

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Relación del volumen de grasa epicárdica con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la presencia de enfermedad arterial coronaria y los eventos clínicos

Directores:

Dr. D. Federico Soria Arcos,

Dr. D. Luciano Consuegra Sánchez

y

Dr. D. Eduardo Pinar Bermúdez

Doctoranda:

D^a. Marta Merelo Nicolás

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas a las que quiero y debo mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, a Federico. Has sido mi mentor, quien me impulsó a comenzar esta andadura. El camino ha sido largo, también difícil en ocasiones, pero siempre has estado ahí ofreciéndome tus valiosos y sabios consejos. Me siento privilegiada por haber podido aprender tanto. Gracias.

Luciano, las palabras se quedan cortas. “Marta, no te agobies. El camino es largo. Llegarás.”, reza uno de tus correos electrónicos. ¿Acaso no lo expresa lo suficientemente bien? Tus enseñanzas y tu apoyo han sido un auténtico regalo.

Por supuesto, también quiero agradecer al tercer de mis directores, Eduardo. Gracias por no dudar en unirme al proyecto, por ayudar y por ilusionarte con el tema.

A los pacientes, fin último de nuestras acciones. Ellos son lo que nos impulsa a seguir y a ser un poco mejores cada día.

A todo el Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía, sin excepción. Aprender mi especialidad allí ha sido una experiencia increíble. Y quiero hacer mención especial a los residentes, los presentes y los pasados. Con vosotros, palabras como “equipo” o “compañeros” cobran todo el significado. Para mí, sois ejemplo de que la vida no se cansa de poner personas maravillosas a nuestro lado, y por este motivo sigo caminando junto a muchos de vosotros. También a Don Pedro, no sabes todo lo que me hiciste crecer. Mis inicios en la Cardiología nunca habrían sido lo mismo sin ti, y los valores que me enseñaste los recordaré siempre.

A mi madre, mi apoyo incondicional. No sé cómo habría podido sin tu cariño, tu apoyo, tus consejos que lo son todo para mí. A mi padre, que antes de que te lo pida ya has venido en mi ayuda, eres único. A mis hermanos, que no dejáis de inspirarme y me hacéis mejor persona. Y también a Gonzalo, por creer en mí y por ayudarme siempre a

levantarme. Sabes que este trabajo nunca hubiera salido adelante sin ti, es una suerte tenerte.

A Pedro Luis. Te has unido al final del camino, pero has sido capaz de hacerlo inmensamente feliz. Siempre ahí, dispuesto a lo que haga falta, incluso si eso significa pasar una mañana en París corrigiendo un manuscrito. Todo es más fácil y bonito si camino de tu mano.

A mi Yaya, tu humildad, fortaleza y valores siempre serán mi inspiración, y me han convertido en quien soy a día de hoy.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS	17
RESUMEN	19
ABSTRACT	21
1 INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	25
1.1.1 Epidemiología: las dimensiones del problema.....	25
1.1.2 Fisiopatología: Formación y evolución de la placa de ateroma.....	25
1.1.3 Los factores de riesgo cardiovascular clásicos: indagando en el origen	28
1.1.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes: la obesidad visceral.....	30
1.1.4.1 Grasa intratorácica	33
1.1.4.2 Grasa intraabdominal.....	33
1.2 GRASA EPICÁRDICA.....	35
1.2.1 Anatomía.....	35
1.2.2 Fisiología	37
1.2.2.1 Grasa epicárdica como órgano endocrino	38
1.2.3 Mecanismos fisiopatológicos: el cambio fenotípico hacia un tejido adiposo disfuncional.....	39
1.2.4 Grasa epicárdica y factores de riesgo cardiovascular.....	42
1.2.5 Grasa epicárdica y enfermedad coronaria.....	43
1.2.6 Grasa epicárdica como factor de riesgo de otras cardiopatías	46
1.2.6.1 Grasa epicárdica y fibrilación auricular.....	46
1.2.6.2 Grasa epicárdica y otras arritmias. Muerte súbita	47

1.2.6.3	<i>Grasa epicárdica e insuficiencia cardiaca</i>	48
1.2.6.4	<i>Grasa epicárdica y valvulopatías</i>	49
1.2.6.5	<i>Grasa epicárdica y enfermedad coronaria microvascular</i>	49
1.2.7	Cuantificación de grasa epicárdica: la imagen multimodal.....	50
1.2.7.1	<i>Ecocardiografía</i>	50
1.2.7.2	<i>TC cardiaco</i>	50
1.2.7.2.1	Utilidad y empleos en la actualidad.....	50
1.2.7.2.2	Su papel en la medición de grasa epicárdica.....	52
1.2.7.3	<i>Medicina nuclear</i>	54
1.2.7.4	<i>Resonancia magnética</i>	54
1.2.8	Efectos del tratamiento sobre la grasa epicárdica	55
1.2.8.1	<i>La importancia del estilo de vida: dieta saludable, actividad física y pérdida de peso</i>	55
1.2.8.2	<i>Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2</i>	56
1.2.8.3	<i>Análogos del receptor de GLP-1</i>	57
1.2.8.4	<i>Estatinas</i>	57
2	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
2.1	JUSTIFICACIÓN	61
2.2	HIPÓTESIS	61
2.3	OBJETIVOS	62
3	MATERIAL Y MÉTODO	63
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	65
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	65
3.3	RECOGIDA DE DATOS	65
3.4	DEFINICIÓN DE VARIABLES	66

3.4.1	Variables sociodemográficas	66
3.4.2	Variables antropométricas	66
3.4.3	Variables clínicas	66
3.4.4	Variables analíticas.....	68
3.4.5	Variables radiológicas	68
3.4.6	Variables de morbimortalidad.....	69
3.5	PROCOLO DE IMAGEN DEL TC CORONARIO.....	69
3.6	CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DE GRASA EPICÁRDICA.....	70
3.7	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	72
3.8	INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO.....	72
3.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	72
4	RESULTADOS.....	75
4.1	MUESTRA	77
4.2	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	77
4.2.1	Edad y sexo	77
4.2.2	Variables antropométricas	78
4.2.3	Factores de riesgo cardiovascular	79
4.2.4	Comorbilidades	80
4.2.5	Tratamiento médico.....	80
4.2.6	Perfil lipídico.....	80
4.3	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS.....	81
4.3.1	Indicación de la prueba.....	81
4.3.2	<i>Score</i> de calcio coronario y angiografía no invasiva.....	82
4.3.3	Volumen de grasa epicárdica	83

4.4	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LOS	
	EVENTOS CARDIOVASCULARES	86
4.4.1	Características basales de la muestra en función de los eventos cardiovasculares	86
4.4.2	Comorbilidades y factores de riesgo en función de los eventos cardiovasculares	86
4.4.3	Características radiológicas en función de los eventos cardiovasculares...	88
4.5	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LA	
	PRESENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA	89
4.5.1	Características basales, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función de la presencia de enfermedad coronaria	89
4.5.2	Características radiológicas en función de la presencia de enfermedad coronaria por TC	92
4.6	VARIABLES ASOCIADAS CON EL VOLUMEN DE GRASA	
	EPICÁRDICA.....	92
4.7	RELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y LA	
	ENFERMEDAD CORONARIA POR TC	93
4.8	VGE Y CALCIO CORONARIO.....	94
4.9	VGE Y GÉNERO.....	94
4.10	VGE Y EVENTOS CARDIOVASCULARES	96
4.11	REPRODUCIBILIDAD INTRAOBSERVADOR DE LA MEDIDA DE	
	TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO.....	98
5	DISCUSIÓN	99
5.1	GRASA EPICÁRDICA Y ENFERMEDAD CORONARIA	101
5.1.1	Grasa epicárdica y perfil de riesgo cardiometabólico	101

5.1.2	Grasa epicárdica: parafenómeno o relación de causalidad	102
5.1.3	Grasa epicárdica y su relación con el proceso de aterosclerosis	104
5.1.4	Grasa epicárdica y tamaño corporal	105
5.2	GRASA EPICÁRDICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES	106
5.3	PERFIL CLÍNICO DE NUESTRA POBLACIÓN.....	108
5.4	PREDICTORES DE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO	109
5.5	VGE Y GÉNERO.....	112
5.6	PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES	114
6	CONCLUSIONES	117
7	BIBLIOGRAFÍA	121
8	ANEXOS.....	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modalidades de imagen para la valoración de grasa epicárdica.....	55
Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular de la muestra.....	79
Tabla 3. Tratamiento médico habitual.....	80
Tabla 4. Perfil lipídico de la muestra.....	81
Tabla 5. Diferencias en el VGE en función de los FRCV.....	84
Tabla 6. Características radiológicas de la muestra.....	85
Tabla 7. Características basales y medidas antropométricas en función los eventos...	86
Tabla 8. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función los eventos...	87
Tabla 9. Variables radiológicas en función los eventos cardiovasculares.....	88
Tabla 10. Características basales en función de la enfermedad coronaria por TC.....	91
Tabla 11. Variables radiológicas en función de la enfermedad coronaria por TC.....	92
Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple para el VGE.....	93
Tabla 13. Regresión logística en varones.....	95
Tabla 14. Regresión logística en mujeres.....	95
Tabla 15. Diferencias en edad, FRCV y VGE indexado entre géneros.....	96
Tabla 16. Regresión de Cox para la predicción de eventos cardiovasculares.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Definiciones y clasificación histológica de la lesión aterosclerótica.....	28
Figura 2. Capas del corazón y el pericardio.....	36
Figura 3. Cambios en el secretoma del tejido adiposo disfuncional.....	40
Figura 4. Daño cardiovascular provocado por la adiponectina y la leptina.....	41
Figura 5. Papel de los adipocitos en el proceso de la aterosclerosis coronaria.....	42
Figura 6. Potenciales mecanismos arritmogénicos de la grasa epicárdica.....	47
Figura 7. Límites anatómicos en la medición de tejido adiposo epicárdico.....	53
Figura 8. Medición del score de calcio coronario según método Agatston.....	70
Figura 9. Medición semiautomática de grasa epicárdica en uno de los cortes.....	71
Figura 10. Interpolación del volumen de grasa epicárdica total.....	71
Figura 11. Distribución de edad de la muestra mediante histograma de frecuencias....	77
Figura 12. Distribución del peso de la muestra en función del sexo.....	78
Figura 13. Distribución de la talla de la muestra según sexo.....	78
Figura 14. Distribución de IMC de la muestra.....	79
Figura 15. Proporción de la indicación del TC en la muestra.....	81
Figura 16. Distribución de la muestra en función del <i>score</i> de calcio.....	82
Figura 17. Distribución de la presencia de estenosis coronarias en la muestra.....	83
Figura 18. Distribución del VGE en la muestra en función del sexo.....	83
Figura 19. Diferencias en VGE entre paciente con y sin eventos.....	88
Figura 20. Diferencias en <i>score</i> de calcio entre paciente con y sin eventos.....	89
Figura 21. Discriminación del modelo mediante estadístico C.....	94
Figura 22. Kaplan-Meier de eventos en función del volumen de grasa indexado.....	97

Figura 23. Modelo del depósito de grasa en función del perfil metabólico.....111

Figura 24. Cambios en la grasa epicárdica con la edad.....112

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada

AIT: accidente isquémico transitorio

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

CAC: *score* de calcio coronario

DM: diabetes mellitus

EAC: enfermedad arterial coronaria

ECV: enfermedad cardiovascular

FDG: fluordesoxiglucosa

FRCV: factores de riesgo cardiovascular clásicos

IMC: índice de masa corporal

PCR: proteína C Reactiva

PET: tomografía por emisión de positrones

ROI: *region of interest*

SGLT: *Sodium Glucose Cotransporter*

TAE: tejido adiposo epicárdico

TC: tomografía computarizada

UA: unidades Agatston

UH: unidades Hounsfield

VGE: volumen de grasa epicárdica

VGE-i: volumen de grasa epicárdica indexado a área de superficie corporal

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tejido adiposo epicárdico es un depósito metabólicamente activo que ha demostrado estar implicado en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y en la predicción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la forma en la cual se encuentran relacionados es controvertida, y, además, estos hallazgos podrían estar influidos por el tamaño corporal, ya que existe correlación entre la cantidad de grasa epicárdica y las medidas antropométricas. Nuestro objetivo fue analizar la asociación entre el tejido adiposo epicárdico indexado y la enfermedad coronaria, los eventos cardiovasculares adversos y el perfil de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes sintomáticos.

Métodos: Se incluyeron pacientes derivados para la realización de tomografía computarizada coronaria entre marzo de 2010 y abril de 2017. Se definió enfermedad coronaria por la presencia de estenosis coronarias obstructivas o una cantidad elevada de calcio coronario. Se cuantificó el volumen de grasa epicárdica mediante un programa informático semiautomático y se indexó el volumen al área de superficie corporal. Se realizó un análisis de regresión para determinar la relación entre la presencia de enfermedad coronaria y volumen de grasa epicárdica indexado, edad, género, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. La asociación entre volumen de grasa epicárdica indexado y eventos cardiovasculares se analizó con modelos de regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 179 pacientes (56 ± 12 años, 57,5% varones). El volumen de grasa epicárdica indexado ($p = 0,003$), la edad ($p < 0,001$) y el sexo masculino ($p < 0,001$) se asociaron de forma independiente con la presencia de enfermedad coronaria. Los pacientes con mayor volumen de grasa epicárdica indexado mostraron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento (5,5 años, 2,4 - 6,4) (HR = 2,44; IC 95 %, 1,07 - 5,56; $p = 0,033$). Además, este volumen es superior en pacientes hipertensos ($p < 0,001$), diabéticos ($p < 0,001$) y dislipémicos ($p = 0,008$).

Conclusiones: En pacientes sintomáticos, un mayor volumen de tejido adiposo epicárdico indexado se asocia con la enfermedad coronaria obstructiva, así como con

eventos cardiovasculares. Además, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular muestran una mayor cantidad de grasa epicárdica.

ABSTRACT

Introduction and objectives: The epicardial adipose tissue is a metabolically active fat depot that has shown to be implicated in the development of coronary artery disease and the prediction of cardiovascular events. However, the way both factors interact is controversial, and these findings might be influenced by body size since previous studies have demonstrated a strong correlation between the amount of epicardial fat and anthropometric measurements. Our objective was to assess the association between indexed epicardial adipose tissue volume and the presence of coronary artery disease, cardiovascular events and the cardiovascular risk profile in a cohort of symptomatic patients.

Methods: Patients referred for cardiac computed tomography from March 2010 to April 2017 were included. Coronary artery disease was defined as the presence of obstructive coronary stenosis or a high amount of coronary calcium. Epicardial adipose tissue volume was assessed using a semiautomatic software and indexed to body surface area. A regression analysis was performed to determine the relationship between relevant coronary artery disease and indexed epicardial adipose tissue, age, sex, cardiovascular risk factors, and comorbidities. The association between indexed epicardial adipose tissue and cardiovascular events was analyzed with Cox regression models.

Results: A total of 179 patients were recruited (56 ± 12 years, 57.5% male). Indexed epicardial adipose tissue ($p = 0.003$), age ($p < 0.001$) and male sex ($p < 0.001$) were significantly and independently associated with coronary artery disease. During follow-up (5.5 years, 2.4 – 6.4) patients with elevated indexed epicardial adipose tissue showed an increased risk of events (HR 2.44; 95% CI, 1.07 - 5.56; $p = 0.033$). Furthermore, this volume is higher in subjects with hypertension ($p < 0.001$), diabetes ($p < 0.001$) and dyslipidemia ($p = 0.008$).

Conclusions: In symptomatic patients, an increased volume of indexed epicardial fat was associated with obstructive coronary artery disease as well as with cardiovascular events. Patients with cardiovascular risk factors show a high amount of epicardial adipose tissue.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

1.1.1 Epidemiología: las dimensiones del problema

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, las cuales ocasionaron, de forma estimada, 17,9 millones de muertes en 2019, lo cual representa un 32% de todos los fallecimientos¹.

A pesar de los progresos dirigidos hacia una mejor comprensión del papel de los factores de riesgo modificables y no modificables en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), la prevalencia de obesidad se ha multiplicado por dos en más de setenta países en las últimas tres décadas, y continúa incrementándose a nivel mundial², tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Más concretamente, la prevalencia de obesidad y diabetes se ha incrementado de dos a tres veces en los últimos treinta años en la población que conforman los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología, lo cual significa que aproximadamente uno de cada cuadro adultos son obesos³. En Estados Unidos, de acuerdo con *NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)* 2015 - 2018, de entre los adultos de veinte o más años de edad, la prevalencia ajustada por edad de obesidad fue del 39,9% en hombres y 41,1% en mujeres, y la prevalencia de obesidad extrema, un 6,2% en varones y un 10,5% en mujeres. Y como es de esperar, no sólo atañe a la población adulta: la prevalencia de obesidad entre personas de 2 a 19 años es del 19%⁴. De hecho, existen en la actualidad más personas con obesidad que con bajo peso a nivel global⁵, resultado de la globalización, el crecimiento económico y los cambios en dieta y estilo de vida, basados en un consumo cada vez mayor de grasas refinadas y azúcares añadidos, y una forma de vida fundamentalmente sedentaria⁶.

1.1.2 Fisiopatología: Formación y evolución de la placa de ateroma

La teoría clásica de la formación de la placa aterosclerótica comienza con la llamada disfunción endotelial, resultante de una exposición sostenida a una serie de factores patogénicos como la diabetes, el estrés, la hipertensión o el tabaquismo. Este endotelio dañado es cada vez más permeable al paso de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-c) hacia la íntima⁷. Se considera a la estría grasa como la lesión

inicial de la aterosclerosis, consistente en un endotelio rico en lipoproteínas dentro de la propia íntima. Este secuestro tiene como consecuencia la separación de lipoproteínas de algunos antioxidantes plasmáticos, lo cual favorece un cambio oxidativo y desencadena una respuesta inflamatoria local que promueve la expresión de moléculas de adherencia para leucocitos dependiente de factores quimiotácticos, y traslada células inflamatorias hacia el sitio donde se origina la lesión. Éstas se dividen en la estría grasa y expresan en mayor medida receptores para lipoproteínas modificadas; la fagocitosis de lípidos por parte de estos mononucleares hace que se conviertan en células espumosas. En la evolución de esta lesión también están implicadas las células del músculo liso, que se trasladan desde la capa media y se acumulan en la capa íntima en expansión, formando la matriz extracelular: esto constituye la base de una lesión avanzada^{8,9}.

La placa aterosclerótica es dinámica, está en constante evolución, estableciéndose un complejo equilibrio entre la entrada y salida de lipoproteínas y células inflamatorias, proliferación y muerte celular, y remodelación de matriz extracelular, resultado de múltiples señales. No obstante, la historia natural es, generalmente, hacia la progresión, y durante la misma puede ser objeto de una gran cantidad de complicaciones, tales como la ruptura de placa o la erosión. Los estadios de la progresión de la placa aterosclerótica están enumerados por convención y son el reflejo de la evolución natural de la misma, comenzando por la mencionada estría grasa, hasta lesiones inestables que pueden resultar en síndromes coronarios agudos, consecuencia, entre otros, de una capa fibrosa fina¹⁰ (figura 1).

Por regla general, la aterosclerosis subclínica es un proceso que comienza años antes que los síntomas o los eventos clínicos. Datos recientes sugieren que la progresión y crecimiento de la placa es un proceso necesario previo a su ruptura, y que aquellas lesiones que no progresan en términos de volumen rara vez desembocan en eventos¹¹.

Cabe destacar el fenómeno Glagov, mediante el cual las arterias coronarias normalmente crecen de forma paralela con el aumento de la placa, en un proceso denominado remodelado positivo, hasta que el área de la placa hacia la lámina elástica interna se incrementa sobre el 40%; a partir entonces, a menudo se comienza a incrementar el volumen hacia la luz, produciéndose estenosis evidentes. Es por esto que cada vez cobran más importancia las técnicas de imagen dirigidas a la evaluación directa de la carga de placa⁷.

Varios estudios de lesiones no culpables en pacientes que se presentan con un síndrome coronario agudo muestran que aproximadamente un 10 – 20 % de las lesiones no culpables progresan en 8 – 12 meses desde la presentación inicial, y que aquellas lesiones con gran carga de placa o características de alto riesgo, como son una cápsula de fibroateroma fina, una baja atenuación, o un remodelado vascular positivo, son más propensas a progresar¹²⁻¹⁵. Entre los pacientes que presentan progresión de placa, las tasas de eventos coronarios son significativamente mayores, en torno al 15 – 20 % a un año, comparados con tasas inferiores al 1 % en pacientes sin progresión. Esto sugiere que puede ser útil identificar aquellos pacientes con progresión con el objetivo de establecer medidas precoces y reducir así los eventos cardiovasculares asociados¹⁶.

El tejido adiposo epicárdico juega un papel importante en la inflamación que contribuye consecuentemente en la aterosclerosis. La teoría mediante la cual están relacionadas es conocida como “de fuera-adentro”, explicando la influencia que posee el tejido adiposo a nivel local más allá de los procesos proinflamatorios que suceden a nivel intravascular. Así, determinadas condiciones de estrés como un exceso en los niveles de energía, la resistencia a la insulina o la diabetes podrían inducir cambios fenotípicos en la grasa epicárdica que promoverían su conversión en un tejido metabólicamente disfuncional, con una mayor producción de adipoquinas proinflamatorias que fomenten la migración de monocitos y su activación en macrófagos. Esto favorecería la liberación de más citoquinas que lleven asimismo a más inflamación, en un mecanismo capaz de retroalimentarse¹⁷. Este proceso se encuentra desarrollado con un mayor detalle en el apartado correspondiente (sección 2.3).

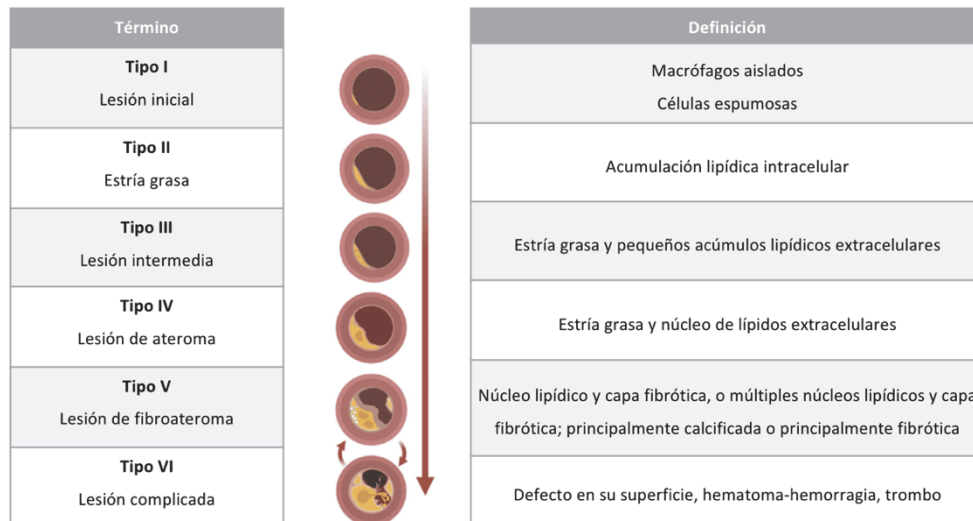


Figura 1. Definiciones y clasificación histológica de la lesión aterosclerótica. Adaptado de *Stary et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):66-82.*

1.1.3 Los factores de riesgo cardiovascular clásicos: indagando en el origen

Los factores de riesgo cardiovascular mayores o clásicos (FRCV) son aquellos que presentan una asociación más fuerte con la enfermedad cardiovascular, y que además son muy frecuentes en la población. Los principales FRCV modificables son el colesterol, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la obesidad y el sedentarismo.

Es sabido que las alteraciones en el perfil lipídico están relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis, y el papel casual del LDL-c y otras lipoproteínas apo-B en el desarrollo de ECV ha quedado ampliamente demostrado¹⁸. Es determinante tanto en la iniciación como en la progresión de la enfermedad aterosclerótica, y se ha demostrado que a menores niveles de LDL-c, mayor beneficio clínico¹⁹; además, estos cambios son consistentes de forma independiente con el fármaco que se elija para producir dicho efecto²⁰.

La evidencia científica también es sólida acerca de la implicación de la hipertensión arterial en la enfermedad cardiovascular, de manera que una presión arterial elevada resulta en un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedad arterial

coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica y fibrilación auricular^{18,21}.

En cuanto a la diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2 y prediabetes son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ECV, capaces de duplicar su riesgo²², y su prevalencia es muy elevada en poblaciones con cardiopatía isquémica¹⁸.

Sin olvidar los hábitos tóxicos y el estilo de vida, es importante destacar que el tabaquismo es responsable del 50 % de las muertes evitables en fumadores, siendo la mitad de origen cardiovascular. Una persona fumadora tiene un 50 % de probabilidades de morir a causa del tabaco, y de media, se pierden diez años de vida²³. Por otra parte, el sedentarismo y la inactividad física se encuentran entre los principales factores de riesgo modificables a nivel mundial de ECV y mortalidad por todas las causas²⁴, por lo que la promoción de la actividad física y el entrenamiento a través de los sistemas de salud se antojan fundamentales para reducir la carga de enfermedades cardiometabólicas²⁵. Y no podemos obviar tampoco la importancia de la dieta. Las dietas con elevada presencia de ultraprocesados y baja presencia de alimentos protectores causan cerca de siete millones de muertes en el mundo al año por enfermedad cardiovascular²⁶. Los alimentos ultraprocesados son aquellos manufacturados de forma industrial, preparados para comer, que contienen múltiples aditivos y apenas alimentos sin procesar. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que un mayor consumo de este tipo de alimentos se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. La manera en la que éstos influyen en nuestra salud cardiometabólica incluye un amplio abanico de mecanismos. La elevada degradación de la estructura física de los alimentos ultraprocesados podría influenciar la cinética de absorción, los mecanismos de saciedad y respuesta glucémica, así como en la composición y función de la microbiota intestinal. Además, los aditivos que presentan y los contaminantes que se producen durante el procesado también contribuirían a aumentar este riesgo cardiovascular. Entre las posibles vías alteradas, incluiríamos una alteración de las concentraciones de lípidos, la modificación de la microbiota, obesidad, estrés oxidativo, inflamación, resistencia insulínica e hipertensión arterial²⁷.

