

## Trabajo Fin de Grado

Influencia de los factores de riesgo cardiovascular de la cardiopatía isquémica en la estenosis aórtica degenerativa

Influence of the cardiovascular risk factors of ischemic heart disease in degenerative aortic stenosis

Autor/es

Marina Oliver Ledesma

Director/es

Dr. Isaac Lacambra Blasco

Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza  
Año 2018

# Índice

---

Resumen / Abstract .....	Página 1
Palabras Clave .....	Página 2
Introducción .....	Página 3
Objetivos .....	Página 5
Material y Métodos .....	Página 6
Resultados .....	Página 10
Discusión .....	Página 18
Limitaciones .....	Página 23
Conclusiones .....	Página 24
Índice de Abreviaturas .....	Página 25
Bibliografía .....	Página 25

# Resumen/Abstract

---

**Introducción:** La estenosis aórtica degenerativa es la valvulopatía más frecuente en el mundo occidental y está previsto que su incidencia aumente debido al envejecimiento poblacional. Muchos estudios han investigado la asociación de esta patología con los factores de riesgo asociados a la cardiopatía isquémica, intentando demostrar que no surge únicamente como consecuencia del envejecimiento, y que además se podrían implementar políticas de prevención basadas en dichos factores de riesgo.

**Material y métodos:** Se obtuvo una muestra de 165 pacientes con estenosis aórtica degenerativa procedentes de la Sección de Ecocardiografía del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que fueron comparados con un grupo control formado por 342 pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica procedentes del mismo servicio. Se recogieron los datos de los factores de riesgo cardiovascular para cada grupo y se compararon entre ambos: sexo, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, IMC. También fueron analizadas otras variables como edad, ritmo sinusal, calcio iónico o fracción de eyección.

**Resultados:** En el análisis bivariado se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de estenosis aórtica y cardiopatía isquémica para las variables sexo masculino, edad, peso, superficie corporal, hipertensión arterial, ritmo no sinusal, tabaquismo, hemoglobina y fracción de eyección. No se hallaron diferencias para diabetes, dislipemia ni IMC. En el análisis multivariado con el método de regresión logística se obtuvo que la edad, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la hemoglobina están independientemente asociadas a la estenosis aórtica degenerativa.

**Conclusiones:** Este estudio muestra una asociación significativa de algunos factores de riesgo cardiovascular con la estenosis aórtica degenerativa, independientemente de la edad de los pacientes. La hipertensión arterial está más relacionada con la estenosis aórtica que con la cardiopatía isquémica; la dislipemia y el IMC se asocian por igual a ambas patologías; el consumo de tabaco y la diabetes mellitus guardan mayor relación con la cardiopatía isquémica al compararlo con la estenosis aórtica. Además, se obtuvo que en pacientes con estenosis aórtica se incrementa el riesgo de padecer alteraciones del ritmo sinusal respecto a los diagnosticados de cardiopatía isquémica.

**Introduction:** Degenerative aortic stenosis is the most frequent valvulopathy in the Western population, and it is expected that its incidence rate will increase due to population ageing. Several studies have investigated the association between this pathology and the traditional risk factors associated with ischemic heart disease, trying to prove that it does not only happen as a consequence of ageing, and also that prevention policies based on these risk factors could be introduced.

**Materials and methods:** A group of 165 patients with aortic stenosis from the Echocardiography Section in the “Lozano Blesa” Clinical University Hospital was obtained, which was compared with a control group of patients diagnosed with ischemic heart disease from the same service. Data of cardiovascular risk factors was collected for each group and compared between both of them: masculine sex, dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, BMI. Other variables were analysed such as sinus rhythm, ionic calcium or ejection fraction.

**Results:** In the bivariate analysis significant statistical differences were observed between the aortic stenosis group and the ischemic heart disease group for the variables masculine sex, age, weight, body surface, arterial hypertension, non sinus rhythm, smoking, haemoglobin and ejection fraction. No differences were detected for diabetes, dyslipidemia or BMI. In the multivariate analysis with the logistic regression method it was obtained that age, diabetes mellitus, smoking and haemoglobin are independently associated with degenerative aortic stenosis.

**Conclusions:** This study shows a significant association between some cardiovascular risk factors and degenerative aortic stenosis, regardless of the patients' age. Arterial hypertension is more related to aortic stenosis than to ischemic heart disease; dyslipidemia and BMI are equally associated to both pathologies; smoking and diabetes mellitus are more linked to ischemic heart disease when compared with aortic stenosis. Furthermore, it was obtained that patients with aortic stenosis have higher risk of suffering from sinus rhythm disorders in relation to those diagnosed with ischemic heart disease.

## Palabras clave

---

Estenosis Aórtica Degenerativa. Cardiopatía Isquémica. Factores de Riesgo Cardiovascular.

# Introducción

---

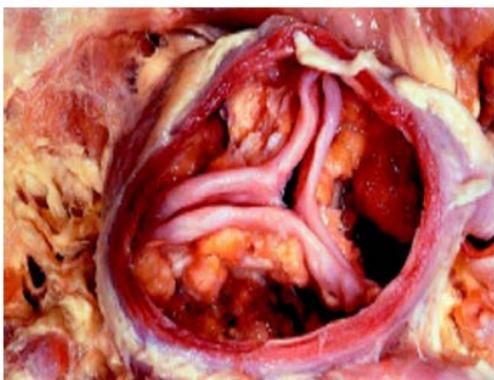


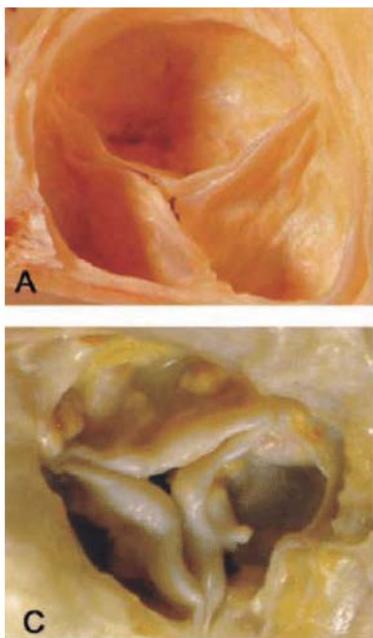
Figura 1: Se muestra válvula aórtica con estenosis tras reemplazamiento protésico. Las excrecencias bajo las valvas son estructuras fibrosas y calcificadas con trombosis sobreañadida, con aspecto similar a una placa de ateroma<sup>[34]</sup>

La Estenosis Aórtica Degenerativa (EAD), o estenosis aórtica calcificada, es una patología valvular caracterizada por la calcificación y engrosamiento de los velos aórticos, lo cual provoca una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.<sup>[1]</sup> Actualmente es la principal causa de recambio valvular en países desarrollados, así como una de las indicaciones más comunes de cirugía cardiaca en nuestro medio.<sup>[2,4,6,17]</sup> Los pacientes que la padecen se encuentran en edades avanzadas; en ellos, la presencia de EAD se asocia a un aumento de morbilidad y mortalidad.<sup>[3-6]</sup> Debido al envejecimiento poblacional, se prevé un aumento en el diagnóstico de esta valvulopatía en los próximos años.<sup>[3,4,20]</sup>

El único tratamiento efectivo disponible a día de hoy es el recambio valvular, ya sea mediante cirugía o bien mediante el implante protésico valvular percutáneo, conocido como TAVI por sus siglas en inglés. A día de hoy no se dispone de otras terapias que ayuden a mejorar el pronóstico y calidad de vida, ya que el tratamiento médico no reviste ventaja alguna en el manejo de estos pacientes.<sup>[6,19]</sup>

La estenosis aórtica calcificada se ha considerado tradicionalmente una enfermedad de naturaleza degenerativa que no afecta a la funcionalidad de la válvula.<sup>[1,8,9]</sup> De hecho, se concebía como un proceso pasivo de esclerosis del tejido valvular, en el cual el único factor de riesgo a tener en cuenta era la edad. No obstante, durante los últimos años se ha puesto en duda dicho mecanismo puramente degenerativo, y han empezado a cobrar fuerza nuevas hipótesis en torno a diversos factores implicados en la etiología de la EAD.<sup>[1,6,9,10,15,20]</sup>

Son muchos los ensayos clínicos y estudios prospectivos que han intentado demostrar que la EAD es, de hecho, consecuencia de un deterioro “activo” en el que juegan un papel determinante los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV).<sup>[1,6,8-10,15,17,22]</sup> La relación de la estenosis con enfermedades tales como la diabetes mellitus tipo 2, la hipercolesterolemia<sup>[1,3,11-15]</sup> o la hipertensión, así como con factores como el hábito tabáquico<sup>[3]</sup> ya ha sido documentada en dichos estudios.<sup>[1,3]</sup>



**Figura 2: Anatomía patológica de una válvula aórtica sana (A) y con esclerosis degenerativa (C)** [35]

Asimismo, los hallazgos histológicos en válvulas aórticas degenerativas también muestran patrones similares a aquellos encontrados en las paredes de arterias con ateroesclerosis, tales como infiltrado inflamatorio, depósitos de calcio, angiogénesis y acúmulo de lípidos.<sup>[9]</sup> Según diferentes investigaciones, la estenosis podría ser resultado de un proceso en el que inicialmente se produce un acúmulo de lípidos en el endotelio valvular, previamente afecto de esclerosis, desencadenando una respuesta inflamatoria que en última instancia provocaría fibrosis, calcificación y estrechamiento del orificio de salida.<sup>[3,9]</sup> De esta manera, el depósito de lípidos constituiría el cambio inicial en la patogenia de la EAD.<sup>[19]</sup> Por otra parte, la existencia de un componente degenerativo como agente causal básico de la estenosis aórtica explica por qué ésta debuta en edades más avanzadas respecto a aquellos pacientes que padecen cardiopatía isquémica.<sup>[3]</sup>

Por lo tanto, una vez confirmada la asociación de la EAD con dichos factores de riesgo, cabría la posibilidad de que el tratamiento médico destinado a frenar la progresión de la cardiopatía isquémica pudiera también aplicarse a esta valvulopatía. De esta manera, no sería imprescindible recurrir a técnicas intervencionistas de forma sistemática para curar esta enfermedad, siendo posible enlentecer el deterioro valvular y ahorrar o retrasar así muchas de las intervenciones que se realizan actualmente.<sup>[17]</sup>

Cabría añadir que muchos de estos pacientes al ser añosos presentan múltiples comorbilidades, de forma que no suelen candidatos a cirugía; además, en ocasiones tampoco se puede asumir realizar implante protésico percutáneo (TAVI). A pesar de que esta técnica de implante percutáneo ha supuesto una revolución en el mundo de la cardiología<sup>[7]</sup>, también presenta ciertas limitaciones.

