacientes consecutivos mayores de 18 años del Servicio de

Medicina Preventiva de nuestra institución en un solo campus, que acudieron para revisión de prevención primaria y que no tenían cardiopatía isquémica conocida previamente entre enero del 2012 y marzo del 2015, los cuales cumplieron los criterios de inclusión de evaluación en el Servicio de Medicina Preventiva y a quienes se les realizó historia clínica completa y exploración física, exámenes de laboratorio consistentes en biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y renal, perfil de lípidos, examen general de orina y PCR de alta sensibilidad, así como estudios de imagen de tipo radiografía tele de tórax, ecocardiograma y tomografía computada simple para cuantificación de calcio coronario. Los criterios de exclusión fueron disfunción sistólica en el ecocardiograma y antecedentes de stents intracoronarios y/o de puentes aortocoronarios. Los criterios de eliminación fueron que no se contara con la autorización firmada en los consentimientos informados de valoración en el Servicio de Medicina Preventiva y de realización del ecocardiograma y de la tomografía simple para medición del ICC de los pacientes o que no se tuviera la información completa en el expediente clínico, los resultados de laboratorio y los estudios de gabinete, el ecocardiograma y la tomografía de tórax para la medición del ICC; así como que los estudios de imagen tuvieran resultados subóptimos por calidad de imagen no interpretable.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación de Ética del Hospital con el número ABC-15-06.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado específico para la realización de todos los estudios y evaluaciones a las que se les sometió.

Debido a que es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, no fue necesario contar con financiamiento específico para la elaboración del mismo.

#### Estudio de tomografía simple de tórax para medición del índice de calcificación coronaria

El estudio del ICC se realizó de acuerdo con protocolo previamente establecido, validado y comercialmente disponible de tomografía simple de tórax bajo sincronización electrocardiográfica en un equipo Philips, Brilliance CT 64 MSCT. El ICC fue calculado de acuerdo con el método de Agatston<sup>14</sup> en una estación de trabajo dedicada de la misma marca comercial. La interpretación de los estudios fue realizado por un experto en tomografía con certificación del CBCCT (por su siglas en inglés *Certification Board for Cardiovascular Computed Tomography*) bajo los criterios de interpretación estándar y ciego a los datos clínicos y hallazgos ecocardiográficos.

#### Estudio de ecocardiografía para la medición de las funciones sistólica y diastólica

El estudio de ecocardiografía transtorácico se realizó de acuerdo con los protocolos estándar, previamente establecidos, validados y comercialmente disponibles en un equipo Philips IE33 con transductores específicos para adulto. La información obtenida fue procesada posteriormente en una estación de trabajo XCELERA dedicada de la misma marca comercial. La interpretación de los estudios fue realizado por un experto en ecocardiografía certificado por el Consejo Nacional de la Especialidad, bajo los criterios de interpretación estándar y ciego a los datos clínicos y hallazgos tomográficos.

Análisis estadístico. Las variables con distribución gaussiana fueron evaluadas con medidas de tendencia central, considerando de acuerdo a ello el uso de media, mediana o moda y medidas de dispersión como desviación estándar y rangos de acuerdo con la distribución, las variables categóricas con porcentajes. En el análisis bivariado de evaluación de medias de acuerdo a si tuvieron distribución paramétrica o no, se utilizaron t de Student o U de Mann-Whitney; para las variables categóricas se utilizó  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher. Se realizó correlación de Spearman en variables numéricas con distribución normal. Software SPSS versión 19. Epi-Info 6.

### RESULTADOS

De los 160 pacientes seleccionados inicialmente que cumplieron los criterios de inclusión, se eliminaron 60 por criterios de exclusión y/o de eliminación por datos incompletos en el expediente clínico, resultados de laboratorio o estudios de imagen, el ecocardiograma y/o la tomografía simple de tórax para la medición del ICC. No se eliminó ningún paciente por falta de autorización o firma de consentimiento informado, ni por calidad subóptima, no diagnóstica de los estudios de imagen.

