



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



**"ENFERMEDAD VALVULAR AORTICA CALCIFICADA.
PREVALENCIA Y RELACION CON ATROSCLEROSIS CORONARIA
EN UNA MUESTRA DE POBLACION MEXICANA.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P R E S E N T A
DR. ENRICO MACIAS GARRIDO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR
DR. CARLOS POSADAS ROMERO
CO-ASESOR
BIOL. JUAN GABRIEL JUAREZ ROJAS

MEXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios... por darme vida, salud y la oportunidad de tener a todos los abajo mencionados a mi lado.

Gracias a mi Padres... A él, por serlo. Por darme ayuda y consejos incondicionales, por inculcarme el coraje, determinación, rectitud, honestidad, y ejemplo de siempre conseguir metas más altas. Por haberme llevado por el camino adecuado y por darme todo lo necesario para llegar hasta esto. A ella, por su ternura y amor incondicional, por ser mediadora de mi juicio. Por su tiempo y sus innumerables muestras de apoyo. Por ser ella, por siempre estar, por sus desvelos y cuidados.

A mi esposa... Lore. Por ser mi compañera, amiga, novia, esposa y amor de mi vida. Por su sencilla forma de hacerme ver las cosas, por su amor, ejemplo y apoyo. Por enseñarme otra forma de ver la vida, por darme ilusión, ejemplo e impulso. Por creer en mí en todo momento.

A mis hermanos... Rocío, Eduardo, Mario y Horacio. Acompañantes eternos de juego, alegría y tristeza. Por su hermandad y por estar ahí cuando se nublaba el camino. Por estar juntos y por ser cómplices de mi vida.

A mis amigos... a todos y cada uno de ellos, que no cabrían en esta lista, a todos por su cariño y amistad.

A mis maestros... Gracias todos por la paciencia y humildad de enseñarme, no solo de medicina.

A mi asesor... el Dr. Carlos Posadas, por ser juez perfecto de este trabajo, por su tiempo y desinteresado ánimo de enseñar, animar, transmitir y revolucionar el concepto de “investigar”.

A mi Co-asesor... Juan Gabriel, por su tiempo y ayuda, sin la cual este trabajo no sería posible.

A todo el grupo de investigación “**GEA**” por su atenciones y excepcional trabajo, al Dr. Erick Kimura por toda la ayuda y enseñanza para la interpretación de los estudios de tomografía.

CONTENIDO

INDICE.

	Pagina.
Indice.....	3
Agradecimientos.....	4
Introducción.....	5
Diseño del estudio.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	16
Variables.....	17
Material y métodos.....	18
Análisis estadístico.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	31
Conclusión.....	34
Bibliografía.....	35

INTRODUCCION.

La enfermedad valvular aórtica calcificada es un proceso dinámico y lentamente progresivo que tiene como parte de la misma entidad fisiopatológica a la esclerosis y estenosis aórtica. Esta enfermedad en sus principios solamente reconocía a la estenosis valvular aórtica como la única entidad responsable de la enfermedad de ésta válvula, sin embargo, es posible considerar la esclerosis aórtica como parte de la misma enfermedad que causa calcificación y disfunción de la válvula ⁽¹⁾.

Es importante entender que la esclerosis aórtica se refiere al engrosamiento de sus valvas, lo cual limita el movimiento y apertura de las valvas ocasionando un aumento discreto en la velocidad del jet aórtico. La mayoría de los autores, de hecho, reconocen el término de esclerosis aórtica como una definición ecocardiográfica, en donde el límite de velocidad en el jet aórtico para considerar la alteración como esclerosis y no estenosis de la válvula es de 2.5m/seg. Es decir, cuando la velocidad del jet es menor de 2.5m/seg se considera esclerosis, si la velocidad es mayor de 2.5m/seg, se considera estenosis. Como bien se muestra, esto está en relación simplemente a una medición hecha por ecocardiografía, sin embargo, creemos que esto va más allá de una sola medición ya que dentro de la enfermedad calcificada de la válvula aórtica, se reconoce claramente que la esclerosis tiene una prevalencia del 21 al 29% en las personas de 65 a 74 años, y 48% en mayores de 84 años ⁽²⁻⁶⁾. Algunos otros autores como Yamaura⁽⁷⁾, encontró en 252 sujetos sanos entre los 25-65 años, una prevalencia del 11%, por otra parte Aronow⁽⁸⁾ en

2358 pacientes, en un estudio de población, donde la media de edad fue de 82 años, encontró una prevalencia tan alta como del 42%. Esto sugiere que la prevalencia de la enfermedad calcificada de la válvula aórtica esta en relación a la edad, es decir, es una enfermedad degenerativa que tiene diversos mecanismos fisiopatológicos que originan en el transcurso de la vida, alteraciones de la válvula en diferentes grados. Por otro lado, la prevalencia de la estenosis aórtica se ha reportado del 2 al 4% en las personas mayores de 65 años⁽⁹⁻¹²⁾.

Es importante reconocer la composición de las diferentes capas de las valvas de la válvula aórtica para poder comprender con claridad la fisiopatología de la enfermedad calcificada aórtica. Las valvas están compuestas de tres capas, la primera o capa ventricular, que está localizada hacia la cavidad ventricular izquierda, compuesta principalmente de elastina. Entre la capa ventricular y la delgada capa de epitelio localizada del lado aórtico de la válvula, se encuentra la capa fibrosa. Esta última es de vital importancia en la fisiopatología de la enfermedad ya que al estar compuesta principalmente de fibroblastos y colágena, es un medio propicio para la ocurrencia de los cambios bioquímicos y anatómicos que conducen a la calcificación y degeneración de la valva.

La enfermedad calcificada de la válvula aórtica es un proceso activo semejante al de la enfermedad aterosclerosa coronaria, con depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y calcificación activa de las valvas.