Y en lo que respecta a la obesidad, como hemos mencionado con anterioridad, en las últimas décadas el índice de masa corporal (IMC) se ha incrementado de forma significativa a nivel mundial todos los grupos poblacionales²⁸. En España, las tasas de

obesidad en adultos en los últimos treinta años se han incrementado en más del doble, pasando de un 7,38 % en el año 1987, a un 17,43 % en el año 2017²⁹. En niños y adolescentes, todo parece indicar que la prevalencia de obesidad se haya estancado o esté disminuyendo ligeramente en países desarrollados. Sin embargo, España continúa teniendo la segunda mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil de Europa, habiéndose observado una distribución heterogénea de la misma, con prevalencias más elevadas en las comunidades autónomas del sur³⁰.

La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluidas la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares o la muerte súbita. Además, favorece la aparición de la mayoría de FRCV, habiéndose demostrado que la morbimortalidad cardiovascular es mayor en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad con respecto a aquellos con IMC normal³¹.

Los mecanismos que asocian el tejido adiposo a la enfermedad coronaria son complejos, y su desarrollo parece encontrarse mediado por una serie de citoquinas encargadas de provocar un estado de inflamación sistémica de bajo grado³², o bien a través de un efecto paracrino sobre la pared del vaso³³. Es por esto que, más allá de la obesidad global o en su conjunto, la localización y la composición de este tejido se antoja decisiva, más sabiendo que la grasa visceral expresa más citoquinas proinflamatorias que el tejido adiposo subcutáneo³⁴. Por este motivo, la grasa visceral, y de forma más concreta la grasa epicárdica, se ha convertido en sujeto de investigación y evidencia creciente a favor de su relación con la enfermedad cardiovascular¹⁷, razón a su vez del desarrollo de este estudio.

1.1.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes: la obesidad visceral

La asociación entre obesidad y la enfermedad cardiovascular es muy compleja, debido a la gran cantidad de mecanismos fisiopatológicos que se encuentran involucrados y que interactúan entre sí. Además de favorecer la aparición de otros factores de riesgo, participa en procesos como la activación neurohormonal, la inflamación subclínica, la producción de altas concentraciones de leptina e insulina, el intercambio aumentado de ácidos grasos libres, el síndrome de apnea – hipopnea

obstructiva del sueño, así como los ya mencionados depósitos de grasa ectópica, como la grasa epicárdica³⁵.

De hecho, se ha observado una asociación positiva entre la obesidad y la elevación de marcadores inflamatorios, habiéndose postulado la inflamación como un predictor emergente de ECV³⁶ a través de múltiples vías maladaptativas que contribuyen a la progresión y desestabilización de la enfermedad cardiovascular. Estas vías incluyen la progresión de ateroma en la fase clínicamente estable de la enfermedad, la desestabilización de placa que precipita como consecuencia la aparición de síndromes coronarios agudos, y la respuesta en forma de necrosis de cardiomiocitos en el infarto agudo de miocardio³⁷. Se ha observado en varios estudios que, además de su relación con la actividad metabólica, el tejido adiposo visceral produce grandes cantidades de IL-6, lo que favorece la secreción de marcadores inflamatorios hepáticos como la proteína C reactiva (PCR) que contribuyen a mantener un estado proinflamatorio³⁸. Hay numerosos estudios en la actualidad con el punto de mira puesto en la inflamación como diana terapéutica.

También se ha asociado la obesidad con una alteración en el sistema de coagulación. Es capaz de inducir cambios en la hemostasia y la fibrinólisis a través de diversos mecanismos, entre ellos, el propio estado proinflamatorio, que desencadena un aumento de fibrinógeno, disfunción endotelial, y mayores concentraciones de los factores VII, VIII, factor de Von Willebrand y PAI-1, cuya producción se encuentra regulada, en algunos de los casos, por el mismo tejido adiposo(35). También la propia grasa visceral se ha relacionado con alteraciones en la coagulación a través de los mismos mecanismos citados, como la presencia de unas mayores elevaciones de PAI-1 en pacientes con obesidad visceral³⁹.

Mención aparte merece la medición de la obesidad en sí, teniendo en cuenta la cada vez mayor evidencia a favor de que exista una parte significativa del riesgo cardiovascular explicada por otros elementos como la acumulación selectiva de grasa. Aunque el IMC es un marcador sencillo para la monitorización del crecimiento de la obesidad en la población, hay estudios que muestran que la obesidad definida por este índice es marcadamente heterogénea, y que entre personas con un mismo IMC puede haber diferencias sustanciales en cuanto a comorbilidades y riesgo cardiovascular intrínseco⁴⁰. La incapacidad del IMC para mostrar el riesgo metabólico global se debe,

en parte, al hecho de que es un pobre marcador de grasa total, y lo que es más importante, de grasa abdominal, y no tiene en cuenta la variación en la cantidad de grasa visceral entre individuos⁴¹. En ocasiones, se ha empleado el término de obesidad metabólicamente saludable como aquella que se presenta en ausencia de otros FRCV concomitantes; sin embargo, los estudios muestran que casi un 50 % de estos individuos desarrollarán síndrome metabólico, y que tienen un mayor riesgo para presentar ECV futura⁴².

Numerosos estudios de imagen han mostrado la heterogeneidad en los depósitos de grasa visceral entre individuos y su implicación clínica, ya que estos están relacionados con diferencias significativas en cuanto al nivel de aterosclerosis y riesgo cardiometabólico⁴³. Se ha observado que el tejido adiposo visceral es un marcador independiente de morbilidad y mortalidad, y que estos acúmulos podrían contribuir a una mayor arteriopatía y riesgo cardiovascular³⁸. La obesidad visceral es metabólicamente más activa, y participa en una mayor resistencia a la insulina y en un perfil lipídico más proaterogénico³⁵. Los mecanismos mediante los cuales lleva estos procesos a cabo son intrincados, involucran diferentes vías fisiopatológicas y están mediados por citoquinas y otros mediadores inflamatorios. De entre ellos, juega un papel fundamental la leptina, parte del propio proceso inflamatorio y del aumento de la actividad simpática⁴⁴. De hecho, en función de medidas de la actividad simpática y de concentraciones de catecolaminas se ha observado que la obesidad está relacionada con un aumento del tono simpático, y este aumento podría estar más relacionado con la obesidad visceral que con la cantidad de grasa global⁴⁵. Además, la grasa corporal, y particularmente la visceral, está asociada a disfunción endotelial, a través de diferentes mecanismos no muy bien definidos en la actualidad⁴⁶. El endotelio regula la proliferación de músculo liso, el tono vasomotor, la función plaquetaria y la trombosis, y su disfunción induce la quimiotaxis de las moléculas de adhesión e induce la diferenciación de monocitos en macrófagos, proceso crucial en la génesis de placa de ateroma⁴⁷.

Sin embargo, los mecanismos implicados en el daño cardiovascular mediado por la obesidad no son exclusivamente sistémicos, sino que también ejerce un efecto paracrino directo sobre la pared arterial.

La grasa visceral puede ser clasificada en función de su localización anatómica, ejerciendo diferentes funciones en función de la misma. A continuación, expondremos las más destacadas.

1.1.4.1 Grasa intratorácica

La terminología empleada para los depósitos de grasa intratorácicos es muy diversa en la literatura. El término grasa pericárdica se refiere frecuentemente al tejido adiposo que se encuentra dentro del propio saco pericárdico y adyacente a la superficie externa del mismo, y grasa epicárdica a aquella situada en la superficie epicárdica del corazón. La grasa paracardiaca hace mención a la porción alojada en la superficie externa del saco pericárdico. Al conjunto de grasa paracardiaca y grasa pericárdica usualmente se le denomina grasa intratorácica⁴⁸.

En estudios más recientes, la grasa perivascular se ha postulado como llave principal en la homeostasis cardiovascular frente a depósitos más distantes dada su proximidad anatómica a la pared de los vasos. Está definida como aquel tejido adiposo que se encuentra adyacente a la pared vascular en un radio igual al diámetro del vaso al que se encuentra contiguo⁴⁹. Es capaz de modificar la biología de la vasculatura local mediante la secreción de adipoquinas, siendo parte de un complejo mecanismo de regulación sistémico y local. Evidencia más reciente sugiere que es capaz de funcionar como un sensor de inflamación coronaria, lo cual podría jugar un papel importante en la optimización de la estratificación del riesgo cardiovascular⁵⁰.

1.1.4.2 Grasa intraabdominal

Mientras que la grasa subcutánea se ha postulado como factor protector frente al desarrollo de enfermedad coronaria mediante la mejora de la sensibilidad a la insulina o la secreción de determinadas adipoquinas, la grasa intraabdominal se ha correlacionado no solo con la prevalencia de EAC y mortalidad, sino también con la extensión y severidad de las placas coronarias, lo cual también apoya la idea de que la distribución corporal de grasa es útil e importante en la evaluación del riesgo cardiovascular global y en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular⁵¹.

Existe mucha controversia acerca de la contribución de los distintos depósitos de grasa visceral al estado dismetabólico y las complicaciones cardiovasculares asociadas a la misma, entre ellos, el hígado graso no alcohólico (HGNA)⁴⁰. El HGNA se conoce como la acumulación de grandes gotas de triglicéridos en el interior de los hepatocitos en ausencia de un consumo crónico de alcohol⁵², y su presencia se asocia a diferentes condiciones patológicas, desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis, carcinoma hepatocelular, o insuficiencia hepática⁵³. Se ha observado que la esteatosis hepática en donantes de hígado puede afectar el pronóstico de receptores de trasplante hepático⁵⁴.

La prevalencia de HGNA continúa incrementándose de manera paralela al aumento de la obesidad a nivel mundial, aunque las tasas son diferentes en función en la raza y de las técnicas diagnósticas utilizadas⁵³. Actualmente se acepta que es la manifestación a nivel hepático del síndrome metabólico⁵⁵, habiéndose relacionado con un peor perfil de riesgo cardiovascular. Diversos estudios lo vinculan con la existencia de obesidad visceral, hiperlipidemia, y resistencia insulínica, y parece predecir el desarrollo de DM tipo 2⁵⁶. También existe evidencia de que los pacientes con HGNA tienen un mayor riesgo de EAC, más allá del que se esperaría encontrar por la presencia de factores de riesgo del síndrome metabólico convencional de forma concomitante⁵⁷. En un metaanálisis reciente, el HGNA se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en países occidentales, así como con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus isquémico, fibrilación auricular y eventos cardiovasculares mayores⁵⁸.

El patrón oro para su diagnóstico es la biopsia hepática. Sin embargo, dado su carácter invasivo, existen varias alternativas en cuanto a métodos de imagen para su valoración. La técnica más precisa es la resonancia magnética⁵⁹, aunque la TC también se utiliza para la detección de esteatosis hepática⁶⁰. Los índices más empleados son la atenuación hepática, la diferencia entre atenuación hepática y esplénica, y relación entre atenuación hepática y esplénica⁶⁰. El TC puede permitir un diagnóstico muy específico de esteatosis hepática moderada a severa, no tanto de la esteatosis leve, en la cual no permite arrojar un diagnóstico preciso⁵⁹. Puesto que el TC está ampliamente disponible, y con frecuencia, se realiza en la práctica clínica por múltiples indicaciones clínicas, su aplicabilidad es más amplia. Se ha observado que los índices que combinan la atenuación hepática con la atenuación esplénica son superiores a aquellos con atenuación hepática única⁶⁰. El punto de corte más robusto para el diagnóstico de

esteatosis hepática mediante TC es un cociente de atenuación hepático y esplénico inferior a 1⁵².

1.2 GRASA EPICÁRDICA

1.2.1 Anatomía

El tejido adiposo epicárdico constituye aquella grasa localizada entre el miocardio y la capa visceral del pericardio, y abraza, por tanto, a las arterias coronarias³³ (figura 2). La porción de tejido adiposo que se encuentra directamente en contacto con las arterias coronarias representa a su vez el tejido adiposo pericoronario, definido de forma arbitraria como aquel que se encuentra en una distancia radial alrededor del vaso igual al diámetro de la coronaria adyacente⁶¹. A su vez, el tejido adiposo pericárdico es aquel situado entre el pericardio visceral y parietal, y ambos tienen un origen embriológicamente distinto. Su vascularización es también diferente: la irrigación de la grasa epicárdica depende de ramas de las arterias coronarias, mientras que la grasa pericárdica tiene un suministro dependiente de fuentes no coronarias⁶².

Desde el punto de vista histológico, la grasa epicárdica también tiene varias particularidades. Se origina desde el mesodermo esplacnopleural, y está formada por adipocitos que son de menor tamaño que aquellos encontrados en la grasa subcutánea o en otras localizaciones de grasa visceral, incluyendo el depósito pericárdico. Esto puede explicarse por el elevado número de preadipocitos presente en este tejido. El tamaño de los adipocitos no es solamente una particularidad anatómica, sino que parece estar relacionado con la liberación de determinados marcadores inflamatorios, aunque este hecho no ha sido demostrado en esta localización en concreto⁶³.

Está compuesta principalmente por grasa parda durante las primeras etapas de la vida, mientras que en la edad adulta exhibe características de grasa mixta. Se ha observado que la expresión de UCP-1, una proteína marcadora de grasa parda, es significativamente mayor en el depósito epicárdico comparado con otras localizaciones, lo cual sugiere que la grasa epicárdica podría funcionar a efectos como grasa parda⁶⁴. Además, la grasa epicárdica también contiene células inmunológicas, estromales e inflamatorias, tejido nervioso y nodal.

En situaciones normales o fisiológicas, la grasa epicárdica cubre aproximadamente el 80 % de la superficie del corazón, y supone en torno a un 20 % de la masa cardíaca total⁶⁵. La distribución de la misma es heterogénea, normalmente se concentra en mayor medida en los surcos aurículoventricular e interventricular así como alrededor de las arterias coronarias. También se puede extender dentro del propio miocardio; de hecho, no hay ninguna fascia muscular que los separe, y ambos comparten microcirculación. Esta contigüidad facilita la interacción del tejido adiposo epicárdico con el miocardio adyacente a nivel local, mediante la secreción, paracrina o vasocrina, de mediadores inflamatorios.

La cantidad de grasa epicárdica también varía, como es lógico esperar, con el propio tamaño corporal^{66,67}, y está correlacionada con el índice de masa corporal⁶⁸.

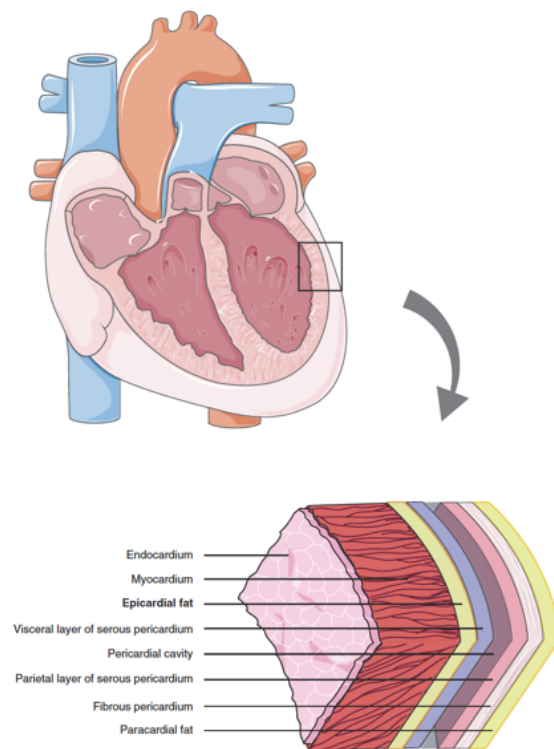


Figura 2. Capas del corazón y el pericardio. *Compr Physiol.* 2017;7(3):1051-1082

1.2.2 Fisiología

Desde el punto de vista fisiológico, podemos diferenciar dos situaciones en las que el tejido adiposo epicárdico juega papeles distintos. Este depósito no parece comportarse como un mero almacenaje de grasa, como un espectador pasivo, sino que se encuentra involucrado en la homeostasis energética local, y su actividad es diferente en función de si estamos hablando de sujetos sanos o no. Se ha considerado tradicionalmente a la grasa epicárdica como una capa protectora, capaz de proporcionar una especie de barrera inmunológica al rodear las estructuras cardiacas contra los patógenos, y proporcionando un soporte mecánico a las arterias coronarias frente a la torsión que podría ocasionar la onda de pulso arterial y la propia contracción cardiaca, minimizando así su movimiento⁶⁹.

Los adipocitos presentes en esta localización, con propiedades de grasa marrón y beige, están característicamente relacionados con la termogénesis en respuesta a bajas temperaturas, de manera que podrían proteger al corazón de la hipotermia¹⁷; no obstante, esta hipótesis solo ha sido probada hasta el momento en modelos animales. En estudios realizados con tomografía computarizada combinada con tomografía de emisión de positrones (PET-TC), se ha reportado que la captación de F-fluorodeoxiglucosa (FDG), indicativa de grasa parda, es mayor en el corazón de varones normopeso tras dos horas de exposición al aire frío, aunque no se sabe con certeza si esta captación está mediada por la propia grasa epicárdica o por tejidos circundantes⁷⁰.

Pero la diferencia principal entre el tejido adiposo epicárdico y otros depósitos de grasa visceral radica fundamentalmente en su capacidad para liberar y consumir ácidos grasos libres, y utilizar así menos cantidades de glucosa⁷¹. Su elevada actividad metabólica, lipolítica y lipogénica, le permite proporcionar energía a nivel local gracias al suministro rápido de ácidos grasos hacia el miocardio en aquellos momentos de mayor demanda metabólica⁷². El miocardio utiliza y metaboliza ácidos grasos libres de la sangre provenientes de las arterias coronarias, y la oxidación de los mismos es responsable de aproximadamente un 50 – 70 % de la energía producida por el corazón. Por esto, la grasa epicárdica se ha postulado como una especie de amortiguador, encargada de proveer de energía al miocardio y al mismo tiempo protegerle de una exposición excesivamente elevada de ácidos grasos libres⁷³.

No obstante, la relación entre el propio tejido adiposo y los ácidos grasos sigue sin estar completamente aclarada. Se ha observado una mayor expresión de una proteína de unión de ácidos grasos en la grasa epicárdica (*fatty acid binding protein-4* [FABP-4]), la cual parece estar relacionada con el transporte desde la grasa epicárdica hacia el miocardio; su expresión se encuentra incrementada en pacientes con síndrome metabólico⁷⁴. También se ha sugerido que los ácidos grasos libres podrían difundir de forma bidireccional a través de diferentes concentraciones de gradientes, y que la propia grasa epicárdica podría secretar productos vasoactivos que regulen el tono arterial coronario para facilitar el flujo de los mismos^{62,69}.

De hecho, entre las funciones homeostáticas del tejido adiposo también se incluye el control del tono vascular y el control del efecto de la insulina en la microvasculatura, promoviendo una vasorreactividad mediada por insulina y la captación de glucosa en el lecho vascular⁷⁵. A través de la liberación de adipoquinas, principalmente adiponectina, adrenomedulina y omentina, y factores relajantes derivados de adipocitos, la grasa epicárdica es capaz de disminuir el tono y previene el remodelado vascular. La unión de adiponectina a los receptores Adipo-1 y Adipo-2 activa una cascada de señalización que promueve la síntesis y liberación de óxido nítrico, y paraliza la señalización proinflamatoria mediada por NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). También libera grandes cantidades de adrenomedulina, péptido con capacidad vasodilatadora capaz de neutralizar el estrés oxidativo inducido por angiotensina-II, suprimir la apoptosis de células endoteliales y la liberación de endotelina 1, así como de inhibir la migración y proliferación de células vasculares de músculo liso⁷⁶.

1.2.2.1 Grasa epicárdica como órgano endocrino

Se sabe en la actualidad que el tejido adiposo epicárdico es un órgano endocrino activo, con un secretoma único. Produce una gran cantidad de sustancias, las cuales ejercen tanto un efecto paracrino directo en el miocardio adyacente y en las arterias coronarias, como una acción vasocrina a través del sistema circulatorio local. Expresa y secreta un elevado número de citoquinas, adipoquinas pro- y antiinflamatorias, factores vasoactivos, y factores de crecimiento. La contigüidad que presenta con respecto al miocardio adyacente, libre de fascias perimetrales, le permite interactuar a nivel local.

La liberación paracrina de citoquinas alcanza la pared coronaria y la atraviesa mediante un mecanismo de difusión, y parece, dado el denso infiltrado inflamatorio de la grasa epicárdica y su variada celularidad, que las citoquinas podrían secretarse por diferentes células, como adipocitos epicárdicos y células estromales y vasculares. De forma alternativa, las adipoquinas y los ácidos grasos libres pueden ser liberados directamente desde la grasa epicárdica hacia los *vasa vasorum*, en un mecanismo vasocrino⁷⁷.

En sujetos sanos, las adipoquinas vasoprotectoras promueven la vasodilatación y ejercen efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antioxidantes⁶¹.

1.2.3 Mecanismos fisiopatológicos: el cambio fenotípico hacia un tejido adiposo disfuncional

Cada vez disponemos de una mayor evidencia del papel de la inflamación en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria, ya sea en su inicio, en la progresión de la placa o en la desestabilización y ruptura de la misma³⁷.

El proceso aterosclerótico se ha explicado clásicamente mediante la teoría de dentro – afuera, como el producto de un daño a células intimaes que resulta en una consecuente acumulación de células inflamatorias en el espacio subendotelial, tal y como se describe en el apartado correspondiente (sección 1.2). Sin embargo, el hecho de que la inflamación de la grasa epicárdica pueda contribuir en este proceso ha favorecido el desarrollo de una teoría de fuera – adentro, comenzando en la propia grasa adyacente y propagándose hacia la vasculatura⁷⁸. De acuerdo con esta teoría, ciertas condiciones de estrés como la resistencia a la insulina, un exceso en los aportes de energía, el daño vascular o la diabetes inducirían cambios fenotípicos en la grasa epicárdica resultantes en hipertrofia de la misma, y ocasionarían un cambio en la misma con un perfil más proinflamatorio y profibrótico, lo que favorecería, entre otros, en una dificultad para el almacenamiento de triglicéridos y un incremento de la lipólisis y liberación de ácidos grasos⁷⁶. Este cambio fenotípico está acompañado de un aumento de factores proinflamatorios así como de infiltración de células inmunitarias, como células dendríticas, linfocitos T y B, macrófagos y eosinófilos. El aumento de la actividad del factor nuclear kB (NF-kB) y de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) conduce a una mayor expresión de ARN mensajero de mediadores inflamatorios (ej. IL-

1 β , IL-6, TNF α , MCP-1), TLR-2 y 4 (*toll like receptor*), sPLA2-IIA, resistina y visfatin. Además, la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza a la EAC podría inducir una expresión diferente del perfil de ARNm en la grasa epicárdica, habiéndose observado que el patrón de expresión de la grasa en pacientes con EAC muestra un aumento de miR-34a-3p y -34a-5p, lo cual podría preceder al desarrollo de la enfermedad coronaria y desencadenar una desestabilización de placas ateroscleróticas⁷⁹ (figura 3).

También se ha observado en grasa epicárdica disfuncional un aumento de macrófagos con un fenotipo proinflamatorio (M1), caracterizados por su positividad a CD11c, en detrimento de aquellos macrófagos antiinflamatorios (M2, CD206+), lo cual está relacionado con la pérdida de la enzima convertidora de angiotensina II. Esta pérdida, según se ha observado en modelos en ratones, tiene como consecuencia una alteración de la tolerancia a la glucosa, la inflamación de la grasa epicárdica y la mencionada polarización de los macrófagos M1⁸⁰. Estos macrófagos se asocian también con neoangiogénesis e interfieren con la adiponectina y la producción de FABP-4⁷⁶. Además, secretan citoquinas adicionales que conllevan más inflamación, en un mecanismo de retroalimentación constante.

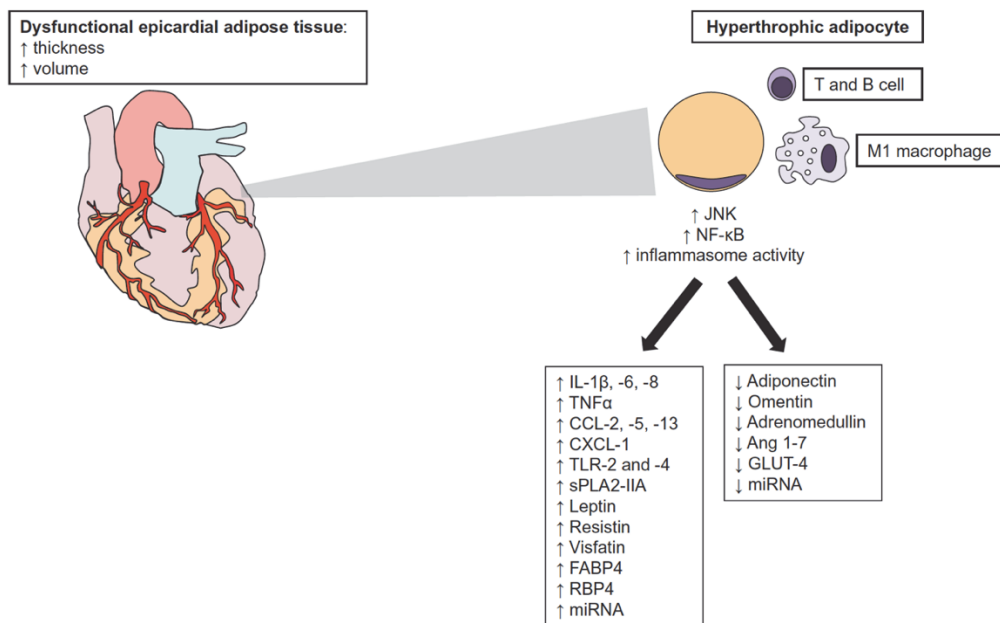


Figura 3. Cambios en el secretoma del tejido adiposo disfuncional. *Int J Cardiol.* 2019;278:254-260.

Bajo condiciones fisiológicas normales, el tejido adiposo epicárdico secreta citoquinas con funciones antiinflamatorias y antiateroscleróticas, como la ya citada adiponectina, producto de los adipocitos a la cual se han atribuido propiedades antiaterogénicas, antidiabéticas, antioxidantes y antiinflamatorias. Ésta incrementa la oxidación de los ácidos grasos mediante de una vía de protein-quinasa y reduce la deposición lipídica en el miocardio (figura 4). Además, inhibe la producción de mediadores de la inflamación y mantiene un microambiente antiinflamatorio. Sin embargo, en condiciones patológicas la producción de adiponectina disminuye, mientras que aumenta la secreción de factores proaterogénicos como la leptina, los cuales inducen hipertensión, estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial y la proliferación de células de músculo liso⁸¹ (figura 5).