Por una parte, al ser una técnica novedosa, todavía no se dispone de suficientes datos de los resultados a largo plazo. En lo que respecta a las complicaciones secundarias al implante, existe un porcentaje nada despreciable de pacientes que desarrollan alteraciones de la conducción, como bloqueo de rama izquierda o bloqueo auriculoventricular completo, requiriendo implante de marcapasos en un 13% de los casos.<sup>[21]</sup> Otras complicaciones menos

frecuentes son, por ejemplo, insuficiencia aórtica periprotésica, ictus o accidente isquémico transitorio, y complicaciones en el acceso vascular.<sup>[18,21]</sup>

Por todas estas posibles complicaciones, el implante protésico percutáneo no siempre se puede indicar en personas de edad avanzada y con comorbilidades. Este perfil de pacientes, tan frecuente en la EAD, podría beneficiarse de un tratamiento conservador basado en el control de la progresión de la estenosis, evitando recurrir a estrategias más invasivas.

Sin embargo, a pesar de que algunos estudios ya han documentado dicha relación de la estenosis aórtica calcificada con los FRCV, todavía queda por aclarar la aplicabilidad de tratamientos destinados a la cardiopatía isquémica (tales como las estatinas<sup>[16]</sup> o los IECAs<sup>[17]</sup>) de cara a la prevención de la estenosis aórtica calcificada, ya que a día de hoy las conclusiones son controvertidas.

Por otra parte, a pesar de que ambas patologías tienen alta prevalencia en los países desarrollados y relación con el envejecimiento poblacional, su asociación no es frecuente. Esto podría deberse a la implicación de otros procesos fisiopatológicos en la EAD, no presentes en la CI, que ejercerían influencia similar a la de los FRCV. Entre dichos mecanismos se encuentran, por ejemplo, el estrés hemodinámico o la mineralización del tejido valvular.<sup>[19,20]</sup>

En definitiva, todavía queda por investigar más a fondo la posibilidad de aplicar medidas preventivas en enfermos de estenosis aórtica calcificada. En este trabajo se pretende comprobar si efectivamente existe asociación de la EAD con los FRCV, analizando si la edad puede ejercer de factor de confusión en caso de una hipotética asociación.

## Objetivos

---

El objetivo del estudio es valorar si alguno de los factores de riesgo cardiovascular de la cardiopatía isquémica tiene valor predictivo diferencial para el desarrollo de estenosis aórtica degenerativa, en particular hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, sexo y obesidad.

Como objetivo secundario se plantea determinar si la estenosis aórtica degenerativa predispone a la pérdida del ritmo sinusal como factor independiente de la edad.

## Material y métodos

---

El presente trabajo es un estudio epidemiológico analítico, observacional y retrospectivo, con un diseño de tipo caso control, en el que se analizan dos muestras de pacientes con diagnóstico de Cardiopatía isquémica (CI) y Estenosis Aórtica Degenerativa (EAD), tomando como grupo de casos a los pacientes con EAD y como grupo control a los diagnosticados de CI, con el objetivo de comparar el perfil de Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) que cada patología presenta.

La muestra obtenida está formada por pacientes de la Sección de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Los pacientes de dicha muestra fueron diagnosticados de una u otra patología a lo largo del año 2017. Se seleccionaron sujetos con diagnóstico de estenosis aórtica severa por ecocardiografía; inicialmente estaban incluidos en la muestra pacientes con estenosis de etiología tanto degenerativa como reumática o congénita (válvula aórtica bicúspide). Los criterios diagnósticos de estenosis aórtica severa fueron la presencia de un gradiente transvalvular medio mayor de 40 mm Hg, área valvular menor de 1 cm<sup>2</sup> o velocidad pico mayor de 4 cm/s. El grupo de CI incluye pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo (infarto de miocardio o angina inestable) o antecedente de angina estable, así como pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria tras ser sometidos a pruebas de detección de isquemia (ergometría, ecocardiografía de estrés, SPECT-TC) o en quienes se detectó estenosis de las arterias coronarias en una coronariografía.

El tamaño inicial de la muestra fue de 818 pacientes (191 con EAD y 627 con CI). Fueron excluidos del grupo de EAD aquellos pacientes menores de 65 años por presuponer que la causa de la estenosis aórtica era diferente a la degenerativa, así como aquellos mayores de 65 años que presentaban anomalías congénitas de la válvula vistas por ecocardiografía (válvula aórtica bicúspide). Respecto al grupo de CI, fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con episodios de dolor torácico de causa diferente a la aterosclerosis coronaria (angina de Prinzmetal, miocardiopatía de Tako-Tsubo, disección coronaria). De la misma manera, tampoco se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico concomitante de EAD y CI, ya que se trataba de un número escaso de pacientes (26 en el grupo de EAD y 15 en el grupo de CI) para constituir un grupo independiente. En total se obtuvo una muestra de 503 pacientes, a su vez divididos en 142 pacientes con diagnóstico de EAD y 361 con CI. Los datos personales y número de historia clínica de cada paciente fueron eliminados con el objeto de preservar su intimidad y garantizar la confidencialidad.

La información de las variables de cada caso fue recogida en un archivo del programa Microsoft Office Access. Se recolectaron un total de 22 variables. Los datos para cada variable se extrajeron de las Historias Clínicas del Hospital Clínico Universitario así como de la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria.

Los datos de ritmo (sinusal, fibrilación auricular, marcapasos...), fracción de eyección y morfología de la válvula aórtica (bicúspide o tricúspide) fueron obtenidos de informes de ecocardiografía. Las cifras de hemoglobina, potasio, filtrado glomerular y calcio iónico se tomaron de informes de laboratorio de analíticas de sangre, procurando que dichas analíticas hubieran sido solicitadas en contexto ambulatorio y no durante un ingreso hospitalario o en urgencias. Se intentó asimismo que dichas analíticas fueran recientes, con un máximo de 3 años de antigüedad. Respecto a diagnósticos de enfermedades como dislipemia, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular e hipertensión arterial, así como sus respectivos tratamientos, los datos se encontraban en la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria. También se extrajeron datos antropométricos (talla, peso, superficie corporal e IMC) de la Historia Clínica Electrónica. Por último, otros datos como tratamiento al alta de pacientes cardiópatas (hipolipemiantes, antiagregación) y antecedente de tabaquismo o extabaquismo, fueron extraídos de Informes de Alta Hospitalaria.

Con el objetivo de evitar posibles sesgos en la interpretación de los datos, se comprobaba siempre que fuera posible que los diagnósticos de las patologías analizadas fueran previos al diagnóstico de la enfermedad índice (EAD o CI). De esta manera, todas estas variables se pueden tener en cuenta como antecedente de EAD o CI y por tanto como posible factor de riesgo predisponente.

Para aumentar la potencia estadística, algunas variables fueron agrupadas para formar nuevas variables dicotómicas. De esta forma, la variable “ritmo sinusal” se agrupó dividiendo a los pacientes en aquellos con ritmo sinusal y aquellos con alteraciones del ritmo que incluyen extrasistolia, ritmo de marcapasos, flutter auricular y fibrilación auricular. La variable “tabaquismo” divide la muestra en pacientes no fumadores y pacientes fumadores o exfumadores. Y por último, para la variable cuantitativa “filtrado glomerular”, se creó una nueva variable denominada “enfermedad renal crónica avanzada” que dividía la muestra en pacientes con enfermedad en estadios precoces (hasta un filtrado mínimo de 60 ml/min o estadio 2) y pacientes con estadios más avanzados de su enfermedad (con un filtrado máximo de 60 ml/min o estadio 3).

A través del programa estadístico SPSS se calcularon, para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación típica y varianza). Para averiguar si seguían una distribución normal, además de analizar la asimetría y la curtosis, estas variables fueron sometidas a la prueba de Kolmogorov Smirnov, obteniendo que, a excepción de las variables “calcio iónico” y “talla”, el resto no seguía una distribución normal. Respecto a las variables cualitativas, se diseñaron tablas de contingencia donde se calculó el porcentaje de presencia de las variables en cada enfermedad.