La fisiopatología de la enfermedad calcificada aórtica es un proceso fascinante en el que intervienen factores desencadenantes que aún no se encuentran esclarecidos de forma definitiva. La presencia de válvula aórtica bicúspide,

factores genéticos y estrés de la pared, parecen ser los principales mecanismos desencadenantes de esta enfermedad. Estos factores provocan una activación celular importante que resulta en un estado pro inflamatorio severo. Células "T" del sistema de defensa, mediadas por factores intracelulares, así como citocinas, dentro de las cuales están el factor de crecimiento tisular B, el factor de necrosis tisular alfa, la Tenascina C y la interleucina 1B, son los disparadores que llevarán al fibroblasto, localizado dentro de la capa fibrosa de la valva, a reaccionar ante la Osteopotina, la cual ocasiona una transformación del fibroblasto a osteoblasto, célula con capacidad de depositar desechos de calcio en la valva. Dichos procesos se llevan a cabo por la interacción del osteoblasto con un aumento en la fosfatasa alcalina y en la osteocalcina.

Un segundo grupo de células de defensa, el monocito, en presencia de alguno de los factores desencadenantes, ingresa a las células dentro de las válvulas, se transforma en célula fagocítica con capacidad de liberar citocinas que actúan también sobre los fibroblastos, ocasionan cambios en ellos, y promueven la proliferación celular y el remodelamiento de la matriz extracelular. Los macrófagos, al igual que en la enfermedad aterosclerosa, captan lipoproteínas de baja densidad provenientes del espacio subendotelial de la valva, las oxidan y fagocitan, dando lugar a la formación de las llamadas células espumosas.

Por último, un subgrupo de fibroblastos se transforma en osteoblastos con capacidad de depositar calcio en la valva, debido a una interacción de lipoproteínas inflamatorias como la apolipoproteína B. La enzima convertidora de angiotensina facilita la conversión a angiotensina II, la cual actúa en los

receptores de angiotensina I, expresados en los miofibroblastos valvulares. Otras lipoproteínas que intervienen en el proceso son la apolipoproteína a y la E⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Como hemos visto, los procesos mediadores del depósito de calcio en la capa fibrosa de las valvas, tales como los mecanismos desencadenantes, el depósito de lipoproteínas, el estado de inflamación crónica y la calcificación activa, tienen una fisiopatología muy similar a la descrita en la enfermedad aterosclerosa coronaria que ocasiona la cardiopatía isquémica.

Este último punto nos ha hecho reflexionar en la relación que tiene la enfermedad calcificada aórtica con la aterosclerosis coronaria y la cardiopatía isquémica. Si bien, actualmente en ocasiones es necesario, emplear métodos diagnósticos invasivos y costosos para el diagnóstico oportuno de la aterosclerosis coronaria, existen algunos signos clínicos que podrían ayudar a la detección mucho más temprana y con un costo mucho menor. Al auscultar un soplo de esclerosis aórtica, se podría establecer un protocolo de estudio del paciente, ya que el tener esclerosis aórtica, se ha relacionado con un aumento en el riesgo de padecer enfermedad obstructiva coronaria y de hasta del 50% de riesgo de muerte por cualquier causa cardiovascular. Conte et al, reportó una prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva de hasta el 71% en los pacientes con esclerosis aórtica por solo el 24% de los pacientes que no la tenían ($p=0.04$), así como mayor severidad en las lesiones coronarias. De tal forma que el auscultar un soplo de esclerosis aórtica, podría determinar el riesgo de padecer además estenosis coronaria significativa de forma muy temprana o subclínica.⁽¹⁵⁻²¹⁾

El método diagnóstico de elección para la estenosis aórtica es el Ecocardiograma. Este método permite conocer la anatomía y engrosamiento de las valvas así como de la apertura de las mismas, logra además, medir de forma cuantitativa la velocidad del jet aórtico, el gradiente transvalvular y el grado de estenosis valvular. Otro método que ha demostrado la capacidad para determinar la enfermedad aórtica calcificada es la tomografía computada multicorte. Por medio de este método de imagen, es posible determinar las estructuras anatómicas de la válvula aórtica que consisten en las valvas, los senos aórticos, comisuras y los ostia coronarios. Se ha logrado determinar no solamente la enfermedad calcificada de la válvula, sino también enfermedades tales como endocarditis, aneurismas de los senos de Valsalva, anomalías congénitas de la válvula entre otras⁽²²⁾.

Como se mencionó con anterioridad, la estenosis aórtica es la enfermedad valvular más común en las personas mayores de 65 años⁽²³⁾. La calcificación aórtica moderada o severa es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y muerte⁽²⁴⁾. Estudios previos⁽²⁶⁻²⁷⁾ encontraron una relación entre la severidad de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía y la calcificación valvular mediante tomografía computarizada. Para el estudio de la válvula aórtica por tomografía computarizada, se han empleado tres mediciones, las unidades de Agatstone, las unidades de masa aórtica y el volumen aórtico⁽²⁸⁻³⁰⁾. Koos et al⁽³¹⁾, reportó en un estudio realizado a 72 pacientes con estenosis aórtica, una relación estadísticamente significativa entre el grado de calcificación valvular aórtica (medida con las unidades de Agatstone, la masa y el volumen aórtico), con el grado de estenosis aórtica.

DISEÑO DE ESTUDIO

- Transversal
- Descriptivo de base hospitalaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el momento actual se desconoce la prevalencia de la esclerosis aórtica en la población mexicana.

La esclerosis valvular aórtica tiene características particulares que hacen biológicamente posible su asociación con el desarrollo de la aterosclerosis coronaria.

Se han demostrado diferencias étnicas en la existencia de esclerosis valvular aórtica y calcio coronario. En población mexicana no se conoce la prevalencia de enfermedad valvular calcificada aórtica y su posible asociación con el depósito de calcio coronario. Se desconoce si la esclerosis valvular aórtica tiene utilidad para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Dadas las diferencias étnicas en la esclerosis valvular aórtica y el calcio coronario, los resultados de estudios realizados en otras poblaciones difícilmente pueden ser extrapolados a la mexicana.