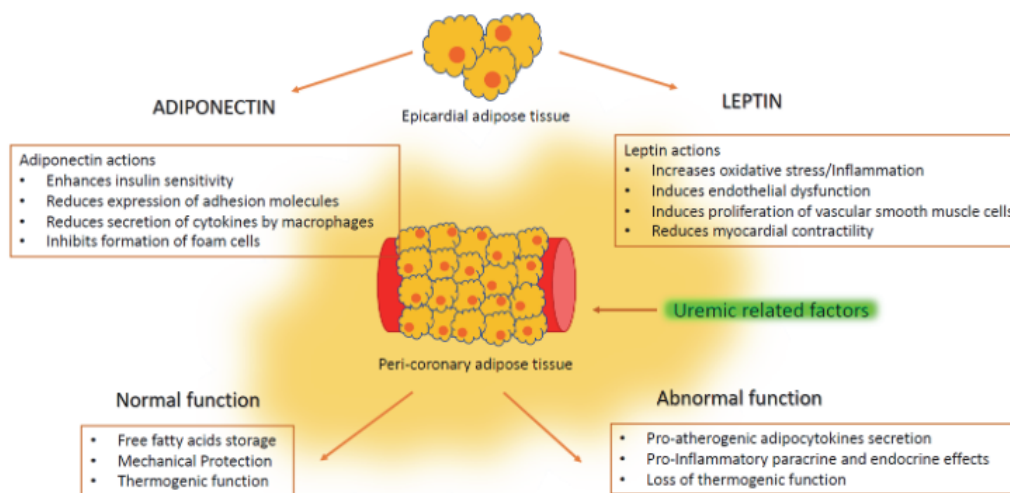


Figura 4. Daño cardiovascular provocado por la adiponectina y la leptina: mecanismos propuestos. *Int J Mol Sci.* 2020;(3):978

Este aumento de citoquinas y células inflamatorias en la grasa epicárdica se ha observado en pacientes con enfermedad coronaria avanzada sometidos a revascularización quirúrgica, comparado con las muestras obtenidas de grasa subcutánea⁸². También se ha demostrado de forma no invasiva mediante la realización de PET/TC con 18F-FDG, en los cuales la inflamación se muestra mediante una

expresión incrementada de los receptores de glucosa, de manera que aquellos pacientes con enfermedad coronaria presentan más captación metabólica que sus controles sin enfermedad coronaria⁸³.

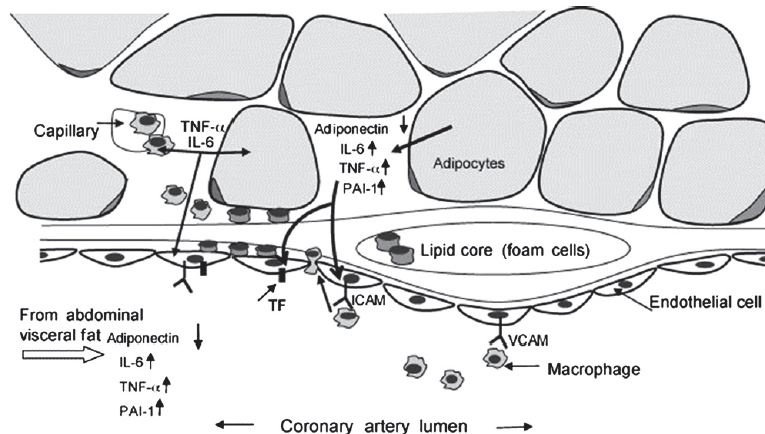


Figura 5. Potencial papel de los adipocitos en el proceso de la aterosclerosis coronaria. ICAM, *intercellular adhesion molecule*; IL-6, *interleukin 6*; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*; TF, *tissue factor*; TNF- α , *tumor necrosis factor- α* ; VCAM, *vascular cell adhesion molecule*. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:3-10.

1.2.4 Grasa epicárdica y factores de riesgo cardiovascular

Los diferentes depósitos corporales de grasa pueden tener un riesgo metabólico variable en función de su localización. La grasa visceral se ha asociado con la enfermedad cardiovascular y con sus factores de riesgo cardiovascular, incluyendo diabetes mellitus, resistencia a insulina, hipertensión y dislipemia. En el *Framingham Heart Study*, el volumen de grasa visceral determinado por TC se asoció con múltiples factores de riesgo así como con el síndrome metabólico⁶⁸.

De forma más concreta, la grasa epicárdica, que bajo condiciones fisiológicas puede ejercer funciones cardioprotectoras, en estados dismetabólicos se ha asociado con hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y obesidad tanto global como visceral⁸⁴⁻⁸⁸.

Sin embargo, a lo largo de la literatura se ha planteado en numerosas ocasiones si el exceso de adiposidad visceral es causa o marcador de otras alteraciones

metabólicas. El tejido adiposo visceral podría, por una parte, jugar un papel en el desarrollo de un perfil metabólico alterado, más proaterogénico, y también representar un marcador de otras alteraciones primarias que afecten a la distribución de energía y al riesgo cardiometabólico, relacionadas con la resistencia insulínica y un perfil diabético y facilitador de aterosclerosis³⁸.

1.2.5 Grasa epicárdica y enfermedad coronaria

La grasa epicárdica, y en especial su relación con la enfermedad coronaria, ha captado desde hace muchos años el interés de numerosos investigadores. Ya en el año 1812, un artículo sobre *angina pectoris* publicado en *New England Journal of Medicine* especulaba con este hecho⁸⁹. En él, se observaba que la cantidad de grasa epicárdica encontrada en las autopsias de pacientes con enfermedad coronaria era inusitadamente alta. El interés por esta peculiar región anatómica no sólo reside en su localización clave o en sus singulares propiedades metabólicas, sino también en su medición clínica. Hoy en día, técnicas de imagen como la TC permiten su medición de forma no invasiva de una forma relativamente sencilla.

Cada vez más evidencia apoya el papel de la grasa epicárdica como promotor de la progresión y vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, a pesar de que los mecanismos exactos mediante los cuales lleva a cabo esta acción todavía no han sido aclarados por completo. La hipótesis de que ejerza como mediador directo en el proceso aterosclerótico cada vez ha ido ganando más peso y evidencia científica a lo largo de los últimos años. En un estudio llevado a cabo por Ishii et al. observaron que, aquellas zonas de la arteria descendente anterior cubiertas por miocardio, los llamados puentes miocárdicos, estaban libres de lesiones ateroscleróticas, y los autores propusieron que podría estar en relación con el hecho de no estar en contacto directo con grasa epicárdica⁹⁰.

Varios estudios epidemiológicos a gran escala y basados en cohortes comunitarias, compuestas principalmente por poblaciones asintomáticas y de bajo riesgo, han mostrado una asociación de la grasa epicárdica con la cardiopatía isquémica⁹¹, los eventos cardiovasculares mayores⁹², la calcificación coronaria^{68,93} y la progresión de calcio⁹⁴. En el *Framingham Heart Study*, Rosito et al. encontraron una

asociación significativa de la grasa epicárdica con la calcificación coronaria cuantificada por TC, no así de la grasa intratorácica, y esta asociación se mantuvo significativa tras ajustar por FRCV⁶⁸. Ding et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 998 sujetos seleccionados al azar del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), en el que mostraron que el incremento de grasa epicárdica predecía un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular previa⁹⁵.

También en registros hospitalarios cuyos pacientes reclutados presentaban un riesgo cardiovascular intermedio – bajo (actual indicación de TC cardiaco), los mayores volúmenes de grasa epicárdica se han asociado con la presencia de isquemia miocárdica⁹⁶, estenosis coronarias⁹⁷, placas coronarias calcificadas⁸⁴ y no calcificadas⁹⁸, así como características de placas de alto riesgo tales como una baja atenuación o una cápsula fibrosa fina. En un estudio llevado a cabo por Zhou et al., se mostró que la medida del volumen de grasa epicárdica (VGE) aportaba información complementaria en la definición de características específicas de la enfermedad coronaria, tales como la carga de placas ricas en lípidos⁹⁹. En el desarrollo del registro ALTER-BIO a largo plazo se está evaluando si la grasa epicárdica podría mejorar la estratificación de riesgo cardiovascular frente a los modelos tradicionales. Y, además, la medición se torna cada vez más sencilla con la creación de herramientas que facilitan esta función. Se ha desarrollado un nuevo abordaje automático para la medición del volumen y la atenuación de grasa epicárdica en imágenes de TC, basado en técnicas de *deep-learning*, que ha demostrado valor pronóstico para la predicción de eventos cardiovasculares mayores en más de 2000 sujetos asintomáticos¹⁰⁰.

En un metaanálisis publicado en 2017 en *European Heart Journal* por Mancio et al., en el cual incluyeron aproximadamente 20000 sujetos asintomáticos de bajo riesgo provenientes en su mayoría de grandes estudios longitudinales con un largo tiempo de seguimiento, tales como FHS (*Framingham Heart Study*), MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), estudio HNR (*Heinz Nixdorf Recall*), estudio EISNER (*Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Non-invasive Imaging Research*), y el estudio Rotterdam, trataron de evaluar la asociación entre el VGE medido por TC y la enfermedad coronaria. Los resultados mostraron a la grasa epicárdica como un predictor independiente de placas no calcificadas limitantes de flujo o placas vulnerables en

pacientes de riesgo intermedio – bajo. Además, se asoció con estenosis obstructivas, isquemia miocárdica y eventos cardiovasculares mayores¹⁰¹.

Sin embargo, y a pesar de toda la evidencia existente, a día de hoy sigue habiendo cierta controversia acerca de si la grasa epicárdica se relaciona *per se* con la enfermedad coronaria, o si esta asociación resulta del hecho de que comparten factores de riesgo. A pesar de que numerosos estudios han mostrado que la grasa epicárdica se asocia de forma independiente con la enfermedad coronaria^{94,102}, otros han revelado que esta asociación no era significativa tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular clásicos^{97,103,104}. En el estudio CORE320 (*Coronary Artery Evaluation using 320-row Multidetector CT Angiography and Myocardial Perfusion*), Tanami et al. no encontraron una asociación independiente entre el VGE y la enfermedad coronaria obstructiva, isquemia miocárdica en SPECT, o calcificación coronaria; los autores postulan que podría deberse al alto riesgo cardiovascular de su muestra y a la diversidad étnica y geográfica de su población, sabiendo que la raza negra tiene un mayor riesgo de eventos adversos comparado con otros grupos y que éstos a su vez presentan un menor VGE medio que otros grupos¹⁰⁴. El papel de la grasa epicárdica en la enfermedad coronaria también fue evaluado en el estudio EPICHEART, el cual incluyó 574 pacientes y mostró que la grasa epicárdica, ajustada por grasa corporal, se asoció con mayores valores de calcio coronario, aunque no con la presencia de estenosis coronarias¹⁰⁵.

Además, la relación de la grasa epicárdica con la enfermedad coronaria podría variar a lo largo de la historia cardiovascular de la enfermedad, teniendo, como casi cualquier otro proceso, un marcado carácter dinámico. En un estudio reciente llevado a cabo por Milanese et al., observaron una asociación significativa entre la cantidad de grasa epicárdica y la calcificación coronaria en pacientes sintomáticos y con enfermedad obstructiva; sin embargo, el volumen de grasa epicárdica no predijo enfermedad coronaria en aquellos pacientes que no presentaban calcificación alguna¹⁰⁶. Bettencourt et al. tampoco reportaron relación entre el volumen de grasa epicárdica y la enfermedad coronaria, y ellos hipotetizan que podría ser debido a que la grasa pueda favorecer de alguna manera el proceso aterosclerótico inicial, y no tanto la progresión de enfermedad⁸⁴.

Asimismo, la asociación entre la grasa epicárdica y la enfermedad coronaria podría ser confusa debido a la fuerte correlación que existe entre la grasa epicárdica y las medidas antropométricas^{66,68,107,108}, por lo que el ajuste de la cantidad de grasa al tamaño corporal parece ser crucial, y en la actualidad son escasos los estudios que reportan la relación tras este ajuste^{93,109-112}.

1.2.6 Grasa epicárdica como factor de riesgo de otras cardiopatías

1.2.6.1 Grasa epicárdica y fibrilación auricular

Es de sobra conocido que la obesidad medida a través del IMC es un fuerte predictor de fibrilación auricular¹¹³. Sin embargo, y tal y como ocurre con otras enfermedades cardiovasculares, se trata de una medida cruda para el exceso de adiposidad, e individuos con un IMC similar tienen un riesgo diferente de fibrilación auricular, en parte mediado por otros factores de riesgo, y en el que la distribución de grasa corporal también podría jugar un papel.

Un amplio rango de mecanismos fisiopatológicos podría contribuir a la asociación entre grasa epicárdica y fibrilación auricular. En primer lugar, por un mecanismo puramente estructural y de remodelado eléctrico de la aurícula, bien mediante una vía directa, por infiltración de tejido adiposo que alteraría las propiedades electrofisiológicas, o indirecta, actuando como fuente de moduladores paracrinos de inflamación miocárdica y estrés oxidativo. También se ha especulado que la grasa epicárdica podría afectar a ciertos *triggers* situados en las venas pulmonares, los cuales podrían interactuar con un sustrato de remodelado auricular que perpetuara la fibrilación auricular¹¹⁴ (figura 6).

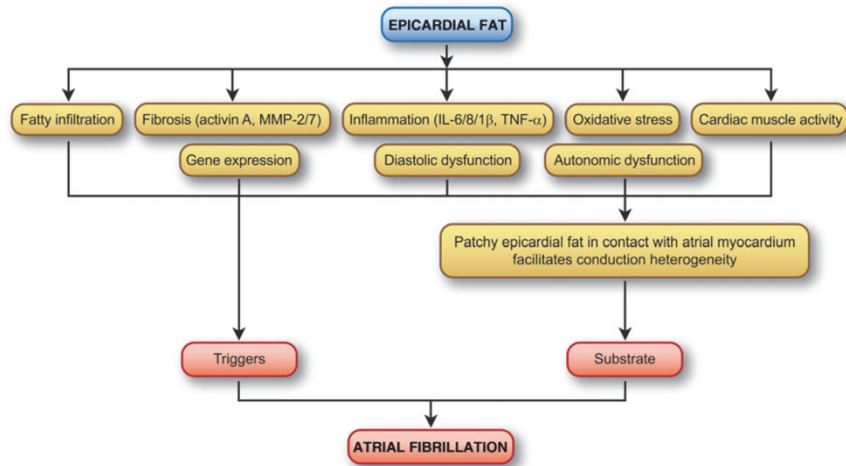


Figura 6. Potenciales mecanismos arritmogénicos de la grasa epicárdica. MMP: *Matrix metalloproteinases*. IL: *Interleukine*. TNF: *Tumoral Necrosis Factor*. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1294-1302.

1.2.6.2 Grasa epicárdica y otras arritmias. Muerte súbita.

Tal y como se ha expuesto previamente, la grasa epicárdica tiene un conocido potencial arritmogénico debido a sus propiedades metabólicamente activas y su contigüidad con el tejido miocárdico. El grueso de la evidencia científica relaciona la grasa epicárdica con el riesgo de fibrilación auricular, mientras que su relación con arritmias ventriculares es más controvertida. Puesto que esta grasa genera una infiltración del miocardio ventricular, se cree que podría facilitar la creación de un sustrato eléctrico inestable que favoreciera las arritmias ventriculares. Algunos estudios han observado una correlación positiva entre el grosor de tejido adiposo epicárdico y las extrasístoles ventriculares^{115,116}. También se ha descrito una asociación con el riesgo de taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular en contexto de insuficiencia cardiaca, así como en las recurrencias de taquicardia ventricular tras ablación^{117,118}.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Fuller et al. en pacientes *postmortem*, observaron una mayor cantidad de grasa epicárdica en pacientes con cardiopatía isquémica estable fallecidos por muerte súbita, frente a controles con cardiopatía isquémica fallecidos por otras causas¹¹⁹.

Su relación con la prolongación del intervalo QT es discutida. Mientras que algunos estudios han mostrado al VGE como un predictor de su prolongación, definida como un QTc mayor de 450 milisegundos¹²⁰, otros no han observado asociación entre la cantidad de grasa y el intervalo QTc^{121,122}.

1.2.6.3 Grasa epicárdica e insuficiencia cardiaca

La obesidad es un conocido factor de riesgo de insuficiencia cardiaca¹²³, influyendo en su desarrollo a través de múltiples mecanismos, unos más conocidos que otros. Se sabe que la obesidad genera un estrés hemodinámico relacionado con una mayor demanda por el exceso de masa corporal¹²⁴. Además, los pacientes con obesidad presentan una expansión de su volumen plasmático proporcional a su masa corporal, y la primera alteración fisiopatológica suele ser un decremento en la distensibilidad ventricular¹²⁵. Esto genera una incapacidad para dilatarse en respuesta a incrementos de volumen sanguíneo, por lo que incluso cantidades moderadas de sobrecarga de volumen pueden generar un aumento desproporcionado de las presiones de llenado. El mecanismo que limita dicha distensibilidad parece ser una rarefacción de la microvasculatura y fibrosis¹²⁶.

En este escenario, el tejido adiposo epicárdico, que en condiciones normales es capaz de nutrir el corazón, puede convertirse en un auténtico nido proinflamatorio en condiciones maladaptativas que contribuya de forma activa en este proceso. Las alteraciones inflamatorias sistémicas pueden favorecer la acumulación de este tejido disfuncionante, el cual puede servir como fuente de adipoquinas proinflamatorias y células madre mesenquimales que promuevan fibrosis miocárdica y rigidez¹²⁷. De hecho, varias líneas de evidencia sugieren que puede actuar como un mediador de los efectos inflamatorios sistémicos en el miocardio, de una forma similar a la acción que presenta sobre las arterias coronarias. Se ha descrito relación entre el grosor de grasa epicárdica y el grado de fibrosis cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica¹²⁸.

También, y como previamente se ha comentado, hay una fuerte asociación entre obesidad, la acumulación de grasa epicárdica y el desarrollo de arritmias auriculares¹²⁹, lo que contribuye en gran medida a la fisiopatología de la enfermedad.

1.2.6.4 Grasa epicárdica y valvulopatías

La aparición de síntomas en pacientes con estenosis aórtica es un punto clave en la historia natural de la enfermedad y que, por regla general, suele ocurrir de forma tardía. Representa la principal indicación de recambio valvular¹³⁰. En un estudio publicado por Davin et al. en pacientes con estenosis aórtica moderada o severa, observaron que el tejido adiposo epicárdico fue un predictor de eventos durante el seguimiento en pacientes asintomáticos¹³¹.

También se ha analizado si la cantidad de grasa epicárdica es diferente en pacientes con estenosis aórtica respecto a aquellos que no la presentan, basado en la hipótesis de que este depósito también podría asociarse con la calcificación de la válvula aórtica. Mahabadi et al. observaron que el grosor de grasa epicárdica era significativamente más elevado en aquellos pacientes con estenosis aórtica severa, independiente de factores de riesgo cardiovascular clásicos¹³².

Y no sólo se ha relacionado con los eventos y con el grado de calcificación valvular, sino también con el remodelado del ventrículo izquierdo; se ha visto que el grosor de grasa epicárdica se correlaciona positivamente con la masa indexada del ventrículo izquierdo en pacientes con estenosis aórtica, así como con un patrón de remodelado severo, y esto tras ajustar con otros factores asociados con el remodelado ventricular¹³³.

1.2.6.5 Grasa epicárdica y enfermedad coronaria microvascular

La disfunción coronaria microvascular es un precursor de aterosclerosis coronaria y se ha asociado con un estado proinflamatorio¹³⁴. Varios estudios han descrito una asociación entre la grasa epicárdica y la disfunción coronaria microvascular, tanto en pacientes sanos como en pacientes con síndrome metabólico^{135,136}. Sin embargo, otros estudios no han mostrado asociación entre la grasa epicárdica y el flujo de reserva miocárdica tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular y calcio coronario, y los autores sugieren que la relación significativa observada en estudios previos podría estar afectada por variables confusoras que se asocian a la función microvascular¹³⁷.

1.2.7 Cuantificación de grasa epicárdica: la imagen multimodal

1.2.7.1 Ecocardiografía

Es posible identificar la grasa epicárdica en la ecocardiografía transtorácica como un espacio hipoeoico y heterogéneo entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio. Como es sabido, la ecocardiografía es una técnica sencilla, barata, accesible, ampliamente disponible y reproducible, e inocua, lo cual facilita enormemente su uso. Convencionalmente se mide su grosor en el plano paraesternal eje largo, a lo largo de la pared libre del ventrículo derecho y en telesístole, realizándose una media de tres ciclos cardiacos¹³⁸.

La medición de grasa epicárdica por esta técnica ha demostrado asociación con la presencia y severidad de enfermedad coronaria¹³⁹, sin embargo, presenta numerosas limitaciones. Su medición bidimensional no permite una evaluación volumétrica, y tampoco es capaz de reflejar de forma fidedigna la cantidad de grasa epicárdica en caso de una distribución heterogénea. De hecho, hay evidencia de que esta medida tiene una correlación pobre con el volumen total cuantificado mediante TC¹⁴⁰. También se debe tener en cuenta que la ecocardiografía depende en gran medida de la ventana acústica individual, la cual puede ser subóptima en pacientes obesos debido a la impedancia que presenta la grasa.

1.2.7.2 TC cardiaco

1.2.7.2.1 Utilidad y empleos en la actualidad

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (ACTC) puede visualizar y ayudar a diagnosticar tanto la extensión como la severidad de la enfermedad arterial coronaria obstructiva y no obstructiva, así como la composición de la placa aterosclerótica y las características de alto riesgo (remodelado positivo o placas de baja atenuación)¹⁴¹. La radiación actual de la ACTC es baja, con dosis efectivas para la mayoría de pacientes entre 3 y 5 mSv¹⁴².

Como parte del estudio de dolor torácico, aquellos pacientes que tienen un electrocardiograma no diagnóstico y marcadores de daño miocárdico normales, normalmente se someten a un test no invasivo y, en función de estos resultados, su médico responsable solicitará o no una coronariografía invasiva, que en caso de materializarse terminará en revascularización en aproximadamente un tercio de los casos^{143,144}. De hecho, cuando hay una probabilidad baja – intermedia de EAC, y cuando las troponinas o el ECG son normales o indeterminados, se recomienda la realización de TC coronario en función de las últimas guías de práctica clínica como una alternativa a la coronariografía invasiva¹⁴⁵.

Varios estudios multicéntricos prospectivos han demostrado la precisión diagnóstica del TC coronario, con una sensibilidad entre el 85 % y el 99 %, y una especificidad entre el 64 % y el 92 %, en pacientes con sospecha no confirmada de enfermedad coronaria¹⁴⁶⁻¹⁵¹. En el estudio ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*), el TC coronario mostró una elevada concordancia con la ulterior coronariografía para la identificación de pacientes con enfermedad angiográficamente significativa sin enfermedad de tronco común izquierdo, y además, los últimos avances tecnológicos han impulsado en gran medida la precisión diagnóstica para la detección de estenosis significativas, incluso en pacientes con fibrilación auricular o taquicardia¹⁵².

Estudios recientes como CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry*) o PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*) han mostrado que tanto las estenosis obstructivas como aquellas no obstructivas se asocian con mayores tasas de eventos cardiovasculares^{153,154}, lo cual hace pensar que la identificación de placas no obstructivas es una ventaja de los test anatómicos frente aquellos de detección de isquemia de cara a considerar estrategias terapéuticas preventivas.

En la actualidad también posibilita la realización de una evaluación fisiológica mediante el cálculo de la reserva fraccional de flujo, lo que provee de una estimación de la isquemia específica de lesión¹⁵⁵, convirtiendo al TC en una herramienta que permite una evaluación integral mediante un análisis anatómico, funcional, y de composición de placa. Por este motivo, se postula como un potencial instrumento que forme parte fundamental en la toma de decisiones en cuanto a la revascularización coronaria¹⁵⁶.

1.2.7.2.2 Su papel en la medición de grasa epicárdica

El TC cardiaco se considera en la actualidad el método de elección para la medición de grasa epicárdica sobre otras técnicas de imagen, debido principalmente a su valoración tridimensional y su elevada resolución espacial, que permite una medición fiable del volumen total⁴⁸.

La capacidad de realizar una valoración tridimensional posibilita la visualización de la relación del árbol coronario con la grasa epicárdica, pudiéndose medir a su vez la grasa perivascolar, aquella que se encuentra adyacente las arterias coronarias. Para la medición de la cantidad total de grasa epicárdica pueden emplearse varios métodos de cuantificación, con diferentes niveles de automatización, que van desde un trazo manual de la grasa epicárdica hasta una identificación automática tras delimitar el contorno pericárdico, mientras el software identifica el tejido adiposo por ser aquel que presenta una determinada atenuación (desde -190 a -30 Unidades Hounsfield -UH-). Esta medición se realiza normalmente a intervalos de 5 – 10 cortes, desde la bifurcación del tronco pulmonar hasta el ápex cardiaco, de modo que el sistema realiza posteriormente una interpolación y se obtiene el volumen total¹²⁶ (figura 7). Sin embargo, esta medición semiautomática tiene como principal inconveniente el tiempo que consume para el operador, una media de al menos 10 – 15 minutos por estudio¹⁰⁰. Por este motivo, se han desarrollado recientemente métodos de medición automáticos, basados en la inteligencia artificial o *deep-learning*, una especie aprendizaje automático que se ha mostrado muy efectiva en la identificación de objetos partiendo de amplias bases de datos¹⁵⁷. En un estudio reciente, este algoritmo de *deep-learning* fue utilizado para la medición del volumen y la atenuación de grasa epicárdica, mostrando un alto valor predictivo para eventos cardiovasculares independientemente de la carga de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y el *score* de calcio coronario¹⁰⁰.