Para investigar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a cada variable, se llevaron a cabo test estadísticos mediante análisis bivariado en el programa SPSS. El test empleado para analizar posibles diferencias estadísticas en las variables cualitativas fue la prueba de Chi cuadrado. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se llevó a cabo el test de la t de Student, y respecto a las que no seguían una distribución normal se empleó el test no paramétrico de la U de Mann y Whitney. Se tomó como valor límite para considerar que existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos el valor  $p<0,05$ ; como intervalo de confianza se estableció un valor igual a 95%. Asimismo, para las variables cualitativas se estimó el grado de asociación mediante el cálculo de la Odds Ratio.

Ya que la estenosis aórtica calcificada es una enfermedad degenerativa, y por lo tanto asociada a personas de mayor edad que aquellas diagnosticadas de cardiopatía isquémica, es probable que la edad actúe como factor de confusión al estudiar las diferencias entre variables, lo cual podría llevar a asociar erróneamente un posible factor de riesgo al desarrollo de EAD cuando el elemento que realmente influye sería la edad avanzada del paciente. Por ello, se investigaron también las posibles diferencias estadísticas mediante un análisis estratificado por edad, con el objeto de anular este factor y sacar conclusiones más fiables. Los pacientes fueron agrupados en intervalos de 5 años de edad, a excepción de los pacientes a partir de 86 años, que fueron agrupados en un intervalo de 10 años ya que el tamaño de la muestra era muy escaso si se mantenían agrupados en intervalos de 5 años.

Debido al gran número de variables analizadas en este estudio, se consideró que era necesario llevar a cabo un análisis más preciso de la influencia que podría tener cada variable en el desarrollo de la estenosis aórtica. Con este fin se realizó un análisis multivariado mediante el método de regresión. Además este tipo de análisis también permitió anular el factor de confusión, que como ya se ha comentado es la edad. El objetivo era estimar el nivel de dependencia de cada variable respecto a la estenosis aórtica. Ya que la variable

dependiente es dicotómica, es decir, presencia o ausencia de estenosis aórtica (siendo en este estudio la ausencia de estenosis aórtica equivalente al diagnóstico de cardiopatía isquémica), se optó por el método de regresión logística.

En este análisis multivariante fueron excluidas aquellas variables consideradas consecuencia fisiopatológica de la estenosis aórtica. Por tanto, no fue incluida la variable “fracción de eyección”, ya que ésta se incrementa debido a la hipertrofia secundaria al aumento de gradiente transvalvular en la EAD, y por otra parte se encuentra disminuida en pacientes con CI que han sufrido un síndrome coronario agudo. Tampoco se incluyó la variable correspondiente a los trastornos del ritmo, pues es posible que éstos sucedan con mayor frecuencia en EAD debido a la disfunción diastólica, como se pretende demostrar también en este trabajo.

Respecto a la posible influencia de la estenosis aórtica degenerativa en el desarrollo de alteraciones del ritmo sinusal, se llevó a cabo un análisis mediante el método de regresión logística, donde se tomó como variable explicativa “ritmo no sinusal” y como variables independientes “edad” y “enfermedad” (EAD o CI). Con este método se pudo estimar, anulando el factor de confusión de la edad avanzada, si los trastornos del ritmo se asocian con mayor frecuencia a la estenosis aórtica degenerativa que a la enfermedad isquémica coronaria.

Previamente a todo el trabajo descrito, se realizó una búsqueda de la bibliografía más reciente disponible acerca de la posible asociación de EAD a los FRCV, en motores de búsqueda como Pubmed y Dialnet y la librería Cochrane. Respecto a los criterios de selección, se incluyeron estudios experimentales, como ensayos clínicos aleatorizados con ciertos fármacos, y observacionales (estudios de cohortes y caso control), así como revisiones sistemáticas.

Los criterios de búsqueda fueron “degenerative aortic stenosis and hypertension”, “calcific aortic stenosis”, “degenerative aortic stenosis and dyslipidemia”, “degenerative stenosis and diabetes”, “degenerative aortic stenosis and cardiovascular risk factors”, “calcific aortic stenosis and statins”, “calcific aortic stenosis and coronary artery disease”, “degenerative aortic stenosis and pathophysiology”, “calcific aortic stenosis and atrial fibrillation” y “calcific aortic stenosis and prevention”. Los años de publicación se encuentran entre 2001 y 2018.

## Resultados

---

En el grupo general, mediante el análisis bivariado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: sexo masculino, edad, peso, superficie corporal, hipertensión arterial, ritmo no sinusal, tabaquismo, hemoglobina y fracción de eyección. [Tabla 1]

Las diferencias en cuanto a edad son esperables. Al tratarse de una enfermedad de base degenerativa, el número de pacientes con EAD en la muestra aumenta con la edad, mientras que el porcentaje de CI es proporcionalmente mayor en edades más tempranas.

El porcentaje de pacientes de sexo masculino es mayor en el grupo de CI. A su vez, los pacientes de este grupo presentan mayores cifras de peso y la media de la superficie corporal también supera la de los pacientes con EAD; esto se debe a la relación entre las variables antropométricas y el sexo, como se demostró por la dependencia estadística entre estas variables. Los valores de peso y superficie corporal son mayores en pacientes masculinos, presentando ambas un valor de  $p$  igual a 0,0005 cuando se analizan en relación al sexo. Por otro lado, en el grupo de EAD la media de edad es significativamente superior; esto se debe a que la proporción de mujeres con dicha enfermedad es mayor respecto a la cardiopatía isquémica, y a su vez, la media de edad en éstas es 80,2 años, frente a la media en el sexo masculino, que es de 76,4 años, con un valor de  $p$  para ambas medias igual a 0,0001.

Respecto a los FRCV, existe una proporción mayor de pacientes fumadores en el grupo de CI. El consumo de tabaco guarda relación con la edad, siendo significativamente mayor en pacientes menores de 75 años (valor de  $p$  0,001). El porcentaje de pacientes diagnosticados de hipertensión en EAD supera al de cardiopatía isquémica.

Las alteraciones del ritmo sinusal aparecen con mayor frecuencia en el contexto de estenosis aórtica por la mayor edad de estos pacientes y también como consecuencia de la sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo, que a la larga produce regurgitación a la aurícula izquierda; el remanso de sangre en la aurícula izquierda es un desencadenante de arritmias, especialmente fibrilación auricular.

El valor promedio de la fracción de eyección es menor en el grupo de CI que en el grupo de EAD. Esto se debe a que la CI cursa habitualmente con disminución de la fracción de eyección, mientras que la estenosis aórtica suele producir aumento de ésta.

Las cifras de hemoglobina son menores en la estenosis aórtica que en la enfermedad coronaria. Estas diferencias se atribuyen a la asociación de la EAD con la angiodisplasia de colon; ambas entidades constituyen el síndrome de Heyde, en el que los pacientes, a parte de la valvulopatía aórtica presentan episodios de hemorragias intestinales. [33]

**Tabla 1: Análisis bivariado de las variables en pacientes con estenosis aórtica frente a pacientes con cardiopatía isquémica en el grupo general**

Variable	EAD (N=142)	CI (N=361)	P
Sexo masculino	50%	76,20%	0,0005
Edad	80,8 ± 6,9	76,3 ± 6,9	0,0005
Peso	73,3 ± 15,1	76,1 ± 14,3	0,0048
Talla	158,5 ± 9,5	163,1 ± 8,8	0,151
IMC	28,7 ± 5,2	28,53 ± 4,44	0,997
Superficie Corporal	1,74± 0,2	1,82 ± 0,18	0,0005
Dislipemia	58,50%	58,70%	0,955
Diabetes Mellitus	31,70%	39,60%	0,098
Hipertensión Arterial	84,50%	75,60%	0,03
Enfermedad Renal Crónica Avanzada	43,20%	36,30%	0,156
ACV previo	16,20%	10%	0,051
Ritmo no sinusal	29,10%	13,80%	0,0005
Tabaquismo	16,90%	44,30%	0,0005
Hemoglobina	13,1 ± 1,87	13,94 ± 1,87	0,0005
Potasio	4,68 ± 0,53	4,64 ± 0,47	0,338
Calcio iónico	9,38 ± 0,5	9,37 ± 0,45	0,522
Fracción de Eyección	58,54 ± 10,93	53,74 ± 11,42	0,0005

Respecto al análisis multivariado, las variables en las que se identificaron diferencias significativas son: edad, diabetes mellitus, tabaquismo y hemoglobina. [Tabla 2]

En este análisis la edad también muestra diferencias significativas; como se ha indicado previamente, es superior en el grupo de EAD y se asocia con el sexo. A su vez, el sexo no alcanza un valor significativo pero el p valor es próximo a 0,05. El sexo masculino se asocia clásicamente a las enfermedades cardiovasculares a edades más precoces. Sin embargo en el caso de la estenosis aórtica la proporción de ambos sexos tiende a igualarse, lo que se explica por la mayor longevidad de pacientes del sexo femenino, en quienes por tanto la prevalencia de estenosis aórtica será mayor.

La hipertensión arterial se encuentra en el límite de considerarse independiente para el desarrollo de EAD, con un valor de p muy próximo a 0,05. Sin embargo, debe tenerse en

cuenta que es posible que en la recogida de datos se perdieran algunos casos de HTA en el grupo de EAD, ya que en algunos pacientes al debutar la EAD se normalizan sus cifras de tensión arterial, que podrían haber estado previamente elevadas. Por ello puede ser que la HTA sea un marcador de riesgo para desarrollar EAD.

