

Incremento en la mineralización valvular aórtica en pacientes con diabetes mellitus

Increased aortic valve mineralization in diabetes mellitus patients

Andrés Ramón Paniagua-Ávila^{1*}, Martín Adrián Bolívar-Rodríguez², Carlos Fernando Corona-Sapien³

1. Médico Residente de segundo año de Cirugía General, Servicio de Cirugía General del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán
2. Médico Especialista en Cirugía General, Jefe de División de Cirugía del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán
3. Médico Especialista en Cardiología, Jefe de Servicio de Cardiología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán

***Autor de correspondencia:** Andrés Ramón Paniagua-Ávila

Calle Eustaquio Buelna 91, Colonia Gabriel Leyva C.P. 80030 Culiacán, Sinaloa, México.

Teléfono: (331)2927192, Correo electrónico: pani_13_@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.009>

Recibido 22 de septiembre 2021, aceptado 05 de marzo 2022

RESUMEN

La estenosis aórtica y la diabetes mellitus son enfermedades crónico-degenerativas que tienen un impacto importante en la morbi-mortalidad a nivel mundial. En las últimas décadas se ha presentado mayor prevalencia de estenosis aórtica en pacientes con diabetes mellitus. El riesgo de la progresión a enfermedad grave de la estenosis aórtica aumenta en estos pacientes, condicionando a reemplazo valvular como el único tratamiento. Por lo tanto, se requiere de comprensión extensa de la patogénesis de ambas enfermedades y la relación entre estas para designar abordajes preventivos y terapéuticos. Este artículo de revisión busca la comprensión y actualización de la influencia de la diabetes mellitus en pacientes con estenosis aórtica degenerativa, así como la progresión de la enfermedad y el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: Estenosis aórtica, diabetes mellitus, válvula aórtica, cardiopatía, mineralización.

ABSTRACT

Aortic stenosis and diabetes mellitus are chronic degenerative diseases that has an important worldwide impact in morbidity and mortality. In the last decade, there has been an increase in the prevalence of aortic valve stenosis in diabetic patients. The risk of severity associated with aortic stenosis increases in this patients, conditioning patients to valve replacement as the only treatment. Therefore, an extensive understanding of the pathogenesis of both diseases and the relationship between them is required to designate preventive and therapeutic approaches. This review article seeks to understand and update the influence of diabetes mellitus in patients with degenerative aortic stenosis, as well as the progression of the disease and the diagnostic and therapeutic approach

Keywords: Aortic stenosis, diabetes mellitus, aortic valve, cardiopathy, mineralization.

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) por mineralización valvular, en su variante degenerativa, es la enfermedad cardiovascular de tipo valvular que requiere tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia. El desarrollo de la EA es progresivo y comparte factores de riesgo con la aterosclerosis en sus fases tempranas. Información clínica e histológica indica que la EA, más que ser un proceso degenerativo pasivo, es una enferme-

dad activa que envuelve el depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y en estadios más tardíos, transformación osteoblástica de las células intersticiales en asociación con depósitos de calcio en el tejido valvular, condicionando a estenosis por mineralización¹.

Actualmente está claro que la EA y la diabetes mellitus (DM) se encuentran asociados, pero la prevalencia de DM en las poblaciones con estenosis aórtica varía mucho de acuerdo a distintos grupos poblacionales. La EA se ha reportado en

cerca del 30-41% de los pacientes con DM. En el 2003, el 20% de los pacientes con EA severa eran diabéticos en comparación con los controles de la misma edad. Cuando se comparan individuos con o sin cambios en la estructura de la válvula aórtica, existen diferencias en la prevalencia de DM (3.8 y 1.3%, respectivamente), aunque los individuos con EA eran significativamente mayores y, por lo tanto, también hubo una mayor prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares en este grupo².