Los resultados del estudio de la esclerosis valvular aórtica en nuestra población, permitirán conocer su prevalencia y su asociación con el calcio coronario en los mestizos mexicanos.

HIPÓTESIS

Dado que es un estudio descriptivo de base hospitalaria y transversal, no requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la prevalencia de la esclerosis valvular aórtica en una población mexicana.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar si existe asociación entre la calcificación de la válvula aórtica y el depósito de calcio en las arterias coronarias.

Determinar si existe asociación entre la calcificación valvular aórtica y los factores de riesgo cardiovascular convencionales (tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia) y no convencionales (apolipoproteína A1 y B, grasa visceral, esteatosis hepática, grasa hepática.)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad igual o mayor de 20 años.
- Hombres y mujeres.
- Sujetos con información de tomografía computada cardiaca.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sujetos con datos incompletos de las variables a estudiar.

VARIABLES

- Edad del paciente en años.
- Género.
- IMC kg/m²
- Diámetro abdominal en cm.
- Tensión arterial sistólica en mmHg.
- Tensión arterial diastólica en mmHg.
- Tabaquismo actual.
- Glucosa en mg/dL.
- Colesterol total en mg/dL
- Colesterol HDL en mg/dL.
- Colesterol no HDL en mg/dL
- Colesterol LDL en mg/dL
- Triglicéridos en mg/dL
- Apolipoproteína A1 y B
- Insulina en suero.
- Índice de atenuación hígado/bazo.
- Grasa hepática.
- Índice de calcio coronario en unidades Agatston.
- Índice de calcio valvular aórtico en unidades Agatston.
- Índice de volumen de calcio valvular aórtico en mm.
- Calcio coronario en unidades de Agatston.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio.

De acuerdo al cálculo de tamaño de muestra se estudiaron 600 sujetos de ambos géneros y con edad de 20 a 80 años. El sujeto de estudio y sus dos generaciones previas deberían ser mestizos (español-amerindio) y haber nacido en México. En ambos grupos se incluyó un solo miembro por familia.

Participaron únicamente los individuos que después de conocer las características del estudio aceptaron firmar la forma de consentimiento informado.

Métodos Clínicos y de Laboratorio.

En todos los participantes se aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, nivel de escolaridad, ingreso económico, historia familiar y personal de enfermedad cardiovascular, hábitos dietarios, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos y suplementos.

El peso se midió en una báscula calibrada y la talla utilizando un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania)³⁵. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula peso (kg) / talla (m²). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca. La tensión arterial se midió en posición sedente, después de por lo menos cinco minutos de reposo, utilizando un esfigmomanómetro digital Welch Allyn, series 52000 (Skaneateles Falls, N.Y, E.U.A.), y el promedio de las dos últimas de tres mediciones consecutivas se utilizarán en el análisis. En ayuno de 12 horas

y después de reposo durante 20 minutos en posición sedente, se colectaron 45 ml de sangre venosa en tubos con EDTA y en tubos sin anticoagulante. Después de centrifugar en frío, el plasma y el suero fueron divididos en 16 alícuotas. A las alícuotas de plasma se añadieron inhibidores de proteasas (Aprotinina 100 KIU / ml, Benzamidina 1mm). Todas las alícuotas fueron almacenadas a -70° C. Los lípidos, lipoproteínas y glucosa fueron cuantificadas en muestras frescas.

Análisis de Laboratorio.

Las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y glucosa en plasma, se realizaron en un autoanalizador Hitachi 902 (Boheringer Mannheim), utilizando estuches enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania y Wako Chemicals, E.U.A). El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, apolipoproteína A1 y B se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania)³⁵. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad se calculó con la fórmula de Friedewald modificada por De Long³⁶. Las concentraciones de insulina en suero se determinaron por radioinmunoanálisis (Coat-A-count; Diagnostic Products, Los Angeles, CA). Se estimará la resistencia a la insulina empleando el modelo de homeostasis (HOMA-RI)³⁷

Definición de Factores de Riesgo Cardiovascular.

La existencia de dislipidemia se consideró con valores de colesterol total >200mg/dl, triglicéridos, ≥ 150 mg/dl, C-HDL < 40 mg/dl, C-LDL > 130 mg/dl. La hipertensión arterial se definió con cifras $\geq 140/90$ o uso de medicamentos antihipertensivos. El sobrepeso se definió como IMC de 25 a 29.9 Kg / m². y la obesidad como IMC ≥ 30 kg/m². Los valores de circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres definieron la obesidad abdominal.³⁸ Glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dl se consideró como glucemia de ayuno alterada, mientras que los valores ≥ 126 mg/dl o el tratamiento con hipoglucemiantes definió la presencia de diabetes mellitus. Se consideran fumadores, los individuos que consumen más de un cigarrillo por día.³⁹

Se determinó calcio coronario y calcificación valvular aórtica en todos los pacientes utilizando un tomógrafo multidetector de 64 canales (Somatom Sensation, Siemens, Erlanger, Alemania). Las imágenes fueron interpretadas por un médico radiólogo con amplia experiencia en este tipo de estudios. La grasa subcutánea abdominal y la grasa visceral fueron medidas con el tomógrafo empleado para determinar calcio coronario, en un solo corte tomográfico a nivel L4–L5 con el método descrito por Kvist.⁴⁰

En el total de pacientes y controles se buscó intencionalmente la existencia de hígado graso utilizando la tomografía computada. El diagnóstico se estableció cuando la atenuación del parénquima hepático fue 10 o más unidades Hounsfield inferior a la del bazo.⁴¹

ANALISIS ESTADISTICO.

