

Artículo original

Impacto de los tratamientos hipolipemiantes en los resultados cardiovasculares según la puntuación de calcio coronario.

Revisión sistemática y metanálisis



Guglielmo Gallone^{a,*}, Edoardo Elia^a, Francesco Bruno^a, Filippo Angelini^a, Luca Franchin^a, Pier Paolo Bocchino^a, Francesco Piroli^a, Umberto Annone^a, Andrea Montabone^a, Giorgio Marengo^a, Maurizio Bertaina^a, Ovidio De Filippo^a, Luca Baldetti^b, Anna Palmisano^c, Alessandro Serafini^d, Antonio Esposito^c, Alessandro Depaoli^d, Fabrizio D'ascenzo^a, Paolo Fonio^d y Gaetano Maria De Ferrari^a

^a Division of Cardiology, Department of Medical Sciences, Città della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Italia

^b Cardiac Intensive Care Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán, Italia

^c Department of Radiology and Experimental Imaging Centre, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán, Italia

^d Department of Radiology, Città della Salute e della Scienza, Turin, Italia

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2021

Aceptado el 23 de julio de 2021

Palabras clave:

Puntuación de calcio arterial coronario
Prevenición primaria
Tratamiento hipolipemiente
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
Metanálisis

RESUMEN

Introducción y objetivos: La puntuación de calcio arterial coronario (CAC) mejora la precisión de la estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en comparación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Se evaluó la interacción de la carga aterosclerótica coronaria determinada por la puntuación de CAC con el beneficio pronóstico de los tratamientos hipolipemiantes en el contexto de la prevención primaria.

Métodos: Se revisaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane en busca de estudios que incluyeran a individuos sin ECVA previa y con datos sobre la puntuación de CAC y el tratamiento hipolipemiente según los valores de CAC. El objetivo primario fue la aparición de ECVA. Se evaluó el efecto del tratamiento hipolipemiente agrupado y estratificado por grupos de CAC (0, 1-100 y > 100) mediante un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se incluyeron 5 estudios (1 aleatorizado, 2 de cohortes prospectivas y 2 retrospectivas) que incluyeron a 35.640 individuos (el 38,1% mujeres) con medias de edad de 62,2 (rango, 49,6-68,9) años, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de 128 (114-146) mg/dl y seguimiento de 4,3 (2,3-11,1) años. La aparición de la ECVA aumentó de manera constante en los estratos crecientes de CAC tanto en los pacientes con como en aquellos sin tratamiento hipolipemiente. Al comparar a los pacientes con (34,9%) y sin (65,1%) exposición al tratamiento hipolipemiente, este se asoció con menos aparición de ECVA en los pacientes con CAC > 100 (OR = 0,70; IC95%, 0,53-0,92), pero no en aquellos con CAC de 1-100 o 0. Los resultados concordaron al agrupar los datos ajustados.

Conclusiones: Entre los individuos sin ECVA previa, una puntuación de CAC > 100 identifica a los sujetos con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento hipolipemiente, mientras que un CAC indetectable indica ausencia de beneficio.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of lipid-lowering therapies on cardiovascular outcomes according to coronary artery calcium score. A systematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Coronary artery calcium (CAC) score improves the accuracy of risk stratification for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events compared with traditional cardiovascular risk factors. We evaluated the interaction of coronary atherosclerotic burden as determined by the CAC score with the prognostic benefit of lipid-lowering therapies in the primary prevention setting.

Methods: We reviewed the MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases for studies including individuals without a previous ASCVD event who underwent CAC score assessment and for whom lipid-lowering therapy status stratified by CAC values was available. The primary outcome was ASCVD. The pooled effect of lipid-lowering therapy on outcomes stratified by CAC groups (0, 1-100, > 100) was evaluated using a random effects model.

Results: Five studies (1 randomized, 2 prospective cohort, 2 retrospective) were included encompassing 35 640 individuals (female 38.1%) with a median age of 62.2 [range, 49.6-68.9] years, low-density

Keywords:

Coronary artery calcium score
Primary prevention
Lipid lowering therapy
Atherosclerotic cardiovascular disease
Meta-analysis

* Autor para correspondencia: Division of Cardiology, Città della Salute e della Scienza, Corso Bramante 88/90, 10126 Turin, Italia.
Correo electrónico: guglielmo.gallone@gmail.com (G. Gallone).

lipoprotein cholesterol level of 128 (114-146) mg/dL, and follow-up of 4.3 (2.3-11.1) years. ASCVD occurrence increased steadily across growing CAC strata, both in patients with and without lipid-lowering therapy. Comparing patients with (34.9%) and without (65.1%) treatment exposure, lipid-lowering therapy was associated with reduced occurrence of ASCVD in patients with CAC > 100 (OR, 0.70; 95%CI, 0.53-0.92), but not in patients with CAC 1-100 or CAC 0. Results were consistent when only adjusted data were pooled.

Conclusions: Among individuals without a previous ASCVD, a CAC score > 100 identifies individuals most likely to benefit from lipid-lowering therapy, while undetectable CAC suggests no treatment benefit.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CAC: calcio coronario

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

INTRODUCCIÓN

El tratamiento hipolipemiente mejora los resultados cardiovasculares en los pacientes que ya han sufrido un evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)¹. Por consiguiente, el tratamiento hipolipemiente es una recomendación universal para la prevención secundaria de la ECVA².

En el contexto de la prevención primaria, el tratamiento hipolipemiente reduce la aparición de ECVA^{1,3}. Sin embargo, la reducción del riesgo absoluto en el conjunto de la población puede verse contrarrestada por los efectos adversos, las consideraciones de coste-beneficio y la futilidad clínica. Identificar a los pacientes en alto riesgo, por lo tanto, es crucial para asegurar la eficacia clínica y una relación coste-efectividad favorable cuando se prescribe tratamiento hipolipemiente a personas asintomáticas.