La válvula aórtica es una estructura vascular compuesta por tejido conectivo revestido por endocardio que conserva un flujo sanguíneo unidireccional desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta. La capacidad de la válvula para permitir el flujo anterógrado sin obstrucción depende de la movilidad y la flexibilidad de sus valvas. Esta flexibilidad es indispensable para el buen funcionamiento de la válvula. En el desarrollo de la enfermedad de la válvula aórtica mineralizada esta elasticidad se pierde, hecho que conlleva un fallo en la coaptación de la válvula propiciando una circulación anterógrada que culmina con una sobrecarga cardíaca y fallo subsecuente³.

Durante el descontrol glucémico presente en muchos pacientes con DM se desencadena una reacción inflamatoria crónica, que de no resolverse, propicia la acumulación de minerales en varios tejidos corporales, siendo uno de ellos

las válvulas cardíacas, específicamente sobre la válvula aórtica⁴.

MINERALIZACIÓN AÓRTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

ANTECEDENTES

Válvula aórtica

Para reconocer y comprender la patología de la válvula aórtica, es fundamental reconocer y comprender la anatomía normal de la válvula. Una válvula normal puede definirse razonablemente, como una estructura de tejido delgado y móvil que permite el flujo libre de sangre en una dirección y evita el reflujo de sangre en la dirección opuesta.

Anatómicamente, la válvula aórtica está ubicada entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la porción tubular de la aorta. La válvula aórtica normal tiene tres valvas (también llamadas valvas), derecha, izquierda y posterior o no coronaria. Las cúspides son aproximadamente de tamaño similar; en los adultos, la cúspide promedio mide entre 25 y 26 mm de ancho. Las cúspides están separadas por comisuras. Cada cúspide tiene una base, que se fija a la pared aórtica, y un borde libre; los bordes libres se juntan o se acoplan cuando la válvula está cerrada. Hay un espacio delimitado por el borde libre de la cúspide, la base y la pared de la aorta que se conoce como el seno de Valsalva o simplemente el seno aórtico. Es de destacar que

hay una superficie redundante de la válvula entre el borde libre y la línea de cierre; En esta ubicación pueden observarse fenestraciones o defectos horizontales incidentales⁵.

Las valvas de la válvula aórtica se componen de tres capas: fibrosa, esponjosa y ventricular. La fibrosa, compuesta de colágeno denso, es el principal componente estructural de la válvula. La ventricularis, compuesta por numerosas fibras de elastina, proporciona la elasticidad de la válvula. Entre la fibrosa y la ventricular, la esponjosa, compuesta de colágeno, proteoglicanos y células mesenquimales, funciona como el "amortiguador" de la cúspide⁶.

En el lado ventricular de cada cúspide, en el medio a lo largo de la línea de cierre, hay un nódulo central conocido como nódulo de Arantius. Frondas papilares, como bigotes, pueden proyectarse de los nódulos llamados excrecencias de Lambl o bigotes de Yater. Las fenestraciones, los nódulos de Arantius y la excrecencia de Lambl pueden volverse más prominentes con la edad, pero por lo general no tienen importancia clínica. Por encima de la válvula aórtica hay una cresta cónica de la aorta denominada unión sinotubular. Vale la pena señalar que la base de las valvas aórticas izquierda y posterior están en continuidad fibrosa con la valva anterior de la válvula mitral. Patologías como la endocarditis infecciosa pueden extenderse entre las dos válvulas adyacentes a lo largo de esta estructura^{5,6}.

Diabetes mellitus

La DM tipo 2 es una enfermedad crónica degenerativa, sistémica, proinflamatoria, de causas múltiples, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas⁷.

La diabetes no solo predispone a la EA degenerativa, sino que también puede contribuir a una progresión más rápida. En los últimos años se ha demostrado la interacción entre la DM y la progresión y gravedad de la EA, especialmente en pacientes con EA menos significativa o moderada. Sin embargo, los datos que apoyan esta hipótesis son inconsistentes y, en general, faltan datos sobre el efecto longitudinal de la diabetes en la progresión de la gravedad de la EA⁴.