Se calculó la prevalencia de calcificación de la válvula aórtica en una población mexicana. Las variables continuas se expresan como valores medios \pm desviación estándar. La calcificación valvular aórtica se dicotomizó como presente (Agatston >0) o ausente (Agatston $=0$). Las características demográficas y los factores de riesgo cardiovascular fueron comparados entre estos dos grupos. Las diferencias entre los grupos evaluó con análisis de varianza para variables continuas y prueba de chi cuadrada para variables categóricas⁴². Las relaciones de la calcificación de la válvula aórtica con los factores demográficos y factores de riesgo incluyendo el índice de Agatston del calcio coronario, se determinaron con el análisis de correlación de Spearman⁴³. La independencia de las asociaciones se determinó utilizando un análisis de regresión logística múltiple, en el que la calcificación de la válvula aórtica entró como variable dependiente y se ajustó por edad, presión arterial sistólica y la glucosa. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se utilizó para analizar las tendencias del calcio coronario por terciles de los valores de volumen de calcio, masa de hidroxapatita y puntaje de Agatston de la válvula aórtica⁴⁴⁻⁴⁵. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago IL).

RESULTADOS.

Se estudiaron 534 sujetos, el 50.4% fueron hombres y 49.6% mujeres, con una edad media de 57 y 53 años respectivamente. La prevalencia de calcificación de la válvula aórtica (CVAo) fue del 21.5% (n=115), 20% mujeres (n=57) y 23.3% hombres (n=58), (Figura 1). El análisis de la distribución de la CVAo por edad y género mostró prevalencia creciente con el aumento en la edad (Figura 2.). En las décadas cuarta y quinta la frecuencia fue más alta en los hombres, pero a partir de la sexta década la CVAo predominó en las mujeres. Estas últimas alcanzaron la frecuencia máxima entre los 50 y 59 años de edad, mientras que en los hombres la prevalencia más alta se observó en el grupo de 60-69 años de edad.

En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas, bioquímicas y tomográficas en los grupos con y sin CVAo. En los participantes con CVAo se observaron valores significativamente más altos en la edad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, concentraciones de insulina, de resistencia a la insulina (HOMA-RI), grasa visceral abdominal, puntaje de riesgo de Framingham⁴⁶ y de calcio coronario⁴⁷, así como menor índice de atenuación hígado/bazo, en comparación con los sujetos sin CVAo. Aunque, en general, los valores de lípidos y de Apo B también fueron más altos en el grupo de CVAo, las diferencias no alcanzaron significado estadístico.

Los factores de riesgo asociados significativamente con la CVAo (Tabla 2), fueron la edad (razón de momios [RM] 1.12 con un intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.81-1.87, $p= 0.001$); circunferencia de cintura elevada (RM

1.85[1.029-3.35], $p= 0.021$); obesidad (RM 1.85[1.20-2.85], $p= 0.002$); diabetes mellitus (RM 2.14[1.20-3.80], $p= 0.010$); hipertrigliceridemia (RM 1.55[1.12-2.36], $p= 0.029$); grasa visceral alta (RM 1.76[1.15-2.68], $p= 0.004$); índice de atenuación hígado/bazo (RM 1.98[1.24-2.91], $p= 0.002$); índice de Framingham >10 (RM 2.30[1.46-3.62], $p= 0.000$) y calcificación coronaria (RM 1.99[1.29-3.07], $p= 0.002$).

La correlación bivariada de Spearman en sujetos con calcificación de la válvula aórtica se muestra en la Tabla 3. El volumen de calcio en la válvula aórtica se relacionó con la edad ($r =0.551$, $p=0.000$), presión arterial sistólica ($r =0.276$, $p=0.003$), glucosa ($r =0.267$, $p=0.004$), porcentaje de riesgo de Framingham ($r =0.338$, $p=0.000$), y calcio coronario ($r =0.240$, $p=0.010$). La masa de hidroxapatita de la válvula aórtica también se correlacionó con la edad ($r =0.592$, $p=0.000$), presión arterial sistólica ($r =0.278$, $p=0.003$), glucosa ($r =0.278$, $p=0.003$), porcentaje de riesgo de Framingham ($r =0.329$, $p=0.000$), y calcio coronario ($r =0.273$, $p=0.003$). El puntaje de Agatston de la válvula aórtica mostró las mismas relaciones: edad ($r =0.615$, $p=0.000$), presión arterial sistólica ($r =0.280$, $p=0.002$), glucosa ($r =0.272$, $p=0.003$), porcentaje de riesgo de Framingham ($r =0.348$, $p=0.000$), y calcio coronario ($r =0.274$, $p=0.003$). Por otra parte el calcio coronario se relacionó con la edad ($r =0.366$, $p=0.000$), la grasa visceral ($r =0.277$, $p=0.003$), presión arterial sistólica ($r =0.257$, $p=0.006$), presión arterial diastólica ($r =0.287$, $p= 0.002$), c-LDL ($r =0.250$, $p= 0.007$), c-HDL ($r = -0.187$, $p= 0.045$), c no HDL ($r= 0.237$, $p= 0.011$), glucosa ($r =0.250$, $p=0.007$), y el porcentaje de riesgo de Framingham ($r =0.570$, $p=0.000$).

Para determinar la independencia de las asociaciones se realizó análisis de regresión logística múltiple, ajustado por edad, tensión arterial sistólica y glucosa (Tabla 4). El volumen de calcio, el puntaje de Agatston⁴⁶⁻⁴⁷ y la masa de hidroxapatita de la válvula aórtica entraron al modelo como variables dependientes. El porcentaje de riesgo de Framingham fue la única variable que mostró asociación independiente tanto con el volumen de calcio de la válvula aórtica ($r= 0.243$, $r^2=5.9\%$, $p=0.009$), como con el puntaje de Agatston de la válvula ($r=0.197$, $r^2=3.9\%$, $p=0.034$). La masa de hidroxapatita no mostró asociaciones independientes.

La asociación de las características de la válvula aórtica con el calcio coronario también se analizó con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis⁴⁴⁻⁴⁵. En la figura 3A se muestra la tendencia significativa ($p=0.006$) entre los terciles de masa de la válvula aórtica y el calcio coronario. En forma similar, el calcio coronario tuvo valores significativamente ($p=0.004$) más altos en el tercil 3 del puntaje de Agatston de la válvula aórtica (Figura 3C). La tendencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.066$) entre los terciles de volumen de calcio de la válvula aórtica y el calcio coronario. (Figura 3B)

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, bioquímicas y tomográficas en participantes con y sin calcificación de la válvula aórtica.