En cuanto al resto de FRCV, la diabetes mellitus y el tabaquismo también se asocian a la EAD según los datos del análisis multivariado, pero esto se debe a que son más frecuentes en el grupo de CI; de ahí que el valor de la Odds Ratio sea menor de 1. Con estos resultados, podría suponerse que estos factores de riesgo no intervienen en el desarrollo de EAD. Por el contrario, la variable dislipemia tiene un valor de p cercano a la unidad, ya que la proporción de pacientes dislipémicos en ambos grupos es muy similar. Puede decirse, por tanto, que al menos en esta muestra la dislipemia guarda relación similar con ambas enfermedades analizadas.

**Tabla 2: Análisis multivariado de las variables en la estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica con el método de regresión logística (OR= Odds Ratio; IC =Intervalo de Confianza)**

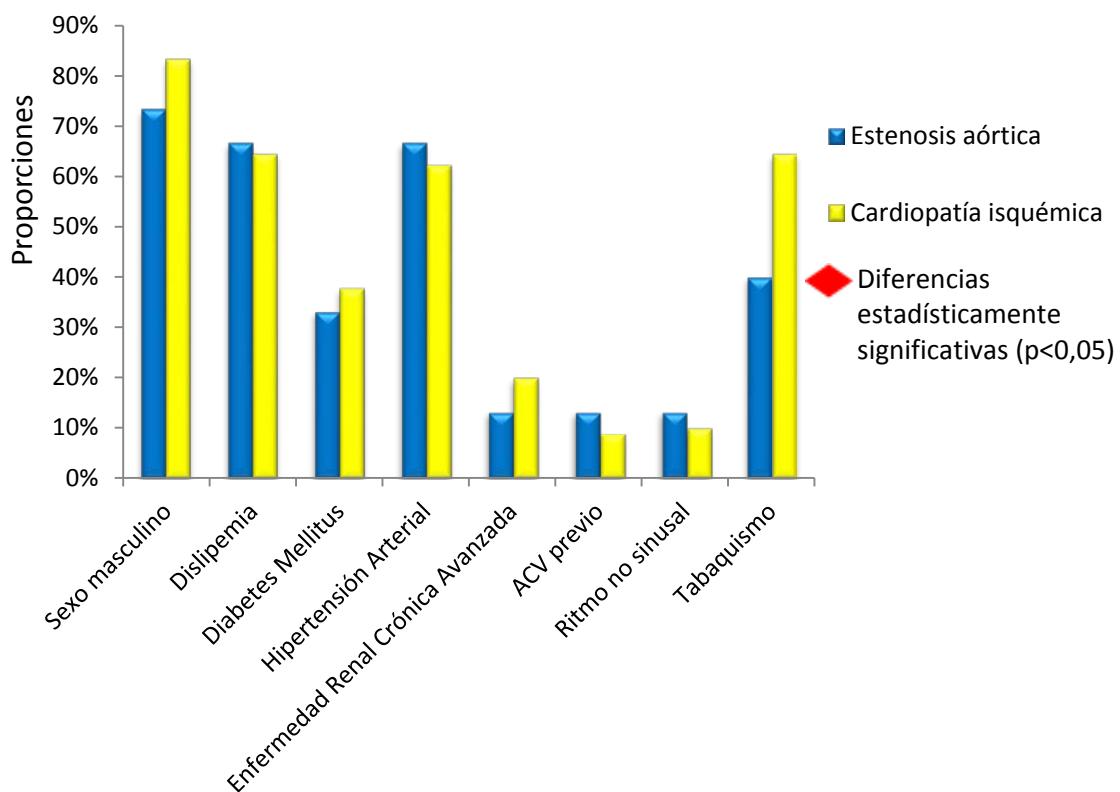
Variable	P	OR	IC 95%
Sexo	0,092	0,548	0,272-1,104
Edad	0,002	1,067	1,025-1,112
Peso	0,879	0,997	0,963-1,033
Talla	0,845	0,995	0,949-1,044
Superficie corporal	0,981	1,034	0,065-16,544
IMC	0,419	1,029	0,96-1,103
Dislipemia	0,995	1,002	0,621-1,616
Diabetes Mellitus	0,021	0,546	0,327-0,911
Hipertensión Arterial	0,055	1,896	0,985-3,648
Tabaquismo	0,046	0,538	0,293-0,989
Filtrado Glomerular	0,471	1,005	0,992-1,018
Hemoglobina	0,03	0,851	0,735-0,984
Potasio	0,356	1,264	0,769-2,077
Calcio iónico	0,901	1,041	0,555-1,952

Cabe destacar que algunas de las variables que fueron inicialmente analizadas, tales como los tratamientos correspondientes a los FRCV (estatinas, antidiabéticos orales, antihipertensivos, antiagregación, anticoagulación) o el antecedente de accidente ACV, no han sido incluidas en los resultados, ya que se comprobó previamente que dichas variables son a su vez dependientes de otras variables ya incluidas en el estudio. Así, por ejemplo, el consumo de

estatinas se relaciona con la dislipemia con  $p$  igual a 0,0001, y el antecedente de ictus se asocia a alteraciones del ritmo con  $p$  igual a 0,05.

Respecto al análisis estratificado, para el periodo de edad de 66 a 70 años no se hallaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Cabe destacar que el  $p$  valor para la FEVI en este intervalo de edad está próximo a considerarse significativo, siguiendo la misma tendencia que en el grupo general (menor en CI). [Gráfico 1; tabla 3]

**Gráfico 1: Análisis de las variables cualitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 66 a 70 años**

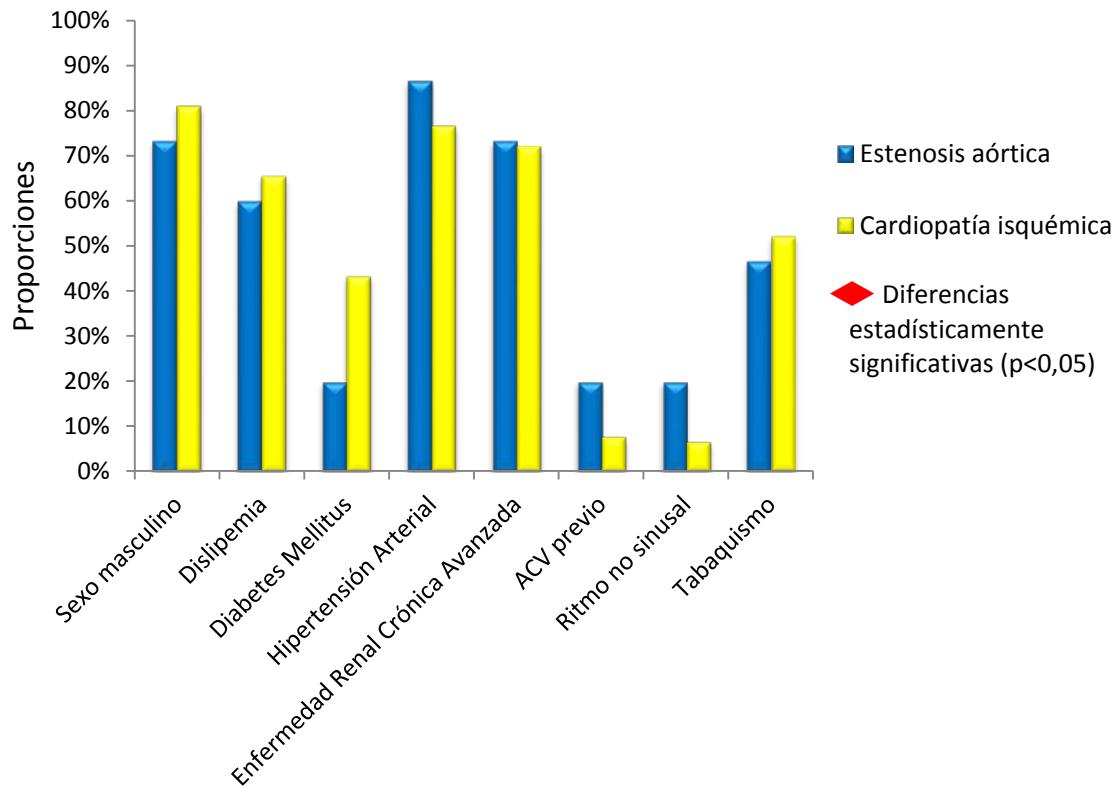


**Tabla 3: Análisis de las variables cuantitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 66 a 70 años**

Variable	EAD (N=15)	CI (N'=90)	$p$
<b>Edad</b>	$67,8 \pm 1,3$	$68,08 \pm 1,5$	0,518
<b>Peso</b>	$74,7 \pm 16$	$79,2 \pm 13$	0,125
<b>IMC</b>	$29,3 \pm 5,9$	$28,5 \pm 4,2$	0,727
<b>Hemoglobina</b>	$13,87 \pm 2,1$	$14,08 \pm 2,11$	0,837
<b>Potasio</b>	$4,62 \pm 0,44$	$4,66 \pm 0,46$	0,486
<b>Calcemia</b>	$9,62 \pm 0,47$	$9,38 \pm 0,43$	0,72
<b>Fracción de Eyección</b>	$56,73 \pm 12,9$	$52,66 \pm 10,77$	0,06