Las matrices de factores de riesgo elaboradas a partir de estudios epidemiológicos tienen una capacidad solo moderada para predecir ECVA^{4,5}, ya que hay una heterogeneidad sustancial entre el riesgo clínico y la carga aterosclerótica real^{5,6}. El calcio coronario (CAC) es un marcador muy específico de la carga aterosclerótica⁷ que permite mejorar la predicción de ECVA en personas asintomáticas en comparación con lo obtenido con los factores de riesgo tradicionales^{6,8-10}. Los pacientes sin CAC detectable tienen un riesgo de eventos de ECVA muy bajo, lo cual indica que el beneficio del tratamiento hipolipemiente puede ser trivial para ese subgrupo⁸. Sin embargo, continúa sin haberse caracterizado bien el impacto relativo de los tratamientos hipolipemientes en la aparición de ECVA *de novo*, con una estratificación por valores de CAC crecientes. Por esta razón, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología respecto al uso del CAC como guía para el tratamiento hipolipemiente siguen siendo débiles y se ha hecho una declaración sobre la necesidad de más estudio sobre el valor incremental de una reclasificación del riesgo cardiovascular total y una definición de los candidatos apropiados para el tratamiento hipolipemiente en función de la puntuación de CAC¹¹.

Así pues, se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la interacción de la carga aterosclerótica coronaria determinada mediante la puntuación de CAC con el beneficio pronóstico de los tratamientos hipolipemientes en el contexto de prevención primaria.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este metanálisis se presenta según lo establecido en la guía *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

(PRISMA); puede consultarse la lista de verificación PRISMA en el [material adicional](#)¹². El protocolo inicial del estudio se presentó por adelantado en el registro PROSPERO, y se ha actualizado con las enmiendas (código de registro CRD42020171930).

Se evaluaron para su posible inclusión en este metanálisis todos los estudios clínicos publicados que incluyeron a pacientes sin una ECVA previa en los que se determinó la puntuación de CAC. Se consideraron para posible inclusión los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y los estudios observacionales que presentaran resultados de ECVA (definidos como un objetivo combinado que incluyera al menos el infarto de miocardio o un indicador indirecto de infarto de miocardio, como la revascularización coronaria) e información sobre prescripción de tratamiento hipolipemiente estratificada según los valores de CAC. Se excluyeron los estudios que no describían con el detalle suficiente los resultados principales y los publicados en idiomas distintos del inglés. El criterio de valoración principal del estudio fue la presencia de ECVA en el último seguimiento. La definición de la ECVA utilizada en cada uno de los estudios incluidos se muestra en la [tabla 1](#). Se clasificó a los pacientes en estratos de CAC (0, 1-100 y > 100) y según la prescripción de tratamiento hipolipemiente (sí frente a no). Se evaluó el impacto del tratamiento hipolipemiente en la aparición de ECVA con una estratificación según las categorías de CAC. Se evaluó también la capacidad de estratificación del riesgo de ECVA que mostraba la puntuación de CAC en general y estratificado según el tratamiento hipolipemiente.

Búsquedas en bases de datos, selección de los estudios, extracción de los datos y evaluación del riesgo de sesgo

Cinco de los autores (E. Elia, F. Bruno, F. Angelini, G. Gallone y P.P. Bocchino) llevaron a cabo de manera independiente las búsquedas en EMBASE, MEDLINE/PubMed y el Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) utilizando una combinación de las siguientes palabras en texto libre: “calcium artery score”, “calcium score”, “CAC”, “statin”, “lipid lowering”, “preventive therapy” (puede consultarse la estrategia de búsqueda detallada en el [material adicional](#)) desde la creación de cada base de datos hasta el 15 de junio de 2021. Se aplicó también el método de bola de nieve retrógrado (con el que no se encontró ningún otro estudio adicional).

Todos los autores evaluaron de manera independiente los estudios identificados, para su posible inclusión. Se excluyeron los artículos no pertinentes en función del título y el resumen. Dos investigadores (U. Annone y F. Piroli) extrajeron por separado los datos relativos al diseño de los estudios, los parámetros medidos, las características de los pacientes y los resultados mediante un formulario de extracción de datos estandarizado. Las discrepancias respecto a la inclusión y la extracción de los datos se comentaron y se resolvieron con la intervención de otro investigador (I. Franchin). La obtención de datos incluyó la siguiente información, según su disponibilidad: autores, año de publicación, criterios de inclusión y exclusión, tamaño de la muestra, características clínicas basales de los pacientes, eventos adversos observados y