En los últimos años, se ha encontrado una tendencia al aumento de incidencia en casos de DM. En México se estima un incremento de casos de DM, posicionando a esta enfermedad como la segunda causa de muerte por todas las causas, identificándose alrededor de 6.4 millones de personas adultas con DM en nuestro país tan solo en el año de 2018, aproximadamente el 10% de la población mexicana adulta⁸.

Se ha demostrado que la hiperglucemia aumenta la expresión de moléculas procalcificantes como la osteopontina, así como también aumenta la expresión de las proteínas morfogénicas osteogénicas, las cuales promueven la calcificación. La hiperglucemia también conduce a la formación de productos finales de glicación avanzada, que a su vez pueden inducir la expresión de factores de transcripción pro-osteogénicos; también se ha demostrado que el receptor para productos finales de glicación avanzada se localiza con células inflamatorias en áreas de calcificación microscópica y con células de músculo liso vascular que experimentan diferenciación osteogénica. La regulación del metabolismo óseo también es anormal en la DM 2, y los diabéticos son más propensos a ser osteopénicos, y esto puede conducir a una calcificación arterial acelerada, ya que el aumento de la resorción ósea y la menor densidad mineral ósea se asocian con un aumento de la calcificación vascular⁹.

ETIOLOGÍA

La etiología de la mineralización valvular aórtica era poco conocida hasta la actualidad en que se han descubierto varias teorías que explican el depósito de los minerales sobre el tejido conectivo valvular.

Las observaciones sobre el desarrollo de la mineralización sugieren que esto es mediado a través de células diferenciadas de tipo osteo-

blastos a partir de las células valvulares intersticiales. Se han propuesto tres etapas de desarrollo de la válvula mineralizada: durante la fase de iniciación inflamatoria, los factores pro-osteogénicos, que son liberados por los macrófagos activados, inducen la transformación de los miofibroblastos valvulares intersticiales en células similares a los osteoblastos¹⁰. Aparte de los macrófagos, las células inmunes, incluyendo las células T CD4 y CD8, y la proteína pro-inflamatoria S100A9, que es predominantemente expresada por los macrófagos activados, indican estos procesos inflamatorios. En la fase de propagación, una etapa temprana de la calcificación valvular, las condiciones pro-inflamatorias existentes promueven la formación de microcalcificación consistente en la acumulación de hidroxapatita en una matriz ósea de colágeno y proteínas de matriz ósea, dando lugar a deposición de calcio^{10,11}. La regulación de la osteogénesis valvular ocurre a través de la activación de factores de transcripción específicos incluyendo el factor Runx2, que es también denominada CBFA1, un factor de transcripción clave asociado con la diferenciación de los osteoblastos que es necesario para la diferenciación y maduración de osteoblastos y osteocitos, así como su fosfatasa alcalina objetivo (ALP), que también sirve como un marcador temprano de la diferenciación de osteoblastos, se han incrementado en modelos de dieta con alto contenido de grasa en conejos y ratones con minera-

lización valvular. En contraste con la calcificación irreversible de la etapa tardía, las etapas más tempranas pueden ser dirigidas por terapias médicas que apuntan a la atenuación de los cambios osteogénicos y pro-inflamatorios, mientras que la etapa tardía avanzada se caracteriza por una inflamación reducida y una calcificación excesiva que progresa hasta el punto sin retorno^{12,13}.

Recientemente se encontró en los modelos del mecanismo hiperglucémico de mineralización aórtica, la naturaleza del daño valvular causado por un estado de hiperglucemia constante, el cual es principalmente propiciado por la acumulación de radicales libres, es decir, anión superóxido, que es capaz de activar una serie de vías celulares las cuales incluyen: flujo de poliol y hexosamina, productos finales de glicación avanzada (AGEs), proteína cinasa C (PKC) e inflamación vascular mediada por factor nuclear κB (NF- κB). Los niveles incrementados de glucosa y otros azúcares reductores tales como galactosa y fructosa reaccionan con grupos amino de proteínas para formar bases de Schiff para producir AGE⁸. La interacción de AGEs con receptores para la producción final de glicación avanzada (RAGEs) activa PKC para la activación descendente de la señalización a través de PK activado por mitógeno p38 y factor de crecimiento transformador- β ; el cual es un fuerte estimulador de la síntesis y depósito de proteínas de matriz extracelular (MEC) por parte de fibroblastos, osteoblastos y células