	Calcificación valvular aórtica		p
	Presente n=115	Ausente N=419	
<i>Edad (años)</i>	57 ±10	53 ±10	0.000
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	29.37 ± 3.89	28 ±4.39	0.003
<i>Circunferencia de cintura (cm)</i>	97 ±10.6	92 ±11.5	0.000
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	123 ±21.3	119 ±17.9	0.035
<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	75 ±10.4	74 ±9.8	0.255
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	104 ±36	98 ±33	0.083
<i>Insulina (mU/mL)</i>	10.89 ±10.06	6.14 ±4.58	0.000
<i>Índice HOMA-RI*</i>	2.53 ±2.38	1.40 ±1.27	0.000
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	195 ±39	193 ±36	0.495
<i>Colesterol LDL (mg/dL)</i>	122 ±34	120 ±31	0.465
<i>Colesterol HDL (mg/dL)</i>	45 ±13	47 ±12	0.122
<i>Colesterol no HDL (mg/dL)</i>	151 ±38	146 ±37	0.222
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	177 ±79	162 ±82	0.095
<i>Apo A (mg/dL)</i>	139 ±60.11	139 ±47.68	0.934
<i>Apo B (mg/dL)</i>	100 ±32.39	95 ±26.39	0.094
<i>Grasa Visceral abdominal (cm²)</i>	171 ±65	149 ±65	0.001
<i>Grasa subcutánea abdominal (cm²)</i>	303 ±107	281 ±114	0.061
<i>Índice de atenuación hígado/bazo</i>	0.98 ±0.25	1.05 ±0.23	0.004
<i>Riesgo Framingham</i>	7.12 ±6.97	4.78 ±5.99	0.000
<i>Calcio coronario (Unidades Agatston)</i>	90.4 ±287	10 ±56.4	0.000

Los valores indican media ± desviación estándar.

*HOMA-RI, método de evaluación homeostática de resistencia a la insulina.

Figura 1. Prevalencia de calcificación valvular aórtica en la población estudiada.

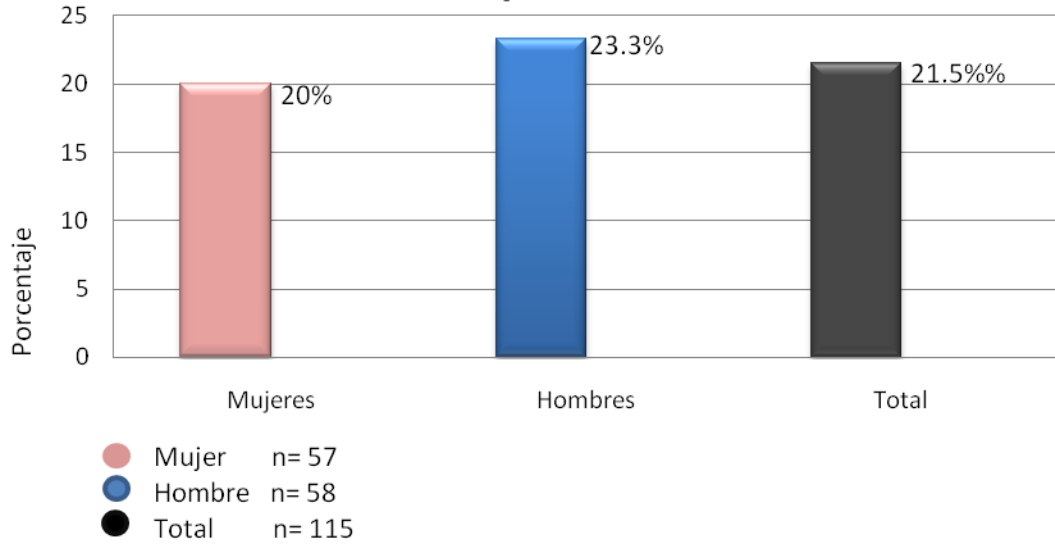


Figura 2. Prevalencia de calcificación de la válvula aórtica de acuerdo a edad y sexo.

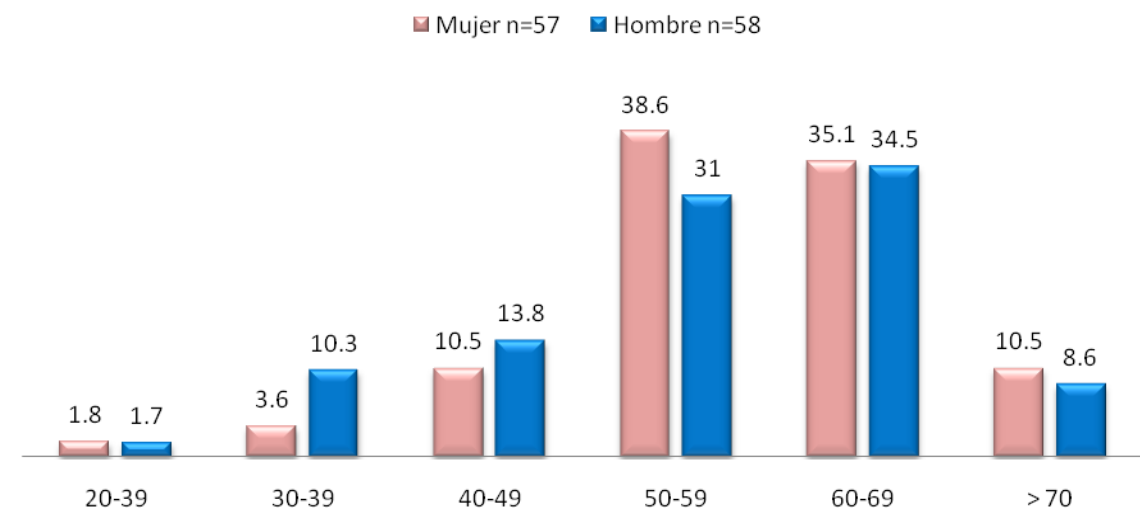


Tabla 2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en participantes con y sin calcificación valvular aórtica.

