



---

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**NACIONAL**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHAVEZ”**

**“CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LARGO PLAZO EN  
PACIENTES OPERADOS DE CAMBIO VALVULAR AORTICO Y/O MITRAL”**

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**ALEJANDRA RODRIGUEZ HERNANDEZ  
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS “D”**



MEXICO, D.F.

JULIO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# INDICE.

1.- MARCO TEORICO.....	4
2.- PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	8
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
4.- JUSTIFICACION.....	8
5.- HIPOTESIS.....	9
6.- OBJETIVO.....	9
7.- METODOLOGIA.....	10
a) Diseño.....	10
b) Muestra.....	10
c) Tipo de Muestreo.....	10
d) Criterios de inclusión.....	11
e) Criterios de exclusión.....	11
f) Criterios de eliminación.....	11
g) Variables.....	11
9.- ANALISIS ESTADISTICO.....	18
10.- RESULTADOS .....	20
11.- DISCUSION.....	40
12.- CONCLUSIONES.....	44
13.- ANEXOS.....	45
a) Consentimiento informado.....	45
b) Hoja de recolección de datos.....	46

**13.- BIBLIOGRAFIA.....47**

## MARCO TEORICO.

La cardiopatía valvular es responsable del 10-20% de todas las intervenciones quirúrgicas cardíacas en Estados Unidos y la estenosis aórtica es la patología valvular más prevalente. Alrededor de dos terceras partes de todas las cirugías cardíacas son cambios valvulares aórticos, la mayoría de ellos por estenosis aórtica. Por ejemplo, en el Cardiovascular Health Study el cual incluyó 5201 hombres y mujeres mayores de 65 años, 26% padecían esclerosis aórtica y se incrementaba el porcentaje en pacientes mayores de 85 años al 48%. De la misma manera fueron detectados con estenosis aórtica el 2% de la población estudiada y en aquellos mayores de 85 años, el porcentaje incrementaba hasta 4%. (1) Las principales etiologías son: enfermedad valvular reumática y enfermedad aórtica calcificada de aorta bicúspide o trivalva. La enfermedad valvular aórtica calcificada había sido previamente considerada como un proceso degenerativo pasivo de desgaste y deterioro que se relacionaba a la vejez, sin embargo durante las últimas dos décadas se ha demostrado evidencia suficiente de que se trata de un proceso activo de enfermedad que comparte características y factores de riesgo con la aterosclerosis. (2)

Fisiopatológicamente, la alteración inicial es disrupción del endotelio valvular ocasionado por el estrés biomecánico al cual que se somete la válvula durante la vida. Esto promueve acumulo subendotelial de lípidos derivados de lipoproteínas plasmáticas e infiltración por macrófagos y linfocitos T activados. Los primeros se convertirán en células espumosas de forma muy similar a lo que ocurre en aterosclerosis y las células inflamatorias liberan citocinas como Factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleucina 1 Beta (IL1-B), y demás citocinas proinflamatorias que conducen a producción de metaloproteinasas de matriz con formación de matriz extracelular y remodelado local. A medida que la enfermedad progresa, se observa osteogénesis originada por miofibroblastos valvulares (células valvulares intersticiales que adquieren fenotipo de osteoblastos). La activación de estas células se da por su interacción con lipoproteínas de baja densidad oxidadas y factores promotores de osteogénesis como IL-4, proteína

morfogenética ósea subtipo 2 y 4, osteoprotegerina (OPG), tenascina C (TC) y osteopontina (OP). Además, el ligando del receptor activador de factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) y osteoprotegerina son miembros importantes de un sistema de citocinas relacionadas con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) involucradas en la calcificación vascular y valvular (20). RANKL promueve la calcificación de matriz extracelular e induce la expresión de genes relacionados a osteoblastos y osteoprotegerina es una proteína soluble que actúa como receptor señuelo de RANK por lo que contrarresta los efectos de este último. Finalmente los procesos de reparación y factores genéticos específicos (por ejemplo polimorfismos del receptor de vitamina y mutaciones específicas del gen NOTCH 1) también intervienen en la degeneración y calcificación valvular.

Se ha demostrado que citocinas como TNF  $\alpha$  e IL-1 $\beta$  participan en el desarrollo de estenosis aórtica. Se encontró que acelera el proceso degenerativo valvular por su efecto directo en las células intersticiales de la válvula aórtica humana produciendo estenosis significativa. Además hay múltiples estudios que describen la elevación de TNF $\alpha$  en estenosis valvular aórtica. En modelos de ratón con deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 se indujo enfermedad valvular aórtica con lo que se evidencia la importancia de dicha citocina en la patogénesis de la enfermedad (21).