Tabla 1
Características generales de los estudios incluidos

Nombre del estudio Primer autor, año de publicación	The St. Francis Heart Study Waheed et al. ¹³ , 2016	Korean registry Hwang et al. ¹⁴ , 2015	The Biomage Study Mortensen et al. ⁴ , 2016	Walter Reed Army Medical Center study Mitchell et al. ¹⁵ , 2018	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Budoff et al. ⁹ , 2018
Características generales	ECA a doble ciego sobre atorvastatina y vitaminas C a E frente a placebo en la prevención primaria de la ECVA en pacientes con elevación del CAC	Registro en el que se incluyó a pacientes consecutivos sometidos a angio-TC coronaria en 3 centros médicos de Corea que presentaban signos de EC no obstructiva (estenosis del 1-49%)	Estudio de cohorte en prevención primaria de la ECVA para identificar biomarcadores predictores de eventos a corto plazo	Registro que incluyó a pacientes consecutivos en prevención primaria de la ECVA para determinar si el CAC permite estratificar el beneficio aportado por el tratamiento con estatinas	Estudio longitudinal de base poblacional multiétnica de pacientes en prevención primaria de la ECVA
Tipo de estudio	ECA	Estudio retrospectivo	Estudio de observación prospectivo	Estudio retrospectivo	Estudio de observación prospectivo
Pacientes, n	1.005	8.372	5.805	13.644	6.814
Año de publicación	2016	2015	2016	2018	2018
Periodo de inclusión	1996-1999	2007-2011	2008-2009	2002-2009	2000-2002
Seguimiento (años), mediana [intervalo intercuartílico]	4,3	2,3 [1,1-3,7]	2,7	9,4 [7,2-11,2]	11,1 años
Criterios de inclusión principales	Varones y mujeres sanos de 50 a 70 años con puntuaciones de CAC iguales o superiores al centil 80 correspondiente a la edad y el sexo	Varones y mujeres no tratados con ácido acetilsalicílico o estatinas sometidos a angio-TC coronaria con signos de EC no obstructiva	Varones de 55-80 años y mujeres de 60-80 años sin ECVA conocida en la exploración basal	Pacientes consecutivos sin ECVA preexistente a los que se determinó la puntuación de CAC	Varones y mujeres de 45-84 años sin ECVA pertenecientes a 4 grupos raciales/étnicos de 6 comunidades de Estados Unidos
Criterios de exclusión principales	Diabetes insulino dependiente, triglicéridos > 500 mg/dl, LDL > 175 mg/dl (varones), LDL < 90 mg/dl, peso > 136 kg, supervivencia esperada < 5 años, tratamiento con estrógenos o glucocorticoides, negativa a suspender la medicación hipolipemiente, la vitamina C o la vitamina E, hipertensión no controlada	EC obstructiva, ausencia de EC, tratamiento con estatinas o ácido acetilsalicílico antes de la angio-TC coronaria, antecedentes de revascularización	ECVA previa	Personal militar extranjero, menos de 12 meses de afiliación al sistema de asistencia sanitaria militar antes de la primera determinación del CAC, ausencia de seguimiento, falta de dispensación de las prescripciones, ECVA previa (EC, IM, ictus o revascularización cerebral, enfermedad vascular periférica) o cáncer	ECVA previa
Definición del tratamiento hipolipemiente	Atorvastatina 20 mg (100%)	Tratamiento con estatinas, dosis no especificada	Tratamiento hipolipemiente, tipo y dosis no especificados	Tratamiento con estatinas (atorvastatina 20 mg, 15,3%; rosuvastatina 10 mg, 0,4%; lovastatina 20 mg, 0,3%; pravastatina 20 mg, 2,5%; simvastatina 20 mg, 81,4%)	Tratamiento hipolipemiente, tipo y dosis no especificados
Definición del tratamiento hipolipemiente en relación con la determinación del CAC	Después de la determinación del CAC	Después de la determinación del CAC	Antes de la determinación del CAC	Antes o en un plazo de 5 años respecto a la determinación del CAC	Antes de la determinación del CAC
Definición de ECVA	Muerte coronaria, IM no mortal, revascularización coronaria, ictus no hemorrágico o cirugía vascular periférica	Mortalidad y revascularización coronaria tardía (más de 90 días después de la angio-TC coronaria)	IM espontáneo, AI, revascularización coronaria, ictus o muerte de causa cardiovascular	IM, ictus o muerte de causa cardiovascular	IM, ictus, parada cardiaca reanimada o muerte de causa cardiovascular

AI: angina inestable; angio-TC coronaria: coronariografía por tomografía computarizada; CAC: calcio coronario; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IM: infarto de miocardio; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

tratamiento médico. Con objeto de mejorar la extracción de los datos, se examinaron también los datos del [material adicional](#) y los subestudios de interés.

Dos evaluadores independientes (M. Bertaina y E. Elia) evaluaron el riesgo de sesgo (bajo, intermedio o alto) de los estudios incluidos siguiendo las recomendaciones de la *Agency for Healthcare Research and Quality*¹⁶.

Síntesis y análisis de los datos

El análisis se hizo mediante los datos agregados. Se obtuvieron y presentaron las tasas acumuladas de eventos de los objetivos de los estudios. Se calcularon estimaciones agrupadas de los efectos para los resultados evaluados mediante la diferencia media ponderada con un modelo de efectos aleatorios y se presentan junto con los

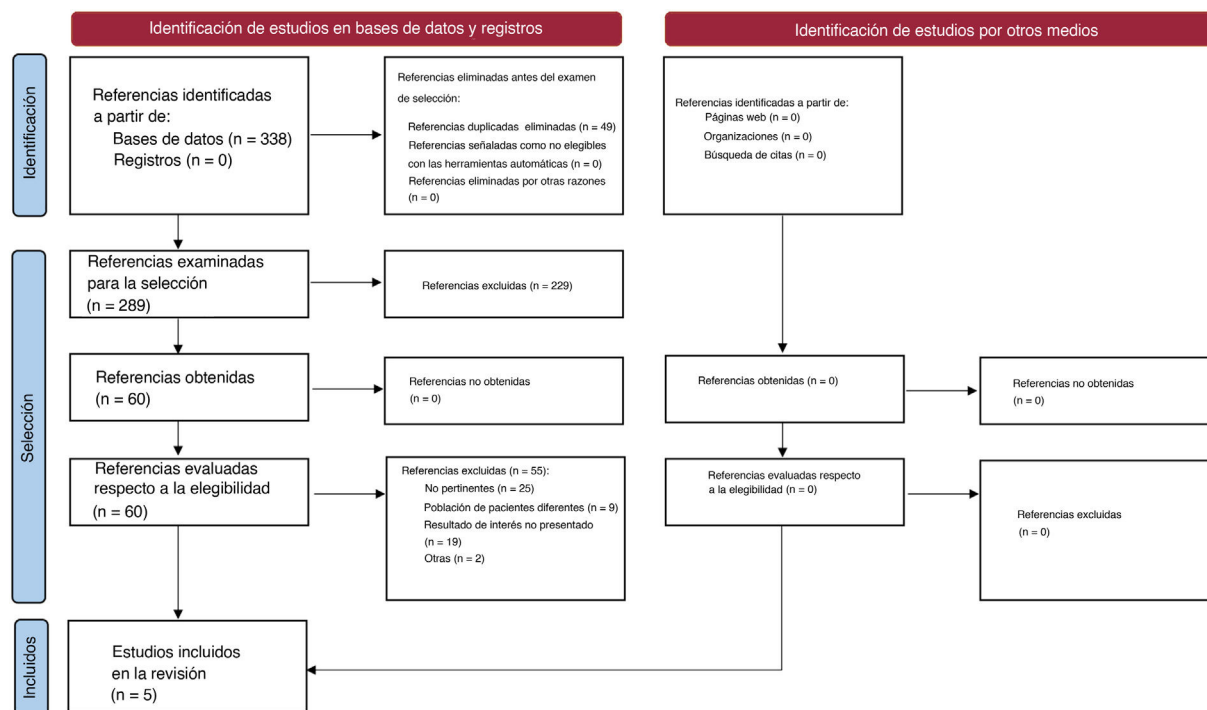


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas nuevas que incluye búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes.

intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se llevó a cabo un análisis por subgrupos incluyendo solo los ECA y los estudios con un ajuste multivariante. La heterogeneidad entre los diversos estudios se evaluó con el estadístico Q de Cochrane y los valores de I^2 . Los valores de I^2 de menos del 25% indican una heterogeneidad baja; los del 25 al 50%, una heterogeneidad moderada y los $> 50\%$, una heterogeneidad alta. Se estableció un valor de p (bilateral) $< 0,05$ para definir la significación estadística. Los análisis estadísticos se hicieron con el programa RevMan 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

RESULTADOS

Una búsqueda en las bases de datos electrónicas desde su creación hasta el 1 de marzo de 2020 permitió identificar un total de 276 referencias. De ellas, 5 estudios cumplían los criterios de inclusión, con una población total de 35.640 pacientes^{4,9,13-15,17} (se dispuso de datos de resultados para el 97,4% de la población del estudio). En la **figura 1** se presenta el correspondiente diagrama CONSORT. Puede consultarse la lista de verificación de PRISMA en el **material adicional**. La evaluación del sesgo en cada uno de los ECA se presenta en la **tabla 1 del material adicional**.

El resumen de los estudios incluidos se muestra en la **tabla 1** y las características basales detalladas, en la **tabla 2**. De los estudios incluidos, 1 era un ECA, 2 eran estudios de cohorte prospectivos y 2 eran estudios retrospectivos. Los años de publicación fueron de 2015 a 2018 y el tamaño muestral de los estudios, entre 1.055 y 13.644 pacientes, con una prevalencia general del sexo femenino del 38,1%. El seguimiento de los estudios fue de entre 2,3 y 11,1 años. La mediana de edad fue de entre 49,6 y 68,9 años y la mediana de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, entre 114,2 y 146,4 mg/dl. Los pacientes que recibían tratamiento hipolipemiente fueron entre el 23,7 y el 50,5% (el 34,9% de la población total del estudio). Dos estudios incluyeron exclusivamente

a pacientes con CAC > 0 . En total, 14.612 pacientes (42,1%) tenían CAC 0; 12.166 (35,1%), CAC 1-100 y 7.909 (22,8%), CAC > 100 .

Impacto de los tratamientos hipolipemiantes en la ECVA según el calcio coronario

En la **figura 2** se presentan los gráficos de bosque correspondientes al riesgo de ECVA con frente a sin tratamiento hipolipemiente en la población total y estratificado según las categorías de CAC. En la población general de prevención primaria, se observó una reducción numérica de los eventos de ECVA entre los pacientes en tratamiento hipolipemiente (*hazard ratio* [HR] = 0,84; IC95%, 0,68-1,04; $I^2 = 54\%$), diferencia que pasó a ser estadísticamente significativa cuando se agruparon solo los datos ajustados (HR = 0,59; IC95%, 0,38-0,91; $I^2 = 85\%$) (**figura 3**). Se observó una interacción significativa entre los subgrupos de CAC ($p = 0,004$) (**figura 2**), de tal manera que el tratamiento hipolipemiente se asocia con una reducción de la aparición de ECVA en los pacientes con CAC > 100 (*odds ratio* [OR] = 0,69; IC95%, 0,53-0,91; $I^2 = 48\%$), pero no con CAC 1-100 o CAC 0. Los resultados concuerdan al agrupar solo los datos ajustados (**figura 3**). En el **material adicional** se presenta una evaluación de la plausibilidad de las diferencias observadas en los subgrupos¹⁸.

Estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica según la puntuación de calcio coronario

Las tasas de incidencia de ECVA de cada estudio se presentan en la **tabla 2 del material adicional**. Se observó un aumento gradual de la aparición de la ECVA según aumenta el estrato de CAC (**tabla 3**). En comparación con los pacientes con CAC 1-100, los pacientes con CAC 0 tenían menos riesgo de ECVA (OR = 0,56; IC95%, 0,44-0,67) y aquellos con CAC > 100 tenían menos riesgo (OR = 2,45; IC95%, 2,15-2,75). Los resultados concuerdan en los pacientes tanto con

Tabla 2

Características basales de las poblaciones de los estudios, en general y estratificadas según tuvieran tratamiento hipolipemiante