	Sujetos con calcificación de la válvula aórtica n (%)	Sujetos sin calcificación de la válvula aórtica n (%)	RM (IC 95%) §	Valor de p
Numero de sujetos	115 (21.5)	419 (78.5)
Edad (años) ^(a)	57	53	1.12(0.85-1.85)	0.001
Genero				
Hombre	58 (50.4)	191(45.6)	1.23(0.81-1.87)	0.207
Mujer	57 (49.6)	228 (54.4%)		
Tabaquismo actual	21 (18.3)	92 (22)	1.26(0.73-2.11)	0.235
Circunferencia de cintura elevada*	100 (87)	327 (78)	1.85(1.029-3.35)	0.021
IMC > 25 kg/m ²	55 (47.8)	200 (47.7)	1.66(0.99-2.57)	0.520
IMC > 30 kg/m ²	46 (40)	112 (26.7)	1.85(1.20-2.85)	0.002
Glucosa >126mg/dL	21 (18.3)	40 (9.5)	2.14(1.20-3.80)	0.010
TA >140/90mmHg. ^(b)	20 (17.4)	51 (12.2)	1.10(0.87-1.14)	0.096
Colesterol total >200mg/dL	50 (43.5)	161 (38.4)	1.25(0.82-1.90)	0.191
cHDL < 40mg/dL ^(c)	46 (40)	151 (36)	1.20(0.78-1.83)	0.250
Triglicéridos >150mg/dL	64 (55.7)	189 (45.1)	1.55(1.12-2.36)	0.029
Grasa visceral alta ^(d)	70 (60.9)	195 (46.5)	1.76(1.15-2.68)	0.004
Esteatosis hepática ^(e)	52 (45.2)	125 (30)	1.98(1.24-2.91)	0.002
Síndrome Metabólico ^(f)	53 (46.1)	157 (37.5)	0.69(0.45-1.64)	0.059
Índice de Framingham >10	41 (35.7)	82 (19.6)	2.30(1.46-3.62)	0.000
Calcificación coronaria ^(g)	47 (40.9)	109 (26)	1.99(1.29-3.07)	0.002

a. Edad media de los sujetos. § RM, razón de momios. IC, intervalo de confianza 95%. * Hombres >90cm, mujeres >80cm. ** IMC, índice de masa corporal. b. TA, tensión arterial sistémica. c. HDL, lipoproteína de alta densidad. d. valores iguales o mayores de 168cm² en hombres y 129cm² en mujeres⁴⁸. e. Índice de atenuación hígado/bazo menor de 1.0. f. Definido con los criterios de NCEP-ATP III⁴⁸. g. calcio coronario por tomografía computada mayor de 0.

Tabla 3. Correlación (bivariada de Spearman) de las características estudiadas en la válvula aórtica con los factores de riesgo coronario en 115 participantes con calcificación de la válvula aórtica.

	Volumen de calcio de la válvula aórtica (mm ³)		Masa de Hidroxiapatita de calcio (mg)		Puntaje de Agatston de la válvula aórtica		Calcio coronario	
	r	p	R	p	r	p	r	p
Edad (años)	0.551	0.000	0.592	0.000	0.615	0.000	0.366	0.000
Grasa visceral	0.121	0.199	0.115	0.220	0.090	0.336	0.277	0.003
Índice de atenuación hígado/bazo	0.046	0.623	0.036	0.706	0.043	0.645	-0.121	0.196
Grasa subcutánea	-0.092	0.326	-0.079	0.404	-0.115	0.220	-0.124	0.185
Grasa total	-0.016	0.862	-0.010	0.915	-0.048	0.607	0.040	0.668
IMC	-0.133	0.157	-0.112	0.235	-0.114	0.125	-0.013	0.883
Circunferencia de cintura elevada (cm)	0.078	0.408	0.049	0.607	0.021	0.822	0.148	0.114
Presión arterial sistólica (mmHg)	0.276	0.003	0.278	0.003	0.280	0.002	0.257	0.006
Presión arterial diastólica (mmHg)	0.119	0.204	0.115	0.222	0.116	0.216	0.287	0.002
Colesterol total	0.034	0.716	0.029	0.760	0.061	0.517	0.161	0.086
Colesterol LDL	-0.009	0.928	0.014	0.881	0.041	0.666	0.250	0.007
Colesterol HDL	-0.075	0.427	-0.076	0.421	-0.071	0.448	-0.187	0.045
Colesterol no HDL	0.038	0.685	0.035	0.713	0.066	0.485	0.237	0.011
Triglicéridos	0.065	0.489	0.020	0.833	0.040	0.674	0.080	0.396
Glucosa	0.267	0.004	0.278	0.003	0.272	0.003	0.250	0.007
Índice de HOMA-RI	0.160	0.261	0.166	0.245	0.132	0.335	0.029	0.841
Porcentaje de riesgo de Framingham	0.338	0.000	0.329	0.000	0.348	0.000	0.570	0.000
Calcio coronario	0.240	0.010	0.273	0.003	0.274	0.003

Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple para determinar independencia de las asociaciones.

	Variable dependiente: Volumen de calcio de la válvula aórtica (mm³)	Variable dependiente: Puntaje de Agatston de válvula aórtica
Porcentaje de riesgo de Framingham		
R	0.243	0.197
r ² (%)	5.9	3.9
P	0.009	0.034

Ajustado por edad, tensión arterial sistólica y glucosa. La masa de hidroxapatita de la válvula aórtica no se correlacionó.