endoteliales, además de aumentar la expresión de integrinas y receptores que median las interacciones celulares con proteínas de MEC, así como el factor nuclear- κB ⁴. Esto aparentemente apoya al hecho de que los diversos mecanismos de mineralización o calcificación terminan en la transformación de diferentes tipos celulares como músculo liso, neutrófilos y macrófagos en células osteoblásticas que mineralizan el tejido¹⁴.

Los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia induce la activación de diversas vías (Diacilglicerol, PKC y hexosamina) del metabolismo de la glucosa y la producción de estrés oxidativo, la formación de AGE, etc, también se aplican a las células endoteliales y valvulares. Impulsado por la hiperglucemia y el estrés oxidativo, la apoptosis de las células endoteliales y valvulares puede promover la permeabilidad, exponiendo las células musculares lisas cardíacas a la hiperglucemia y otros factores circulantes pro-inflamatorios conocidos para promover la calcificación como ALP y el ligando activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL)¹⁵. Además, la producción de factor de necrosis tumoral- α tanto de células endoteliales como de células musculares lisas induce la producción de BMP-2, un potente factor de diferenciación osteoblástica, que promueve la osteogénesis activando las vías de señalización de homólogos homeobox (Msx2) y Wnt aumentando también la mineralización del tejido valvular¹⁶.

FISIOPATOLOGÍA

La mineralización valvular aórtica es una enfermedad de un avance lento, debido a que la apertura de la válvula aórtica es de entre 3 a 4 cm², los individuos con un pequeño porcentaje de mineralización pueden permanecer sin presentar sintomatología en la mayor parte del desarrollo de la afección. La mineralización de la válvula aórtica sin un gradiente de velocidad de eyección anterógrada es una de las características de la esclerosis valvular inicial. Cuando la estenosis valvular aórtica se hace significativa hemodinámicamente, termina con la obstrucción de la eyección ventricular izquierda, lo cual condiciona un gradiente de presión durante la sístole en el cual se aumenta la presión del ventrículo izquierdo¹⁷. Esta sobrecarga ventricular lleva al desarrollo de hipertrofia concéntrica, incrementando el grosor de la pared ventricular, mecanismo compensatorio que lleva a cardiomegalia. Esta remodelación ventricular tiene la finalidad de conseguir durante un periodo más o menos prolongado un gasto cardíaco con un volumen telediastólico relativamente normal, a pesar de que se ha creado ya este gradiente de presión a través de la válvula aórtica. No obstante, a pesar de que se logra mantener el gasto cardíaco por un tiempo, las consecuencias del aumento del grosor cardíaco por cardiomegalia concéntrica resultan en un compromiso severo de la reserva coronaria, lo cual aumenta el riesgo de isquemia cardíaca e

infarto por insuficiencia en la perfusión del tejido¹⁸. A medida que progresa la EA y la hipertrofia ventricular disminuye la distensibilidad del ventrículo izquierdo, también se reduce el llenado diastólico aumentando la presión telediastólica, esto incluso aún cuando el ventrículo no ha presentado hipertrofia considerable. Esto repercute a su vez de manera retrógrada en la aurícula izquierda, cuyo trabajo es el llenado ventricular al final de la sístole auricular. El aumento en la presión ventricular conlleva una dilatación auricular la cual desencadena una pérdida de contracción auricular efectiva, consiguiendo con esto precipitar un deterioro clínico súbito en algunos pacientes¹⁹.