La muestra final para el análisis incluyó 100 sujetos, de los cuales 58 fueron hombres (58%), 42 mujeres (42%) con una media de edad de  $69 \pm 11$ . Del grupo en general tuvieron diabetes mellitus 24%, hipertensión arterial 34%, dislipidemia 34%, tabaquismo 18% y consumo de alcohol 19%.

Las características demográficas de acuerdo con el género se muestran en el *cuadro I*.

El 31% tuvo función diastólica normal y 69% relación lenta y el ICC, de acuerdo con ello, se encontró con una mediana y rango mínimo y máximo de 0 (0-172) versus de 90.7 (0-1,538), percentil 50 y 75 de (0 y 7.85) versus (90 y 266) respectivamente (*Figura 1*).

El ICC, de acuerdo con el género, se encontró en las mujeres con una mediana de 25 (mín.-0 máx.-1,142) versus en los hombres de 48 (mín.-0-máx. 1,538).

Cuando se analizó el ICC con los diversos factores de riesgo, se encontró que en los pacientes con diabetes mellitus versus quienes no tenían, la mediana fue de 33 (mín.-0-máx. 1,538) y 42 (mín. 0-máx. 42); en relación con los que tuvieron o no HAS la mediana fue de 46 (0-1,525) versus 12 (0-1,538); con dislipidemia o sin 47 (0-1,538) y 32 (0-1,525).

En relación a si tenían función diastólica normal o no, se analizaron los diferentes parámetros de este estudio y se muestran en el *cuadro II*.

El ICC fue analizado de acuerdo con los que tuvieron función diastólica normal y los que tenían relajación lenta con diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, al analizar la correlación entre el ICC y la edad fue de 40%  $p = 0.01$  (*Figura 2*).

Se encontró que al comparar las medias de ICC entre los de función diastólica normal versus relajación lenta, estos últimos tenían niveles más elevados y mayor edad.

La correlación entre FEVI% y ICC fue inversa de -0.18  $p = 0.07$ , lo cual muestra una tendencia de que a mayor ICC menor FEVI%; sin embargo, esta correlación fue baja.

El punto de corte del ICC cuando hay alteraciones de la relajación es de 60.7 de acuerdo con el área bajo la curva (*Figura 3*).

En un análisis mediante regresión logística se incluyeron en el modelo las variables edad e ICC, ya que ambas mostraron diferencias estadísticamente significativas  $p = 0.001$ ; en relación con los pacientes que tenían o no disfunción diastólica se encontró que el estadístico Wald para la edad fue de 3.288  $p = 0.07$  Exp (B) 1.046 (IC 95% 0.996 a 1.097) y de 5.269  $p = 0.02$  Exp (B) 1.012 (IC 95% 1-1.020) para el ICC.

## DISCUSIÓN

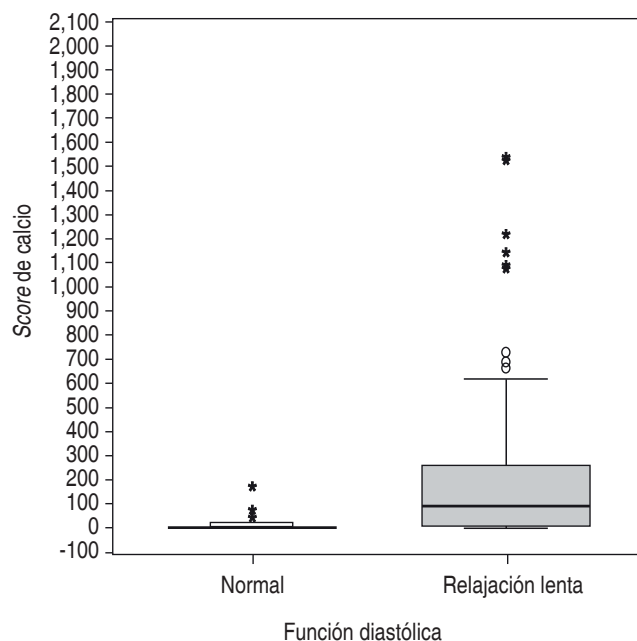
En este estudio se confirma que el incremento del ICC está asociado con el incremento de la edad, situación conocida y validada en múltiples estudios en los últimos 30 años y está estandarizado incluso en calculadoras en línea que se han obtenido a partir del estudio más representativo en esta área, el estudio MESA (por sus siglas en inglés *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*).<sup>19</sup> Nuestra población de estudio consiste en sujetos que se practican estudios de revisión general, con alta frecuencia asintomáticos a nivel cardiovascular.