En el grupo de 71 a 75 años se hallaron diferencias entre los grupos para la variable de edad, siendo discretamente mayor en pacientes con CI, al contrario que lo observado en el grupo general; la diferencia a pesar de ser significativa es leve. [Gráfico 2; tabla 4]

**Gráfico 2: Análisis de las variables cualitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 71 a 75 años**

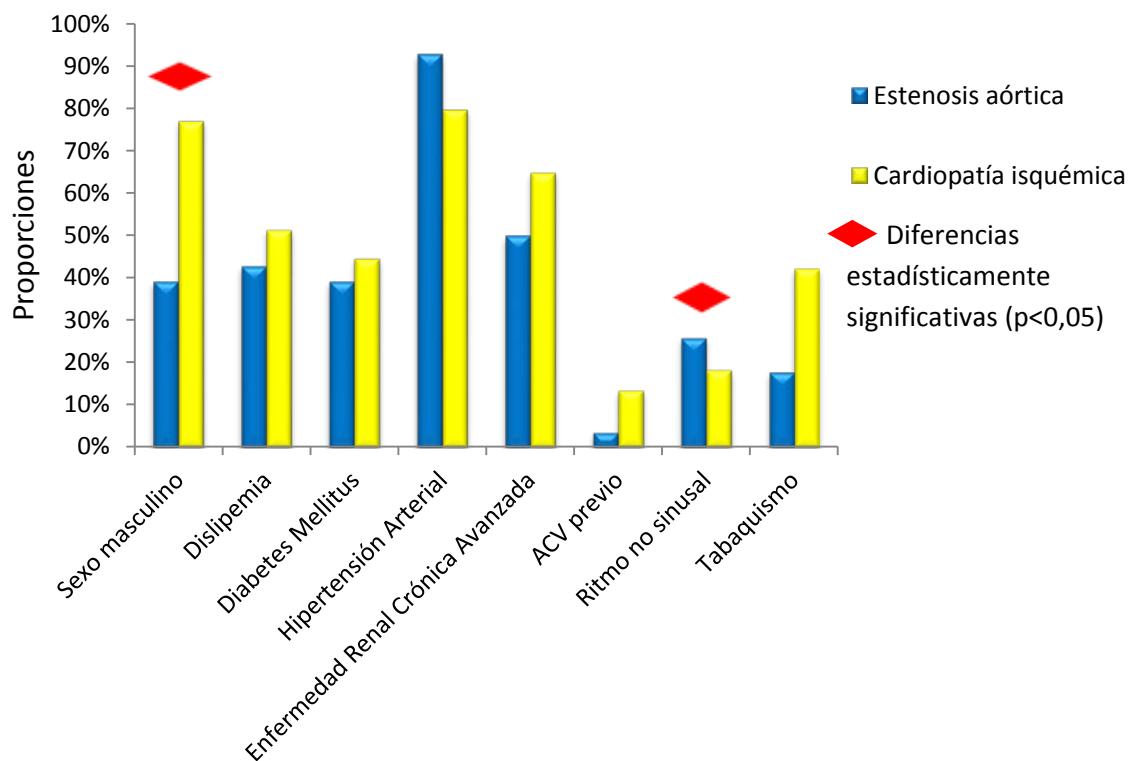


**Tabla 4: Análisis de las variables cuantitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 71 a 75 años**

Variable	EAD (N=15)	CI (N'=90)	p
<b>Edad</b>	72,2+/-1,5	73+/-1,2	0,032
<b>Peso</b>	77,2+/-17,5	79,8+/-16,1	0,414
<b>IMC</b>	29,3+/-5,9	29,9+/-5,6	0,126
<b>Hemoglobina</b>	14,49+/-1,69	14,54+/-1,49	0,942
<b>Potasio</b>	4,82+/-0,38	4,6+/-0,46	0,061
<b>Calcemia</b>	9,53+/-0,81	9,37+/-0,44	0,184
<b>Fracción de Eyección</b>	58,27+/-11,91	54,26+/-10,55	0,135

En el intervalo de 76 a 80 años el número de variables con diferencias significativas aumenta, siendo éstas: sexo masculino, ritmo no sinusal, edad, hemoglobina y fracción de eyeccción. Como ya se ha observado en el grupo general, la proporción de pacientes de sexo masculino es significativamente mayor en el grupo de CI, en el cual a su vez el valor de la FEVI es menor, y por su parte los pacientes con EAD presentan valores de hemoglobina inferiores, mayor proporción de alteraciones del ritmo, y una media de edad superior. [Gráfico 3; tabla 5]

**Gráfico 3: Análisis de las variables cualitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 76 a 80 años**

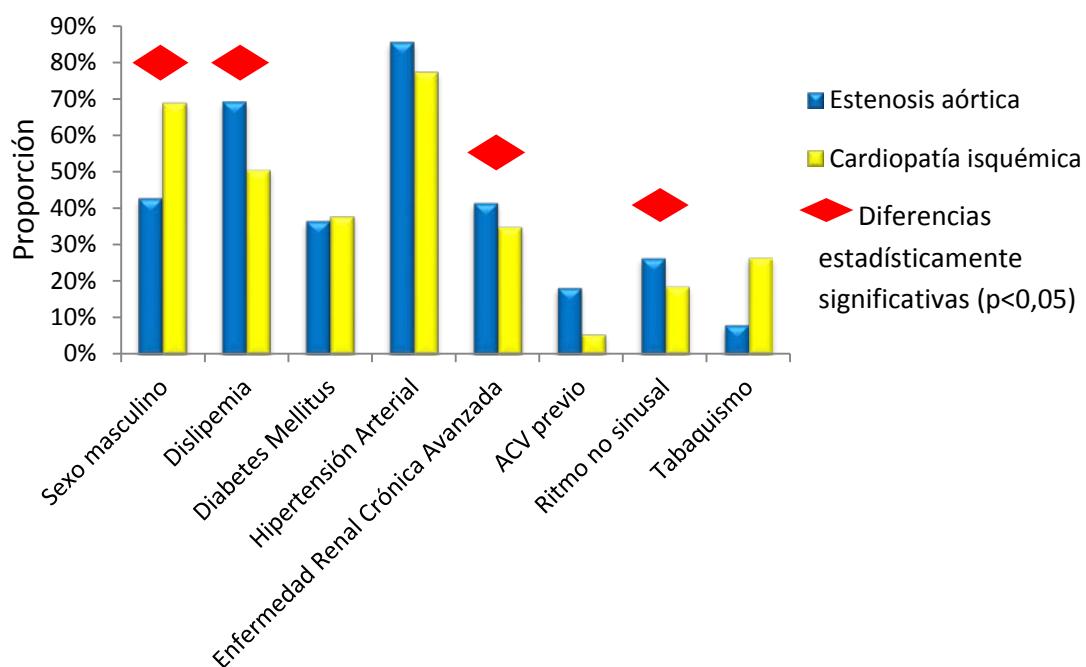


**Tabla 5: Análisis de las variables cuantitativas en estenosis aortica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 76 a 80 años**

Variable	Eao (N=28)	CI (N=74)	p
<b>Edad</b>	78,4+/-1	78+/-1,4	0,027
<b>Peso</b>	73,5+/-13,8	76,1+/-11,6	0,795
<b>IMC</b>	26,8+/-4,2	28,6+/-3,5	0,487
<b>Hemoglobina</b>	12,55+/-1,39	13,8+/-1,96	0,048
<b>Potasio</b>	4,67+/-0,45	4,61+/-0,48	0,291
<b>Calcemia</b>	9,31+/-0,45	9,46+/-0,45	0,98
<b>Fracción de Eyección</b>	61,64+/-9,7	55,63+/-11,52	0,001

En el periodo de 81 a 85 años se obtuvo el mayor número de diferencias: sexo masculino, dislipemia, enfermedad renal crónica avanzada, alteraciones del ritmo, hemoglobina y fracción de eyección. Una vez más, el grupo de pacientes con CI está compuesto por un mayor porcentaje de hombres, y la fracción de eyección es significativamente menor. Por otra parte, los pacientes con EAD también presentan cifras menores de hemoglobina, mayor número de alteraciones del ritmo, y además, mayor deterioro de la función renal. Contrariamente a lo observado en el grupo general, los pacientes con EAD en este intervalo de edad presentan una proporción significativamente mayor de diagnóstico de dislipemia.