Así mismo, la sintomatología de los pacientes con EA y función sistólica ventricular normal no suelen presentarse hasta que el área valvular es menor a 1 cm², con un gradiente medio transvalvular mayor a 40 mmHg. Sin embargo, existe gran variabilidad entre cada paciente, pues muchos no desarrollan síntomas hasta que la estenosis valvular se hace aún más grave, y en otros en cambio el debut sintomático aparece con estenosis menos importante si coexiste insuficiencia aórtica²⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas cardinales de la EA grave son: angina relacionada con el esfuerzo, insuficiencia cardíaca congestiva (tolerancia reducida al ejercicio), pre-síncope o síncope. La disnea se debe a un aumento de la presión de llenado del

ventrículo izquierdo o a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio. En la mayoría de los pacientes, los síntomas aparecen con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal; sin embargo, en algunos pacientes hay una reducción en la función del miocardio sistólico y la incapacidad del ventrículo izquierdo para desarrollar presión y acortarse contra una carga (desajuste de poscarga) antes del inicio de los síntomas^{17,21}.

En consecuencia, con la disfunción del ventrículo izquierdo y las reducciones en el volumen sistólico y el gasto cardíaco, aparecen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. La reducción de la perfusión cerebral produce mareos y síncope y puede ser causada por vasodilatación inducida por el ejercicio con un trasfondo de gasto cardíaco fijo, disfunción de los barorreceptores, bradiarritmias o arritmias auriculares o ventriculares poco comunes. La angina relacionada con el esfuerzo es más común en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) concomitante, pero también se informa en pacientes sin EAC y, por lo tanto, tiene un valor predictivo positivo bajo para EAC subyacente. La angina puede ser causada por una mayor demanda de oxígeno del miocardio debido a la hipertrofia miocárdica, la compresión de las arterias coronarias intramiocárdicas, la reserva de flujo coronario deteriorada o la reducción del tiempo de perfusión coronaria diastólica durante la taquicardia²¹.

La muerte súbita, una consideración importante y una complicación de la EA grave, es más común en pacientes con EA sintomática, pero puede ocurrir sin síntomas previos a una tasa de 1% por año. Los pacientes con EA moderada pueden presentar síntomas similares, pero se deben considerar cuidadosamente otras etiologías de estos síntomas antes de atribuirlos a EA²². Por ejemplo, la disnea puede ser un síntoma de pérdida de condición física, miocardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, anemia, insuficiencia renal o enfermedad coronaria coexistente. De manera similar, la angina de pecho puede ser una manifestación de EAC; las arritmias y el bloqueo cardíaco en los ancianos pueden provocar pre-síncope y síncope. Sin embargo, una vez que se establece firmemente el diagnóstico de EA grave, se debe prestar especial atención a los síntomas cardíacos incluso leves porque el inicio de los síntomas se asocia con una supervivencia promedio sin reemplazo valvular de solo 2 a 3 años y existe un mayor riesgo de muerte súbita²³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EA calcificada generalmente se sospecha si se detecta un soplo cardíaco de eyección sistólica; sin embargo, la evaluación clínicamente importante es, generalmente, si la EA es grave. La severidad de la EA se evalúa mediante evidencia de evaluación clínica, ecocardiografía, estudios Doppler y cateterismo cardíaco.

Evaluación física

En pacientes de 60 años o mayores, muchos de los signos clínicos de EA, como el sonido de galope S4 y el parvo y pulsos tardíos son menos útiles para el diagnóstico debido a hallazgos asociados como hipertensión y rigidez arterial, que son comunes para este grupo de edad²⁴. Los tres signos que son más útiles en el diagnóstico de la EA severa son: soplo sistólico de pico tardío, causado por la apertura lenta de la válvula aórtica estenótica y que está completamente abierta en la sístole tardía; componente aórtico del segundo sonido cardíaco (A2) que aparece más tarde en la sístole, lo que da como resultado un único segundo sonido cardíaco o una división paradójica de S2 (esto puede ser muy suave y no oírse en absoluto); y un típico soplo de "arrullo" que, aunque no es común, es altamente específico (como dato curioso, este soplo es notablemente similar al canto de una golondrina y se describe como un sonido "musical" o tipo "gaviota"). La mejor y más fácil prueba es la ecocardiografía para buscar mineralización valvular aórtica, ya que todos los pacientes con EA severa generalmente presentan mineralización valvular aórtica²⁴.