Es relevante hacer notar que los hombres enviados a este examen tenían en promedio seis años menos que las mujeres, lo cual nos hace sospechar

que la evolución de la enfermedad en las mujeres se encuentra más avanzada y por tanto los resultados de tratamiento son menos exitosos y eficaces cuando se implementan, porque pueden estar en relación con que ellas son enviadas a revisión a una edad mayor en contraste con los hombres. En general, se ha descrito que la enfermedad cardiovascular se desarrolla 7 a 10 años más tarde en mujeres que en hombres y que todavía sigue siendo la mayor causa de muerte en la mujer; sin embargo, creemos que el riesgo de enfermedades del corazón en la mujer está usualmente subestimado debido a la percepción equivocada de que están «protegidas» por las hormonas estrogénicas contra enfermedades cardiovasculares mediadas por aterosclerosis. El menor reconocimiento de enfermedades del corazón y las diferencias en la presentación clínica provoca que a las mujeres se les brinden estrategias de tratamiento menos agresivas y que la representación de las mujeres en los ensayos clínicos también

**Cuadro I.** Características demográficas y parámetros de laboratorio en relación con el género.

	Hombres (n = 58)	Mujeres (n = 42)	p
Edad	66 ± 12	72 ± 8	0.01
Peso	82 ± 10	65 ± 10	0.001
IMC	29 ± 9	26 ± 4	0.03
TA sistólica	138 ± 18	134 ± 19	NS
TA diastólica	79 ± 9	73 ± 11	NS
Hipertensión arterial n (%)	25 (43)	9 (27)	0.02
Diabetes mellitus n (%)	15 (26)	9 (21)	NS
Dislipidemia n (%)	21 (36)	13 (31)	NS
Tabaquismo	11 (19)	7 (17)	NS
Consumo de alcohol	13 (22)	6 (14)	NS
Glucosa			
Normal	42 (72)	34 (81)	
Elevada	16 (28)	7 (17)	NS
Baja	0 (0)	1 (2)	
Colesterol total			
< 200	44 (76)	20 (48)	0.007
200-239	9 (16)	11 (26)	NS
> 240	5 (9)	11 (26)	0.03
HDL-C			
Normal	37 (64)	18 (43)	0.06
Elevado	14 (24)	19 (45)	0.04
Bajo	7 (12)	5 (12)	NS
Triglicéridos			
Normal	49 (85)	34 (81)	NS
Elevado	8 (14)	8 (19)	
Bajo	1 (2)	0 (0)	
PCR			
Normal	44 (76)	25 (60)	NS
Elevado	14 (24)	17 (41)	

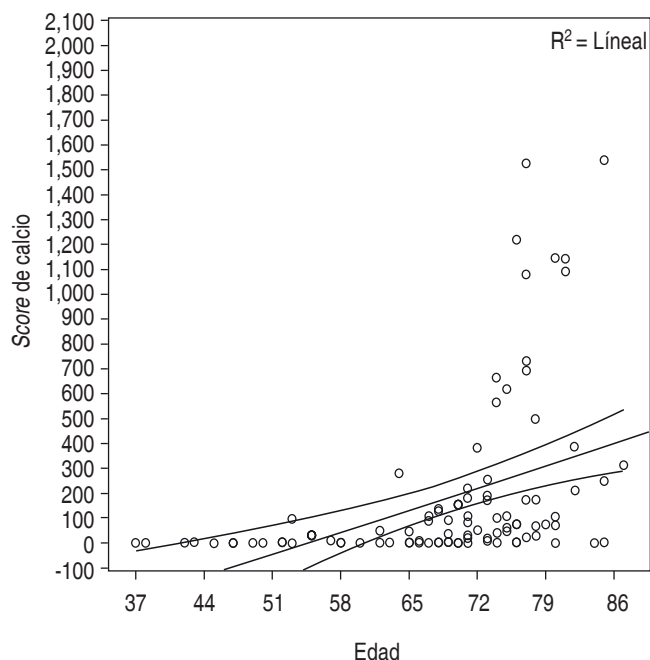


En la gráfica se aprecia la relación que existe entre el índice de calcificación coronaria y la función diastólica; en la columna de la izquierda se muestran los pacientes que tienen función diastólica normal con un índice de calcificación coronario más bajo comparado con los pacientes de la columna de la derecha que tienen disfunción diastólica, referida como relajación lenta y que se asocian con un índice de calcificación coronario más elevado.