**Gráfico 4: Análisis de las variables cualitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 81 a 85 años**

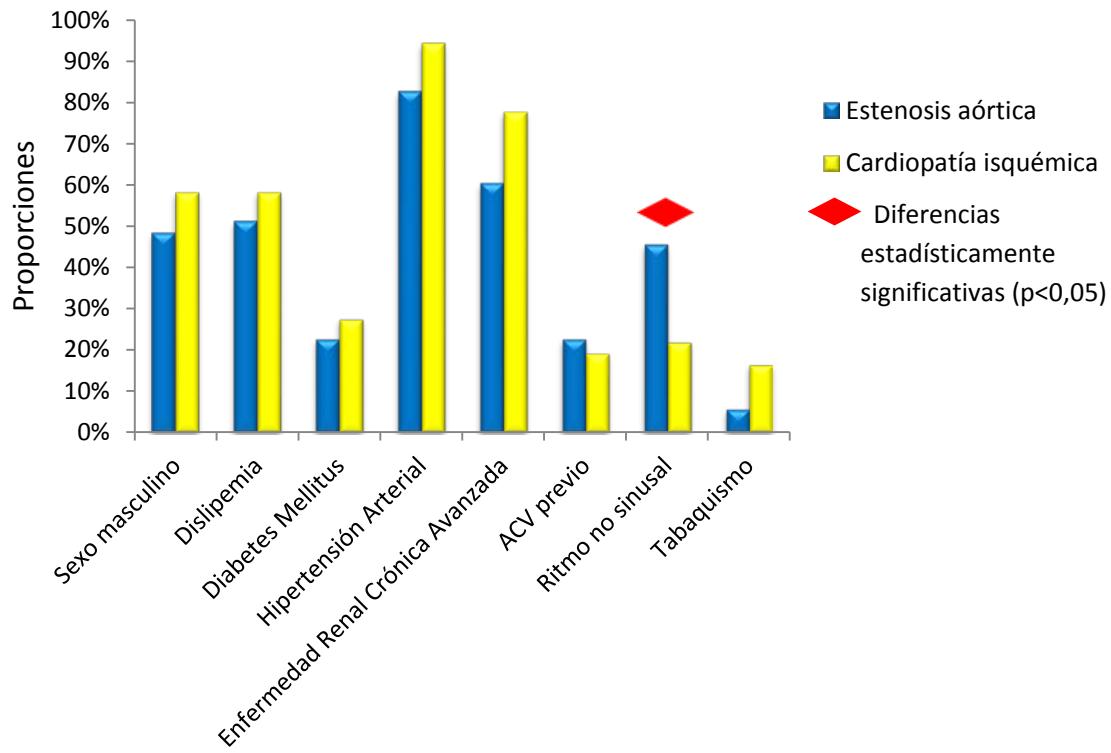


**Tabla 6: Análisis de las variables cuantitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 81 a 85 años**

Variable	Eao (N=49)	CI (N=71)	p
<b>Edad</b>	$82,8 \pm 1,4$	$82,8 \pm 1,4$	0,829
<b>Peso</b>	$74 \pm 14$	$71,9 \pm 15,1$	0,273
<b>IMC</b>	$28,8 \pm 5,5$	$27,9 \pm 3,8$	0,678
<b>Hemoglobina</b>	$12,82 \pm 1,71$	$13,52 \pm 1,81$	0,021
<b>Potasio</b>	$4,68 \pm 0,6$	$4,66 \pm 0,49$	0,661
<b>Calcemia</b>	$9,38 \pm 0,47$	$9,28 \pm 0,42$	0,405
<b>Fracción de Eyección</b>	$57,81 \pm 11,38$	$53,11 \pm 12,57$	0,045

Por último, para el grupo de 86 a 96 años se obtuvieron diferencias respecto a las alteraciones del ritmo, que también en este caso son más frecuentes en el grupo de EAD, y para el IMC, siendo su valor mayor en pacientes con EAD que en CI. Al ser un dato no influido por el sexo ( $p$  valor de 0,165) y para el que no se han obtenido diferencias en ningún otro grupo de edad ni en el grupo general, no se ha tenido en cuenta.

**Gráfico 5: Análisis de las variables cualitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 86 a 96 años**



**Tabla 7: Análisis de variables cuantitativas en estenosis aórtica frente a cardiopatía isquémica en el grupo de edad de 86 a 96 años**

Variable	EAD (N=35)	CI (N'=36)	p
<b>Edad</b>	$88,9 \pm 2$	$89,1 \pm 2,7$	0,866
<b>Peso</b>	$69,7 \pm 16,1$	$68,2 \pm 10$	0,619
<b>IMC</b>	$28,7 \pm 4,8$	$26,5 \pm 3,4$	0,045
<b>Hemoglobina</b>	$12,98 +/- 2,06$	$13,17 \pm 1,6$	0,977
<b>Potasio</b>	$4,65 +/- 0,59$	$4,65 \pm 0,47$	0,972
<b>Calcemia</b>	$9,33 \pm 0,52$	$9,38 \pm 0,65$	0,377
<b>Fracción de Eyección</b>	$57,81 \pm 11,38$	$52,13 \pm 12,62$	0,144

Si se tienen en consideración los resultados del análisis estratificado, puede concluirse que la edad juega un papel importante en la EAD, como es esperable al tratarse de una enfermedad degenerativa. Algunas diferencias significativas observadas en el análisis general desaparecen al dividir la muestra por grupos de edad, aunque puede que esto se deba al pequeño tamaño de cada muestra, que disminuiría la potencia estadística de los test. Esta es otra de las razones por las que se decidió hacer también un análisis multivariado donde se analiza el peso individual de cada variable en la variables explicativa (EAD y CI), anulando así el efecto de confusor de la edad, que fue incluida en la regresión logística. [Tabla 2]

**Tabla 8: Análisis multivariante de la asociación de trastornos del ritmo sinusal con la EAD y la edad mediante el método de regresión logística (OR=Odds Ratio; IC=Intervalo de Confianza)**

Variables	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>	0,0005	1,065	1,029-1,102
<b>Enfermedad (EAD/CI)</b>	0,006	1,999	1,219-3,278

Al estimar la asociación entre alteraciones del ritmo sinusal y la estenosis aórtica, se obtuvieron diferencias significativas tanto para la variable edad como para la variable enfermedad (CI o EAD). Como ya se ha observado en el análisis bivariado (Tabla 1), los trastornos del ritmo son más frecuentes en pacientes con EAD que en quienes tienen CI. Mediante la regresión logística se puede comprobar que, independientemente de la edad, los pacientes con estenosis aórtica presentan 1,99 veces más riesgo de desarrollar estas alteraciones que los pacientes con enfermedad isquémica coronaria. [Tabla 8]

## Discusión

---

Mucha bibliografía ha corroborado el papel etiopatogénico de los trastornos del metabolismo lipídico en la EAD.<sup>[19,22]</sup> Chadha et al, en un estudio tipo caso control sobre los factores de riesgo cardiovascular y la estenosis aórtica calcificada demostraron asociación de niveles de LDL superiores a 130 mg/dl con la progresión de EAD, obteniendo una OR igual a 5,55. Destacan además que el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar y niveles colesterol total superior a 200 mg/dL se traducen en una progresión acelerada de la EAD y que asimismo, niveles elevados de HDL la enlentecen.<sup>[3]</sup> En el estudio CANHEART sobre la Estenosis Aórtica, donde se hizo el seguimiento de una cohorte de sujetos mayores de 65 años a lo largo de 13

años, el diagnóstico de dislipemia se asoció significativamente al desarrollo de EAD severa ( $p<0,001$ ).<sup>[22]</sup>

Se ha demostrado que en estadios iniciales de la EAD se produce un daño endotelial en la válvula aórtica por estrés hemodinámico que conduce al depósito de lípidos.<sup>[3,9,12,19]</sup> Esta lesión desencadena posteriormente la calcificación valvular, que a su vez da lugar a la estenosis.<sup>[9,12,19]</sup>

En este estudio la prevalencia de dislipemia en ambos grupos es casi idéntica, lo cual a su vez se debe a que se trabajó con controles enfermos de CI; debido a esto no se obtuvieron valores de OR similares a los observados en otros artículos de la bibliografía consultada. Por tanto, la interpretación de dichos resultados es que la importancia de la dislipemia es equivalente en ambas entidades, y en tal caso cabría esperar que las estrategias de control de las cifras de colesterol sean efectivas para frenar el desarrollo de la estenosis aórtica en pacientes en fases iniciales. Sin embargo, los ensayos realizados con tratamientos hipolipemiantes arrojan conclusiones ambiguas en relación al enlentecimiento de esta patología.<sup>[32]</sup>

Algunos estudios sugieren que la falta de respuesta a dichos tratamientos se debe a que el mecanismo por el que los lípidos producen daño valvular en la estenosis aórtica es distinto al de la enfermedad coronaria.<sup>[3]</sup> Mientras que en esta última el depósito lipídico es la principal característica fisiopatológica e induce proliferación de macrófagos y células musculares lisas produciendo una intensa inflamación, en el tejido valvular aórtico esta respuesta inflamatoria no reviste tanta importancia,<sup>[19]</sup> predominando la actividad osteoblástica y la calcificación que se produce en fases posteriores.<sup>[3]</sup>

Respecto al tabaquismo, se ha demostrado la relación dosis respuesta entre su consumo y el desarrollo de la EAD, así como la disminución del riesgo de padecer estenosis si dicho consumo cesa. Esta asociación podría explicarse por el aumento de las cifras de colesterol en pacientes fumadores respecto a no fumadores.<sup>[25]</sup> Asimismo, en el estudio retrospectivo de Chadha et al se hallaron diferencias significativas entre el consumo de tabaco y el desarrollo de EAD con un p valor de 0,01.<sup>[3]</sup> No obstante, los resultados del presente estudio sugieren que el tabaco no guarda relación con esta patología, o que al menos la asociación no es tan fuerte como ocurre en la enfermedad coronaria; esto es comprensible si se analizan los efectos del tabaco en el endotelio vascular y consecuentemente en la circulación coronaria, lo cual tiene gran importancia en la CI.<sup>[24,40]</sup>

Por otra parte, como ya se ha puntualizado en el apartado de *Resultados*, el consumo de tabaco es significativamente mayor en pacientes menores de 75 años. A su vez, la proporción de pacientes con cardiopatía isquémica en este intervalo de edad es superior a la de pacientes con estenosis aórtica degenerativa. En vista de estos datos, podría suponerse que el tabaquismo ejerce más influencia en pacientes con enfermedad coronaria debido a un consumo proporcionalmente mayor. Sin embargo, es preciso definir con más exactitud el papel del tabaquismo en el desarrollo de la EAD.