Nombre del estudio Primer autor, año de publicación	The St. Francis Heart Study Waheed et al. ¹³ , 2016			Korean registry Hwang et al. ¹⁴ , 2015			The Biolmage Study Mortensen et al. ⁴ , 2016			Walter Reed Army Medical Center study Mitchell et al. ¹⁵ , 2018			Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Budoff et al. ⁹ , 2018		
	Todos (n=990)	Con HL (n=481)	Sin HL (n=509)	Todos (n=8.372)	Con HL (n=1.983)	Sin HL (n=6.389)	Todos (n=5.805)	Con HL (n=1.991)	Sin HL (n=3.814)	Todos (n=13.644)	Con HL (n=6.886)	Sin HL (n=6.758)	Todos (n=6.783)	Con HL (n=1.101)	Sin HL (n=5.657)
Edad (años)	58,9	60,0	58,9	61,4±10,9	62,6±10,3	61,0±11,1	68,9±6,0	70,1	68,6±6,0	49,6	51,1±8,9	48,1±7,6	62,2	-	-
Mujeres	26,2	26,4	26,1	29,7	34,1	28,3	56	39,1	65,0	29,4	24,9	34	52,4	-	-
Hiperlipemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49,5	75,0	23,5	-	-	-
Perfil lipídico															
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	225,5	224,3±35	226,6±34	194,2 (41,3)	207,5 (45,0)	189,9 (39,1)	202,5 (38,6)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	143,4	137,1±83	149,3±97	137,1 (87,2)	133,5 (68,5)	148,0 (88,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>LDL (mg/dl)</i>	146,4	146,1±30	146,7±30	116,6 (30,3)	126,0 (32,6)	113,6 (23,9)	114,2 (33,2)	-	-	-	-	-	140,3	-	-
<i>HDL (mg/dl)</i>	50,3	50,7±15	50±14	50,4 (12,5)	50,5 (12,4)	50,4 (12,5)	55,7 (15,3)	-	-	-	-	-	51,2	-	-
Hipertensión	31,6	30,6	32,6	31,3	47,0	26,4	62	70,3	58,0	34,0	45,1	22,8	-	-	-
Diabetes	7,1	7,3	7,1	15,2	24,6	12,3	15	24,8	10,0	6,8	10,0	3,6	-	-	-
Fumador actual/ consumo de tabaco	67,2	67,6	66,8	-	-	-	9	9	9,0	7,1	8,9	5,3	13,1	-	-
Puntuación de CAC															
<i>Puntuación de CAC</i>	374,4	379 [148-636]	370 [183-671]	94,1±221,5	90,4±218,0	106,1±232,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-	1.852 (32,0)	495 (24,9)	1.352 (35,4)	9.360 (68,6)	3.742 (54,3)	4.855 (83,1)	3.400 (50,2)	361 (32,8)	3.029 (53,5)
1-100	95 (9,6)	44 (9,1)	51 (10,2)	5.755 (76,9)	1.265 (74,8)	4.490 (77,5)	1.675 (29,0)	582 (29,2)	1.089 (28,6)	2.877 (21,1)	1.081 (28,1)	945 (14,0)	1.787 (26,3)	348 (31,6)	1.437 (25,4)
> 100	895 (90,4)	437 (90,0)	458 (90,3)	1.733 (23,1)	426 (25,2)	1.307 (22,5)	2.278 (39,0)	914 (45,9)	1.367 (35,8)	1.407 (10,3)	1.211 (17,6)	196 (2,9)	1.596 (23,5)	390 (35,6)	1.201 (20,1)
Tratamiento															
<i>Tratamiento hipolipemiante</i>	48,6	100	0	23,7	100	0	34	100	0	50,5	100	0	-	100	0
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	100	100	100	44,8	66,1	35,1	-	-	-	16,0	24,8	7	-	-	-
<i>IECA/ARA-II</i>	-	-	-	17,1	28,1	13,7	-	-	-	15,4	22,9	7,7	-	-	-
<i>Bloqueadores beta</i>	-	-	-	10	16,1	8,1	-	-	-	6,6	9,3	3,8	-	-	-
<i>AC</i>	-	-	-	9,3	16,1	7,2	-	-	-	4,6	6,3	2,8	-	-	-

AC: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CAC: calcio coronario; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: hipolipemiante; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

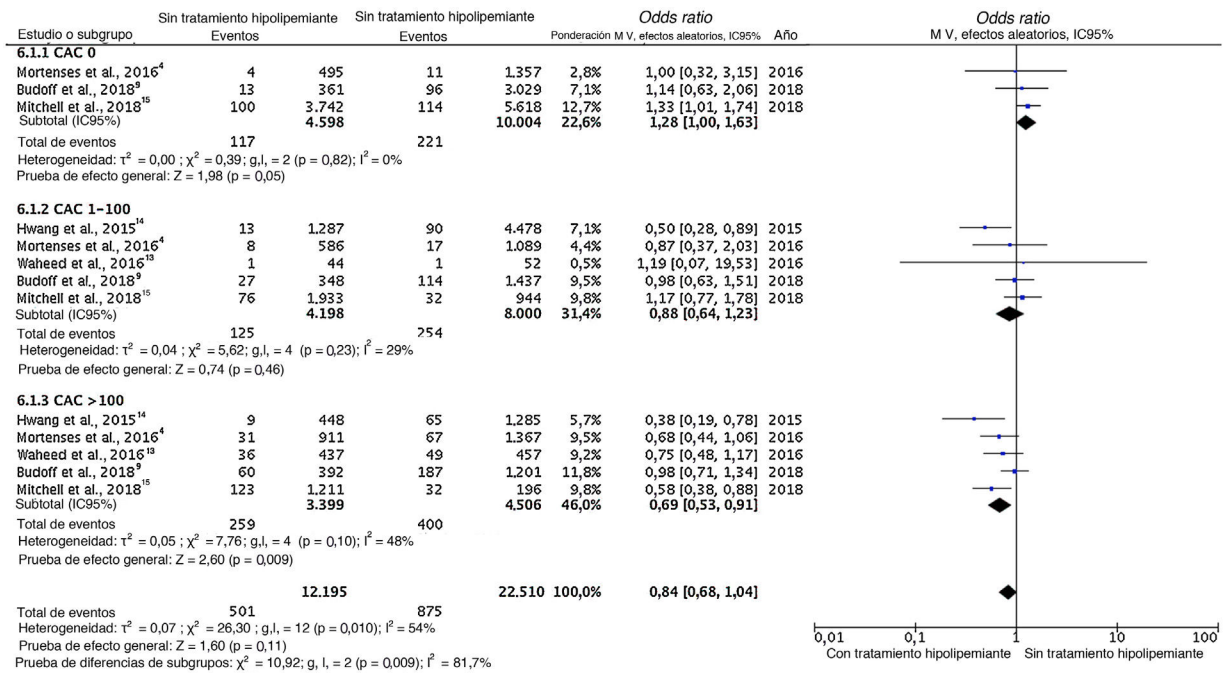


Figura 2. Gráficos de bosque de resumen del riesgo observado de aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con tratamiento hipolipemiante frente a sin tratamiento hipolipemiante, con estratificación según las categorías de CAC. CAC: calcio coronario; g.l.: grados de libertad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-V: mujeres-varones.