En estudios recientes además se ha reportado que la interleucina 17 (IL-17) es aterogénica. Se reconocen 6 isoformas de IL-17, pero la mejor estudiada es IL-17<sup>a</sup> (22,23). Esta última de manera sinérgica con TNF induce una respuesta proinflamatoria en células de músculo liso vascular en lesiones aterosclerosas y contribuye a la disfunción endotelial encontrada en síndrome coronario agudo. Por el momento, no existen estudios clínicos que investiguen su papel en estenosis aórtica.

La interleucina 4, es una citocina con efectos pleiotrópicos que afecta los procesos de aterogénesis y calcificación al regular la actividad de osteoclastos y osteoblastos. (24, 25, 26)

Por otro lado, niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US), moléculas de adhesión como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y VCAM-1 (molécula de adhesión del endotelio vascular) también se han encontrado elevados en pacientes con estenosis aórtica. El primero como un marcador general de inflamación y los últimos dos como participantes de la patogénesis de la enfermedad al favorecer la adhesión de células inflamatorias al endotelio valvular (26,27)

Finalmente, cuando ocurre estenosis aórtica importante se indica tratamiento quirúrgico mediante la implantación de prótesis valvulares. Existen dos tipos de prótesis: mecánicas y biológicas. Las primeras constan de una estructura metálica, un disco de titanio y carbón pirolítico y tejido de fibra artificial. Las biológicas derivan de homoinjertos o haloinjertos de válvula aórtica o pulmonar de cadáveres humanos o xenoinjertos de válvulas porcinas o pericardio bovino. Estas últimas son sometidas a tratamientos bioquímicos con glutaraldehído para aumentar la estabilidad del colágeno y minimizar el potencial antigénico, sin embargo, estudios tempranos encontraron que pese al tratamiento con glutaraldehído, el tejido de la bioprótesis permanece inmunogénico lo que sugiere que hay epítomos que no son eliminados y dicho hallazgo sustenta en gran medida el motivo mediante el cual se explica el deterioro progresivo del tejido protésico biológico incluyendo daño por calcificación y daño sin calcificación en un 20-30% de las válvulas implantadas en aproximadamente 10 años tras la implantación (patogénesis análoga a la de la válvula nativa) (18). Entre otros materiales, algunas válvulas biológicas, poseen un soporte de titanio. Se ha caracterizado la inmunogenicidad de biomateriales a base de titanio; se ha encontrado que el dióxido de titanio conduce a concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ ) además de aumentar la maduración y niveles de moléculas coestimuladoras de células dendríticas. Hasta ahora se desconocen los efectos proinflamatorios a largo plazo de aquellas que contienen carbón pirolítico y tejido de fibra intersticial.

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, la cuarta parte de las prótesis valvulares implantadas son válvulas biológicas INC. Estas válvulas se

fabrican en dicho Instituto desde 1976, se manufacturan de pericardio bovino desde 1983 y son sometidas a manejos bioquímicos con glutaraldehído-formaldehído y a un sistema anticalcificante desarrollado también en el Instituto Nacional de Cardiología. Hasta 2004 aproximadamente se habían colocado aproximadamente 2000 prótesis con buenos resultados clínicos y de mortalidad en comparación con prótesis biológicas de importación en un seguimiento promedio de 4 años. (28)

En cuanto a la estenosis mitral, la causa predominante es la fiebre reumática. Alrededor del 25% de todos los pacientes con una cardiopatía reumática tienen estenosis mitral aislada y en torno al 40% padecen doble lesión mitral. Con la fiebre reumática aguda hay una inflamación y edema de las valvas, con pequeños trombos de fibrina y plaquetas a lo largo de las zonas de contacto de la valva lo cual produce lesión endotelial con cicatrización posterior que lleva a deformidad valvular característica, con obliteración de la arquitectura normal de la valva por la fibrosis, la neovascularización y la mayor cantidad de colágeno y celularidad.

Sigue habiendo debate sobre si los cambios anatómicos en la estenosis mitral grave se deben a episodios recurrentes de fiebre reumática, un proceso autoinmunitario crónico causado por la reactividad cruzada entre una proteína estreptocócica y el tejido valvular o si hay valvulopatía calcificada superpuesta. La prueba a favor de una valvulopatía calcificada superpuesta es la observación de que la reestenosis después de valvuloplastía mitral se debe a un engrosamiento y fibrosis de las valvas en lugar de una fusión comisural recurrente. El desarrollo de calcificación degenerativa del anillo mitral comparte también factores de riesgo frecuentes en aterosclerosis y puede verse acelerada por un defecto intrínseco del esqueleto fibroso del corazón como en los síndromes de Marfan y Hurler.