En cuanto a la diabetes mellitus, la bibliografía más reciente parece indicar que no hay asociación de esta enfermedad con la EAD. Un estudio realizado por Testuz et al donde se analizó la influencia de la diabetes mellitus y el síndrome metabólico en la progresión de la EAD, se obtuvo una ausencia de impacto de la diabetes mellitus en las alteraciones hemodinámicas de la EAD, con un p valor de 0,53. <sup>[26]</sup> Los datos de Testuz et al concuerdan con los resultados de este trabajo. Si bien es posible que la diabetes ejerza cierta influencia en la génesis de la estenosis aórtica, su papel en la progresión es muy limitado. <sup>[26]</sup> En el caso de la CI, en cambio, la diabetes mellitus ha demostrado ejercer un rol importante. <sup>[41]</sup>

El papel de la hipertensión arterial en la EAD está ampliamente investigado, disponiendo de una amplia bibliografía. Al igual que ocurre con la estenosis aórtica, la incidencia de la hipertensión aumenta con la edad. <sup>[22,27]</sup> Además, la coexistencia de ambas entidades aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares debido entre otras cosas a la hipertrofia cardiaca, mecanismo de respuesta común a la hipertensión y la EAD. En este estudio casi llegaron a alcanzarse diferencias para esta variable, con p valor de 0,055 muy cercano al límite de significación estadística; esto posiblemente se atribuya a limitaciones en la recogida de datos (como ya se ha señalado en el apartado de *Resultados*). Otros estudios de mayor calibre, como el realizado por Pate en el año 2002 donde se analizó una muestra de 3,39 millones de pacientes dados de alta en hospitales de Irlanda sí se obtuvieron valores significativos de asociación entre ambas patologías, con una Odds Ratio igual a 4. <sup>[28]</sup> Asimismo, en el estudio CANHEART sobre la estenosis aórtica el p valor al relacionar HTA con EAD fue de 0,001. <sup>[22]</sup> En el estudio PROGRESSA llevado a cabo por Tastet et al, los resultados demostraron una progresión acelerada de la EAD en pacientes con HTA sistólica, con p igual a 0,007. <sup>[36]</sup>

En cuanto al IMC, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a su valor en estos pacientes, por lo que no se puede afirmar que a mayor IMC se acelere la progresión de EAD, al menos respecto a la CI. <sup>[26]</sup> Incluso recientes trabajos han sugerido una hipotética relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y valores de IMC menores de 18,5 kg/m<sup>2</sup>, de

forma que la tendencia podría ser también inversa, aunque sería preciso investigar más en torno a esta teoría. [29]

Si los FRCV ejercieran influencia en el desarrollo de EAD, sería esperable que la incidencia de esta enfermedad fuera mayor en pacientes con CI a partir de 65 años; sin embargo, dentro del grupo de pacientes con CI solo se hallaron 15 pacientes con EAD concomitante, de modo que no se puede afirmar, al menos a simple vista, que la estenosis aórtica y la enfermedad coronaria sean equivalentes en cuanto a factores de riesgo. [20]

Así, se pueden sacar dos posibles conclusiones. Por una parte, que los FRCV no estén asociados a la EAD, en cuyo caso se entendería por qué, a pesar de tener cada día un mayor control sobre estos factores de riesgo en la población general, la incidencia de EAD sigue aumentando con la edad. [3,4,19]

La otra hipótesis sería mantener en duda la asociación de estos factores de riesgo con la EAD. Rossi et al analizaron una muestra de pacientes con EAD en los que se observó que, siendo baja la prevalencia de enfermedad coronaria concurrente, existía asociación con los clásicos factores de riesgo con un valor de OR de 8,4 en quienes presentaban más de dos FRCV y 7,8 en los que presentaban menos de dos. [8]

La ausencia de diferencias en este trabajo puede deberse a que los pacientes del grupo control, al estar diagnosticados de CI, están tratados de estos factores de riesgo de forma sistemática y además con objetivos terapéuticos más exigentes que los de la población general. El hecho de tomar estatinas, betabloqueantes, diuréticos o IECAs entre otros, permite a menudo mantener bajo control estos factores de riesgo de tal forma que su efecto deletéreo sobre la válvula aórtica se reduciría. En este caso, dichos FRCV serían independientes para el desarrollo de EAD, aunque no se hubiera podido comprobar en el caso de patologías como la dislipemia. Se ha investigado mucho en torno al efecto de dichos tratamientos en estos pacientes.

En el caso de los betabloqueantes o los IECAs, se han demostrado efectos positivos como la disminución de la hipertrofia ventricular o de los eventos cardiovasculares asociados a la estenosis, si se administran en periodo asintomático [30,31], de modo que el efecto beneficioso de estos tratamientos recae en la repercusión hemodinámica de la EAD y no tanto en la progresión de la valvulopatía en sí. No obstante, en un estudio basado en el análisis inmunohistoquímico de válvulas afectadas por EAD se obtuvo que la afectación del eje renina-

angiotensina-aldosterona guarda relación con el desarrollo de EAD, sugiriendo por tanto que el tratamiento con IECAs frenaría el progreso de esta enfermedad.<sup>[37]</sup>

Respecto al efecto beneficioso de las estatinas, diversos estudios proponen administrarlas en estadios precoces de la valvulopatía<sup>[22,23,38]</sup> ya que, como se ha comentado previamente, el depósito de lípidos tiene lugar en fases iniciales de la estenosis aórtica y posteriormente intervienen otros factores, donde la utilidad de las estatinas sería limitada.<sup>[19,22]</sup>

En un ensayo clínico realizado por Rossebo et al donde se analizaron los beneficios del tratamiento intensivo con simvastatina y ezetimiba, no se observaron efectos en la progresión de la estenosis aórtica a pesar de que la disminución de LDL era de un 50% frente al placebo; con dichos resultados, se sugirió que los niveles elevados de LDL tal vez solo sean un marcador de progresión de la estenosis.<sup>[39]</sup>

Por otra parte, estos fármacos no están exentos de reacciones adversas que revisten mayor gravedad en pacientes de edad avanzada (el típico perfil de paciente con EAD). Por eso algunos estudios proponen que este tratamiento solo se aplique en fases asintomáticas de la enfermedad a aquellos pacientes que presenten indicaciones de tratamiento hipolipemiante por otros motivos.<sup>[38]</sup>

En una revisión sistemática llevada a cabo por Thiago et al para la librería Cochrane en el año 2016, se analizó toda la evidencia disponible hasta el momento sobre la aplicación de estatinas en pacientes con EAD, obteniendo escasa evidencia del papel beneficioso de estos fármacos. Posiblemente esto se deba a que los estudios que se analizaron presentan limitaciones en cuanto al seguimiento, los procesos de aleatorización... En cualquier caso finalmente se propone investigar otros factores implicados en la fisiopatología de esta enfermedad para poder abordarla desde otros ángulos.<sup>[32]</sup>

No cabe duda de que la EAD es un proceso en el que intervienen múltiples mecanismos.<sup>[22,28]</sup> Debe destacarse la importancia la homeostasis del calcio en la patogenia de la EAD,<sup>[19,23,32]</sup> siendo la mineralización ósea la principal característica anatomopatológica de esta enfermedad,<sup>[3]</sup> que formaría parte de los estadios más avanzados.<sup>[19]</sup> De hecho, una vez que se produce el depósito de calcio en la válvula, los FRCV pasan a tener un papel mucho más reducido en la progresión de la EAD.<sup>[23]</sup> La calcificación es una característica común a la CI; sin embargo, en la estenosis produce un daño más precoz y extenso que en la CI, y sus características celulares y moleculares difieren entre ambas entidades.<sup>[19]</sup> Se trataría de

alteraciones genéticas que podrían asociar también la calcificación de otras estructuras como la válvula mitral.<sup>[20]</sup>

En resumen, factores genéticos y otros mecanismos subyacentes se deberían tener en cuenta junto con los factores de riesgo cardiovascular al diseñar estrategias de prevención del avance de la estenosis aórtica degenerativa.<sup>[22]</sup>

Al igual que ocurre en este trabajo, otros estudios han corroborado la asociación de mayor incidencia de trastornos del ritmo sinusal (especialmente fibrilación auricular) con el desarrollo de EAD. El ventrículo izquierdo responde al aumento del gradiente transvalvular secundario a la estenosis con un mecanismo de hipertrofia.<sup>[30]</sup> Este aumento del grosor miocárdico da lugar a disfunción diastólica, produciéndose regurgitación de parte del volumen sistólico a la aurícula izquierda; esto a su vez hace que esta cámara aumente su tamaño, lo que se traduce en el desarrollo de arritmias como la fibrilación auricular.<sup>[42]</sup>

### *Perspectivas futuras*

Se está investigando en profundidad las implicaciones que tendría esta asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la estenosis aórtica calcificada, trabajando con grandes tamaños muestrales, realizando estudios multicéntricos... De esta manera, se obtienen bases de datos con las características epidemiológicas y genéticas de grandes masas de población. Así, las conclusiones que se puedan extraer de nuevos estudios aclararán de forma más precisa tanto el rol de estos factores de riesgo en la EAD como su manejo médico preventivo, y también permitirá analizar otros mecanismos implicados en esta patología como los trastornos en el metabolismo del calcio.