**Figura 1.** Índice de calcificación coronaria en relación con la función diastólica.

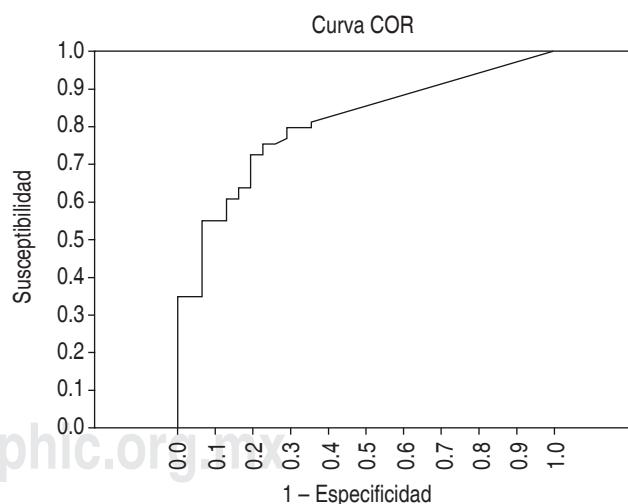
**Cuadro II.** Frecuencia de parámetros en relación con la función diastólica.

	Función diastólica normal n = 31 (31%)	Relajación lenta n = 69 (69%)	p
Género			
Mujeres	8 (26)	34 (49)	$\chi^2 = 0.03$
Hombres	23 (74) <sup>§</sup>	35 (50) <sup>§</sup>	$\chi^2 = NS$
Diabetes mellitus	5 (16)	19 (27)	NS
Hipertensión arterial	12 (39)	22 (32)	NS
Dislipidemia	13 (42)	21 (32)	NS
Tabaquismo	3 (10)	15 (22)	NS
Consumo de alcohol	13 (42)	22 (32)	NS
Colesterol > 240	2 (6)	14 (20)	NS
Triglicéridos elevados	3 (10)	13 (19)	NS
HDL baja	3 (10)	9 (13)	NS
Glucosa elevada	4 (13)	19 (27)	NS
PCR elevada	5 (16)	26 (38)	0.03
Edad (X ± DE)	62 ± 14	72 ± 8	0.0001
FEV1 (X ± DE)	68 ± 6	67 ± 6	NS
IMC (X ± DE)	26 ± 3	28 ± 8	NS



En la gráfica se aprecia la correlación que existe entre el score de calcio y la edad, en la que se observa una tendencia a tener mayor calcificación coronaria a mayor edad.

**Figura 2.** Correlación de Spearman entre el índice de calcificación coronaria y la edad.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Curva operador-receptor (curva COR) que muestra el punto de corte del índice de calcificación coronaria en 60.7, de acuerdo con el área bajo la curva, para asociación significativa con disfunción diastólica.

**Figura 3.** Análisis de curva operador-receptor que muestra que el punto de corte del índice de calcificación coronaria cuando hay alteraciones de la relajación es de 60.7 de acuerdo con el área bajo la curva.

sea proporcionalmente menor. La identificación de factores de riesgo cardiovascular en la mujer requiere más atención y que se envíen a revisión de rutina, en edades más tempranas, lo cual podría resultar en una mejor prevención de eventos cardiovasculares.<sup>20</sup>

La prevalencia de hipertensión arterial en esta serie fue mayor en los hombres; sin embargo, tenían tratamiento y control adecuados, pues no se observaron diferencias en las cifras de presión arterial entre ambos géneros y tampoco tuvieron hipertrofia de ventrículo izquierdo, lo cual se debe a que este era un criterio de exclusión de nuestro estudio, ya que la presión arterial afecta la función diastólica.