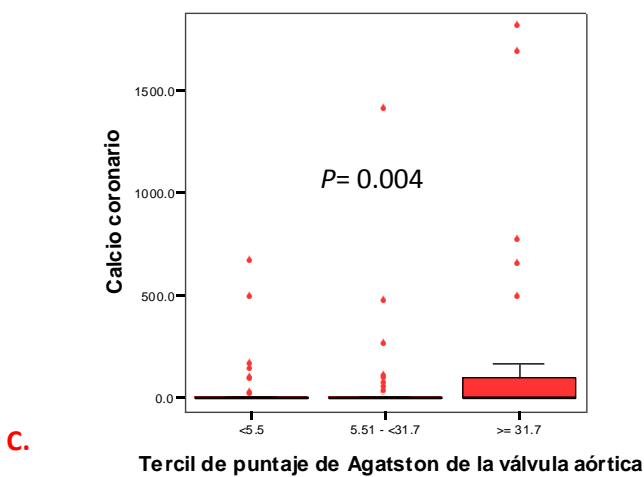
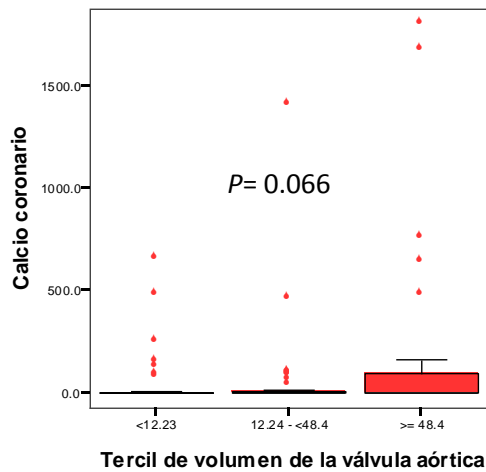
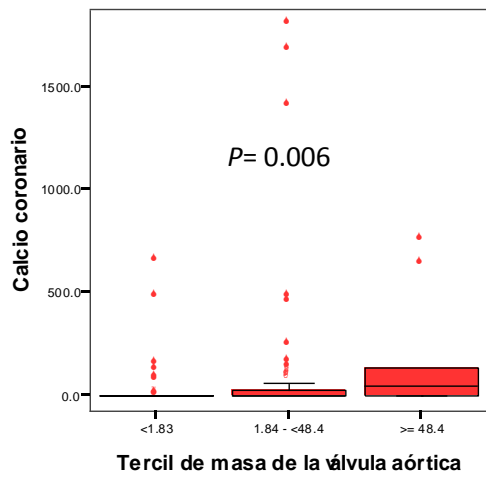


Figura 3. Asociación de masa, volumen y puntaje de Agatston de la válvula aórtica con el calcio coronario. En el gráfico de cajas se indican la mediana (línea horizontal dentro de la caja), y percentiles 25-75 de calcio coronario en relación a terciles de masa de la válvula aórtica (A), volumen de calcio de la válvula aórtica (B) y puntaje de Agatston de la válvula aórtica (C). Las barras arriba y abajo indican valores máximo y mínimo.

DISCUSION

Nuestro estudio mostró una prevalencia de CVAo en una población mexicana del 21.5%, semejante a lo descrito en la literatura mundial¹⁻². La edad media de nuestra población fue de 57 años, ligeramente menor que la informada en estudios de población en los que se encontró una prevalencia similar. Estos estudios han mostrado una prevalencia de CVAo que varía con la edad, sin embargo, en poblaciones que van de 65 a 74 años, la prevalencia encontrada fue del 21 al 29%¹⁰⁻¹². Consideramos que nuestro estudio es relevante ya que es el primero en describir la prevalencia de CVAo en una población mexicana. La prevalencia y edad encontrada en este trabajo es importante ya que Conte¹⁶, refiere en su estudio que la CVAo es un marcador importante para enfermedad coronaria obstructiva en pacientes menores de 60 años.

No se encontró diferencia significativa en la prevalencia de acuerdo al género; sin embargo, la edad tiene influencia importante y se observó una tendencia muy clara al incremento en la presencia de CVAo con la mayor edad, alcanzando las prevalencias más altas en la sexta y séptima décadas de la vida, tal como se ha descrito anteriormente en otras series¹⁰⁻¹².

La CVAo mostró relación significativa con varios factores de riesgo como la edad, obesidad, grasa visceral elevada, circunferencia de cintura elevada, esteatosis hepática (índice de atenuación hígado/bazo), diabetes, hipertensión arterial sistólica, hipertrigliceridemia y el índice de Framingham mayor de 10. En el análisis multivariado, sin embargo, solamente el puntaje de Framingham mayor de 10 mostró asociación independiente con la CVAo.

La relación encontrada de la CVAo con la calcificación coronaria sugiere que en ambas condiciones puede participar un mismo proceso de enfermedad. De hecho, se ha informado que la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria es similar a la de la CVAo¹, ya que estudios de inmunohistoquímica mostraron que lesiones calcificadas en la válvula aórtica comparten muchas características con las lesiones coronarias como la presencia de células inflamatorias, el depósito de lípidos circulantes, y calcificación activa³².

En estudios recientes de salud cardiovascular se encontró un aumento de la mortalidad cardíaca en participantes con CVAo. En estos estudios se calculó un riesgo del 50% para sufrir muerte cardiovascular en aquellos pacientes con CVAo sin enfermedad cardíaca previa, lo cual sugiere sea atribuible a enfermedad oclusiva coronaria³⁴. Debido a esto, se han realizado innumerables estudios acerca de la relación que puede existir entre la aterosclerosis coronaria y la CVAo¹, así como la similitud en los factores de riesgo que comparten ambas enfermedades, sin embargo aún se debate dicha relación. En nuestro estudio existe una relación significativa en la masa y en el puntaje de Agatston de la válvula aórtica con el calcio coronario. Dichos hallazgos son de suma relevancia, ya que el encontrar datos clínicos tempranos de aterosclerosis, en este caso la CVAo, podría conducir a investigar la afección coronaria de manera oportuna, es decir, se deberá considerar que el encontrar en la exploración física un soplo de esclerosis aórtica, podría llevar al estudio del enfermo de forma temprana y así prevenir la enfermedad oclusiva coronaria causante del infarto del miocardio aún antes de desarrollar síntomas. Esto se ve reforzado al encontrar relación de la CVAo con los mismos factores de riesgo que producen aterosclerosis coronaria. Estudios previos como el

MESA³³, encontraron relación similar entre la CVAo, factores de riesgo y calcio coronario en diferentes grupos étnicos, sin embargo, nuestro estudio es el primero en población mexicana.