## Limitaciones

---

Una de las limitaciones de este estudio es la ausencia de un grupo control formado por sujetos sanos. Por esta razón, es complicado establecer la relación real que tiene la EAD con los FRCV, los cuales habitualmente están presentes en los pacientes con enfermedad coronaria que forman parte del grupo control en este trabajo. Las conclusiones se han diseñado teniendo en cuenta esta limitación.

En el caso de la variable “Hipertensión Arterial” en el grupo de EAD, es probable que no se recogieran todos los pacientes con este antecedente, ya que con el desarrollo de la

estenosis valvular se suelen normalizar las cifras de tensión arterial y algunos casos de hipertensión quedarían infradiagnosticados.

En el trabajo solo se incluyeron pacientes con EAD severa, sin embargo, es en los estadios iniciales cuando el efecto deletéreo de los factores de riesgo cardiovascular es más evidente. Por ello, para investigar la prevención del avance de la estenosis aórtica es más adecuado seleccionar pacientes en fases precoces, ya que son ellos quienes más se podrían beneficiar de estas estrategias.

Como ya se ha comentado en la discusión, aquellos pacientes diagnosticados de CI son tratados de forma sistemática con fármacos que controlan los FRCV como parte del protocolo terapéutico de la enfermedad coronaria; además, los objetivos de cifras de colesterol y otros parámetros para estos pacientes son más exigentes que en la población general. De esta manera, en caso de que dichos factores de riesgo guardaran relación con la EAD, los pacientes con CI estarían protegidos de padecerla. El hecho de tomar tales tratamientos ha dificultado la interpretación de los resultados en este trabajo.

Al valorar la relación de los trastornos del calcio con la EAD, solo se ha podido disponer de las cifras del calcio iónico. Existen marcadores en la homeostasis del calcio que podrían definir con más precisión a pacientes con riesgo de EAD.

## Conclusiones

---

Algunos de los clásicos factores de riesgo cardiovascular relacionados con la cardiopatía isquémica se asocian también al desarrollo de estenosis aórtica degenerativa:

1. La hipertensión arterial presenta mayor fuerza de asociación con el desarrollo de estenosis aórtica degenerativa que con el de cardiopatía isquémica.
2. El diagnóstico de dislipemia se relaciona de igual manera con el riesgo de padecer estenosis aórtica degenerativa y enfermedad coronaria; de la misma manera, a mayor valor de IMC, se incrementa en proporción similar el riesgo de padecer estenosis aórtica degenerativa y cardiopatía isquémica.
3. La influencia de la diabetes mellitus y el tabaquismo en la progresión de la estenosis aórtica degenerativa es menor que la que ejercen en la enfermedad coronaria.

Asimismo, el hecho de padecer estenosis aórtica degenerativa se asocia a un mayor riesgo de padecer alteraciones del ritmo sinusal tales como fibrilación auricular.

## Índice de abreviaturas

---

EAD: Estenosis Aórtica Degenerativa

CI: Cardiopatía Isquémica

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation

IMC: Índice de Masa Corporal

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

HTA: Hipertensión Arterial

ACV: Accidente Cerebro Vascular

IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

## Bibliografía

---

[1]: Toro R, Mangas A, Gómez F. Calcified aortic valve disease: association with atherosclerosis. Med Clin Barc. 2011; 136(13): 588-593.

[2]: González-Válchez F, Vázquez de Prada JA, Nistal F, Cobo M, Ruisánchez C, Casanova M et al. Tratamiento quirúrgico actual de la estenosis aórtica calcificada. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(1): 84-87.

[3] Chadha DS, Malani SK, Bharadwaj P, Karthikeyan G, Hasija PK. Risk factors for degenerative aortic valve disease in India: A case control study. Med J Armed Forces India. 2018; 74(1): 33-37.

[4]: Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. JACC. 2007; 50(13): 1205-1213.

[5]: Völzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, Rettig R et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. Atherosclerosis. 2010; 209(2): 606-610.

[6]: Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 1-64.

- [7]: Morís C, Avanzas P. TAVI: Una revolución en cardiología. Rev Esp Cardiol Supl. 2015; 15(C): 1-2.
- [8]: Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, Agricola E, Moreo A, Berlinghieri N et al. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. Int J Cardiol. 2014; 172(2): 364-367.
- [9]: Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. Journal of Cardiology. 2018; 71(3): 215-220.
- [10]: Pohle K, Otte M, Mäffert R, Ropers D, Schmid M, Werner G et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. Mayo Clin Proc. 2004; 79(10): 1242-1246.
- [11]: Bäck M, Larsson SC. Bioactive lipids in aortic valve stenosis: a possible link to atherosclerosis? Cardiovasc Res. 2017; 113(11): 1276-1278.
- [12]: Parisi V, Leosco D, Ferro G, Bevilacqua A, Pagano G, De Lucia C, Perrone Filardi P et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25(6): 519-525.
- [13]: Martín M, Flórez Muñoz JP, Pichel IA, Tuñón Le-Poultel D, Cannata-Andía J, Rodríguez I. Aortic stenosis: A complex, atherosclerosis-like, multifactorial disease. Int J Cardiol. 2013; 168(3): 2966.
- [14]: Nsaibia MJ, Boulanger MC, Bouchareb R, Mkannez G, Le Quang K, Hadji F. OxLDL-derived lysophosphatidic acid promotes the progression of aortic valve stenosis through a LPAR1-RhoA-NF-κB pathway. Cardiovasc Res. 2017; 113(11): 1351-1363.
- [15]: Sathyamurthy I, Shaji A. Calcific aortic valve disease: Is it another face of atherosclerosis? Indian Heart J. 2015; 67(5): 503-506.
- [16]: Parolari A, Tremoli E, Cavallotti L, Trezzi M, Kassem S, Loardi C. Do statins improve outcomes of non-rheumatic calcific aortic stenosis? Heart. 2011; 97(7): 523-529.
- [17]: O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation. 2002; 106(17): 2224-2230.
- [18]: López Pérez M, Molina Navarro E. Limitaciones y mejoras del implante percutáneo de prótesis aórticas. Cardiocore. 2016; 51(1): 6-10.
- [19]: Carità P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. J Geriatr Cardiol. 2016; 13(6): 489-498.
- [20]: Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? Heart. 2001; 85(6): 601-602.

- [21]: De Biase C, Mastrokostopoulos A, Philippart R, Bonfils L, Berthoumieu P, Dumonteil N. What are the remaining limitations for TAVI? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018; 59(3): 373-380.
- [22]: Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC et al. Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(12): 1523-1532.
- [23]: Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression and risks of aortic valve sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2852-2861.
- [24]: Rooks C, Faber T, Votaw J, Valedar E, Goldberg J, Raggy P et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: A twin study. *Atherosclerosis*. 2011; 215(2): 500-506.
- [25]: Stallones RA. The association between tobacco smoking and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2015; 44(3): 735-43.
- [26]: Testuz A, Nguyen V, Mathieu T, Kerneis C, Arangalage D, Kubota N. Influence of metabolic syndrome and diabetes on progression of calcific aortic valve stenosis. *Int J Cardiol*. 2017; 244: 248-253.
- [27]: Aronow WS. Hypertension, aortic stenosis and aortic regurgitation. *Ann Transl Med*. 2018; 6(3): 43-45.
- [28]: Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis*. 2002; 11(5): 612-614.
- [29]: Lüscher TF. Refining cardiovascular risk: anthropometric measures, potassium, high altitude exposure, and cancer therapy. *Eur Heart J*. 2018; 39(17): 1499-1502.
- [30]: Bang CN, Greve AM, Rossebo AB, Ray S, Egstrup K, Boman K et al. Antihypertensive treatment with beta-blockade in patients with asymptomatic aortic stenosis and association with cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(12): 1-13.
- [31]: Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in aortic stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J*. 2015; 16(8): 834-41.
- [32]: Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga MES, Gois AFT, Macedo CR et al. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: 1-44.
- [33]: García-Martín A, Moreno A, Moro C. Síndrome de Heyde. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(1): 2.
- [34]: Luft FC. Aortic stenosis is largely a boney affair. *J Mol Med*. 2015; 93(4): 357-359.
- [35]: Donnini F, Naselli G, Nicolosi L, et al. Manual de técnicas quirúrgicas en cirugía cardiovascular. Primera edición. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica; 2016.
- [36]: Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, Larose E, Shen M, Dahou A et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *Eur Heart J*. 2017; 18(1): 70-78.

[37]: O'Brien K, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106(17): 2224-2230.

[38]: Akin I, Nienaber A. Is there evidence for statins in the treatment of aortic valve stenosis? *World J Cardiol*. 2017; 9(8): 667-672.

[39]: Rossebo A, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl Med*. 2008; 359(13): 1343-1357.

[40]: Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB, Magnani JW. Temporal associations between smoking and cardiovascular disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2017; 120(10): 1787-1791.

[41]: Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014; 32(3): 439-455.

[42]: Bang CN, Dalsgaard M, Greve AM, Kober L, Gohlke-Baerwolf C, Ray S et al. Left atrial size and function as predictors of newonset of atrial fibrillation in patients with asymptomatic aortic stenosis: the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis study. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3): 2322-2327.