Estudios de gabinete

La prueba principal para las decisiones de diagnóstico y manejo en pacientes con EA es la ecocardiografía. Un ecocardiograma transtorácico delinea la anatomía de la válvula aórtica (número de valvas, extensión de la calcificación,

excursión de la valva), evalúa la función hemodinámica de la válvula para confirmar la gravedad, sus consecuencias sobre la función del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar, valvulopatía concomitante y dilatación de la raíz ascendente. La ecocardiografía transtorácica está indicada en pacientes con signos o síntomas de EA o una válvula aórtica bicúspide para el diagnóstico preciso de la causa, la gravedad hemodinámica, el tamaño del ventrículo izquierdo y la función sistólica y para determinar el pronóstico y el momento de la intervención valvular. La ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina es apropiada para pacientes con EA de bajo gradiente. La EA grave en la prueba de esfuerzo con dobutamina en dosis bajas se define como una velocidad máxima de ≥ 4.0 m/seg, con un área de la válvula de ≤ 1.0 cm² en cualquier punto durante la prueba. A menudo se dice que los pacientes cuyo volumen sistólico no aumenta en un 20% o más con la infusión de dobutamina en dosis bajas tienen una "falta de reserva contráctil" o "falta de reserva de flujo". Estos pacientes parecen tener un riesgo particularmente alto de mortalidad operatoria si se intenta el desplazamiento de la válvula aórtica²⁵.

Se recomienda el cateterismo cardíaco cuando hay discordancia entre las evaluaciones clínicas y ecocardiográficas, cuando los datos no invasivos no son diagnósticos o cuando es necesario obtener una angiografía coronaria como

parte de la evaluación o el tratamiento. La angiografía coronaria está indicada antes de la intervención valvular en pacientes con síntomas de angina, evidencia objetiva de isquemia, disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo, antecedentes de enfermedad coronaria o factores de riesgo coronario²⁶.

La resonancia magnética cardiaca puede evaluar la anatomía de la válvula y las características del flujo a través de la válvula estenótica, calcular el área de la válvula y estimar la función ventricular izquierda y la gravedad de la insuficiencia aórtica concomitante. Esta técnica ha obtenido resultados muy favorecedores, sin embargo, su disponibilidad es aún limitada. La tomografía computarizada cardiaca es útil para la cuantificación de la calcificación valvular. Una puntuación de calcio de menos de 700 unidades de Agatston (UA) excluye la EA grave con un alto valor predictivo negativo, y una puntuación de más de 2000 UA sugiere EA grave. Estos valores de UA presentan una sensibilidad del 80%, una especificidad del 87%, un valor predictivo negativo del 88% y un valor predictivo positivo del 70% para la EA grave frente a la EA no grave. La tomografía computarizada también es útil en la evaluación de pacientes sometidos a implante transcáteter de prótesis aórtica para medir el área del anillo, la circunferencia del anillo y la distancia entre el anillo y el ostial coronario²⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento para los pacientes que presentan estenosis valvular aórtica de un grado clínico significativo se divide en tratamiento quirúrgico y tratamiento médico conservador.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico más convencionalmente utilizado es el reemplazo valvular aórtico por una válvula mecánica o una válvula de tejido porcino. Actualmente es un procedimiento aceptado y realizado con frecuencia en pacientes con estenosis aórtica grave con sintomatología marcada sin restricción de edad con las siguientes indicaciones: estenosis aórtica grave que requiera una cirugía arterial aórtica o de alguna otra válvula; estenosis grave en los que se requiera un bypass coronario; y estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo^{28,29}.