El análisis de regresión logística mostró asociación significativa tanto de la masa, el volumen y el puntaje de Agatston de la válvula aórtica con la edad, la presión arterial sistólica, la diabetes, el porcentaje de riesgo de Framingham y el calcio coronario. El único factor independiente fue el porcentaje de riesgo de Framingham.

Consideramos que se cumplieron los objetivos generales y específicos de nuestro estudio. Como el principal sesgo del estudio, consideramos que el tipo de población estudiada es más sana que la población general. Cabe mencionar que estos hallazgos no se pueden considerar equiparables para estadios muy avanzados de calcificación de la válvula aórtica que condiciona estenosis de la misma.

CONCLUSION

La prevalencia de CVAo en la muestra de población mexicana estudiada, es similar a la reportada en estudios internacionales. Nuestro estudio encontró una asociación significativa entre factores de riesgo aterosclerótico convencional y la calcificación de la válvula aórtica, así como con la calcificación de arterias coronarias, lo que sugiere mecanismos similares de la enfermedad. Además una relación independiente entre el porcentaje de riesgo de Framingham mayor de 10 y la calcificación de la válvula aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Freeman R., Otto C. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005. 111:3316-3326.
- 2.- Otto CM, Kuusisto J., Reichenbach DD., et al. Characterization of the early lesion in “degenerative” valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:884-853
- 3.- Olsson M, Dalsgaard CJ., Haegerstrand A., et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1162-1170
- 4.- O’Brien KD., Reichenbach DD., Marcovina SM., et al. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;16:523-532
- 5.- Olsson M., Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidated low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;12:1218-1222
- 6.- Wallby L., Janerot-Sjoberg B., Steffensen., Et al. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart.* 2002;88:348-351
- 7.- Yamura Y, Nishida T., Watanese N, et al. Relation of aortic sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2004;94:837-9
- 8.- Arronow WS., Ahn C., Shirani J, et al. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:599-600.
- 9.- Nightingale AK., Horowitz JD. Aortic Sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005;91:1389-1393
- 10.- Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220 –1225.
- 11.- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630–634.
- 12.- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142–147
- 13.- Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER III, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix

metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol.* 2001;159:321–327.

14.- Chandra HR., Goldstein JA., Choundhary N. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *JAAC* 2004;43:169-175.

15.- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.

16.- Conte L., Rossi A., Cicoira M. Aortic valve sclerosis: A marker of significant obstructive coronary artery disease in patients with chest pain?. *J Am Soc Echo.* 2006;6:703-708.

17.- Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.

18.- Carabello B. Editorial: aortic sclerosis—a window to the coronary arteries? *N Engl J Med* 1999;341:193-5.

19.- Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O’Neil CS, George PB, Gangasani SR, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:169-75.

20. Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis* 1999;8:416-23.

21. O’Brien KD., Kuusisto J., Reichenbach DD. Et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-2168

22.- Gilkeson R., Markowitz A. MDCT Evaluation of aortic valvular disease. *AJR* 2006. 186:350-360.

23.- Stewart BF, Siscovick D., Lind BK., et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-634.

24.- Rosenhek R., Binder T., Porenta G., et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Eng J Med* 2000;343:611-617

25.- Budof MJ, Songshou M, Takasu J., et al. Reproducibility of electron-beam CT measures of aortic valve calcification. *Acad Radiol* 2002;9:1122-1127.

26.- Kizer JR., Gefter WB., deLemos AS., et al. Electron beam computed tomography for quantification of aortic valvular calcification. *J Heart Valve Dis* 2001;10:361-366.

27.- Pohle K., Mäfert R., Ropers D., et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927-1932

- 28.- Hong C, Becker CR., Schoepf UJ., et al. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology* 2002;223:474-480.
- 29.- Hong C, Bae KT., Pilgram TK. Coronary artery calcium: accuracy and reproducibility of measurements with multi-detector row CT-assessment of effects of diferents thresholds and quantification methods. *Radiology* 2003;227:795-801.
- 30.- Callister TQ., Cooil B., Raya SP., et al. Coronary artery disease; improved reproducibility of calcium scoring with and electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807-814
- 31.- Koos R., Horts Mahnken A., Wildeberger J. et al. Aortic Valve Calcification as a Marker for Aortic Stenosis Severity: Assesement on 16-MDCT. *AJR*. 2004. 183:1813-1818.
- 32.- O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1721-8.
- 33.- K. Nasir, R. Katz, M. Al-Malla, et al. Relationship of aortic valve calcification with coronary artery calcium severity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JCCT* 2010;4:41-46.
- 34.- Messika D., Bielak L., Peyser P., et al. Aortic Valve Calcification. Determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:642-648.
- 35.- Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyauchi K. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41:717-23.
- 36.- DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 1986;256:2372-7.
- 37.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- 38.- Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP; Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442-51.

- 39.- Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med* 2000;160:1621-28.
- 40.- Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351-61.
- 41.- Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol* 2005;42(1):S2-12.
- 42.- M.A. Sanders. "Characteristic function of the central chi-square distribution". Retrieved 2009-03-06.
- 43.- J. C. Caruso, N. Cliff, "Empirical Size, Coverage, and Power of Confidence Intervals for Spearman's Rho", Ed. and *Psy. Meas.* , 57 (1997) pp. 637–654
- 44.- Sidney Siegel and N. John Castellan, Jr. (1988). *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences* (second edition). New York: McGraw-Hill.
- 45.- William H. Kruskal and W. Allen Wallis. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association* 47 (260): 583–621, December 1952.
- 46.- Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-215
- 47.- Hoffman U., Brady T., Muller J. Use of new Techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108; e50-e53.
- 48.- Grundy S., Becker D., Clark L. et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143.