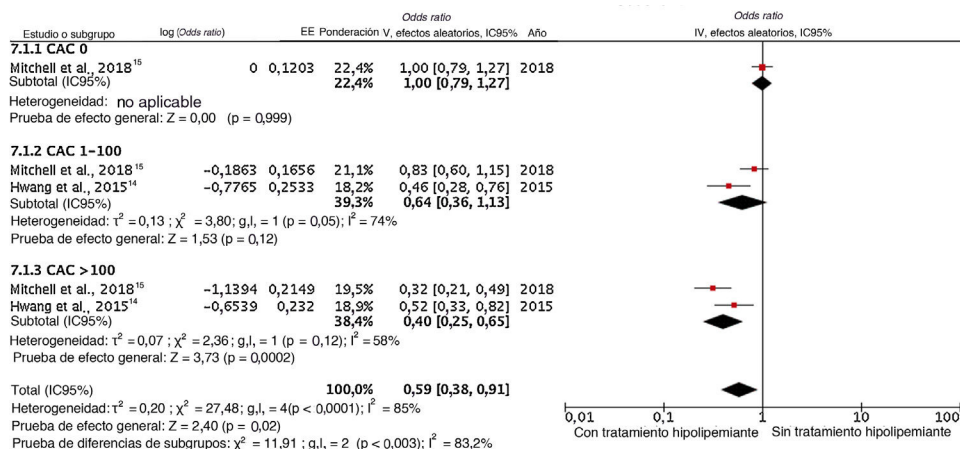


Figura 3. Gráficos de bosque que resumen el riesgo ajustado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con tratamiento hipolipemiante frente a sin tratamiento hipolipemiante estratificado según las categorías de CAC. CAC: calcio coronario; EE: error estándar; g.l.: grados de libertad; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

tratamiento hipolipemiante como sin él (tabla 3) y siguieron siendo similares en un análisis de sensibilidad limitado a los pacientes en tratamiento hipolipemiante antes de la evaluación del CAC (tabla 3 del material adicional).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de esta revisión sistemática y metanálisis que evalúa la interacción entre el tratamiento hipolipemiante y la puntuación de CAC en relación con la aparición de ECVA en personas asintomáticas son los siguientes:

- Una puntuación de CAC > 100 identifica a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento hipolipemiante, mientras que no se observa una asociación de este tipo en los pacientes con CAC ≤ 100 o sin CAC detectable.

- La puntuación de CAC permite estratificar de manera efectiva la aparición de la ECVA, y conserva la capacidad de estratificar el riesgo de los pacientes en tratamiento hipolipemiante.

Aún no se dispone de evidencia prospectiva que respalde el posible impacto en los resultados de ECVA en personas asintomáticas con una estrategia basada en la estratificación según el CAC para orientar el tratamiento hipolipemiante. El único ECA publicado hasta la fecha que aleatorizó a los pacientes a tratamiento hipolipemiante o placebo tras la determinación de la puntuación de CAC puso de manifiesto una tendencia no significativa a la reducción de eventos de ECVA que solo alcanzó significación estadística en los pacientes con CAC > 400 (análisis *post hoc*)¹⁷. Sin embargo, el estudio tuvo la limitación de un tamaño muestral muy pequeño y una tasa de eventos baja, junto con altas tasas de abandono y de cambio del grupo de tratamiento.

Tabla 3

Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) de la aparición de ECVA por estratos de CAC

Estratos de CAC	ECVA para estratos de CAC crecientes, OR (IC95%)					
	Hwang et al. ¹⁴ , 2015	Waheed et al. ¹³ , 2016	Mortenses et al. ⁴ , 2016	Mitchell et al. ¹⁵ , 2018	Budoff et al. ⁹ , 2018	Agrupados
<i>Población total (n = 35.640)</i>						
CAC ninguno	-	-	0,54 [0,28-1,03]	0,60 [0,46-0,78]	0,37 [0,29-0,49]	0,56 [0,44-0,67]
CAC 0-100	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
CAC > 100	2,45 [1,81-3,32]	20,39 [1,25-331,18]	2,97 [1,90-4,62]	3,17 [2,46-4,09]	2,13 [1,72-2,63]	2,45 [2,15-2,75]
<i>Con tratamiento hipolipemiente (n = 12.425)</i>						
CAC ninguno	-	-	0,59 [0,18-1,95]	0,67 [0,50-0,91]	0,44 [0,23-0,88]	0,57 [0,41-0,73]
CAC 0-100	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
CAC > 100	2,01 [0,85-4,73]	8,09 [0,49-134,09]	2,56 [1,16-5,59]	2,76 [1,71-4,46]	2,15 [1,33-3,47]	2,36 [1,83-2,88]
<i>Sin tratamiento hipolipemiente (n = 23.127)</i>						
CAC ninguno	-	-	0,53 [0,36-0,78]	0,59 [0,40-0,88]	0,38 [0,29-0,50]	0,48 [0,34-0,61]
CAC 0-100	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
CAC > 100	2,60 [1,88-3,60]	12,72 [0,77-209,35]	3,25 [1,94-5,45]	5,56 [3,31-9,33]	2,14 [1,67-2,74]	3,01 [2,05-3,97]

CAC: calcio coronario; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; Ref.: referencia.

Basándose en ello, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología respecto al CAC como guía para el tratamiento hipolipemiente continúan siendo débiles y se ha hecho una declaración sobre la necesidad de más estudio sobre el valor incremental de una reclasificación del riesgo cardiovascular total y una definición de los candidatos apropiados para el tratamiento hipolipemiente en función de la puntuación de CAC¹¹.

A pesar de que se han hecho declaraciones similares durante años, no se han llevado a cabo ECA sobre la prevención guiada por el CAC con una potencia estadística adecuada para evaluar objetivos «duros», probablemente por el tamaño muestral previsto, los costes y la preocupación ética generada por no aplicarse un tratamiento hipolipemiente a pacientes con una puntuación de CAC alta¹⁹.

En consecuencia, se hizo una revisión sistemática y metanálisis de los estudios de CAC en los que se presentaron los resultados de ECVA estratificados según el CAC en pacientes tratados o no tratados con medicación hipolipemiente, al objeto de obtener una mejor perspectiva de esta cuestión.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los de la literatura previa y muestran un aumento gradual de los eventos de ECVA según aumentan los estratos de CAC. Además, amplían este concepto al señalar una interacción del CAC con el beneficio aportado por el tratamiento hipolipemiente.

De hecho, la puntuación de CAC identifica la presencia y el grado de enfermedad coronaria aterosclerótica subclínica (que es el sustrato para la aparición de eventos de ECVA) más que su probabilidad, igual que ocurre con las puntuaciones de riesgo clínicas. Las consecuencias clínicas de este concepto están respaldadas por gran cantidad de evidencia que pone de relieve una desconexión entre el perfil de riesgo clínico y la carga aterosclerótica de las personas asintomáticas, con una importante capacidad de reclasificación del riesgo con el CAC frente a los estimadores del riesgo tradicionales.