Tratamiento médico conservador

De acuerdo con las posibles causas que influyen en el desarrollo de la mineralización valvular aórtica, la fisiopatología de la enfermedad y el impacto de comorbilidades es posible deducir que algunos medicamentos que intervienen modulando negativamente la inflamación o las vías de diferenciación osteoblástica podrían ayudar a detener la progresión de la enfermedad y retrasar la aparición de estenosis o sintomatología relacionada³⁰.

Medicamentos

Estatinas: Debido a la relación estrecha entre el aumento de colesterol con el desarrollo de EA por mineralización, así como un estado inflamatorio crónico causado por la DM descontrolada, se ha observado que las estatinas pueden disminuir la progresión de la mineralización valvular y vascular, sin embargo, los mecanismos por los que esto sucede aún no están bien estudiados y su uso se reserva en pacientes con hipercolesterolemia y estenosis valvular³¹.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):

El receptor de angiotensina I y principalmente la enzima convertidora de angiotensina (ECA) forman parte de la patogenia de la mineralización de la válvula aórtica, al producir alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Recientemente se ha demostrado que la angiotensina II promueve un microambiente pro-inflamatorio, pro-trombótico y pro-calcificante por distintos mecanismos que no se encuentran en pacientes sanos.

Entre las múltiples acciones de la angiotensina II que intervienen en la patogenia de la mineralización están: la generación de un estado pro-inflamatorio, el incremento de la expresión del factor quimiotáctico de los monocitos, la disminución de la eficacia de la vía intrínseca fibrinolítica, la reducción de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno, el estímulo de la

síntesis de proteoglicanos por parte de los fibroblastos, el aumento del estrés oxidativo y el acúmulo de colesterol en los macrófagos³⁰.

Al encontrarse en las lesiones de la estenosis valvular aórtica por mineralización un aumento en la concentración de angiotensina II, se tienen como sus potenciales causas: el depósito de sustancias pro-calcificantes por medio de los macrófagos, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las células cebadas, mediante sus gránulos que contienen cimasa, los cuales participan en la formación de angiotensina II. Aunque no se tiene claro si la ECA ingresa del núcleo de la lesión aórtica mediante sus macrófagos o si provienen del transporte de las LDL liberadas directamente a las lesiones, el encontrar una correlación muy estrecha entre el contenido de LDL plasmático de Apo B y ECA, apoya este mecanismo.

Cuando existen lesiones en la válvula aórtica por mineralización, se encuentra una desregulación en la expresión de receptores para la angiotensina I en los fibroblastos. En condiciones normales son las células musculares lisas de las válvulas las que expresan con mayor cantidad estos receptores. Esta condición establece una diferencia con la aterosclerosis, debido a que mientras la angiotensina II puede afectar las células musculares lisas normales, los fibroblastos existentes en las lesiones de las válvulas de la EA por mineralización protegen contra la acción de la angiotensina II, cuando menos

en fases tempranas de la lesión cuando expresan receptores de angiotensina I. Es por lo que se ha visto una mejoría en cuanto la disminución de la progresión de la calcificación y la esclerosis aórtica, con la administración de IECA, sin embargo, no existe una reducción de calcio en las lesiones aórticas³².

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes postoperados de reemplazo valvular aórtico depende en gran medida de su edad, gravedad de la estenosis, comorbilidades, así como de la situación cardiológica previa a la cirugía.

Además de los modificadores mencionados anteriormente existen algunos otros factores de mal pronóstico como lo son: edad avanzada (mayores de 65 años), presencia de 2 o más comorbilidades, daño miocárdico irreversible, hipertrofia severa del ventrículo izquierdo, presencia de arritmia ventricular, enfermedad coronaria sin tratamiento adecuado y EA severa³³.

La expectativa de vida de pacientes mayores de 65 años que han sido sometidos a una cirugía de reemplazo valvular es de alrededor de 7 a 8 años, siendo las causas de muerte más frecuentes: infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, cáncer y falla pulmonar³⁴.