No se observaron diferencias significativas entre ambos géneros en la presencia de antecedentes de factores de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes mellitus y dislipidemia; sin embargo, durante la revisión y los estudios realizados, se encontró que las mujeres tenían cifras mayores de colesterol total elevado ( $> 240$  mg/dL) en relación con los hombres; situación que refuerza nuevamente el escenario descrito previamente.

El ICC fue diferente entre ambos géneros pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. En un estudio previo se encontraron claras diferencias entre hombres y mujeres en relación con el ICC total y, por lo tanto, en el riesgo de eventos coronarios adversos futuros. Los hombres mostraron una tendencia a un mayor ICC en promedio en cada arteria coronaria que las mujeres y con una mayor tendencia a involucrar múltiples vasos.<sup>21</sup> Nuestros datos coincidieron con dichos hallazgos en los que el ICC es mayor en los hombres que en las mujeres.

Sin embargo, en esta serie el análisis de regresión logística, tomando como variable dependiente (alteración de la relajación) o disfunción diastólica, la variable independiente «edad» mostró que hay una tendencia siete veces mayor para presentar disfunción en sujetos con mayor edad y que el ICC muestra franca asociación con disfunción y es estadísticamente significativa.

La proteína C reactiva estuvo más elevada en el grupo de función diastólica alterada alcanzando significancia estadística, lo cual apoya la posibilidad de que exista un proceso inflamatorio activo subyacente que puede estar en relación con aterosclerosis subclínica como la enfermedad arterial coronaria que puede sugerir cardiopatía isquémica incipiente.

La edad nuevamente mostró diferencia estadísticamente significativa como era de esperarse y confirmó descripciones previas en las que se ha observado que a mayor edad es más prevalente la presencia de alteraciones de la relajación; sin embargo, no es posible

saber en el momento actual con toda precisión si este fenómeno es debido exclusivamente al envejecimiento del corazón o a la presencia de procesos subyacentes que tengan un mecanismo fisiopatológico directo que altere la relajación, como sería el caso de la cardiopatía isquémica, según se ha descrito en la cascada isquémica. El índice de masa corporal no mostró tampoco diferencias significativas, lo que apoya el hecho de que la función diastólica no se altera únicamente por la masa corporal a la que está trabajando el corazón.

La fracción de expulsión no mostró diferencias significativas en relación a la alteración de la relajación, apoyando el hecho de que en función sistólica preservada se pueden observar alteraciones de la relajación como un paso previo de las alteraciones secundarias a la cardiopatía isquémica, como se describe en la cascada isquémica.<sup>6</sup>

El ICC tuvo cifras más elevadas en el grupo de disfunción diastólica manifestada como relajación anormal. Tradicionalmente, se ha definido un punto de corte de más de 100 para considerar riesgo intermedio de presentar enfermedad arterial coronaria obstructiva;<sup>15</sup> sin embargo, en este estudio el punto de corte del ICC en 60.7 se correlacionó con relajación anormal, con importante variabilidad de la cifra del índice, alcanzando incluso hasta 1,538, mismo que está claramente relacionado con enfermedad arterial obstructiva coronaria, aunque en nuestro grupo de estudio ningún paciente tenía alteraciones de la función sistólica, alteraciones electrocardiográficas ni clínicas, lo que sugiere que cifras de ICC aun en el rango de riesgo tradicionalmente considerado como bajo, menor a 100, pueden indicar enfermedad arterial coronaria no obstructiva lo suficientemente importante como para causar alteraciones de la función diastólica como paso previo a las francas alteraciones de la función sistólica, y obviamente electrocardiográficas y clínicas, según se sugiere por la cascada isquémica.<sup>6</sup>