Personas sin calcio coronario detectable

En las personas sin CAC detectable, que supusieron un 41-57% de los individuos aptos para el tratamiento hipolipemiente, la tasa real de eventos de ECVA a 10 años fue muy inferior a la predicha, con valores de entre el 1,5 y el 4,9%²⁰. De manera análoga, un 35% de las personas con 3 o más factores de riesgo no tenían CAC

detectable y se observó una tasa de eventos de ECVA a 7 años de alrededor de 3/1.000 personas-año²¹.

Nuestros resultados, que no tienen en cuenta el perfil de riesgo clínico, indican de manera uniforme que el tratamiento hipolipemiente puede no aportar beneficio en esta población. Es preciso tener precaución al trasladar estas observaciones a subgrupos específicos, como los fumadores, las personas con hipercolesterolemia familiar grave, antecedentes familiares de ECVA importantes o con un riesgo de ECVA estimado a 10 años $\geq 20\%$, en las que se ha demostrado un importante riesgo real de ECVA a 10 años pese a un CAC no detectable^{11,20,22,23}.

Por lo que respecta a las personas jóvenes (menores de 45 años), la ausencia de CAC detectable tiene una prevalencia elevada (de más del 90% de manera uniforme en la literatura); en consecuencia, se ha puesto en duda su utilidad como estrategia de detección sistemática en ese subgrupo⁷. Cuando se dispone de una determinación de CAC 0, ello comporta un pronóstico muy benigno, con una mortalidad estimada a 10 años de un 0,4%²¹. No obstante, teniendo en cuenta la esperanza de vida muy prolongada de esa población y que el riesgo de eventos de ECVA depende de la exposición previa acumulada al colesterol de lipoproteínas de baja densidad²⁴, continúa por aclararse si un inicio temprano del tratamiento hipolipemiente puede traducirse en un beneficio clínico a muy largo plazo en personas jóvenes con hipercolesterolemia.

Personas con puntuación de calcio coronario de 1-100

No se observa beneficio significativo del tratamiento en los pacientes con CAC 1-100, ni siquiera en el análisis ajustado por los factores de riesgo clínicos (OR ajustada = 0,64; IC95%, 0,36-1,13; $p = 0,12$; $I^2 = 74\%$). Sin embargo, la tendencia numérica a un beneficio del tratamiento hipolipemiente (frente a los estudios previos que han mostrado que el riesgo real de ECVA del 10% en los pacientes con CAC 1-100 muestra una amplia variación entre el 3,8 y el 14,3% según el sexo, la edad y el origen étnico⁹) indica que, en esta franja de valores de CAC, está justificada la estimación del riesgo clínico de ECVA para establecer la indicación de tratamiento hipolipemiente. Este concepto se ha incluido empíricamente en la guía del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*, que se muestra favorable a iniciar tratamiento hipolipemiente solo para los adultos mayores de 55 años si se observan puntuaciones de CAC de 1 a 99²³.

Personas con puntuación de calcio coronario > 100

Una puntuación de CAC > 100 identifica a individuos situados en el extremo superior del espectro de riesgo cardiovascular aunque tengan una carga baja de los factores de riesgo tradicionales. Concretamente, su presencia se traduce en un riesgo real de ECVA a 10 años > 7,5%, con independencia del riesgo de ECVA a 10 años estimado clínicamente⁹. Los jóvenes (menores de 45 años) con alta carga de CAC presentaron un riesgo de mortalidad muy superior al de las personas de edad avanzada (mayores de 75 años) con CAC 0²⁵. De modo análogo, un 12% de las personas sin factores de riesgo tenían CAC > 100 y una tasa de ECVA de 9,2/1.000 personas-año²¹.

Nuestro estudio amplía en mayor medida estas observaciones al poner de relieve un beneficio sustancial con el tratamiento hipolipemiente en los pacientes con CAC > 100. En un Informe y Revisión Sistemática para el Grupo de Trabajo de los Servicios de Prevención de Estados Unidos, en el que se evaluaron los efectos beneficiosos y perjudiciales de la puntuación de CAC, se señaló que esa puntuación puede clasificar inadecuadamente en las categorías de mayor riesgo a personas sin ECVA, lo que puede llevar a un tratamiento innecesario²⁶. Nuestro análisis no coincide con este concepto, puesto que se observó un beneficio uniforme del tratamiento en estos pacientes y en el análisis ajustado según los factores de riesgo clínicos.

Es de destacar que la utilidad de la estrategia de tratamiento basado en el CAC en vez de orientado por la clínica en prevención primaria parece darse también en la prescripción de ácido acetilsalicílico, del que estudios recientes basados en datos de metanálisis sobre la reducción del riesgo relativo de ECVA y el riesgo hemorrágico indicarían que, mientras que la prescripción de ácido acetilsalicílico basada en las ecuaciones de cohortes agrupadas puede traducirse en un efecto perjudicial neto en todas las clases de riesgo de ECVA, una estrategia complementada con la determinación del CAC podría identificar subgrupos de pacientes con un balance de riesgo favorable al tratamiento con ácido acetilsalicílico (es decir, los pacientes con un CAC > 100 en el contexto de un riesgo hemorrágico bajo y un riesgo de ECVA superior a bajo)^{27,28}.

Por último, el tratamiento hipolipemiente basado en el CAC, en comparación con el basado en el riesgo clínico, parece tener un perfil de coste-efectividad favorable²⁹. El único ECA que ha comparado una estrategia basada en el CAC con otra basada en los factores clínicos mostró de manera uniforme una mejora del control de los factores de riesgo cardiovascular sin que se produjera un aumento del posterior consumo de recursos mediante una asignación más apropiada de los recursos a los pacientes con riesgo³⁰.

Como conclusión, se observa que la capacidad de estratificación del CAC se conserva en los pacientes en tratamiento hipolipemiente, tanto en los que estaban ya en tratamiento cuando se determinó el CAC como en los que iniciaron el tratamiento después.