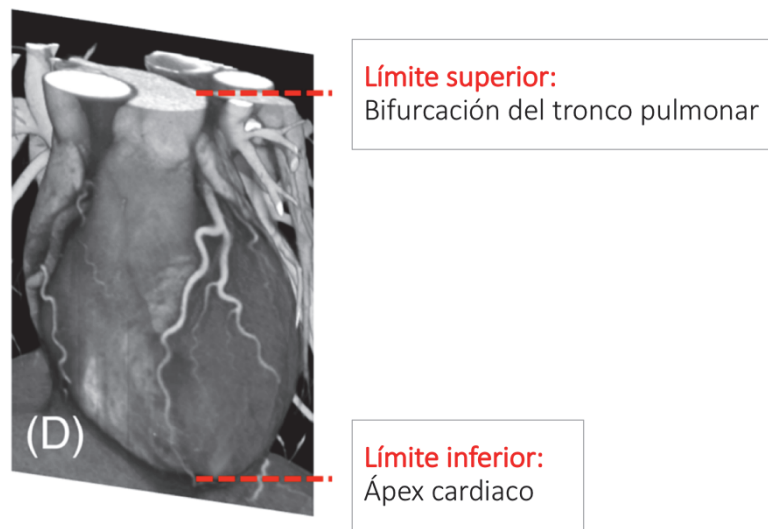


Figura 7. Límites en la medición de tejido adiposo epicárdico. Adaptado de *Dagvasumberel et al. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:106.*

El TC permite también una valoración cualitativa a través de su atenuación. Para su valoración estandarizada se ha propuesto una medida llamada FAI (*Fat Attenuation Index*), la cual proporciona un índice numérico de la composición de grasa epicárdica, y se define como la atenuación media de tejido adiposo en una región de interés, con una ventana preespecificada entre -190 y -30 UH. Esta medida se asoció de forma inversa con el tamaño y la diferenciación de los adipocitos⁴⁹. Numerosos estudios han evaluado la relación entre la atenuación de este depósito ectópico con el perfil de riesgo cardiovascular y la enfermedad coronaria. Abazid et al. observaron una correlación negativa entre atenuación y calcificación coronaria, de forma independiente a la cantidad o volumen de grasa¹⁵⁸. En el estudio SMART también hallaron que la atenuación se asociaba con una mayor calcificación de arterias coronarias en varones. Asimismo, encontraron una asociación negativa entre atenuación de grasa epicárdica y edad, IMC, perímetro abdominal, grasa visceral abdominal, glucemia en ayunas y resistencia insulínica¹⁵⁹. Sin embargo, existe mucha controversia al respecto. Hell et al. no encontraron que esta atenuación se relacionara con la isquemia miocárdica en SPECT¹⁶⁰. Y en otro estudio publicado por Mahabadi et al., observaron una asociación positiva entre atenuación e infarto agudo de miocardio tipo I¹⁶¹. Estos hallazgos podrían

ser resultado de muestra insuficientes, de la variabilidad natural de la población de estudio y de limitaciones metodológicas. No obstante, deberíamos tener en cuenta que el tejido adiposo epicárdico es un depósito heterogéneo con una importante variabilidad fenotípica, lo cual probablemente influya en estos resultados.

Entre las limitaciones de esta técnica continúan siendo la necesidad de administración de agentes de contraste y la exposición a radiación ionizante, a pesar de haberse reducido considerablemente en los últimos años¹⁴².

1.2.7.3 Medicina nuclear

La inflamación de la grasa ectópica, característica de tejido disfuncional, puede ser analizada mediante PET/TC y se ha utilizado para relacionar la actividad metabólica de la grasa epicárdica con la inflamación coronaria a través de la captación de F-FDG⁸³. Como contrapartida, el PET/TC tiene una pobre resolución espacial y abundante ruido debido a la captación miocárdica del radiotrazador.

1.2.7.4 Resonancia magnética

La resonancia magnética cardíaca proporciona una excelente visualización del pericardio visceral y parietal, lo cual permite una medición precisa del volumen de grasa epicárdica¹⁶². Además, no expone a radiaciones ionizantes. El cálculo del volumen por esta técnica se realiza trazando manualmente el contorno de grasa epicárdica en los cortes telediastólicos de eje corto, calculándose el volumen en función del grosor del corte y realizándose finalmente una suma de todas las mediciones¹⁶³, aunque también se han descrito más recientemente métodos de medición automáticos¹⁶⁴.

A pesar de todas sus ventajas, también posee un gran número de limitaciones, entre ellas la escasa disponibilidad clínica, su elevado coste, o la imposibilidad de realizarse en pacientes claustrofóbicos y en aquellos con dispositivos implantados incompatibles.

El resumen de todas las modalidades de imagen para la valoración del tejido adiposo epicárdico se expone en la tabla 1.

Modalidad de imagen	Grasa medida	Medida	Ventajas	Desventajas
TC sin contraste	- TAE	- Grosor - Área - Volumen - Atenuación	- Medición volumétrica - No precisa contraste	- Exposición a radiación ionizante
TC con contraste	- TAE - TAPV	- Grosor - Área - Volumen - Atenuación	- Medición volumétrica - Posibilidad de medir TAPV - Alta resolución espacial	- Exposición a radiación ionizante - Precisa administración de contraste yodado intravenoso
Resonancia Magnética	- TAE - TAPV	- Grosor - Área - Volumen - Fracción de grasa por densidad protónica	- Medición volumétrica - No exposición a radiación - No precisa contraste	- Alto coste - Disponibilidad limitada - Menor resolución espacial que TC - Peor tolerada por pacientes - Elevado tiempo de realización
Ecocardiografía transtorácica	- TAE	- Grosor	- Barata - Inocua - Alta disponibilidad - Rápida y fácil de medir - Realización rutinaria - Segura	- No permite medición volumétrica - Realización de medidas limitadas a dos dimensiones en un punto único - Menor reproducibilidad - Peor calidad de imagen y condicionada a la ventana acústica (personas obesas o con derrame pericárdico)
F-FDG PET/TC	- TAE - TAPV	- Actividad inflamatoria según la captación del radiotrazador	- Funcional - Alta sensibilidad	- Exposición a radiación - Interferencias del radiotrazador en tejidos circundantes - La especificidad de inflamación no está bien definida para todos los agentes

Tabla 1. Modalidades de imagen para la valoración de tejido adiposo epicárdico y pericoronario. TAE: tejido adiposo epicárdico. TAPV: tejido adiposo perivascular. TC: tomografía computarizada.

1.2.8 Efectos del tratamiento sobre la grasa epicárdica

1.2.8.1 Estilo de vida: dieta saludable, actividad física y pérdida de peso

Expuesto el riesgo cardiovascular que traduce la presencia de adiposidad visceral, es especialmente importante desarrollar estrategias que tengan como objetivo su reducción, en particular en poblaciones de alto riesgo. Las estrategias terapéuticas de estilo de vida también han demostrado, en mayor o menor medida, reducir el exceso de grasa epicárdica.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2021 en *Obesity*, se observó que existe una disminución significativa de VGE con la realización de dieta, ejercicio, cirugía bariátrica y ciertas intervenciones farmacológicas¹⁶⁵. Un metaanálisis publicado recientemente observó que la actividad física, y de forma más concreta, el entrenamiento aeróbico, disminuye de forma significativa el VGE¹⁶⁶. En otro estudio publicado, en este caso un estudio aleatorizado llevado a cabo por Christensen et al., se incluyeron 50 individuos con obesidad abdominal y observaron una disminución significativa del VGE tras la realización de entrenamiento tanto de fuerza como de resistencia¹⁶⁷.

En términos de dieta, se ha observado que la dieta mediterránea, rica en grasas insaturadas y baja en carbohidratos, es superior que la dieta baja en grasas en la movilización de determinados depósitos de grasa visceral: hepático, epicárdico y pancreático. De forma independiente a la pérdida de peso, la reducción de grasa visceral y hepática se asocia además con un mejor perfil lipídico¹⁶⁸. Además, mejorar la calidad de la dieta a lo largo del tiempo se asocia con una menor acumulación de grasa ectópica, en concreto de menos acumulación de grasa pericárdica¹⁶⁹.

1.2.8.2 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2 por sus siglas en inglés: *Sodium Glucose Cotransporter*) pertenece a una familia de receptores SGLT humana formada por 12 clases, localizados en su mayoría en el túbulo proximal. El SGLT2 en concreto es responsable de la recaptación de entre el 80 – 90 % de la carga de glucosa, siendo la principal vía para su reabsorción renal¹⁷⁰. Este grupo de fármacos inhibe el cotransportador 2 de sodio-glucosa y reduce, por tanto, la hiperglucemia¹⁷¹.

Se conoce que los inhibidores del SGLT proporcionan un control glucémico efectivo, y han demostrado reducir los eventos cardiovasculares, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad cardiovascular. Además, grandes estudios controlados aleatorizados realizados con empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME), canagliflozina (CANVAS PROGRAM) y dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58) han probado su eficacia en los eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular o enfermedad

cardiovascular establecida. Y no sólo en diabéticos, su uso se ha extendido al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, incluso en pacientes sin diabetes^{83,172,173}. Además, estos fármacos se asocian con pérdida de peso y pueden reducir la cantidad de tejido adiposo visceral^{174,175}.

El corazón no expresa SGLT, pero sí lo hacen las células localizadas en la grasa epicárdica. De esta manera, los inhibidores de este transportador podrían reducir la secreción de citoquinas proinflamatorias, aumentar la captación glucémica y mejorar la diferenciación de las células presentes en la grasa epicárdica.

1.2.8.3 Análogos del receptor de GLP-1

Los agonistas del receptor de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) son fármacos antidiabéticos que además han demostrado favorecer la pérdida de peso y poseer efectos protectores a nivel cardiovascular, siendo capaces de reducir los eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Se ha demostrado un decremento del grosor de grasa epicárdica en aproximadamente un 30 % tras 12 semanas de tratamiento con liraglutide en pacientes diabéticos. También exenatide, aunque en menor grado, ha demostrado reducir su grosor. Asimismo, semaglutide y dulaglutide demostraron recientemente una disminución significativa de este grosor medido por ultrasonidos, de una manera dosis-dependiente en ambos grupos¹⁸⁰, lo que sugiere un probable efecto de clase con estos fármacos.

Puesto que son fármacos que favorecen la pérdida de peso, la disminución de grasa epicárdica podría tratarse de una consecuencia esperable. Sin embargo, se ha observado que la grasa epicárdica disminuye en una mayor proporción. Los mecanismos de este efecto no están del todo claros, pudiendo estar relacionados con una mayor expresión de GLP-1 en esta localización que favorecería la diferenciación de preadipocitos, la sensibilidad a la insulina y estimularía la termogénesis¹⁸⁰.

1.2.8.4 Estatinas

Las estatinas poseen un conocido y demostrado papel en la prevención de la enfermedad cardiovascular, ya sea en prevención primaria o secundaria, y sus

beneficios van más allá del control lipídico por sus sabidos efectos pleiotrópicos, que, entre otros, podrían influir en procesos como la señalización, la diferenciación y la proliferación celular, atenuando la inflamación¹⁸¹.

Se ha observado que este grupo de fármacos favorece la disminución de grasa epicárdica en pacientes con EAC, fibrilación auricular o dislipemia¹⁸²⁻¹⁸⁴. Además de observarse un menor volumen de grasa epicárdica en pacientes tratados con estatinas, también hay una atenuación del perfil inflamatorio de esta grasa visceral, con un cambio en los niveles de citoquinas secretados. Estudios in-vitro han demostrado suprimir la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos en adipocitos extraídos de ratones obesos¹⁸¹.

2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia científica firme que ha demostrado la implicación del tejido adiposo epicárdico en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, aunque la forma en la cual se relacionan continúa siendo controvertida. Además, siendo el corazón un órgano normal, sabemos que estos hallazgos podrían estar influenciados por el tamaño corporal, ya que existe correlación entre la cantidad de grasa epicárdica y las medidas antropométricas.

Hasta la fecha, muy pocos estudios han valorado la relación entre grasa epicárdica y la enfermedad cardiovascular teniendo en cuenta el tamaño corporal, más concretamente en pacientes sintomáticos y de riesgo bajo o intermedio. Este tipo de pacientes constituye hoy día la mayor parte de pacientes a los que se le solicita un TC cardiaco según las indicaciones de la práctica clínica.

Por esto, las hipótesis que se plantean en el presente estudio son las siguientes.

2.2 HIPÓTESIS

1. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos sólo explican una parte del riesgo cardiovascular de un individuo.
2. La grasa epicárdica se relaciona con el perfil de riesgo cardiovascular, con la presencia de enfermedad coronaria y los eventos clínicos.

2.3 OBJETIVOS

Objetivo primario:

1. Analizar la relación entre el volumen de grasa epicárdica y la presencia de enfermedad coronaria estudiada mediante TC.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar la relación entre el volumen de grasa epicárdica y los eventos cardiovasculares en el seguimiento.
2. Investigar la relación entre el volumen de grasa epicárdica y los factores de riesgo cardiovascular clásicos.
3. Determinar la reproducibilidad intraobservador para las medidas de volumen de grasa epicárdica.

3 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo, multicéntrico, llevado a cabo entre marzo 2010 y abril 2017. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes atendidos por dolor torácico o disnea en consultas externas de Cardiología, u hospitalizados para estudio por este motivo, provenientes de dos centros: H. G. U. Santa Lucía (Cartagena) y H. C. U. Virgen de la Arrixaca (Murcia). A todos se les solicitó un TC cardiaco de acuerdo con las indicaciones de las actuales guías de práctica clínica¹⁸⁵.

El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios recogidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de pacientes fueron:

- Pacientes de ambos sexos con un episodio de dolor torácico o disnea
- Estudio radiológico óptimo que incluyera la víscera cardiaca completa y ambas cúpulas diafragmáticas

Los criterios de exclusión fueron:

- Imposibilidad a la recogida completa de datos mediante historia clínica electrónica o contacto telefónico
- La presencia de otra cardiopatía o comorbilidad que condicione el pronóstico vital a corto-medio plazo
- Estudio no satisfactorio por baja calidad en la adquisición de imagen

3.3 RECOGIDA DE DATOS

En aquellos pacientes que reunían los requisitos para su inclusión se procedió a la recogida de datos extraídos de la historia clínica electrónica. En caso duda o falta de datos se procedió al contacto telefónico para completar la información requerida.

3.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

A continuación, se exponen las variables recogidas en el estudio.

3.4.1 Variables sociodemográficas

- Edad, la que tiene el individuo en el momento de la primera visita
- Sexo, el que refleja su Documento Nacional de Identidad, definido como mujer u hombre.

3.4.2 Variables antropométricas

- Peso, en kilogramos (kg)
- Talla, en metros (m)
- Índice de masa corporal (IMC): peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). Tal y como clasifica la Organización Mundial de la Salud, se consideró normopeso un IMC de entre 18,5 y 24,99 kg/m^2 , sobrepeso entre 25 y 29,99 kg/m^2 , obesidad grado I entre 30 y 34,99 kg/m^2 , y obesidad grado II de 35 a 40 kg/m^2 .
- Área de superficie corporal: se calculó mediante la fórmula de Dubois - Dubois, expuesta a continuación:

$$\text{Área de superficie corporal} = P^{0,425} \times T^{0,725} \times 0,007184$$

3.4.3 Variables clínicas

- Hipertensión arterial: diagnóstico previo de hipertensión o tratamiento crónico con fármacos antihipertensivos.

- Diabetes mellitus: definida según los criterios diagnósticos de la ADA (Asociación Americana de Diabetes)¹⁸⁶: glucemia basal ≥ 126 mg/dl en al menos dos ocasiones, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, hemoglobina glicosilada $\geq 6,5$ %, glucemia al azar ≥ 200 mg/dl acompañada de síntomas de hiperglucemia.
- Dislipemia: diagnóstico previo de dislipemia según su historia clínica.
- Tabaquismo o exabaquismo: Presencia de tabaquismo activo en el momento de inclusión del estudio, o la historia del mismo.
- *Score* de FRCV: Variable que agrupa hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad. Cada variable suma un punto, de manera que el rango de valores se encuentra entre 0 y 5.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica: definida como un evento cardiovascular o diagnóstico de enfermedad coronaria en familiares de primer grado menores de 55 años los varones y menores de 65 años las mujeres.
- Enfermedad cerebrovascular: antecedente de enfermedad cerebrovascular según su historia clínica.
- Enfermedad renal crónica: diagnóstico previo o la presencia durante los tres meses previos a la inclusión de un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m².
- Arteriopatía periférica: pacientes con diagnóstico de claudicación intermitente o antecedente de tratamiento de revascularización.
- Fibrilación auricular: según diagnóstico previo presente en su historia clínica.
- *Score* de comorbilidad: variable que agrupa enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y fibrilación auricular. Cada variable suma un punto, de manera que el rango de valores se encuentra entre 0 y 4.
- Cardiopatía isquémica: definida como el antecedente de angina estable, síndrome coronario agudo, angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria.

- Tratamiento médico: se llevó a cabo la recogida de la toma de cada uno de los siguientes fármacos en la consulta previa a la realización del TC:
 - Antiagregantes plaquetarios: aspirina, ticagrelor, prasugrel, triflusal, clopidogrel, ticlopidina.
 - Bloqueadores beta
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)
 - Antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II)
 - Estatinas

3.4.4 Variables analíticas

- Se recogieron las variables referentes al perfil lipídico: colesterol total, triglicéridos, LDL-c, HDL-c.
- Se admitió como válida una analítica que contuviera estos parámetros, realizada en los seis meses previos o posteriores a la fecha de la realización del estudio radiológico.

3.4.5 Variables radiológicas

Relacionadas con el *score* de calcio coronario y la enfermedad arterial coronaria:

- *Score* de calcio coronario (CAC), cuantificado en Unidades Agatston (UA). Se llevó a cabo una clasificación del *score* de calcio coronario total, y una clasificación del mismo en cuartiles (CAC = 0, 0 – 10, 10 – 400, > 400 UA).
- Número y severidad de placas coronarias en caso de haberse llevado a cabo una coronariografía no invasiva.
- Presencia de enfermedad coronaria: definida como la presencia de una estenosis coronaria obstructiva (al menos una estenosis superior al 50%) o una elevada cantidad de calcio coronario (un *Score* de Agatston superior a 400 UA), basada en una definición previamente aceptada en varios estudios^{99,101}

Relacionadas con la grasa epicárdica:

- Volumen de grasa epicárdica total (cm³).
- Volumen de grasa epicárdica normalizado al área de superficie corporal (cm³/m²)

3.4.6 Variables de morbimortalidad

- Combinado de morbimortalidad cardiovascular: síndrome coronario agudo, revascularización miocárdica tardía (más allá de 30 días desde la realización del TC), insuficiencia cardíaca, ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), fibrilación auricular, ingreso de causa cardiovascular y muerte cardiovascular.

3.5 PROTOCOLO DE IMAGEN DEL TC CORONARIO

Para el estudio se utilizó un tomógrafo multidetector de 64 cortes (*Somatom 64-slice multi-detector CT, Siemens Healthineers, Germany*), empleando la apnea para minimizar los artefactos de movimiento. Se administraron betabloqueantes, orales y/o intravenosos, en caso necesario para disminuir la frecuencia cardíaca por debajo de 65 lpm, con objetivo de disminuir los artefactos de reconstrucción de imagen. Posteriormente, se administró una dosis sublingual de 0,4 mg de nitroglicerina. Se administró una dosis total de 1 mg/kg de contraste yodado intravenoso 350 mg/g para obtener una angiografía coronaria no invasiva en caso apropiado. Los pacientes que presentaron un *score* de calcio coronario elevado (> 400 UA) no recibieron contraste, y se realizó únicamente el cálculo del *score* de calcio coronario.

El TC cardiaco se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo: voltaje del tubo 100 kVp, corriente del tubo 55mAs, *pitch* 0,31, tiempo de rotación 0,3 s, y colimación del 128 x 0,6 mm. Las imágenes se reconstruyeron con un grosor de corte de 3 mm y de 0,8 mm, para el *score* de calcio y para la angiografía coronaria, respectivamente. El *score* de calcio coronario se calculó de acuerdo al método descrito por Agatston¹⁸⁷ (figura 8). Los estudios de TC cardiaco se analizaron por un radiólogo y un cardiólogo experimentados en una estación de trabajo en tres dimensiones.

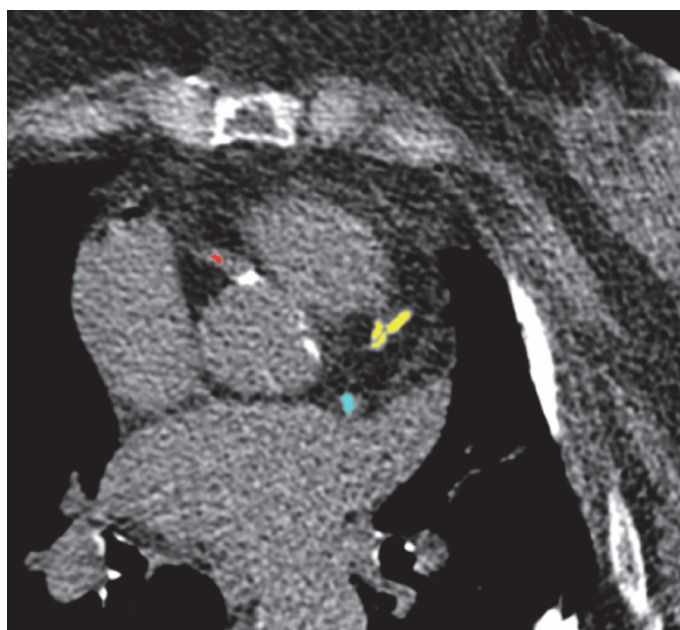


Figura 8. Medición del score de calcio coronario en uno de los cortes de acuerdo al método descrito por Agatston.

3.6 CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DE GRASA EPICÁRDICA

El tejido adiposo epicárdico se identificó en los estudios sin contraste como aquella capa hipodensa que rodea al miocardio, limitada por el pericardio (figura 9). Se utilizó un software volumétrico para integrar el conjunto de áreas definidas por el usuario, desde la más craneal, a nivel de la división de la arteria pulmonar, a la más caudal, situada en la base de la víscera cardiaca, con el objetivo de recoger el volumen global (cm³) (figura 10).

Diez estudios fueron seleccionados de forma aleatoria para el estudio de reproducibilidad intraobservador.

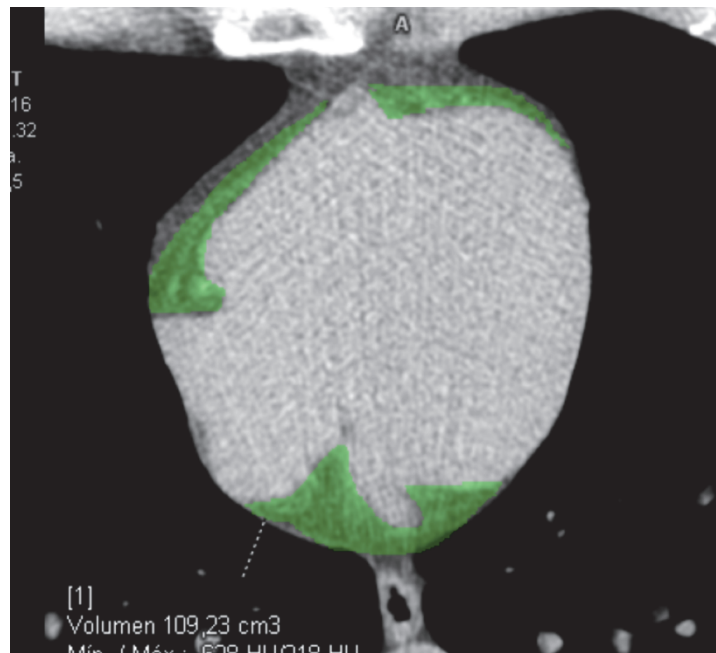


Figura 9. Medición semiautomática de grasa epicárdica en uno de los cortes cardiacos.

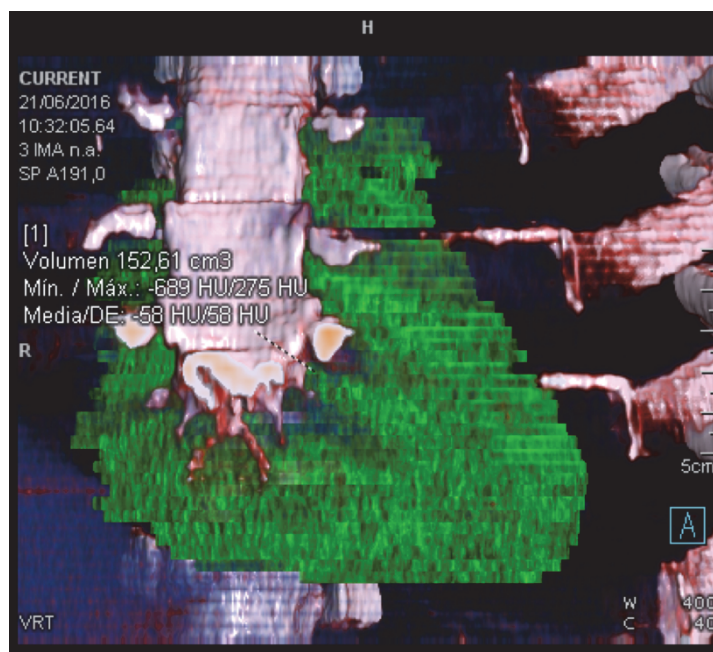


Figura 10 Interpolación del volumen mediante el sumatorio de cortes para la obtención del VGE total. VGE: volumen de grasa epicárdica.

3.7 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos de carácter personal fueron tratados de acuerdo con la ley orgánica 15/1999, del 13 de diciembre. Los datos de los pacientes se documentaron vinculándose a un código de manera que únicamente el investigador pueda asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

Durante el desarrollo de este estudio, se observa el cumplimiento de la normativa vigente de Protección de datos personales. Específicamente el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como la Ley Orgánica 33/2018 de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantías de los derechos digitales.

3.8 INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO

El estudio se encontró exento de la necesidad de un consentimiento informado por nuestros comités de ética locales, dado el carácter retrospectivo del estudio y el largo periodo de reclutamiento.

3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos un análisis descriptivo de las características basales de la muestra. Las variables cuantitativas se expresan como medias, con desviación típica, o medianas, con rango intercuartílico, y se compararon mediante el test de t de Student o U de Mann-Whitney según lo apropiado. Las variables categóricas se expresan como porcentajes, y se compararon mediante Chi cuadrado o test exacto de Fisher en función del tamaño de los datos. La normalidad de las variables cuantitativas se valoró mediante un histograma de frecuencias y un test de Kolmogorov-Smirnov.

Teniendo en cuenta la variabilidad antropométrica del volumen de grasa epicárdica, también realizamos el análisis estadístico tras normalizar el mismo al área de superficie corporal (VGE-i). Se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar la relación entre la enfermedad coronaria significativa y el VGE-i, la edad, el género, los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades. Los factores de

riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad) y las comorbilidades (enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y fibrilación auricular) se agruparon en dos variables diferentes (“factores de riesgo cardiovascular” y “comorbilidades”). Se estimaron el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de cada covariable, así como la discriminación (estadístico C) y la calibración del modelo (mediante el test de Hosmer-Lemeshow).