Habiendo analizado el panorama completo, observando los resultados de una intervención quirúrgica en una etapa temprana de la enfermedad y considerando que el resultado de las

opciones no quirúrgicas es muy pobre, el reemplazo valvular aórtico es el tratamiento más eficaz para todos los grupos de edad para la EA. Entendiendo que la cirugía no debe negarse para adultos mayores solo influido por el factor de la vejez, ya que el reemplazo valvular aórtico convencional proporciona una excelente calidad de vida y mejora la esperanza de vida en pacientes jóvenes y adultos mayores. Así mismo, la implantación de la válvula percutánea debe considerarse en los casos de pacientes no operables o de alto riesgo, sin embargo, hasta la fecha, la cirugía a corazón abierto sigue siendo el tratamiento de elección para la EA en la gran mayoría de los pacientes³⁵.

Referencias

1. Mourino-Alvarez L, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Corros-Vicente C, Solis, J, Tejerina T, et al. Diabetes Mellitus and Its Implications in Aortic Stenosis Patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6212.
2. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, Mayer B, Lieb W, Luchner A, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: Results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J.* 2009;30(16):2044-53.
3. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(5):254-62.

4. Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):310-23.
5. Tango AM, Salmonsmith J, Ducci A, Burriesci G. Validation and Extension of a Fluid–Structure Interaction Model of the Healthy Aortic Valve. *Cardiovasc Eng Technol.* 2018;9(4):739-51.
6. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(3):313-21.
7. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):224-32.
8. Kopytek M, Ząbczyk M, Mazur P, Undas A, Natorka J. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):92.
9. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Ståckelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018;262:66-70
10. Dutta P, Lincoln J. Calcific Aortic Valve Disease: a Developmental Biology Perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(4):21.
11. Mathieu P, Boulanger MC. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):982-93.
12. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2):92-8.
13. Bertazzo S, Gentleman E. Aortic valve calcification: A bone of contention. *Eur Heart J.* 2017;38(16):1189-93.
14. Testuz A, Nguyen V, Mathieu T, Kerneis C., Arangalage, D, Kubota N. et al. Influence of metabolic syndrome and diabetes on progression of calcific aortic valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2017;244:248-53.
15. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2150-62.
16. Carrion K, Dyo J, Patel V, Sasik R, Mohamed SA, Hardiman G, et al. The long non-coding HOTAIR is modulated by cyclic stretch and WNT/ β -CATENIN in human aortic valve cells and is a novel repressor of calcification genes. *PLoS One.* 2014;9(5):e96577.
17. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61.
18. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.

19. Rogers MA, Aikawa E. Cardiovascular calcification: artificial intelligence and big data accelerate mechanistic discovery. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(5):261-74.
20. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(6):565-71.
21. Singh A, Chan DCS, Greenwood JP, Dawson DK, Sonecki P, Hogrefe K, et al. Symptom Onset in Aortic Stenosis: Relation to Sex Differences in Left Ventricular Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):96-105.
22. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol.* 2018;•(9):839-47.
23. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):1-12.
24. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtts E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of Patients With Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2011;123(8):887-95.
25. White B, Wessel S, Zheng W, Gonzalez D, Sovari A, Konda S, et al. Quantitative analysis of spectral Doppler clicks in assessment of aortic stenosis. *Echocardiography.* 2019;36(12):2158-66.
26. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-63.
27. Langanay T, Rouzé S, Tomasi J, Aymami M, Rehman SM, Anselmi A, et al. Conventional aortic valve replacement in 2005 elderly patients: A 32-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(3):446-52.
28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.
29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):2440-92.
30. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382(2):111-9.
31. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(7):851-62.

-
32. Sen J, Chung E, Neil C, Marwick T. Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e036960.
33. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-95.
34. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
35. Wernly B, Zappe AK, Unbehaun A, Sinning JM, Jung C, Kim WK, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(1):83-92.