Algunos autores han expresado su preocupación por la posibilidad de que el efecto de las estatinas estabilizador de la placa, que se refleja en un aumento de la puntuación de CAC, pudiera afectar a la capacidad de estratificación del riesgo según el CAC de los pacientes en tratamiento hipolipemiente^{30,31}. En consecuencia, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda precaución al interpretar los valores de la puntuación de CAC de los pacientes en tratamiento hipolipemiente¹¹. Nuestros resultados son tranquilizadores en cuanto a que muestran que las consecuencias pronósticas de la puntuación de CAC siguen siendo válidas en los pacientes que ya están en tratamiento hipolipemiente. Esta observación es coherente con las de un análisis reciente del consorcio de CAC, que mostró que sigue siendo sólida la capacidad del CAC para predecir el riesgo de los pacientes

tratados con estatinas, aunque con una potencia ligeramente inferior en comparación con los no tratados con estatinas. Es probable que esto se explique por la relación cambiante de la densidad de CAC en los pacientes tratados con estatinas³².

Limitaciones

Los resultados de este metanálisis deben interpretarse teniendo en cuenta ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de un metanálisis de estudio, y los resultados proporcionan los efectos medidos en cada estudio. En segundo lugar, la tasa de cambios de grupo de tratamiento y la diversa exposición a los fármacos hipolipemientes en cada estudio incluido en el análisis pueden complicar la interpretación de los resultados. En tercer lugar, se presentan las estimaciones del efecto agrupadas sin ajustar y ajustadas, ya que se dispuso de estas solo en 2 estudios (y en 1 estudio para el grupo de CAC 0). Además, a pesar del ajuste, este análisis no puede tener en cuenta las covariables no medidas y no elimina por completo el sesgo generador de confusión. Sin embargo, la coherencia de los resultados de los análisis respalda la validez de nuestras observaciones. En cuarto lugar, la definición de la ECVA fue diferente en cada estudio. A pesar de que la magnitud del efecto en cuanto al beneficio del tratamiento hipolipemiente fue similar en los diversos objetivos de resultados cardiovasculares (con una ligera atenuación para el ictus y la muerte de causa cardiovascular en comparación con el infarto de miocardio y la revascularización coronaria)¹, las estimaciones del efecto relativo que se presentan aquí deben interpretarse en este contexto.

CONCLUSIONES

En las personas sin ECVA previa, hay asociación entre el mayor estrato de CAC creciente y el beneficio esperado del tratamiento hipolipemiente. Una puntuación de CAC > 100 identifica a las personas con más probable beneficio del tratamiento hipolipemiente, mientras que un CAC indetectable indica ausencia de beneficio con el tratamiento. Estos resultados podrían motivar debate sobre un posible cambio de paradigma en la evaluación del riesgo para pasar a centrarse en la detección de la aterosclerosis subclínica en vez de la probabilidad de que se produzca la enfermedad.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La puntuación de CAC mejora la exactitud de la estratificación del riesgo de sufrir eventos de ECVA en comparación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En prevención primaria, una puntuación de CAC > 100 identifica a las personas con mayor probabilidad de beneficio con el tratamiento hipolipemiente, mientras que un CAC indetectable indica ausencia de beneficio con el tratamiento. Será necesario explorar un posible cambio de paradigma en la evaluación del riesgo para pasar a centrarse en la detección de la aterosclerosis subclínica en vez de la probabilidad de enfermedad.

FINANCIACIÓN

No se requirió financiación para este estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

G. Gallone, E. Elia, F. Bruno, L. Baldetti, F. D'Ascenzo, A. Esposito, A. Depaoli, P. Fonio y G.M. De Ferrari participaron en la concepción y el diseño del estudio. G. Gallone, E. Elia, F. Angelini, L. Franchin, P.P. Bocchino, F. Piroli, U. Annone, A. Serafini, A. Montabone, M. Beratina, O. De Filippo, A. Palmisano y G. Marengo llevaron a cabo el análisis y la redacción de la versión inicial del manuscrito. Todos los autores participaron en la interpretación de los datos, revisaron críticamente el manuscrito, lo aprobaron en su forma actual y asumen la responsabilidad de todos los aspectos del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.017>

BIBLIOGRAFÍA

- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
- Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, et al. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2886–2903.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
- Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People: The Bio-Image Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.084>.
- Rosendaal AR, Van Bax AM, Smit JM, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2020;21:479–488.
- 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;74:1608–1617.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:434–447.
- Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016;133:849–858.
- Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–2408.
- Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of coronary artery calcium score vs age with cardiovascular risk in older adults: An analysis of pooled population-based studies. *JAMA Cardiol*. 2017;2:986–994.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Waheed S, Pollack S, Roth M, Reichek N, Guerci A, Cao JJ. Collective impact of conventional cardiovascular risk factors and coronary calcium score on clinical outcomes with or without statin therapy: The St Francis Heart Study. *Atherosclerosis*. 2016;255:193–199.
- Hwang IC, Jeon JY, Kim Y, et al. Statin therapy is associated with lower all-cause mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:335–342.
- Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3233–3242.
- Viswanathan M, Patnode CD, Berkman ND, et al. Assessing the Risk of Bias in Systematic Reviews of Health Care Interventions. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews AHRQ Publ*. 2017;17EHC.
- Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis heart study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:166–172.
- Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis users' guides to the medical literature. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311:405–411.
- McEvoy JW, Martin SS, Blaha MJ, et al. The Case For and Against a Coronary Artery Calcium Trial: Means, Motive and Opportunity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:994–1002.
- Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1657–1668.
- Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2232–2241.
- Cohen R, Budoff M, McClelland RL, et al. Significance of a positive family history for coronary heart disease in patients with a zero coronary artery calcium score (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2014;114:1210–1214.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285–e350.
- Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1507–1516.
- Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults > 75 years old. *Eur Heart J*. 2012;33:2955–2962.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320:281–297.
- Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2021;6:179–187.
- Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>.
- Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing for Treatment Decisions Among Statin Candidates According to the ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines: A Cost-Effectiveness Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:938–952.
- Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1622–1632.
- Dykun I, Lehmann N, Kälsch H, et al. Statin Medication Enhances Progression of Coronary Artery Calcification: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2123–2125.
- Osei AD, Mirbolouk M, Berman D, et al. Prognostic value of coronary artery calcium score, area, and density among individuals on statin therapy vs non-users: The coronary artery calcium consortium. *Atherosclerosis*. 2021;316:79–83.