La asociación del VGE con los eventos cardiovasculares ocurridos en el seguimiento se analizó mediante regresión de Cox, en un modelo que incluyó VGE-i, edad, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. La interacción de primer grado entre el síndrome coronario crónico y el VGE-i se estudió mediante el estadístico de verosimilitud y el método por pasos hacia atrás (*Chunk test*). Para el análisis de supervivencia, realizamos curvas de Kaplan-Meier con el objetivo de estimar la distribución de los eventos cardiovasculares en función de la presencia de un VGE-i elevado; el test de log-rank se utilizó para testar las diferencias entre ambos grupos en términos de supervivencia.

Analizamos también la asociación existente entre VGE-i y CAC mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Elegimos una muestra aleatoria de 10 pacientes para evaluar la reproducibilidad de las medidas del VGE, y fue analizado utilizando el coeficiente de correlación intraclase.

En todos los test un valor de p de 0,05 fue considerado significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 22 (IBM, Estados Unidos).

4 RESULTADOS

4.1 MUESTRA

Se incluyeron 179 pacientes entre marzo 2010 y abril 2017, reclutados, de forma consecutiva, en dos centros: H. G. U. Santa Lucía (Cartagena), y H. C. U. Virgen de la Arrixaca (Murcia), a los cuales acudieron por dolor torácico o disnea. El ámbito pudo ser ambulatorio, mediante consultas externas del Servicio de Cardiología, o de hospitalización.

4.2 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

4.2.1 Edad y sexo

De los 179 pacientes incluidos en la muestra, la edad media fue 56 ± 12 años. La mediana fue 57 años, la moda 57 años, la edad mínima 17 años y máxima 85 años. La distribución se ajustó a la normalidad, y se presenta de forma gráfica en la figura 11. Un total de 103 (57,5 %) fueron varones, mientras que 76 (42,5 %) fueron mujeres.

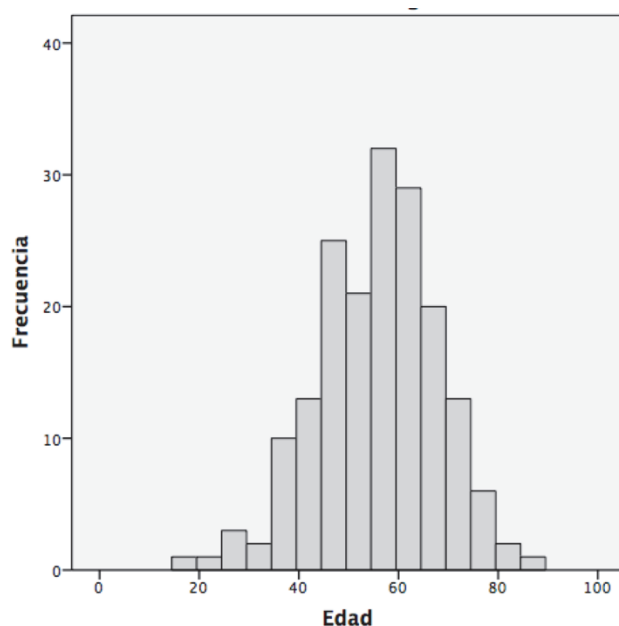


Figura 11. Distribución de edad de la muestra mediante un histograma de frecuencias.

4.2.2 Variables antropométricas

El peso medio de la muestra fue de $78,56 \pm 15,52$ kg ($84,99 \pm 14,77$ kg en varones, y $69,83 \pm 11,86$ kg en mujeres, figura 12), mientras que la talla media fue de $164,98 \pm 8,89$ cm ($169,69 \pm 7,46$ cm en varones, y $158,32 \pm 5,81$ cm en mujeres, figura 13). El IMC mediana fue $28,04$ [$25,34 - 31,83$] kg/m^2 . El IMC fue igual o superior a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ en un total de 61 pacientes (34,1 %). El histograma de distribución del IMC se muestra en la figura 14.

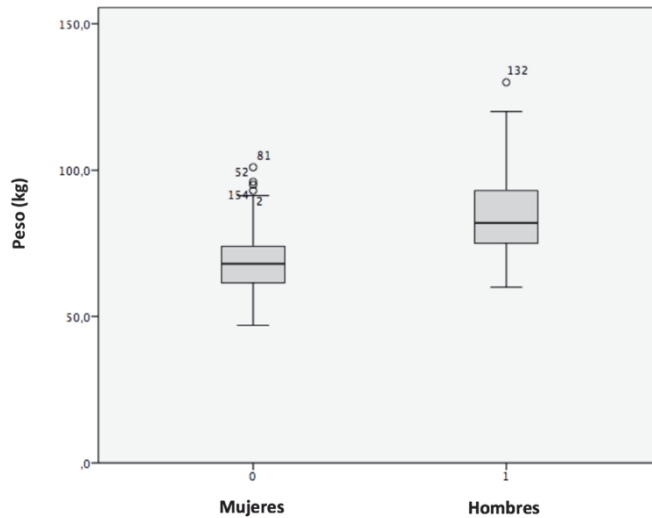


Figura 12. Diagrama de cajas mostrando la distribución del peso (kg) de la muestra en función del sexo.

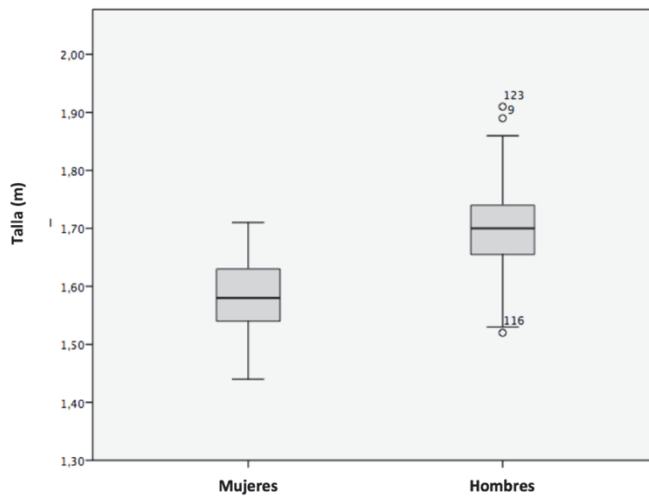


Figura 13. Diagrama de cajas mostrando la distribución de la talla (m) de la muestra, según sexo.

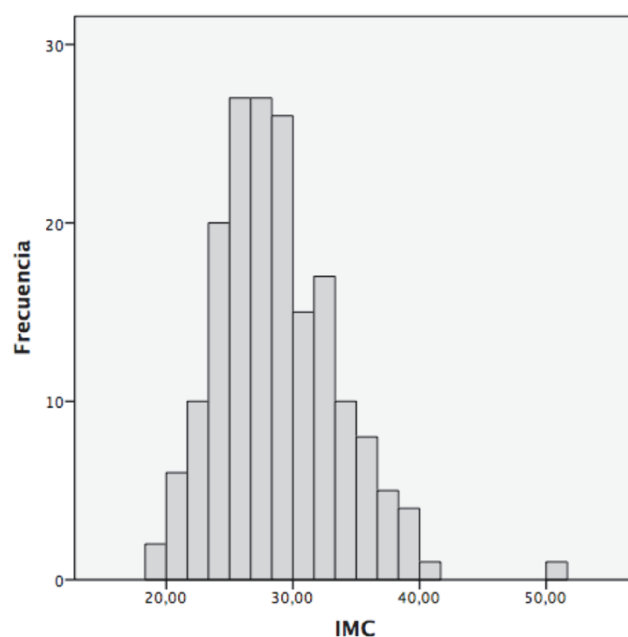


Figura 14. Histograma de frecuencias mostrando la distribución de IMC de la muestra.

4.2.3 Factores de riesgo cardiovascular

El factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la muestra fue dislipemia (59,8 %), seguido de hipertensión arterial (57,5 %), tabaquismo o extabaquismo (44,1 %), y obesidad (34,1 %). Encontramos una menor prevalencia de diabetes (19,6 %). Además, 19 pacientes (10,6 %) tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. Quedan expuestos en la tabla 2.

Factores de riesgo cardiovascular	Población total (n = 179)
Hipertensión arterial, n (%)	103 (57,5)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	35 (19,6)
Dislipemia, n (%)	107 (59,8)
Fumador/ex, n (%)	79 (44,1)
Obesidad, n (%)	61 (34,1)
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, n (%)	19 (10,6)

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular de la muestra.

4.2.4 Comorbilidades

Las patologías concomitantes de los 179 pacientes fueron enfermedad cerebrovascular (3,9 %), arteriopatía periférica (5,0 %), enfermedad renal crónica (3,9 %), síndrome coronario crónico (7,8 %) y fibrilación auricular (7,8 %).

4.2.5 Tratamiento médico

En cuanto al tratamiento médico de los participantes (tabla 3), se observó el uso de antiagregantes en 58 pacientes (32,4 %). Un total de 50 (27,9 %) tomaban betabloqueantes habitualmente. 79 pacientes (44,1 %) se encontraban en tratamiento con IECAs o ARA-II, mientras que 76 (42,5 %) tomaban estatinas.

Tratamiento previo	Población total (n = 179)
Antiagregantes, n (%)	58 (32,4)
Betabloqueantes, n (%)	50 (27,9)
IECAS/ARA-II, n (%)	79 (44,1)
Estatinas, n (%)	76 (42,5)

Tabla 3. Tratamiento médico habitual. ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

4.2.6 Perfil lipídico

En el control analítico realizado de forma más cercana a la realización del TC, se obtuvieron los siguientes resultados: una mediana de colesterol total de 188 [152 - 214] mg/dl, de HDL 47 [40 - 57] mg/dl, un LDL mediana de 105 [85 - 133] mg/dl y 112 [80 - 167] mg/dl de triglicéridos (tabla 4).

Perfil lipídico de la muestra	Mediana y rango intercuartílico
Colesterol total, mg/dl	188 [152 - 214]
LDL, mg/dl	105 [85 - 133]
Triglicéridos, mg/dl	112 [80 - 167]
HDL, mg/dl	47 [40 - 57]

Tabla 4. Perfil lipídico de la muestra. HDL: *High density lipoprotein*; LDL: *Low density lipoprotein*.

4.3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

4.3.1 Indicación de la prueba

La gran mayoría de los TC fueron solicitados para estudio de dolor torácico, constituyendo un total de 164 pacientes (91,6 %). En menor proporción, se solicitó para estudio de disnea, en 14 pacientes (7,8 %). En solo una ocasión se solicitó por otros motivos (0,6 %) (figura 15).

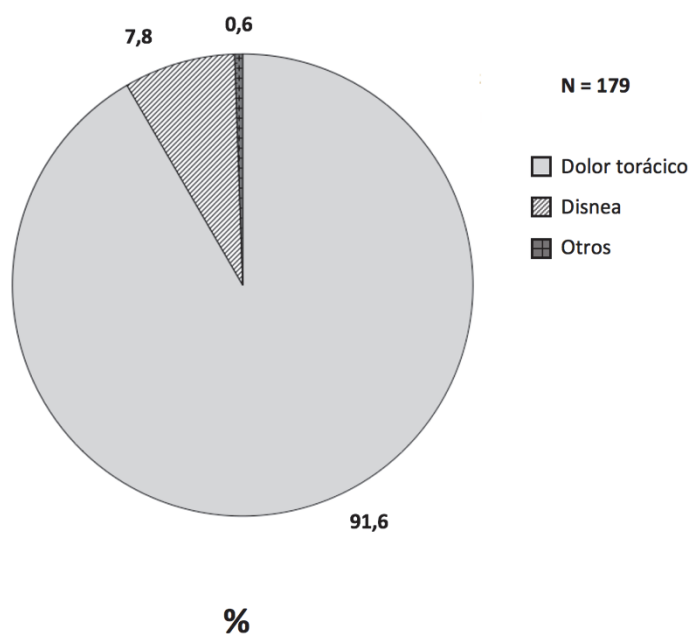


Figura 15. Proporción de la indicación del TC (%) en la muestra.

4.3.2 *Score de calcio coronario y angiografía no invasiva*

El *score* de calcio coronario mediana fue de 10 [0 - 380] UA. Clasificamos a su vez el CAC en cuartiles: 79 pacientes tuvieron un CAC de 0 (44,1 %); entre 0 y 10, encontramos 11 pacientes (6,1 %); entre 10 y 400 UA, hallamos 47 pacientes (26,3 %), y 42 del total presentaron un *score* por encima de 400 UA (23,5 %) (figura 16) (tabla 6).

En cuanto a la presencia de placas coronarias en la angiografía, un total de 91 pacientes no presentaban estenosis alguna (50,8 %), 35 tenían estenosis no obstructivas (19,6 %), 10 pacientes presentaban una estenosis obstructiva (>50 %) en un vaso coronario (5,6 %) y 6 pacientes tenían enfermedad multivaso, definida por la presencia de dos o más vasos afectados (3,4 %). En 37 pacientes (20,7 %) no pudo llevarse a cabo la angiografía no invasiva por presentar un CAC demasiado elevado para una interpretación adecuada (>400 UA).

Clasificando a los pacientes en función de la presencia de enfermedad coronaria, un total de 91 pacientes no presentaban placas coronarias (50,8 %), 35 mostraban placas no significativas (19,6 %) y 53 pacientes reunían criterios de enfermedad coronaria (29,6 %) (figura 17) (tabla 6).

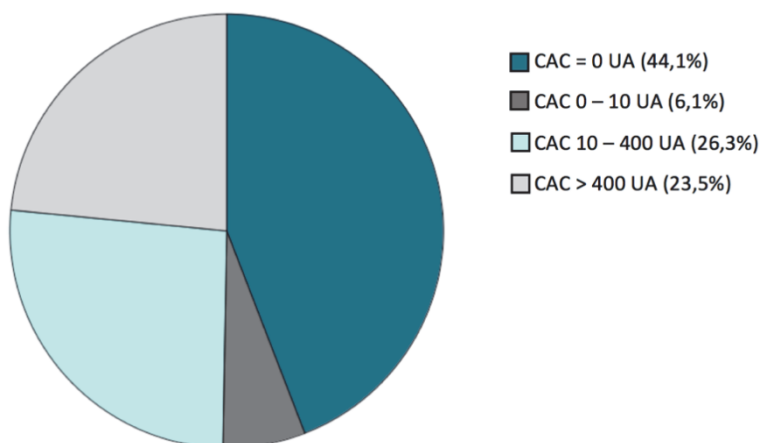


Figura 16. Diagrama de sectores que muestra la distribución de la muestra en función del CAC. CAC: *Score* de calcio coronario; UA: unidades Agatston.

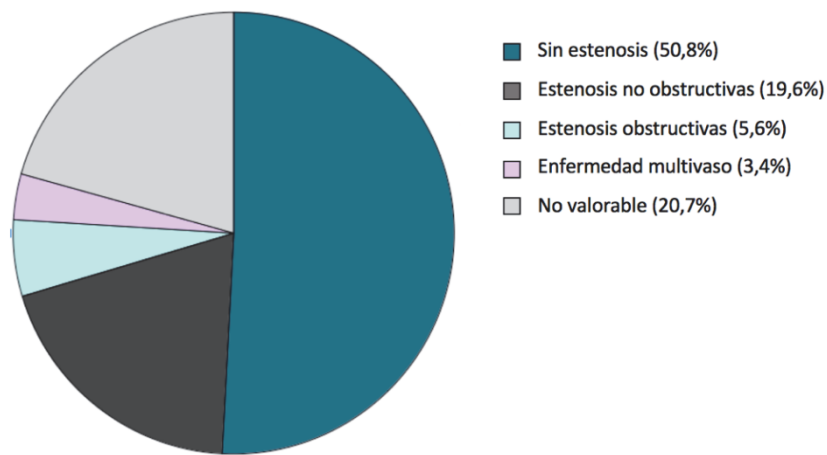


Figura 17. Diagrama de sectores que muestra la distribución de la presencia de estenosis coronarias.

4.3.3 Volumen de grasa epicárdica

El volumen de grasa epicárdica mediano fue 96,67 [72,36 – 131,24] cm³ (figura 18). Normalizado al área de superficie corporal, observamos un valor mediano de 52,51 [40,78 – 68,15] cm³/m² (tabla 6).

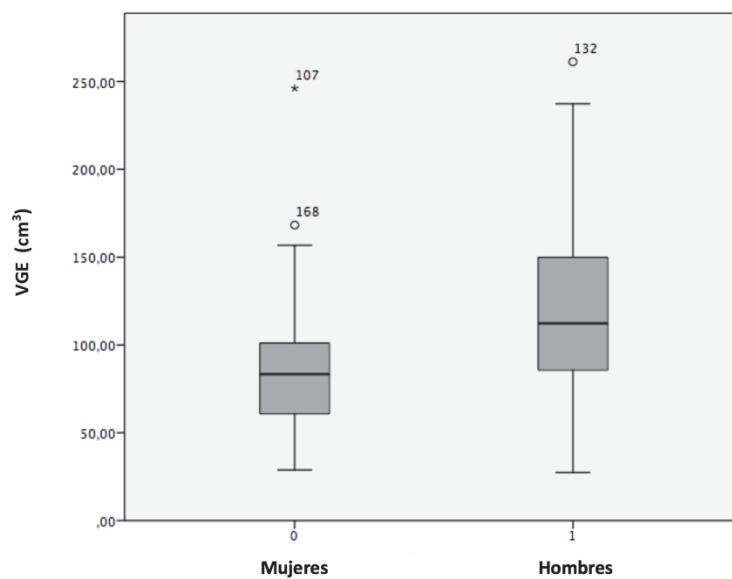


Figura 18. Diagrama de cajas mostrando la distribución del VGE (cm³) en la muestra en función del sexo. VGE: volumen de grasa epicárdica.

Analizamos también si existían diferencias en cuanto a volumen de grasa epicárdica en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El VGE fue mayor en pacientes hipertensos (114,56 vs. 90,99 cm³; p < 0,001), diabéticos (129,06 vs. 98,59 cm³; p < 0,001), dislipémicos (111,57 vs. 94,12 cm³; p = 0,008) y fumadores (113,77 vs. 97,27 cm³; p = 0,014).

También observamos diferencias significativas en el VGE indexado a superficie corporal, con un mayor volumen en aquellos pacientes con DM (67,56 cm³/m² vs. 53,01 cm³/m²; p < 0,001), con hipertensión (60,81 cm³/m² vs. 49,13 cm³/m²; p < 0,001) y dislipemia (59,12 cm³/m² vs. 50,98 cm³/m²; p = 0,011) (tabla 5).

	HTA (n = 103)	No HTA (n = 76)	p
VGE (cm³)	114,56	90,99	p < 0,001

	DM2 (n = 35)	No DM2 (n = 144)	p
VGE (cm³)	129,06	98,59	p < 0,001

	DLP (n = 107)	No DLP (n = 72)	p
VGE (cm³)	111,57	94,12	p = 0,008

	Tabaco (n = 79)	No tabaco (n = 100)	p
VGE (cm³)	113,77	97,27	p = 0,014

Tabla 5. Diferencias en el VGE en pacientes con y sin determinados factores de riesgo cardiovascular clásicos. DLP: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; VGE: volumen de grasa epicárdica.

Todas las características radiológicas de la muestra se exponen en la tabla 6.

Variable	Cohorte total (n = 179)
Indicación TC	-
Dolor torácico, n (%)	164 (91,6)
Disnea, n (%)	14 (7,8)
Otros, n (%)	1 (0,6)
Score de Calcio Coronario total, UA	10 [0 - 380]
Score de Calcio coronario, cuartiles	-
0, n (%)	79 (44,1)
0-10, n (%)	11 (6,1)
10-400, n (%)	47 (26,3)
>400, n (%)	42 (23,5)
Estenosis coronaria por TC, cuartiles	-
Sin estenosis, n (%)	91 (50,8)
Estenosis no obstructiva (<50%), n (%)	35 (19,6)
Estenosis obstructiva (>50%) monovaso, n (%)	10 (5,6)
Estenosis obstructiva (>50%) multivaso, n (%)	6 (3,4)
No valorable, n (%)	37 (20,7)
Enfermedad coronaria, n (%)	53 (29,6)
Estenosis coronarias, tertiles	-
Ausencia de placas, n (%)	91 (50,8)
Placas no significativas, n (%)	35 (19,6)
Enfermedad coronaria, n (%)	53 (29,6)
VGE, cm³	96,67 [72,36 – 131,24]
VGE Index, cm³/m²	52,51 [40,78 – 68,15]

Tabla 6. Características radiológicas de la muestra. TC: tomografía computarizada; UA: unidades Agatston; VGE: volumen de grasa epicárdica.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

4.4.1 Características basales de la muestra en función de los eventos cardiovasculares

Los pacientes que presentaban eventos cardiovasculares en el seguimiento eran significativamente mayores (61 ± 12 , frente a 54 ± 12 años, $p = 0,001$). No hallamos diferencias en lo que respecta a IMC, peso, talla o área de superficie corporal. La prevalencia de varones entre aquellos con eventos era ligeramente superior (70,3 % vs. 54,5 %), aunque de forma no estadísticamente significativa (tabla 7).

	Sin eventos cardiovasculares (n = 142, 79,3%)	Con eventos cardiovasculares (n = 37, 20,7%)	p
Edad, años	54 ± 12	61 ± 12	0,001
Género masculino, n (%)	77 (54,4)	26 (70,3)	0,079
Índice de masa corporal, kg/m ²	$28,60 \pm 4,94$	$29,55 \pm 4,50$	0,291
Peso, kg	$77,57 \pm 14,93$	$82,31 \pm 17,29$	0,098
Talla, cm	$164,59 \pm 8,59$	$166,46 \pm 9,97$	0,256
Área de superficie corporal, m ²	$1,84 \pm 0,19$	$1,90 \pm 0,23$	0,095

Tabla 7. Características basales y medidas antropométricas en función los eventos cardiovasculares.

4.4.2 Comorbilidades y factores de riesgo en función de los eventos cardiovasculares

Observamos una mayor proporción de hipertensos (73,0 % frente a 53,5 %, $p = 0,003$) y diabéticos (35,1 % frente a 15,5 %, $p = 0,007$) entre aquellos con eventos. En cuanto a los parámetros analíticos, los pacientes con eventos presentaban menores niveles de HDL (44 ± 12 frente a 50 ± 14 mg/dl, $p = 0,008$). Asimismo, eran más comórbidos, con mayor prevalencia de arteriopatía periférica (16,2 % frente a 2,1 %, $p < 0,001$), fibrilación auricular (21,4 % frente a 7,9 %, $p = 0,042$) y de enfermedad renal crónica (10,8 % frente a 2,1 %, $p = 0,015$).

La única diferencia en lo que respecta al tratamiento médico fue que se encontraban antiagregados en mayor proporción (45,9 % frente a 28,9 %, $p = 0,048$). (tabla 8).

	Sin eventos cardiovasculares (n = 142, 79,3%)	Con eventos cardiovasculares (n = 37, 20,7%)	p
Hipertensión, n (%)	76 (53,5)	27 (73,0)	0,033
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	22 (15,5)	13 (35,1)	0,007
Dislipemia, n (%)	84 (59,2)	23 (62,2)	0,740
Perfil lipídico	-	-	-
LDL, mg/dl	110 ± 37	103 ± 35	0,252
Triglicéridos, mg/dl	130 ± 76	152 ± 96	0,140
Colesterol total, mg/dl	187 ± 43	184 ± 70	0,679
HDL, mg/dl	50 ± 14	44 ± 12	0,008
Fumador/ex, n (%)	59 (41,5)	20 (54,1)	0,172
Antecedentes familiares, n (%)	18 (12,7)	1 (2,7)	0,079
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	4 (2,8)	3 (8,1)	0,139
Arteriopatía periférica, n (%)	3 (2,1)	6 (16,2)	<0,001
Cardiopatía isquémica crónica, n (%)	9 (6,3)	5 (13,5)	0,148
Fibrilación auricular, n (%)	8 (7,9)	6 (21,4)	0,042
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (2,1)	4 (10,8)	0,015
Tratamiento crónico	-	-	-
Antiagregantes, n (%)	41 (28,9)	17 (45,9)	0,048
Betabloqueantes, n (%)	40 (28,2)	10 (27,0)	0,866
Estatinas, n (%)	57 (40,1)	19 (51,4)	0,219
IECAs/ARA-II, n (%)	59 (41,5)	20 (54,1)	0,172

Tabla 8. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función los eventos cardiovasculares. ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; HDL: *high density lipoprotein*; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LDL: *low density lipoprotein*.

4.4.3 Características radiológicas en función de los eventos cardiovasculares

Evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a volumen de grasa epicárdica, con un mayor volumen en aquellos pacientes con eventos en el seguimiento, tanto en términos absolutos ($121,64 \pm 40,44$ vs. $100,10 \pm 43,44$ cm³, $p = 0,007$) como normalizados a superficie corporal ($63,79 \pm 19,22$ vs. $53,78 \pm 20,93$ cm³/m², $p = 0,009$) (figura 19).

El *score* de calcio coronario también fue superior en aquellos pacientes con eventos ($775,92 \pm 1000,91$ frente a $228,09 \pm 609,56$ UA, $p = 0,003$) (figura 20).

Estos valores se exponen en la tabla 9.

Variables radiológicas	Sin eventos cardiovasculares (n=142, 79,3%)	Con eventos cardiovasculares (n=37, 20,7%)	p
Score de calcio coronario total, UA	228,09 ± 609,56	775,92 ± 1000,91	0,003
VGE, cm ³	100,10 ± 43,44	121,64 ± 40,44	0,007
VGE index, cm ³ /m ²	53,78 ± 20,93	63,79 ± 19,22	0,009

Tabla 9. Variables radiológicas en función los eventos cardiovasculares. UA: unidades Agatston; VGE: volumen de grasa epicárdica.

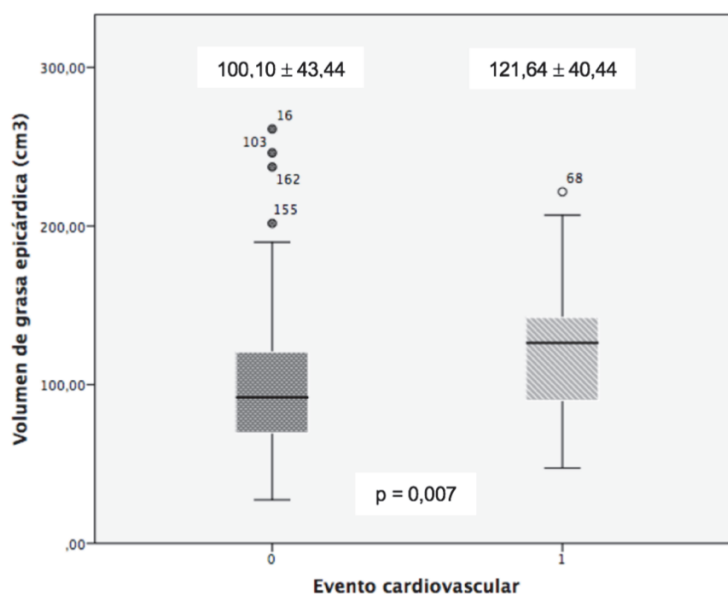


Figura 19. Representación de las diferencias en volumen de grasa epicárdica entre paciente con y sin eventos.