Este hallazgo podría ser de importancia para dirigir los esfuerzos hacia los pacientes que de manera tradicional se han considerado de riesgo bajo y que tienen otros factores de riesgo, en los que habitualmente no se es tan estricto en la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos ni con el control preciso de dichos factores, siendo aún más importantes estas acciones en el género femenino, el que generalmente no es tomado en cuenta para estas medidas de prevención primaria ya que por años se ha considerado como «protegido» por las hormonas estrogénicas contra enfermedades cardiovasculares mediadas por aterosclerosis; situación que con base en la mala evolución clínica, el tratamiento tardío que reciben y los peores resultados que se obtienen en dicho grupo

de pacientes,<sup>20</sup> sería de suma importancia considerar, como la mostrada en el presente trabajo, para hacer las modificaciones pertinentes en las estrategias diagnósticas, de prevención y terapéuticas que se utilizan e impactar así positivamente de manera oportuna en todos los pacientes, y principalmente en el grupo femenino con posible cardiopatía isquémica incipiente.

Se requiere de mayor investigación y de estudios prospectivos y controlados a gran escala para validar esta información inicial.

### CONCLUSIÓN

El ICC aumenta con la edad y parece relacionarse al género ya que en los hombres este incremento fue mayor. El ICC también está elevado en individuos con disfunción diastólica, identificada en nuestro estudio, únicamente a través de la alteración del patrón de relajación del ventrículo izquierdo. De manera interesante, encontramos que un punto de corte del ICC mayor a 60.7 muestra mayor riesgo, a pesar de encontrarse dentro del rango de < 100, que tradicionalmente se considera como de bajo riesgo para la presencia de enfermedad obstructiva coronaria; esta cifra de 60.7, aunada a la presencia de alteración del patrón de relajación sugiere en nuestro estudio lo que denominamos internamente como «cardiopatía isquémica incipiente», incluso en individuos con funciones sistólica global y segmentaria preservadas. Por lo tanto, este hallazgo es relevante, ya que permite establecer oportunamente medidas de prevención primaria para aterosclerosis coronaria, inclusive en sujetos que tienen ausencia de los factores de riesgo «tradicionales» para enfermedad cardiovascular. Este punto de corte del ICC no se ha descrito previamente en este contexto, y por tanto, nuestras observaciones deben ser confirmadas en estudios prospectivos y aleatorizados con mayor número de sujetos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (2): 315-24.
2. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (2): 210-8.
3. Ko DT, Tu JV, Austin PC, Wijeyesundera HC, Samadashvili Z, Guo H, et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease among patients undergoing elective coronary catheterization in New York State and Ontario. *JAMA.* 2013; 310 (2): 163-9.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (16): e147-239.
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32 (7-8): e1-641-e61.
6. Detry JM. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 1996; 17 Suppl G: 48-52.
7. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-part III: executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (2 suppl. 1): 2-15.
8. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5 (6 Suppl.): 141B-149B.
9. Youssef G, Budoff MJ. Coronary artery calcium scoring, what is answered and what questions remain. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2 (2): 94-105.
10. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PWF. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2015; 148 (1): 16-26.
11. Raggi P. Coronary-calcium screening to improve risk stratification in primary prevention. *J La State Med Soc.* 2002; 154 (6): 314-318.
12. Miranda R, Schisterman E, Gallagher A. The extent of coronary calcium by electron beam computed tomography discriminates the likelihood of abnormal myocardial perfusion SPECT. *Circulation.* 2000; 102 (suppl. 2): 543.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJ et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92 (5): 1355-1374.
14. 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 (4): 827-832.
15. 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 (3): 826-833.
16. Colletti PM, Dustin LD, Wong ND, Shriki JE, Kawakubo M, Azen SP et al. Does coronary calcium score predict future cardiac function? Association of Subclinical Atherosclerosis with left ventricular systolic and diastolic dysfunction at MR imaging in an elderly cohort. *Radiology.* 2010; 257 (1): 64-70.
17. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician.* 2006; 73 (5): 841-846.
18. Elliott AC, Smith GL, Eisner DA, Allen DG. Metabolic changes during ischaemia and their role in contractile failure in isolated ferret hearts. *J Physiol.* 1992; 454: 467-490.
19. McClelland RL, 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.
20. Maas A, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Hear J.* 2010; 18 (12): 598-602.
21. Makaryus AN, Sison C, Kohansieh M, Makaryus JN. Implications of gender difference in coronary calcification as assessed by CT coronary angiography. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014; 8 (Suppl 4): 51-55.