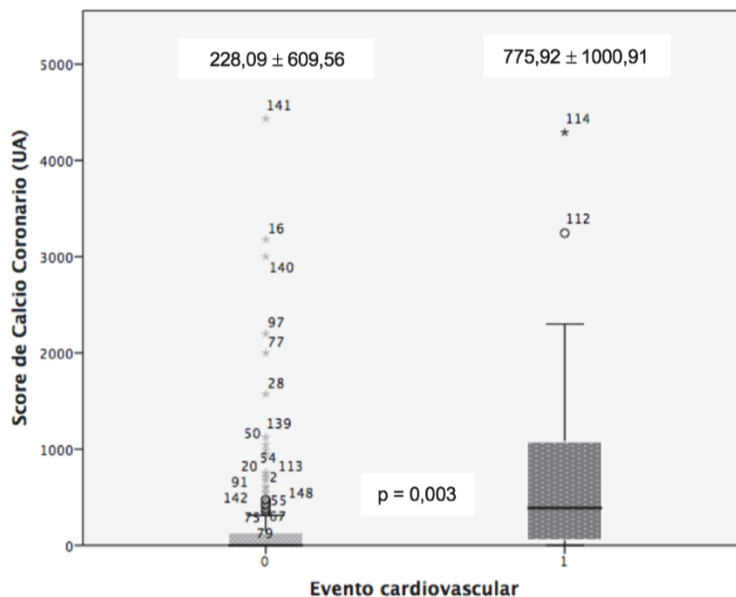


Figura 20. Representación de las diferencias en *Score* de calcio coronario entre paciente con y sin eventos

4.5 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA

4.5.1 Características basales, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función de la presencia de enfermedad coronaria

También se estudiaron las características de la muestra en función de la presencia de enfermedad coronaria por TC. Observamos que los pacientes con criterios de enfermedad coronaria eran significativamente mayores (63 ± 10 frente a 52 ± 12 años, $p < 0,001$) y varones en una mayor proporción (79,2 % frente a 48,4 %, $p < 0,001$). En lo referente a los factores de riesgo cardiovascular, presentaban más hipertensión (79,2 % frente a 48,4 %, $p < 0,001$) y diabetes (43,4 % frente a 9,5 %, $p < 0,001$), así como un IMC mayor ($30,52 \pm 4,73$ frente a $28,07 \pm 4,74$ kg/m², $p = 0,002$). Numéricamente existía un mayor número de pacientes dislipémicos (67,9 % frente a 56,3 %), sin alcanzar, sin embargo, la significación estadística. No hallamos diferencias en el resto de factores de riesgo.

En términos de perfil lipídico, los pacientes con enfermedad coronaria presentaron menores niveles de HDL (46 ± 13 frente a 50 ± 14 mg/dl, $p = 0,032$), sin diferencias en el resto de parámetros analizados.

En lo que respecta a las comorbilidades, evidenciamos una mayor proporción de pacientes con enfermedad cerebrovascular (9,4 % vs. 1,6 %, $p = 0,013$), arteriopatía periférica (15,1 % vs. 0,8 %, $p < 0,001$), y enfermedad renal crónica (11,3 % vs 0,8 % $p = 0,001$) en los pacientes con enfermedad coronaria, de forma estadísticamente significativa. También observamos un mayor porcentaje de pacientes con fibrilación auricular entre aquellos con enfermedad coronaria, aunque sin alcanzar la significación estadística (16,7 % vs. 8,6 %, $p = 0,187$). Se encontraban en mayor proporción bajo tratamiento con antiagregación (60,4 % vs. 20,6 %, $p < 0,001$), estatinas (64,2 % vs. 33,3 %, $p < 0,001$) e IECAs o ARA-II (62,3 % vs. 36,5 %, $p = 0,002$). Los resultados mencionados se exponen la tabla 10.

	Sin enfermedad coronaria (n=126, 70,4%)	Con enfermedad coronaria (n=53, 29,6%)	p
Edad, años	52 ± 12	63 ± 10	<0,001
Género masculino, n (%)	61 (48,4)	42 (79,2)	<0,001
Perfil de riesgo cardiovascular	-	-	-
Hipertensión, n (%)	61 (48,4)	42 (79,2)	<0,001
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	12 (9,5)	23 (43,4)	<0,001
Dislipemia, n (%)	71 (56,3)	36 (67,9)	0,149
Fumador/ex, n (%)	54 (42,9)	25 (47,2)	0,596
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,07 ± 4,74	30,52 ± 4,73	0,002
Perfil lipídico	-	-	-
Colesterol total, mg/dl	188 ± 41	183 ± 65	0,549
LDL, mg/dl	111 ± 36	102 ± 38	0,141
Triglicéridos, mg/dl	128 ± 72	149 ± 96	0,105
HDL, mg/dl	50 ± 14	46 ± 13	0,032
Antecedentes personales	-	-	-
Antecedentes familiares, n (%)	16 (12,7)	3 (5,7)	0,163
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	2 (1,6)	5 (9,4)	0,013
Arteriopatía periférica, n (%)	1 (0,8)	8 (15,1)	<0,001
Cardiopatía isquémica crónica, n (%)	2 (1,6)	12 (22,6)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	8 (8,6)	6 (16,7)	0,187
Enfermedad renal crónica, n (%)	1 (0,8)	6 (11,3)	0,001
Tratamiento crónico	-	-	-
Antiagregantes, n (%)	26 (20,6)	32 (60,4)	<0,001
Betabloqueantes, n (%)	34 (27,0)	16 (30,2)	0,266
Estatinas, n (%)	42 (33,3)	34 (64,2)	<0,001
IECAs/ARA-II, n (%)	46 (36,5)	33 (62,3)	0,002

Tabla 10. Características basales en función de la presencia de enfermedad coronaria por TC. ARA - II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; HDL: *high density lipoprotein*; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LDL: *low density lipoprotein*.

4.5.2 Características radiológicas en función de la presencia de enfermedad coronaria por TC

Los pacientes con enfermedad coronaria presentaban un mayor VGE ($130,38 \pm 42,65$ vs. $93,69 \pm 39,36$ cm³, $p < 0,001$), también en valores normalizados a superficie corporal ($68,29 \pm 20,11$ vs. $50,62 \pm 19,04$ cm³/m², $p < 0,001$). Poseían a su vez un mayor grado de calcificación coronaria ($1077,77 \pm 1034,66$ vs. $31,55 \pm 78,14$ UA, $p < 0,001$) (tabla 11).

Variables radiológicas	Sin enfermedad coronaria (n = 126, 70,4%)	Con enfermedad coronaria (n = 53, 29,6%)	p
Score de calcio coronario, UA	31,55 ± 78,14	1077,77 ± 1034,66	<0,001
VGE, cm ³	93,69 ± 39,36	130,38 ± 42,65	<0,001
VGE index, cm ³ /m ²	50,62 ± 19,04	68,29 ± 20,11	<0,001

Tabla 11. Variables radiológicas en función de la presencia de enfermedad coronaria por TC. TC: tomografía computarizada; UA: unidades Agatston; VGE: volumen de grasa epicárdica.

4.6 VARIABLES ASOCIADAS CON EL VOLUMEN DE GRASA EPICÁRDICA

Mediante un análisis de regresión lineal múltiple que incluyó edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad y tabaquismo, estudiamos qué factores se encontraban asociados con un mayor volumen de tejido adiposo epicárdico. La edad, la obesidad y el tabaquismo fueron las variables que predijeron el volumen de grasa epicárdica de una forma estadísticamente significativa, $F(6, 172) = 9,986$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,258$ (tabla 12).

	B	Error estándar	Coefficiente estandarizado beta	p
Constante	43,957	14,512	3,029	0,003
Edad	0,649	0,273	0,180	0,018
Hipertensión arterial	8,021	6,702	0,091	0,233
Diabetes Mellitus 2	12,315	7,912	0,112	0,121
Dislipemia	3,187	6,249	0,036	0,611
Obesidad	25,335	6,428	0,276	<0,001
Tabaquismo	15,652	5,945	0,179	0,009

Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple para el VGE. VGE: volumen de grasa epicárdica.

4.7 RELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y LA ENFERMEDAD CORONARIA POR TC

En un análisis de regresión logística binaria, un VGE indexado superior a la mediana (OR 2,6; IC 95% 1,13 – 6; $p = 0,003$), la edad ($p < 0,001$) y el sexo masculino ($p < 0,001$) se asociaron de forma independiente y significativa con la enfermedad arterial coronaria, en un modelo bien calibrado (Test Hosmer - Lemeshow $X^2 = 2,039$, $p = 0,980$) y con un buen poder discriminativo (Estadístico C ABC 0,845; IC 95% 0,784 – 0,907; $p < 0,001$), que también incluyó factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades (figura 21).

Realizando un modelo de regresión logística no ajustado, se observa una asociación significativa entre un VGE indexado superior a la mediana y enfermedad coronaria, con un OR crudo de 4,83 (IC 95% 2,35 – 9,94, $p < 0,001$). El porcentaje de atenuación entre el OR crudo y el ajustado resultó en un 46,17 %.

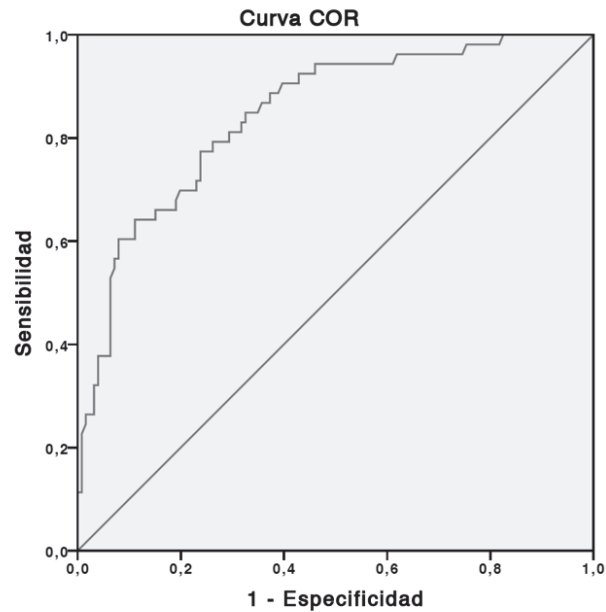


Figura 21. Discriminación del modelo mediante estadístico C (ABC 0,845, IC 95 % 0,784 – 0,907, $p < 0,001$). ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

4.8 VGE Y CALCIO CORONARIO

Observamos una correlación positiva, moderada, y estadísticamente significativa, entre el *score* de calcio coronario y el VGE indexado ($r_s = 0,418$, $p < 0,001$).

4.9 VGE Y GÉNERO

Introduciendo en el modelo una interacción con el género, observamos una mejora del mismo con una $X^2 = 77,363$ ($p < 0,001$), y un mejor poder discriminativo (ABC 0,877; 0,820 – 0,933), lo que nos hizo reflexionar que la relación entre VGE y enfermedad coronaria pudiera ser distinta entre hombres y mujeres.

Para testar esta hipótesis, realizamos un modelo de regresión logística independiente para hombres y mujeres (tablas 13 y 14), hallando que el VGE indexado

se acercaba a la significación estadística como predictor independiente de enfermedad coronaria en varones (OR 4,823; IC 95 % 0,878 – 26,521; $p = 0,07$), no siendo así en mujeres (OR 0,485; IC 95 % 0,047 – 5,026; $p = 0,544$).

	X²	ABC	IC 95 %	P
Coefficiente del modelo	49,83			<0,001
Test de Hosmer – Lemeshow	8,192			0,415
Poder discriminativo		0,716	0,615-0,818	<0,001

Tabla 13. Regresión logística en varones. ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

	X²	ABC	IC 95 %	P
Coefficiente del modelo	26,397			0,006
Test de Hosmer – Lemeshow	6,24			0,512
Poder discriminativo		0,908	0,816-1	<0,001

Tabla 14. Regresión logística en mujeres. ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

Cabe destacar que no encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos entre hombres y mujeres, salvo por la presencia de tabaquismo, más frecuente en mujeres (58,3% vs. 25,0%, $p < 0,001$), tal y como se expone en la tabla 15.

Además, hallamos que el VGE indexado era significativamente superior en varones ($60,37 \pm 21,04$ vs. $49,72 \pm 19,29$ cm^3/m^2 , $p = 0,001$).

	Varones (n = 103, 57,5%)	Mujeres (n = 76, 42,5%)	P
Edad, años	54 ± 12	58 ± 11	0,079
Hipertensión, n (%)	41 (53,9)	62 (60,2)	0,403
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	10 (13,2)	25 (24,3)	0,064
Dislipemia, n (%)	43 (56,6)	64 (62,1)	0,454
Fumador/ex, n (%)	19 (25,0)	60 (58,3)	<0,001
Obesidad, n (%)	23 (30,3%)	38 (36,9%)	0,355
VGE indexado, cm³/m²	60,37 ± 21,04	49,72 ± 19,29	<0,001

Tabla 15. Diferencias en edad, factores de riesgo cardiovascular clásicos y VGE indexado entre géneros. VGE: volumen de grasa epicárdica.

4.10 VGE Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Durante una mediana de 5,53 años de seguimiento [rango 2,37 - 6,37 años], ocurrieron 37 eventos cardiovasculares: nueve síndromes coronarios agudos, trece revascularizaciones tardías, diez hospitalizaciones de causa cardiovascular (cinco debidas a insuficiencia cardiaca descompensada, dos miopericarditis, un bloqueo aurículo-ventricular completo, y dos dolores torácicos de origen desconocido), cuatro ictus o AIT, y una muerte cardiovascular.

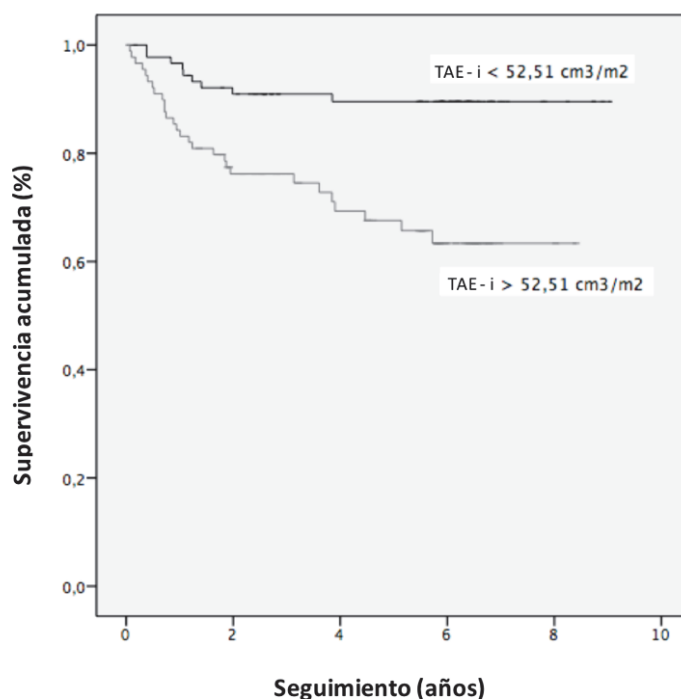
Realizamos un análisis de supervivencia Kaplan – Meier como se muestra en la figura 22. Aquellos pacientes con un mayor volumen de grasa epicárdica indexado (VGE-i) mostraron un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares durante el seguimiento (test log-rank p <0,002). El punto de corte seleccionado fue la mediana de VGE-i (52,51 cm³/m², con un valor predictivo negativo del 90 % y valor predictivo positivo del 31 %).

Mediante un análisis de regresión de Cox, observamos que el presentar un VGE-i superior a la mediana mostró una asociación independiente con los eventos cardiovasculares adversos (HR 2,44; IC 95 % 1,07 – 5,56; p = 0,033) (tabla 16). No

encontramos una interacción significativa entre el antecedente de síndrome coronario crónico y VGE-i ($p = 0,961$).

Variable	HR	IC 95%	p
Edad (log)	13,82	0,23 - 837,99	0,210
VGE indexado	2,44	1,07 - 5,56	0,033
Score RCV	1,17	0,90 - 1,54	0,246
Score comorbilidad	1,52	1,05 - 2,21	0,026

Tabla 16. Regresión de Cox para la predicción de eventos cardiovasculares con VGE-i mediana. IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; RCV: riesgo cardiovascular; VGE: volumen de grasa epicárdica.



Tiempo (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sujetos en riesgo	159	140	109	103	97	62	10	5	0
Eventos	19	29	29	34	36	37	37	37	37

Figura 22. Curva Kaplan-Meier de eventos en función de la presencia de un volumen de grasa epicárdica indexada por superficie corporal por encima de la mediana. TAE – i: tejido adiposo epicárdico indexado a área de superficie corporal.

4.11 REPRODUCIBILIDAD INTRAOBSERVADOR DE LA MEDIDA DE TEJIDO ADIPOSEO EPICÁRDICO

La reproducibilidad intraobservador para la medición del VGE por TC, calculada de una muestra aleatoria de 10 pacientes, fue excelente, con un coeficiente de correlación intraclass de 0,976 (IC 95 % 0,908 - 0,994).

5 DISCUSIÓN

5.1 GRASA EPICÁRDICA Y ENFERMEDAD CORONARIA

5.1.1 Grasa epicárdica y perfil de riesgo cardiometabólico

En nuestro estudio, hemos observado una asociación independiente y significativa de un VGE-i elevado con la presencia de enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares, de forma independiente a los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades.

El tejido adiposo epicárdico es un depósito anular metabólicamente activo que se encuentra implicado en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria. Este concepto se afianzó inicialmente con las observaciones de cirujanos cardiovasculares, los cuales afirmaban que aquellas regiones coronarias localizadas a nivel intramiocárdico se encontraban libres de enfermedad aterosclerótica¹⁸⁸.

La relación entre el tejido adiposo epicárdico y el perfil de riesgo cardiovascular está bien establecida, y numerosas investigaciones han descrito una asociación significativa entre la cantidad del mismo y los factores de riesgo aterogénicos. En nuestro estudio, hemos observado que, aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensos, diabéticos, dislipémicos o con una historia de tabaquismo) presentan un mayor volumen de grasa epicárdica. De esta misma manera también se ha observado en trabajos previos. Rosito et al. llevaron a cabo un estudio con el objetivo de examinar la asociación entre la grasa epicárdica, los factores de riesgo metabólicos y la calcificación vascular. La muestra la constituyeron participantes libres de enfermedad cardiovascular del *Framingham Heart Study*, a los cuales se les solicitaba un TC para llevar a cabo la cuantificación de grasa intratorácica, pericárdica, abdominal visceral, así como la calcificación de arterias coronarias y la calcificación aórtica. Se observó que tanto la grasa intratorácica como la pericárdica se correlacionaban directamente con el IMC, el perímetro abdominal, una trigliceridemia elevada, menores niveles de HDL, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, tras un ajuste multivariable⁶⁸.

Varios estudios han demostrado también que el grosor de grasa epicárdica se relaciona de forma significativa e independiente con el síndrome metabólico^{189,190}, y

con factores de riesgo como la resistencia insulínica¹⁹¹ o el grosor íntima - media carotídeo¹⁹². Y es que fisiopatológicamente es esperable encontrar una concomitancia de factores de riesgo cardiovascular, clásicos o no, puesto que su aparición está favorecida por vías de desarrollo común, vehiculizadas en gran medida por un estilo de vida poco saludable.

Es interesante mostrar, llegados a este punto, el perfil de los pacientes con enfermedad coronaria en nuestra muestra. Se trata de pacientes mayores, varones en mayor proporción, con un mayor número de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, y con un VGE significativamente mayor. Estos resultados constatan que los pacientes incluidos en nuestra investigación son muy similares a aquellos incluidos en estudios previos sobre el mismo tópico^{95,193}.

5.1.2 Grasa epicárdica: parafenómeno o relación de causalidad

La pregunta emerge cuando nos cuestionamos si la grasa epicárdica es simplemente un marcador de adiposidad visceral, actuando como un parafenómeno y señalizando la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, o si bien podemos hablar de una relación de causalidad establecida. De hecho, la evidencia a lo largo de los años ha sido controvertida y algunos autores no han llegado a mostrar una asociación independiente entre la grasa epicárdica y la enfermedad coronaria. Chaowalit et al. publicaron un estudio de 180 pacientes consecutivos a los que se les realizaba un ecocardiograma y una angiografía coronaria en el plazo de una semana. La grasa epicárdica se midió en la pared libre de ventrículo derecho, y no encontraron una correlación significativa entre el grosor de tejido adiposo epicárdico y la angiografía coronaria, lo cual pudo estar en relación con las características de la medición, circunscrita a un punto y bidimensional, así como a un posible sesgo de selección, ya que es probable que se solicitara cateterismo a aquellos pacientes que presumiblemente iban a presentar enfermedad coronaria con mayor probabilidad¹⁹⁴. En otro estudio publicado por Bettencourt et al. examinaron a 215 sujetos sin enfermedad coronaria conocida remitidos a TC durante un periodo de inclusión de 6 meses, y no pudieron reportar ninguna relación entre el VGE y las placas coronarias; los autores especulan que pudiera deberse a que la grasa epicárdica tenga un papel importante en la fase inflamatoria inicial del proceso de desarrollo de aterosclerosis coronaria, pero no tanto

en la progresión de la placa hacia una estenosis significativa; también reconocen que podría explicarse por la baja prevalencia de estenosis significativas en su población de riesgo bajo o moderado, y por el hecho de que se definiera la severidad de la enfermedad coronaria como una variable dicotómica⁸⁴.

Sin embargo, estudios posteriores han continuado investigando y arrojando luz en esta relación tan particular, y en nuestro estudio el VGE-i sí se asocia de forma independiente con la enfermedad coronaria, tras ajustar por comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular. Estudios de casos y controles han mostrado una asociación significativa entre el VGE y la presencia de cualquier placa coronaria, en pacientes diabéticos y no diabéticos, de forma independiente con los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el IMC¹⁹⁵, y también, que a mayor volumen de grasa epicárdica, mayor severidad de enfermedad coronaria incluso tras ajustar por factores como el *score* de calcio coronario¹⁹⁶. En una gran cohorte de pacientes no obesos y sin síndrome metabólico demostraron que el VGE se asocia con la presencia de estenosis obstructivas, tras ajustar por edad, sexo y presión arterial. Y continuando en esta línea, un gran número de estudios prospectivos han demostrado una relación entre la grasa epicárdica y la enfermedad coronaria. En una cohorte de pacientes asintomáticos, Goeller et al. investigaron si el VGE estaba relacionado con la aterosclerosis inicial, y encontraron que el VGE era mayor en aquellos pacientes con aterosclerosis, tanto temprana como avanzada¹⁹⁷. También en pacientes asintomáticos, Eisenberg et al. mostraron un valor pronóstico predictivo independiente del VGE en un nuevo y automatizado abordaje de medida basado en técnicas de *deep-learning*¹⁰⁰. En pacientes con dolor torácico estable, Zhou et al. concluyeron que el VGE mejoraba de forma significativa la predicción de enfermedad coronaria obstructiva sobre los factores de riesgo cardiovascular y el calcio coronario en población de origen chino⁹⁹. Y también en cohortes de pacientes de alto riesgo cardiovascular, como la del estudio PROMISE, los autores mostraron una relación robusta entre el VGE y la extensión de enfermedad coronaria, si bien es cierto que no encontraron una asociación entre el VGE y los eventos cardiovasculares adversos¹⁹⁸.

5.1.3 Grasa epicárdica y su relación con el proceso de aterosclerosis

La forma en la que grasa epicárdica y enfermedad coronaria se encuentran relacionadas continúa siendo controvertida. En el presente trabajo, el VGE-i se asoció de una forma potente con la presencia de enfermedad coronaria, tanto de forma cruda como tras ajuste por factores de riesgo cardiovascular tradicionales, observándose una atenuación casi del 50% del odds ratio tras ajuste. Esto sugiere que ambas hipótesis son probablemente ciertas, y que el VGE-i se asocia a enfermedad coronaria a través de su asociación con los factores de riesgo cardiovascular, pero que probablemente juega también un papel causal en dicha asociación. Dicho de otra manera, esto podría indicar que la grasa epicárdica se comporta, en parte, como un observador, y en parte como un factor provocador del propio proceso aterosclerótico. Se especula que el volumen de grasa epicárdica podría contribuir en mayor medida al desarrollo de placas ateroscleróticas en fases más precoces y aún no estabilizadas, las cuales son más inestables y vulnerables a la ruptura⁹⁸.

Con el objetivo de dilucidar acerca de este tipo de interacción, varios trabajos han estudiado la relación entre la grasa epicárdica y el calcio coronario. En nuestro estudio, hemos objetivado una correlación positiva entre calcio coronario y volumen de grasa epicárdica indexado. En el estudio EPICHEART, un VGE elevado se asoció de forma independiente con un CAC alto en hombres, pero no en mujeres¹⁹⁹. En el estudio de cohortes *Heinz Nixdorf Recall*, que incluyó pacientes sin enfermedad coronaria conocida, un VGE elevado se asoció con una mayor progresión de calcificación coronaria, especialmente en individuos más jóvenes. Aunque no encontraron asociación en sujetos con una calcificación severa en el estudio basal, sí que hallaron una fuerte relación entre VGE y la progresión de CAC, medida a cinco años, en sujetos con un CAC bajo inicial⁹⁴. Esto apoya que el VGE podría influenciar el proceso aterosclerótico en sus estadios iniciales. Cosson et al. mostraron, en una cohorte de pacientes diabéticos, que el volumen de grasa epicárdica se asociaba de forma independiente con el calcio coronario, en un análisis que incluía FRCV e IMC²⁰⁰.

También hay estudios que han mostrado una relación entre la grasa epicárdica y la enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos de forma independiente a la obesidad¹⁰², apoyando la teoría de un fenotipo particular en los pacientes con obesidad visceral, y recordando que la obesidad definida por el IMC presenta una sensibilidad

pobre para la representación de la grasa corporal total^{41,201}. Asimismo, se ha observado el papel que muestra en la predicción de aterosclerosis temprana en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular como son los pacientes diabéticos⁸⁶. Y es que, aunque la calcificación es un componente fundamental de las placas ateroscleróticas, el tejido adiposo epicárdico puede predecir el riesgo de enfermedad coronaria de forma independiente al *score* de calcio coronario. En un estudio llevado a cabo por Oka et al. en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, encontraron que un VGE elevado se asociaba con la presencia de placas ateroscleróticas vulnerables, de forma independiente al IMC, la grasa visceral y el *score* de calcio coronario¹⁰³. De esta manera, los pacientes con un mayor VGE presentaban una mayor prevalencia de placas no calcificadas, de baja densidad y con un remodelado positivo, comparado con pacientes con menor volumen. En otro estudio llevado a cabo por Alexopoulos et al. observaron que el VGE era significativamente mayor en pacientes con placas mixtas o no calcificadas, comparado con aquellos con placas calcificadas o sin placas, de forma independiente a la edad, género, medidas antropométricas o factores de riesgo establecidos para EAC²⁰². Todo esto parece indicar que la grasa epicárdica podría contribuir en mayor medida al desarrollo de placas ateroscleróticas no calcificadas, que serían más vulnerables a la ruptura y con un mayor riesgo potencial de derivar en eventos cardiovasculares.

5.1.4 Grasa epicárdica y tamaño corporal

Otro punto importante es la relación entre la grasa epicárdica y el tamaño corporal. Es crucial tener este factor en cuenta, porque como cabe esperar, la cantidad de grasa epicárdica se encuentra altamente influenciada por las medidas antropométricas^{68,190}. Se ha observado que el VGE se relaciona con el peso corporal, el IMC y el perímetro abdominal, y que la reducción de peso puede estabilizar o reducir la cantidad de dicho depósito¹⁰⁷. Otros estudios también han demostrado una correlación entre el grosor de grasa epicárdica medido por ecocardiografía y la pérdida de peso mediada por cirugía bariátrica¹⁰⁸.

A pesar de esto, el normalizar el volumen de grasa epicárdica a medidas antropométricas no ha sido, de ningún modo, la norma a lo largo de la bibliografía. En un estudio llevado a cabo por Saad et al. trataron de comparar el valor predictivo de tres

métodos de medida de grasa epicárdica para la detección de enfermedad coronaria. Incluyeron VGE, VGE indexado a área de superficie corporal, y VGE indexado a IMC, y emplearon curvas ROC no ajustadas. Los autores encontraron un valor predictivo equivalente en los tres métodos empleados¹⁰⁹. Un subestudio de MESA trató de analizar la relación del tejido adiposo pericárdico con la calcificación coronaria en una cohorte de pacientes sin clínica cardiovascular conocida, y también ajustaron el tejido adiposo pericárdico a medidas antropométricas como altura y peso; observaron que la grasa pericárdica estaba asociada con la presencia y severidad de la calcificación coronaria en esta cohorte⁹³. También en pacientes de muy bajo riesgo, Otaki et al. emplearon el VGE indexado, en este caso para observar la relación entre la grasa epicárdica y el calcio coronario incidente. Para ello, realizaron un estudio de casos y controles con voluntarios provenientes del registro EISNER, quienes se realizaron dos TC sin contraste separados entre tres y cinco años. En pacientes sin calcio coronario, no encontraron que el VGE o su cambio con respecto al tiempo se relacionara con el calcio coronario incidente; los autores especulan que puede ser debido al muy bajo riesgo que presentaba su cohorte¹¹¹. En otro estudio, en este caso incluyendo un perfil de paciente completamente distinto, en pacientes diagnosticados de angina inestable, Xia et al. incluyeron la grasa epicárdica indexada junto a otros marcadores radiológicos y biomarcadores en un modelo para predecir eventos cardiovasculares mayores. Mostraron una correlación positiva entre las características radiológicas y los eventos cardiovasculares mayores, y una mejor capacidad discriminadora del *score* desarrollado para el diagnóstico de angina inestable con respecto a los scores de riesgo clínico ya conocidos¹¹². Sin embargo, ninguno de estos estudios demostró una asociación independiente y significativa del VGE indexado por superficie corporal con la enfermedad cardiovascular en pacientes sintomáticos y de riesgo bajo-intermedio, y por ello, conscientes de esta limitación, decidimos realizar la presente investigación.

5.2 GRASA EPICÁRDICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

En nuestro estudio, observamos que aquellos pacientes con VGE-i elevado muestran un riesgo significativamente mayor de eventos durante el seguimiento, y que este parámetro presenta una asociación independiente con los eventos cardiovasculares.

Como es plausible desde el punto de vista fisiopatológico¹⁰⁰, los pacientes con eventos cardiovasculares en nuestro estudio son significativamente mayores, en mayor proporción varones, con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión y diabetes, y un mayor número de comorbilidades. También encontramos un mayor volumen de grasa epicárdica de forma significativa en aquellos pacientes con eventos en el seguimiento.

La asociación entre grasa epicárdica y eventos cardiovasculares ha sido ampliamente estudiada, y se han postulado múltiples vías en cuanto a su interconexión. Una de ellas mantiene la teoría de que el tejido adiposo epicárdico podría estar relacionado con la aterosclerosis coronaria mediante el desarrollo de placas no calcificadas y potencialmente inestables en pacientes de riesgo intermedio o bajo, a través de vías de señalización diferentes. Esto se basa principalmente en las discrepancias obtenidas en diferentes estudios en cuanto a la asociación de la grasa epicárdica con el calcio coronario. En el estudio multicéntrico CORE320, el cual incluyó un 67% de pacientes de riesgo intermedio-alto y un 31% de pacientes de alta probabilidad pretest de enfermedad coronaria, el VGE se asoció con el *score* de calcio coronario en el análisis crudo, pero no se mostró significativo tras ajustar también por factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁴. La evidencia es más contundente en lo que respecta a la relación entre grasa epicárdica y eventos. En un metaanálisis publicado por Mancio et al., observaron que en pacientes de riesgo cardiovascular bajo o intermedio, el VGE se encuentra relacionado con las estenosis coronarias, con los eventos coronarios y con la isquemia miocárdica, de forma independientemente a su asociación con los factores de riesgo cardiovascular¹⁰¹. También se ha observado que el volumen de grasa epicárdica es significativamente mayor en pacientes con placas mixtas o no calcificadas²⁰². Tushima et al. demostraron, en una cohorte de pacientes con *score* de calcio coronario de cero, que aquellos pacientes con un mayor VGE se asociaban con placas no calcificadas de forma independiente de la grasa visceral abdominal y los factores de riesgo cardiovascular²⁰³. En la misma línea, Ito et al. demostraron mediante tomografía de coherencia óptica, que el VGE se asociaba con placas de baja atenuación, con la extensión del centro lipídico, y que presentaba una correlación inversa con el grosor de la capa fibrosa; consecuentemente predijo de forma independiente la aparición de síndromes coronarios agudos²⁰⁴.

Estos hallazgos sugieren que la grasa epicárdica y el calcio coronario puedan ser ambos biomarcadores de enfermedad coronaria, y que subsiguientemente, estén asociados ambos en el análisis crudo pero que probablemente se relacionen con estadios diferentes y complementarios de la enfermedad. En el *Heinz Nixdorf Recall Study*, el VGE predijo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores incluso cuando el *score* de calcio coronario estaba considerado en el modelo. Groves et al. hallaron, en una cohorte de pacientes asintomáticos, que el VGE predecía la severidad de la enfermedad coronaria incluso tras ajustar por el *score* de calcio coronario¹⁹⁶, y Kunita et al. observaron, en una cohorte de pacientes japoneses, asintomáticos y de riesgo intermedio, que el VGE incrementaba el valor predictivo sobre el calcio coronario en la detección de eventos cardiovasculares²⁰³. Sin embargo, también hay estudios que no han encontrado que la grasa epicárdica mejore significativamente la estratificación de riesgo sobre el calcio coronario o la perfusión miocárdica²⁰⁵, y para seguir contribuyendo a la controversia, otros estudios han mostrado que el VGE podría completar el valor pronóstico del *score* de calcio coronario pero solo en pacientes con una calcificación coronaria severa (con un CAC *score* superior a 400). En cualquier caso, lo que parece evidente es que el VGE puede ayudar como un biomarcador de imagen a estratificar el riesgo, y a valorar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además, y a diferencia de la calcificación coronaria, la cual representa un proceso patológico irreversible, la grasa epicárdica es un depósito dinámico y que se puede modificar con medidas de estilo de vida y un tratamiento apropiado, lo que aporta también un innegable valor.

5.3 PERFIL CLÍNICO DE NUESTRA POBLACIÓN

Este estudio nos permite a su vez explorar las características de un grupo poblacional bastante común, la de aquellos pacientes que acuden a consultas de Cardiología u hospitalización y que consultan por dolor torácico o disnea con una probabilidad pretest de enfermedad coronaria intermedia o baja.

La edad media de nuestra muestra fue de 56 años, mientras que la edad media en series con una población objetivo similar no difiere en gran medida. En el metaanálisis publicado en 2017 en *European Heart Journal* por Mancio et al., la edad de los

pacientes de los estudios incluidos se encontraba casi en su totalidad finalizando la sexta década de la vida o iniciando la séptima, al igual que en nuestro estudio¹⁰¹.

También encontramos datos similares con respecto a estudios contemporáneos en cuanto a la proporción de hombres y mujeres y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, que muestra en torno a un 50 – 60 % de varones, y mayor proporción de pacientes hipertensos o dislipémicos que diabéticos^{99,100}. Nuestros datos están también en consonancia con grandes registros tales como el estudio CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry*), que engloba más de 25000 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria con un riesgo bajo o intermedio y fueron estudiados con TC coronario con el objetivo de analizar el pronóstico a través de la tasa de mortalidad global¹⁵⁴.

Cabe mencionar, por su importancia, que la prevalencia de enfermedad coronaria en nuestra muestra es parecida a aquella encontrada en otras series de pacientes sintomáticos en los que se investigó la relación entre VGE y enfermedad coronaria, en nuestro caso, de un 29,6 %^{99,106,188,193,206-208}. Y también en cuanto a los valores de VGE obtenidos podríamos hablar de cifras prácticamente superponibles a aquellas que reclutan pacientes con un perfil de riesgo similar. En nuestro caso, obtuvimos un VGE mediana de 96,67 [72,36 – 131,24] cm³. En el estudio de Zhou et al., en el cual emplean pacientes sintomáticos para el despistaje de cardiopatía isquémica, obtuvieron un VGE mediana de 106,37 cm³⁹⁹. Algo inferior es la cifra obtenida por Eisenberg et al., que emplean un sistema de medida automatizado, aunque su población se constituye por pacientes asintomáticos y con un menor riesgo cardiovascular¹⁰⁰. En el estudio de Gitsioudis et al., en el cual investigaban la relación del VGE con la carga de placa, biomarcadores sanguíneos y eventos cardiovasculares en pacientes sintomáticos, obtuvieron un VGE medio de 116 cm³, incluyendo pacientes con enfermedad coronaria conocida²⁰⁶.

5.4 PREDICTORES DE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

Conocemos los efectos deletéreos del depósito de grasa epicárdica pero, ¿qué variables cambian las tornas y convierten un tejido inicialmente cardioprotector en disfuncional? En nuestro estudio, observamos que las variables que predijeron un mayor

VGE de forma estadísticamente significativa fueron la obesidad, el tabaquismo y la edad. Y esto de alguna manera coincide con las hipótesis que hasta ahora han sido planteadas en cuanto a su desarrollo.

Tanto el depósito epicárdico como el intraabdominal evolucionan directamente de grasa parda. En respuesta a un exceso en el consumo calórico, el tejido adiposo puede ser forzado a expandirse mediante hiperplasia y/o hipertrofia de los adipocitos, lo cual desencadenaría una disfunción de los mismos, apoptosis, y la consecuente respuesta inflamatoria, condicionando un estado de inflamación crónica de bajo grado, con mayor producción de adipoquinas proinflamatorias, prooxidantes y profibróticas, tales como la leptina, la resistina y la visfatina⁵⁰. Depres et al. postulan un modelo en el cual el exceso de calorías puede ser canalizado hacia depósitos disfuncionales, especialmente en personas fumadoras, con un genotipo susceptible a la obesidad visceral o con una respuesta maladaptativa al estrés, regidos por una resistencia a insulina que limite la capacidad de almacenar el exceso de energía³⁸ (figura 23).

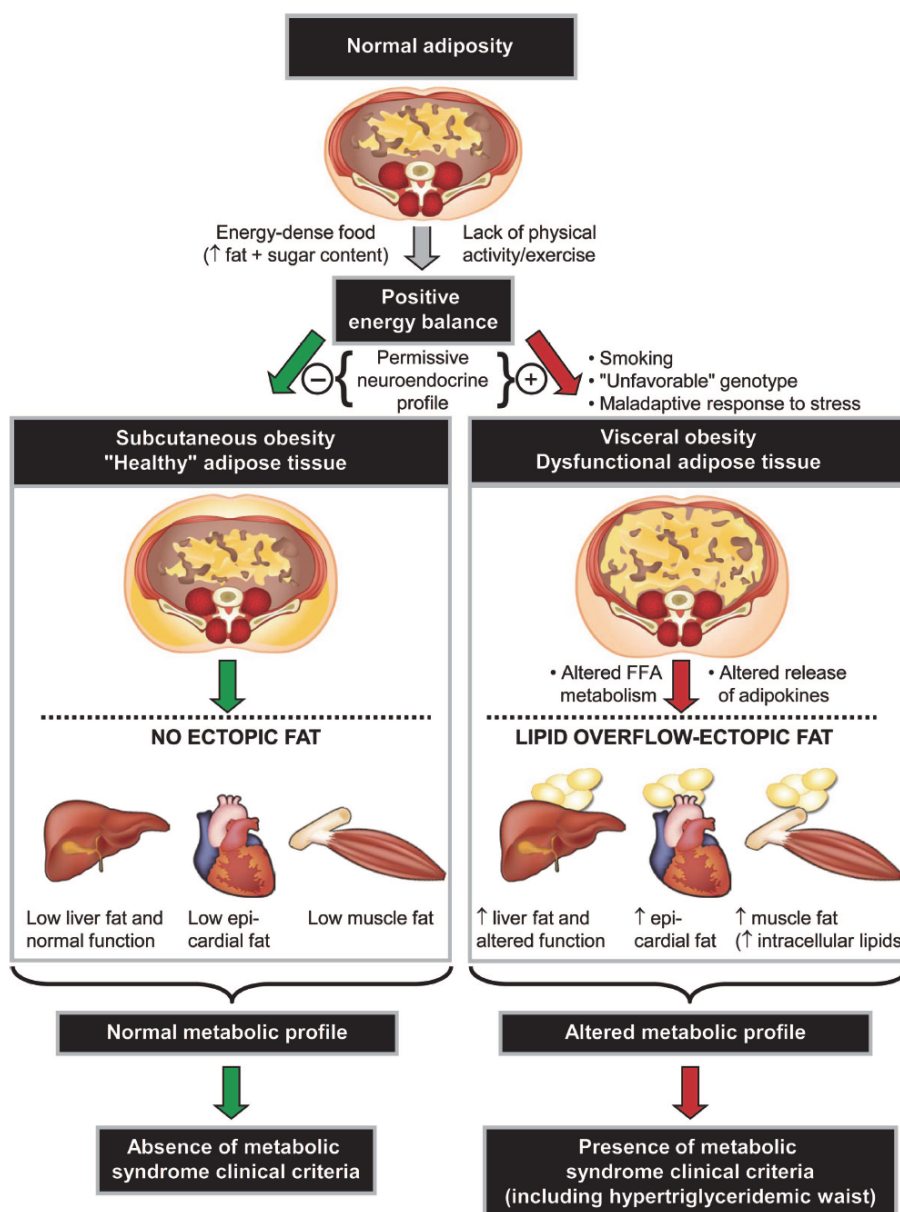


Figura 23. Modelo del depósito de grasa en función del perfil metabólico. FFA: *fatty free acids*. Deprès et al. *Circulation*.2012;126(10):1301-13.

Pero en este proceso, no sólo interviene el exceso calórico. Con la propia edad, los adipocitos se hacen más susceptibles a los factores ambientales, metabólicos y hemodinámicos, y se produce un cambio gradual en la función de los mismos, tornando la termogénesis en un almacenaje de exceso de energía²⁰¹. Otras condiciones, como los

estadios avanzados de enfermedad coronaria, también son capaces de disminuir la actividad de grasa parda en esta localización. En estos pacientes, hay un *downregulation* de la expresión de genes que codifican proteínas relacionadas con la activación termogénica con un subsiguiente aumento en la expresión de genes que codifican citoquinas proinflamatorias²⁰⁹. La representación de este proceso se encuentra en la figura 24.

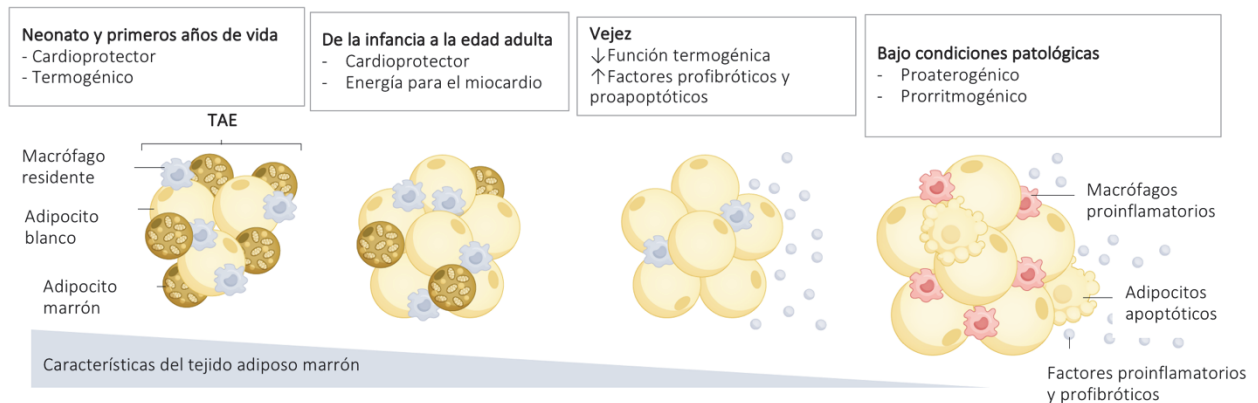


Figura 24. Cambios en el tejido adiposo epicárdico con la edad y en determinadas condiciones patológicas. TAE: tejido adiposo epicárdico. Adaptado de *Nature 2022; Sep19(9):593-606*.

5.5 VGE Y GÉNERO

En nuestro estudio, observamos ciertas diferencias en cuanto a la relación del VGE con el género, de manera que la cantidad de VGE indexado se aproximaba a la significación estadística como predictor independiente de enfermedad coronaria en varones, no siendo así en mujeres. Esta observación es la base de una interacción estadística.

Las mujeres premenopáusicas tienen un menor riesgo de enfermedades cardiometabólicas que hombres de su misma edad e IMC; sin embargo, este efecto desaparece tras la menopausia o con la aparición de DM. Además, las mujeres premenopáusicas tienen una mayor cantidad de tejido adiposo para un mismo IMC, pero sin embargo, almacenan una mayor proporción de este exceso de energía en tejido subcutáneo comparado con hombres. El dimorfismo sexual en la distribución de este

tejido adiposo contribuye de forma importante a que existan diferencias significativas en la sensibilidad a la insulina tejido-específica y a la salud cardiometabólica²¹⁰.

Estas mencionadas diferencias en la distribución de grasa entre hombres y mujeres son conocidas. Las mujeres, como se ha dicho previamente, presentan un mayor porcentaje de grasa corporal, y tiende a depositarse en la región glútea y femoral, mientras que en varones el principal depósito es abdominal²¹¹. Además, varios estudios han mostrado un VGE significativamente superior en hombres con respecto a mujeres (84,212), por un lado, explicable por su mayor tamaño corporal⁶⁷, así como por un acúmulo preferencial de grasa visceral en los varones²¹³. De hecho, en nuestro estudio, hallamos un VGE significativamente mayor en varones, y esto normalizado a área de superficie corporal. Cabe destacar que no encontramos diferencias significativas en lo que respecta a factores de riesgo cardiovascular clásicos, incluyendo obesidad, entre ambos grupos.

En un estudio publicado en 2017 por Mancio et al., encontraron que el tejido adiposo epicárdico estaba asociado con el *score* de calcio coronario en varones, sin encontrar una asociación en mujeres, en un modelo ajustado por medidas de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. Los autores sugieren que esta diferencia puede estar en contexto de una diferencia en la biología metabólica de los adipocitos entre géneros¹⁹⁹. Dagvasumberel et al. encontraron un mayor VGE en varones aunque sin diferencias tras indexar por ASC; sin embargo, encontraron que el VGE indexado se asociaba independientemente con la presencia de lesiones ateroscleróticas en varones, no así en mujeres²¹². Bettencourt et al. encontraron una interacción significativa entre VGE y género, de forma que la interacción entre VGE y CAC parecía ser más fuerte en varones y en pacientes sin obesidad, comparado con mujeres y pacientes obesos, respectivamente⁸⁴. Miao et al., por su parte, encontraron una asociación más fuerte entre grasa pericárdica y la excentricidad de la placa coronaria en hombres con respecto a mujeres²¹⁴. En otro estudio publicado por Bos et al., encontraron que el VGE se asociaba con la presencia de aterosclerosis de forma distinta entre ambos géneros. Observaron que un VGE más elevado se asociaba con una mayor calcificación en las arterias coronarias, arco aórtico y arterias carótidas extracraneales en ambos géneros; y llamativamente, tras ajustar por FRCV, el VGE se relacionó con calcificación coronaria y carotídea solo en varones. Los autores sugieren que, al menos en varones, la grasa

epicárdica podría ejercer un efecto sistémico en la formación de aterosclerosis mediante una elevación de los niveles sistémicos de adipocitoquinas²¹⁵.

Y en cuanto al porqué de estas diferencias, hay varias teorías al respecto. Iglesias et al. observaron que la expresión de adiponectina en la grasa epicárdica era mayor en hombres que en mujeres²¹⁶, y también se ha demostrado que las mujeres presentan grasa parda en mayor proporción que los varones²¹⁷. Además, algunos de ellos han evidenciado una mayor movilización de ácidos grasos libres en las células de la grasa visceral en respuesta a estimulación simpática en hombres con respecto a mujeres; sugieren que pueda deberse a que los varones presenten una mayor sensibilidad del adrenoreceptor lipolítico beta3, y una menor sensibilidad del adrenoreceptor antilipolítico alfa-2²¹⁸. Esto podría contribuir a una acumulación de lípidos en las placas ateroscleróticas a través de mecanismos vasocrinos y paracrinos. Observaron asimismo que las células de grasa en varones mostraban un tamaño significativamente mayor, y mayor actividad de lipoprotein lipasa. Nuestro estudio podría estar en la línea de aquellos mencionados más arriba que señalan una diferente asociación entre VGE y riesgo cardiovascular o cardiometabólico entre géneros.

Sin embargo, también hay estudios que no han arrojado estos hallazgos. McClain et al., en el estudio MESA, no encontraron interacción por género en la asociación entre VGE y CAC⁹³. Tampoco Rosito et al., en una cohorte de pacientes provenientes del *Framingham Heart Study*⁶⁸, encontraron interacción por género en la asociación entre VGE y CAC. En cualquier caso, es evidente que se requieren más estudios al respecto.

5.6 PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser reconocidas, principalmente relacionadas con la naturaleza retrospectiva del estudio, así como con su diseño transversal, el cual nos imposibilita el obtener conclusiones que impliquen una relación causa – efecto.

Además, el número muestral y el limitado número de eventos cardiovasculares obtenidos hace que nuestras observaciones sean fundamentalmente generadoras de

hipótesis, lo cual requiere de estudios a mayor escala que puedan expandir el conocimiento en este contexto.

En cualquier caso, nuestros resultados contribuyen al cada vez mayor conjunto de evidencias que apoyan el papel del tejido adiposo epicárdico en el desarrollo de la enfermedad coronaria y los eventos cardiovasculares, e impulsa la idea de que este parámetro pueda servir como una valiosa herramienta que mejore y ayude a definir la estratificación de riesgo cardiovascular.

Marta Merelo Nicolás

6 CONCLUSIONES

1. En el contexto de pacientes sintomáticos con dolor torácico o disnea de origen desconocido, un mayor volumen de grasa epicárdica normalizado a medidas antropométricas se asocia de forma independiente y significativa con la enfermedad coronaria estudiada por TC.
2. Los pacientes con un mayor volumen de grasa epicárdica normalizado presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Además, el volumen de grasa epicárdica normalizado muestra una asociación independiente con los eventos cardiovasculares adversos.
3. Nuestro estudio reveló que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular presentan un mayor volumen de grasa epicárdica. Edad, obesidad y tabaquismo se postulan como predictores de grasa epicárdica.
4. La reproducibilidad intraobservador en la medida de tejido adiposo epicárdico es excelente.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2021 Jul 23]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Surf P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
3. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85.
4. Aparicio HJ, Benjamin EJ, Callaway CW, Carson AP, Cheng S, Elkind MS V, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;254–743.
5. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377–96.
6. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: Trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(1):13–27.
7. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):66–82.
8. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;12:18–34.
9. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618–32.
10. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, 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):1355–74.
11. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1608–17.
 12. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2247–55.
 13. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, Fujino A, Ishida M, Ebara S, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9).
 14. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: Results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):684–92.
 15. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, Ferencik M, Bittencourt MS, Min JK, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging – Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(2):93–109.
 16. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):337–46.
 17. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021;321:30–8.
 18. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

- Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
19. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–72.
 20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–81.
 21. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–13.
 22. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–22.
 23. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 2004;328(7455):1519–28.
 24. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(13):e262–79.
 25. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124(5):799–815.
 26. Dong C, Bu X, Liu J, Wei L, Ma A, Wang T. Cardiovascular disease burden attributable to dietary risk factors from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(4):897-907.

27. Juul F, Vaidean G, Parekh N. Ultra-processed Foods and Cardiovascular Diseases: Potential Mechanisms of Action. *Adv Nutr.* 2021;12(5):1673–80.
28. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2018). Nota Técnica Encuesta Nacional de Salud. España 2017. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf
30. Bont J De, Bennett M, Leo LM. Prevalencia e incidencia de sobrepeso y obesidad en 2,5 millones de niños y adolescentes en España. *Rev Esp Cardiol.* 2021;2–9.
31. Lopez-Jimenez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest.* 2004;125(4):1205–12.
32. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(8):993–7.
33. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(11):450–7.
34. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):996–1003.
35. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):140–9.

36. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–26.
37. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 2021;42(1):113–31.
38. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation.* 2012;126(10):1301–13.
39. Mertens I, Van Gaal LF. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis. *Semin Vasc Med.* 2005;5(1):48–55.
40. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715–25.
41. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018;137(13):1391–406.
42. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857–65.
43. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation.* 2007;116(1):39–48.
44. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234–9.
45. Scherrer U, Owlya R, Lepori M. Body fat and sympathetic nerve activity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10(1):215–22.
46. Sundell J, Laine H, Luotolahti M, Kalliokoski K, Raitakari O, Nuutila P, et al.

- Obesity affects myocardial vasoreactivity and coronary flow response to insulin. *Obes Res.* 2002;10(7):617–24.
47. Vane JR, Anggard EE BR. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New English J Med.* 1990;323(16):23–36.
 48. Marwan M, Koenig S, Schreiber K, Ammon F, Goeller M, Bittner D, et al. Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *Eur J Radiol.* 2019;121:108732.
 49. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9(398).
 50. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart.* 2018;104(20):1654–62.
 51. Tanaka T, Kishi S, Ninomiya K, Tomii D, Koseki K, Sato Y, et al. Impact of abdominal fat distribution, visceral fat, and subcutaneous fat on coronary plaque scores assessed by 320-row computed tomography coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2019;287:155–61.
 52. Zeb I, Katz R, Nasir K, Ding J, Rezaeian P, Budoff MJ. Relation of nonalcoholic fatty liver disease to the metabolic syndrome: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7(5):311–8.
 53. Kim BJ, Kim HS, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Association of epicardial fat volume and nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: From the CAESAR study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1423-1430.e1.
 54. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation.* 1996;62(9):1246–51.
 55. Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: The hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2010;53(6):1146–7.
 56. Madaj P, Budoff MJ. Risk stratification of non-contrast CT beyond the coronary

- calcium scan. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(5):301–7.
57. Patil HR, Patil NT, King SI, O’Keefe E, Chhabra R, Ansari S, et al. Increased intrathoracic and hepatic visceral adipose tissue independently correlates with coronary artery calcification in asymptomatic patients. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(5):880–9.
 58. Bisaccia G, Ricci F, Melchiorre E, Tana C, Renda G, Khanji MY, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2021;42(Supplement_1).
 59. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol.* 2010;52(4):579–85.
 60. Byun J, Lee SS, Sung YS, Shin Y, Yun J, Kim HS, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4427–35.
 61. Lin A, Dey D, Wong DTL, Nerlekar N. Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(12).
 62. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J.* 2007;153(6):907–17.
 63. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Oliosio D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter : a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(5):e153–6.
 64. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult Epicardial Fat Exhibits Beige Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):1448–55.
 65. Jamshid Shirani KB and WCR. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance,

- and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol.* 1995;76(5):414–8.
66. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163–8.
67. Peters RH. The Ecological Implications of Body Size. Vol. 2. Cambridge: Cambridge University Press;1983.
68. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample the framingham heart study. *Circulation.* 2008;117(5):605–13.
69. Rabkin SW. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007;8(3):253–61.
70. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts JMAFL, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500–8.
71. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: Structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol.* 1989;94(2):225–32.
72. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of epicardial adipose tissue in health and disease: A matter of fat. *Compr Physiol.* 2017;7(3):1051–82.
73. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(10):536–43.
74. Vural B, Atalar F, Ciftci C, Demirkan A, Susleyici-Duman B, Gunay D, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(6):392–8.

75. Meijer RI, Serné EH, Korkmaz HI, van der Peet DL, de Boer MP, Niessen HWM, et al. Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women. *Diabetologia*. 2015;58(8):1907–15.
76. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;278:254–60.
77. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*. 2014;46(1):8–15.
78. Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):79–91.
79. Marí-Alexandre J, Barceló-Molina M, Sanz-Sánchez J, Molina P, Sancho J, Abellán Y, et al. Thickness and an Altered miRNA Expression in the Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Coronary Heart Disease in Sudden Death Victims. *Rev Esp Cardiol*. 2019 Jan;72(1):30–9.
80. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2016;65(1):85–95.
81. D’marco L, Puchades MJ, Luis Gorriz J, Romero-Parra M, Lima-Martínez M, Soto C, et al. Molecular Sciences Epicardial Adipose Tissue, Adiponectin and Leptin: A Potential Source of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):978.
82. Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–6.
83. Mazurek T, Kobylecka M, Zielenkiewicz M, Kurek A, Kochman J, Filipiak KJ, et al. PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions’ formation? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(3):1075–84.
84. Bettencourt N, Toshke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al.

- Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol.* 2012;158(1):26–32.
85. Lee YJ, Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol.* 2009;70(6):876–82.
 86. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):223–30.
 87. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri M, Cucurullo F. Epicardial Adipose Tissue and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients With Normal Body Weight and Waist Circumference. *Am J Hypertens.* 2011;24(11):1245-1249.
 88. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):73–8.
 89. Warren J. Remarks on Angina Pectoris. *N Eng J Med.* 2009;266(1):3–7.
 90. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol.* 1998;185(1):4–9.
 91. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30(7):850–6.
 92. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1388–95.
 93. McClain J, Hsu F, Brown E, Burke G, Carr J, Harris T, et al. Pericardial adipose tissue and coronary artery calcification in the Multi-ethnic Study of

- Atherosclerosis (MESA). *Obesity*. 2013;21(5):1056–63.
94. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, Robens T, Bauer M, Dykun I, et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):909–16.
 95. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499–504.
 96. Hell MM, Ding X, Rubeaux M, Slomka P, Gransar H, Terzopoulos D, et al. Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(2):141–9.
 97. Versteyleen MO, Takx RAP, Joosen IAPG, Nelemans PJ, Das M, Crijs HJGM, et al. Epicardial adipose tissue volume as a predictor for coronary artery disease in diabetic, impaired fasting glucose, and non-diabetic patients presenting with chest pain. *Eur Heart journal Cardiovasc Imaging*. 2012;13(6):517–23.
 98. Ito T, Suzuki Y, Ehara M, Matsuo H, Teramoto T, Terashima M, et al. Impact of epicardial fat volume on coronary artery disease in symptomatic patients with a zero calcium score. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2852–8.
 99. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, et al. Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease Above Traditional Risk Factors and Coronary Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e008002.
 100. Eisenberg E, McElhinney PA, Commandeur F, Chen X, Cadet S, Goeller M, et al. Deep Learning-Based Quantification of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Asymptomatic Subjects. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2):e009829.
 101. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Morais G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*

- Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):490–7.
102. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):452–4.
 103. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol*. 2012;161(1):45–9.
 104. Tanami Y, Jinzaki M, Kishi S, Matheson M, Vavere AL, Rochitte CE, et al. Lack of Association Between Epicardial Fat Volume and Extent of Coronary Artery Calcification, Severity of Coronary Artery Disease, or Presence of Myocardial Perfusion Abnormalities in a Diverse, Symptomatic Patient Population: Results from the CORE320 Mu. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):e002676.
 105. Mancio J, Barros A, Conceicao G, Pessoa-Amorim G, Santa C, Santa C et al. Epicardial adipose tissue volume and annexin A2/fetuin-A signalling are linked to coronary calcification in advanced coronary artery disease: Computed tomography and proteomic biomarkers from the EPICHEART study. *Atherosclerosis*. 2020;292:75-83.
 106. Milanese G, Silva M, Ledda RE, Goldoni M, Nayak S, Bruno L, et al. Validity of epicardial fat volume as biomarker of coronary artery disease in symptomatic individuals: Results from the ALTER-BIO registry. *Int J Cardiol*. 2020;314:20–4.
 107. Nakazato R, Rajani R, Cheng VY, Shmilovich H, Nakanishi R, Otaki Y, et al. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):139–44.
 108. Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of Weight Loss After Bariatric Surgery on Epicardial Fat Measured Using Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1242–5.
 109. Saad Z. Quantification of epicardial fat: Which method can predict significant coronary artery disease? *World J Cardiol*. 2015;7(5):287.

110. Okura K, Maeno K, Okura S, Takemori H, Toya D, Tanaka N, et al. Pericardial fat volume is an independent risk factor for the severity of coronary artery disease in patients with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2015;65(1):37–41.
111. Otaki Y, Rajani R, Cheng VY, Gransar H, Nakanishi R, Shmilovich H, et al. The relationship between epicardial fat volume and incident coronary artery calcium. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(5):310–6.
112. Xia Y, Xu K, Ma Y, Pan D, Xu T, Lu L, et al. Predictive value of the novel risk score BETTER (BiomarkERS and compuTEd Tomography scorE on Risk stratification) for patients with unstable angina. *Herz*. 2015;40:43–50.
113. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139–52.
114. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: Current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1294-1302.
115. Tam WC, Lin YK, Chan WP, Huang JH, Hsieh MH, Chen SA, et al. Pericardial fat is associated with the risk of ventricular arrhythmia in asian patients. *Circ J*. 2016;80(8):1726–33.
116. Kiriş A, Turan OE, Kiriş G, Ilter A, Öztürk M, Aydın M, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and frequent ventricular premature beats. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):527–32.
117. Wu CK, Tsai HY, Su MYM, Wu YF, Hwang JJ, Tseng WY, et al. Pericardial fat is associated with ventricular tachyarrhythmia and mortality in patients with systolic heart failure. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):607–14.
118. Sepehri Shamloo A, Schoene K, Stauber A, Darma A, Dagnes N, Dinov B, et al. Epicardial adipose tissue thickness as an independent predictor of ventricular tachycardia recurrence following ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(10):1492–8.
119. Fuller B, Garland J, Anne S, Beh R, McNevin D, Tse R. Increased epicardial fat

- thickness in sudden death from stable coronary artery atherosclerosis. *Am J Forensic Med Pathol.* 2017;38(2):162–6.
120. Yılmaz AS, Çinier G, Çırakoğlu ÖF, Çetin M. Epicardial adipose tissue predicted prolonged QTc interval in patients with arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 2020;43(3):230–6.
121. Quisi A, Şentürk SE, Harbalıoğlu H, Baykan AO. The relationship between echocardiographic epicardial adipose tissue, P-wave dispersion, and corrected QT interval. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(6):471–8.
122. Jhuo SJ, Hsieh TJ, Tang WH, Tsai WC, Lee KT, Yen HW, et al. The association of the amounts of epicardial fat, P wave duration, and PR interval in electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 2018;51(4):645–51.
123. Satish Kenchaiah, Jane C Evans, Daniel Levy, Peter W F Wilson, Emelia J Benjamin, Martin G Larson, William B Kannel RSV. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(5):305–10.
124. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation.* 2018;137(15):1614–31.
125. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru S V., Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6–19.
126. Hell MM, Achenbach S, Schuhbaeck A, Klinghammer L, May MS, Marwan M. CT-based analysis of pericoronary adipose tissue density: Relation to cardiovascular risk factors and epicardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(1):52–60.
127. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360–72.
128. Wu CK, Tsai HY, Su MYM, Wu YF, Hwang JJ, Lin JL, et al. Evolutional change in epicardial fat and its correlation with myocardial diffuse fibrosis in

- heart failure patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1421–31.
129. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1–11.
130. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632.
131. Davin L, Nchimi A, Ilardi F, Dulgheru R, Marchetta S, Gach O, et al. Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis Relationship With Symptoms and Outcomes: A Study Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):213–4.
132. Mahabadi AA, Kahlert HA, Dykun I, Balcer B, Kahlert P, Rassaf T et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness Independently Predicts Severe Aortic Valve Stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2017;26(3):262–7.
133. Coisne A, Ninni S, Ortmans S, Davin L, Kasprzak K, Longère B, et al. Epicardial fat amount is associated with the magnitude of left ventricular remodeling in aortic stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(2):267–73.
134. Taqueti VR, Ridker PM. Inflammation, Coronary Flow Reserve, and Microvascular Dysfunction: Moving Beyond Cardiac Syndrome X. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):668–71.
135. Tok D, Çağlı K, Kadife I, Turak O, Özcan F, Başar FN, et al. Impaired coronary flow reserve is associated with increased echocardiographic epicardial fat thickness in metabolic syndrome patients. *Coron Artery Dis*. 2013;24(3):191–5.
136. Gaborit B, Kober F, Jacquier A, Moro PJ, Flavian A, Quilici J, et al. Epicardial fat volume is associated with coronary microvascular response in healthy subjects: A pilot study. *Obesity*. 2012;20(6):1200–5.
137. Quah JX, Sargent S, Nel K, Anstey CM, Stanton T, Greaves K. Relationship Between Epicardial Fat Volume and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. *Cardiovasc*

- Imaging Asia*. 2020;4(1):23.
138. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311–9.
 139. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94(3).
 140. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications. 2012;2(2):85–93.
 141. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):e187–285.
 142. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: Results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy in daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 2018;39(41):3715–23.
 143. Serruys PW, Chichareon P, Modolo R, Leaman DM, Reiber JHC, Emanuelsson H, et al. The SYNTAX score on its way out or ... towards artificial intelligence: Part II. *EuroIntervention*. 2021;16(1):60–75.
 144. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Eng J Med*. 2010;362(10):886–95.
 145. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(6):544.e1-544.e73.
 146. Budoff MJ, Kalia N, Cole J, Nakanishi R, Nezarat N, Thomas JL. Diagnostic accuracy of Visipaque enhanced coronary computed tomographic angiography: a

- prospective multicenter trial. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):52–6.
147. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography: A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135–44.
148. Marano R, De Cobelli F, Floriani I, Becker C, Herzog C, Centonze M, et al. Italian multicenter, prospective study to evaluate the negative predictive value of 16- and 64-slice MDCT imaging in patients scheduled for coronary angiography (NIMISCAD-Non Invasive Multicenter Italian Study for Coronary Artery Disease). *Eur Radiol.* 2008;19(5):1114–23.
149. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification: The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(4):379–87.
150. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(3).
151. Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, et al. Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):453–63.
152. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, Guglielmo M, et al. Atrial fibrillation: Diagnostic accuracy of coronary CT angiography performed with a whole-heart 230- μ m spatial resolution CT scanner. *Radiology.* 2017;284(3):676–84.
153. Ferencik M, Ropers D, Abbara S, Cury RC, Hoffmann U, Nieman K, et al. Diagnostic accuracy of image postprocessing methods for the detection of coronary artery stenoses by using multidetector CT. *Radiology.* 2007;243(3):696–702.

154. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings: Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849–60.
155. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, Rabbat MG, Ko B, Jensen JM, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(5).
156. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):713–36.
157. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1317–35.
158. Abazid RM, Smettei OA, Kattea MO, Sayed S, Saqqah H, Widyan AM, et al. Relation between Epicardial Fat and Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals. *J Thorac Imaging*. 2017;32(6):378–82.
159. Franssens BT, Nathoe HM, Visseren FLJ, van der Graaf Y, Leiner T, Algra A, et al. Relation of Epicardial Adipose Tissue Radiodensity to Coronary Artery Calcium on Cardiac Computed Tomography in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1359–65.
160. Hell MM, Ding X, Rubeaux M, Slomka P, Gransar H, Terzopoulos D, et al. Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(2):141–9.
161. Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, Forsting M, Schlosser T, Heusch G, et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLoS*

- One*. 2017;12(8):e0183514.
162. Bogaert J, Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):1–14.
 163. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity*. 2007;15(4):870–8.
 164. Cristobal-Huerta A, Torrado-Carvajal A, Malpica N, Luaces M, Hernandez-Tamames JA. Automated quantification of epicardial adipose tissue in cardiac magnetic resonance imaging. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2015; (1):7308–11.
 165. Launbo N, Zobel EH, von Scholten BJ, Færch K, Jørgensen PG, Christensen RH. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(1).
 166. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Castillo-García A, Arenas J, León-Sanz M, Ruilope LM, et al. Physical exercise and epicardial adipose tissue: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2021;22(1).
 167. Christensen RH, Wedell-Neergaard AS, Lehrskov LL, Legaard GE, Dorph E, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues Secondary Analyses From a Randomized Clinical Trial Supplemental content. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):778–87.
 168. Yftach Gepner, Ilan Shelef, Dan Schwarzfuchs, Hila Zelicha, Lilac Tene, Anat Yaskolka Meir, Gal Tsaban, Noa Cohen, Nitzan Bril, Michal Rein, Dana Serfaty, Shira Kenigsbuch, Oded Komy, Arik Wolak, Yoash Chassidim, Rachel Golan, Hila Avni-Hassid, Avital Bil IS. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018;13(137(11)):1143–57.
 169. Hennein R, Liu C, McKeown NM, Hoffmann U, Long MT, Levy D, et al. Increased Diet Quality Is Associated with Long-term Reduction of Abdominal and Pericardial Fat. *Obesity*. 2019;27(4):670.

170. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):104.
171. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):650–7.
172. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
173. Bruce Neal, Vlado Perkovic DRM. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2098–9.
174. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):1020–31.
175. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8).
176. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: Modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res*. 2018;114(2):336–46.
177. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–85.
178. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull*. 2016;54(9):101.
179. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.

- Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–30.
180. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of Semaglutide Versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Endocr Soc*. 2020;4(4).
181. Parisi V, Petraglia L, D’Esposito V, Cabaro S, Rengo G, Caruso A, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019;274:326–30.
182. Park J-H, Park YS, Kim YJ, Lee IS, Kim JH, Lee J-H, et al. Effects of Statins on the Epicardial Fat Thickness in Patients with Coronary Artery Stenosis Underwent Percutaneous Coronary Intervention: Comparison of Atorvastatin with Simvastatin/Ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010;18(4):121–6.
183. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, Hartlage GR, Chen Z, Kim S, et al. Effect of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Epicardial Adipose Tissue in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: A Substudy of the BELLES Trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1956–61.
184. Soucek F, Covassin N, Singh P, Ruzek L, Kara T, Suleiman M, et al. Effects of Atorvastatin (80 mg) Therapy on Quantity of Epicardial Adipose Tissue in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1443–6.
185. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):135.e1-135.e81.
186. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.

187. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1994;74(12):1272-1274.
188. Romijn MA, Danad I, Bakkum MJ, Stuijzand WJ, Tulevski II, Somsen GA, et al. Incremental diagnostic value of epicardial adipose tissue for the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):161–6.
189. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity.* 2008;16:887–92.
190. Iacobellis G, Ribaud MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-5168.
191. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6300–2.
192. Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of Subepicardial Adipose Tissue to Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1470–2.
193. Khurana R, Yadav A, Buxi TBS, Sawhney JPS, Rawat KS, Ghuman SS. Correlation of epicardial fat quantification with severity of coronary artery disease: A study in Indian population. *Indian Heart J.* 2018;70:S140–5.
194. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006;186(2):354–9.
195. Versteyle MO, Takx RAP, Joosen IAPG, Nelemans PJ, Das M, Crijns HJGM, et al. Epicardial adipose tissue volume as a predictor for coronary artery disease in diabetic, impaired fasting glucose, and non-diabetic patients presenting with chest pain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(6):517–23.

196. Groves EM, Erande AS, Le C, Salcedo J, Hoang KC, Kumar S, et al. Comparison of epicardial adipose tissue volume and coronary artery disease severity in asymptomatic adults with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;114(5):686–91.
197. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, Doris MK, Cadet S, Commandeur F, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(1):67–73.
198. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: A secondary analysis of the promise randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):144–52.
199. Mancio J, Pinheiro M, Ferreira W, Carvalho M, Barros A, Ferreira N, et al. Gender differences in the association of epicardial adipose tissue and coronary artery calcification: EPICHEART study: EAT and coronary calcification by gender. *Int J Cardiol.* 2017;249:419–25.
200. Cosson E, Nguyen MT, Rezgani I, Tatulashvili S, Sal M, Berkane N, et al. Epicardial adipose tissue volume and coronary calcification among people living with diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1).
201. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;0123456789.
202. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis.* 2010 May;210(1):150–4.
203. Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, Utsunomiya H, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):447–53.
204. Ito T, Nasu K, Terashima M, Ehara M, Kinoshita Y, Ito T, et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical

- coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):408-415.
205. Possner M, Liga R, Gaisl T, Vontobel J, Clerc OF, Mikulicic F, et al. Quantification of epicardial and intrathoracic fat volume does not provide an added prognostic value as an adjunct to coronary artery calcium score and myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):885–91.
206. Gitsioudis G, Schmahl C, Missiou A, Voss A, Schüssler A, Abdel-Aty H, et al. Epicardial adipose tissue is associated with plaque burden and composition and provides incremental value for the prediction of cardiac outcome. A clinical cardiac computed tomography angiography study. *PLoS One*. 2016;11(5):1–15.
207. Dai X, Deng J, Yu M, Lu Z, Shen C, Zhang J. Perivascular fat attenuation index and high-risk plaque features evaluated by coronary CT angiography: relationship with serum inflammatory marker level. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(4):723–30.
208. Tran T, Small G, Cocker M, Yam Y, Chow BJW. A single slice measure of epicardial adipose tissue can serve as an indirect measure of total epicardial adipose tissue burden and is associated with obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):423–30.
209. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Depot-Specific overexpression of proinflammatory, Redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial Fat adjacent to severe stable coronary Atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(6):433–9.
210. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):47–66.
211. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(6):499–502.
212. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Fukuda D, et al. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume

- and coronary atherosclerosis: a 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:106.
213. Blüher M. Importance of estrogen receptors in adipose tissue function. *Mol Metab.* 2013;2(3):130.
214. Miao C, Chen S, Ding J, Liu K, Li D, Macedo R, et al. The association of pericardial fat with coronary artery plaque index at MR imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2011;261(1):109–15.
215. Bos D, Shahzad R, Walsum T, Van Vliet LJ, Franco OH, Hofman A, et al. Epicardial fat volume is related to atherosclerotic calcification in multiple vessel beds. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(11):1264–9.
216. Iglesias MJ, Eiras S, Piñeiro R, López-Otero D, Gallego R, Fernández ÁL, et al. Gender Differences in Adiponectin and Leptin Expression in Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue. Findings in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1252–60.
217. Wang Q, Zhang M, Xu M, Gu W, Xi Y, Qi L, et al. Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human. *PLoS One.* 2015;10(4).
218. Lönnqvist F, Thörne A, Large V, Arner P. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(7):1472–80.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO I. MENCIONES.

Esta investigación ha sido publicada parcialmente en:

Artículo original con los datos centrales de la tesis:

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Wasniewski S, León-Allocca RA, Ramos-Ruiz P, Abellán-Huerta J, López-Clemente JC, Castillo-Moreno JA, Soria-Arcos F. Relationship of epicardial adipose tissue with coronary artery disease, cardiovascular risk factors and patient outcomes. *REC: CardioClinics*. 2022;57(3):165-171.

Editorial recibido por parte del artículo original:

De Diego O, Andrea R. El tejido adiposo epicárdico como marcador de riesgo cardiovascular: más de lo que las arterias coronarias pueden contar. *REC: CardioClinics*. 2022;57(3):159-161.

Esta investigación ha sido presentada parcialmente en los siguientes congresos:

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Merelo-Nicolás B, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica como predictor independiente de enfermedad coronaria estudiada mediante tomografía computarizada. En: eCongreso SEC 2020 de la Salud Cardiovascular: 28-31 octubre 2020. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(Supl 1):845.

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, León-Allocca RA, Soria-Arcos F et al. Grasa epicárdica: perfil de riesgo cardiovascular y variables predictoras. En: eCongreso SEC 2020 de la Salud Cardiovascular: 28-31 octubre 2020. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(Supl 1):393.

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Botía-González C, Wasniewski S, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica y predicción de eventos cardiovasculares. . En: eCongreso SEC 2020 de la Salud Cardiovascular: 28-31 octubre 2020. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(Supl 1):846.

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Merelo-Nicolás B, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica y enfermedad coronaria evaluada mediante tomografía computarizada. En: Congreso SEC 2019 de las enfermedades cardiovasculares: 17, 18 y 19 octubre de 2019, Barcelona. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(Supl 1):398.

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Merelo-Nicolás B, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica: relación con los factores de riesgo cardiovascular y eventos en el seguimiento. En: Congreso SEC 2019 de las enfermedades cardiovasculares: 17, 18 y 19 octubre de 2019, Barcelona. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(Supl 1):399

Comunicación oral

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Navarro-Baño A, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica: relación con los factores de riesgo cardiovascular y eventos en el seguimiento. En: XIV Congreso de la Sociedad Murciana de Cardiología 2019: 31 de mayo y 1 de junio de 2019, La Manga Del Mar Menor, Murcia. *REC CardioClinics*. 2019;54(Espec Cong 5):46.

Póster:

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Merelo-Nicolás B, Soria-Arcos F et al. Volumen de grasa epicárdica y enfermedad coronaria evaluada mediante tomografía computarizada. En: XIV Congreso de la Sociedad Murciana de Cardiología 2019: 31 de mayo y 1 de junio de 2019, La Manga Del Mar Menor, Murcia. *REC CardioClinics*. 2019;54(Espec Cong 5):47.

Póster:

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, Martínez-Encarnación L, Merelo-Nicolás B, Soria-Arcos F et al. Correlación entre los marcadores de riesgo cardiovascular obtenidos mediante tomografía computarizada. En: XIV Congreso de la Sociedad Murciana de Cardiología 2019: 31 de mayo y 1 de junio de 2019, La Manga Del Mar Menor, Murcia. *REC CardioClinics*. 2019;54(Espec Cong 5):45.

Póster

Merelo-Nicolás M, Martínez-Encarnación L, Consuegra-Sanchez L, Sánchez-Jiménez S, Benedicto-Orovitg J, Soria-Arcos F et al. Factibilidad, reproducibilidad y correlación entre los marcadores de riesgo vascular obtenidos por cardio-TC. En: Congreso SEC 2017 de las enfermedades cardiovasculares: 26, 27 y de 28 octubre de 2017, Madrid. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(Supl 1):945.

Póster:

Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sanchez L, Wasniewski S, Ramos-Ruiz P y Soria-Arcos F. Grasa epicárdica: relación con los factores de riesgo cardiovascular y variables predictoras. En: eCardio 2018, II Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología. 18, 19, 20, 21 y 22 de febrero de 2019. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2018. p.76.

Póster

Merelo-Nicolás M, Martínez-Encarnación L, Consuegra-Sanchez L, Sánchez-Jiménez S, Benedicto-Orovitg J, Soria-Arcos F et al. Factibilidad y reproducibilidad de marcadores de riesgo vascular obtenidos por cardio-TC. En: XIII Congreso de la Sociedad Murciana de Cardiología 2017: 26 y 27 de mayo de 2017, La Manga Del Mar Menor, Murcia.