No existen hasta el momento estudios de medición de inflamación en valvulopatía mitral (estenosis o insuficiencia de válvulas nativas o protésicas), tampoco relacionada a valvulopatía aórtica por insuficiencia. Desconocemos las características de la respuesta de inflamación en válvulas protésicas mecánicas independientemente de su posición y tiempo de evolución.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Existe diferencia en la respuesta inflamatoria a largo plazo entre los pacientes operados de cambio valvular aórtico y/o mitral con prótesis valvulares biológicas o mecánicas nacionales o de importación?

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** La transición demográfica por envejecimiento poblacional y la incidencia alta de cardiopatía reumática en nuestro país incrementara la incidencia de valvulopatía aórtica y mitral y por ende, un mayor número de pacientes requerirán tratamientos quirúrgicos para cambio valvular.

La literatura mundial se ha descrito que después de 10 años de colocada una bioprótesis, aproximadamente un 30% de los pacientes experimenta una nueva cirugía de cambio valvular debido a degeneración del tejido protésico. El estudio de la patogénesis de la respuesta inflamatoria persistente en pacientes portadores de válvulas mecánicas y biológicas en posición aórtica y mitral, nos permitirá evaluar su papel etiológico en el contexto de disfunción protésica y nos hará fomentar en el futuro distintos tratamientos que mejoren la duración del tejido protésico y disminuyan la disfunción valvular.

**JUSTIFICACION.** Estudios realizados en modelos humanos portadores de prótesis biológicas en posición aórtica han demostrado con bases teóricas sólidas la presencia de degeneración valvular secundaria a un proceso inflamatorio e inmunológico continuo activo regulado en muchos aspectos de forma muy similar al proceso inmunológico presente en la fisiopatología de la enfermedad valvular aórtica calcificada nativa, sin embargo no se conoce con certeza las características de la respuesta de inflamación producida de acuerdo a el tipo de válvula que se implante ni los factores que se asocian a dicha respuesta. En el Instituto Nacional de Cardiología se producen válvulas biológicas protésicas de pericardio bovino desde 1983 y se desconoce el tipo de respuesta de inflamación que producen. Conocer las características de dicha respuesta probablemente nos ayude a entender cuáles son los factores fisiopatológicos asociados a la degeneración del tejido protésico que se manufactura en el Instituto Nacional de Cardiología para que nos permita plantear hipótesis relacionadas con mecanismos etiológicos de disfunción y en el futuro podamos prevenirla impactando de forma directa en la

reducción de costos y morbilidad hospitalaria por reintervención quirúrgica. Además, no hay evidencia científica publicada en relación a los mecanismos fisiopatológicos inmunológicos que influyen en la disfunción de prótesis valvulares mecánicas.

**HIPOTESIS NULA:** La concentración de marcadores inflamatorios en el período postoperatorio tardío mayor a 3 años de pacientes operados de cambio valvular aórtico y/o mitral es distinta en los distintos tipos de válvulas nacionales o internacionales, biológicas o mecánicas.

**HIPOTESIS ALTERNA:** La concentración de marcadores inflamatorios en el período postoperatorio tardío mayor a 3 años de pacientes operados de cambio valvular aórtico y/o mitral es igual en los distintos tipos de válvulas nacionales o internacionales, biológicas o mecánicas.

**OBJETIVOS:**

**Objetivo Primario:**

1.- Determinar las concentraciones séricas de distintos marcadores inflamatorios y antiinflamatorios en pacientes operados de cirugía de cambio valvular aórtico y/o mitral (con y sin plastia tricuspídea) con válvulas mecánicas o biológicas (INC o de importación) a más de tres años de su implantación.

**Objetivo Secundario:**

1.- Determinar la funcionalidad valvular mediante ecocardiograma y correlacionar con las distintas concentraciones de marcadores inflamatorios de pacientes operados de cirugía de cambio valvular aórtico y/o mitral con válvulas mecánicas ó biológicas (INC ó de importación) a más de tres años de su implantación.

**METODOLOGIA.**

**Diseño:**

Estudio observacional, descriptivo.

**Diseño general del estudio.**

Se incluirán pacientes con antecedente de valvulopatía aórtica y mitral (estenosis y/o insuficiencia) que hayan sido operados de cambio valvular con válvulas mecánicas o biológicas asociadas o no a plastia tricuspídea y que se encuentren a tres años o más después de la cirugía. Se determinaran en cada paciente marcadores inflamatorios, de calcificación y parámetros ecocardiográficos para evaluar la funcionalidad valvular.

**Población del estudio:****Muestra:**

La población objetivo serán los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología quienes se encuentren en seguimiento por la consulta externa que cuenten con el diagnóstico de valvulopatía aórtica y/o mitral y que se hayan operado de cambio valvular y se encuentren a tres años o más de la cirugía.

**Muestreo:**

Muestreo no probabilístico del tipo consecutivo discrecional.

**Criterios de inclusión:**

- 1.- Pacientes de ambos sexos
- 2.- Mayores de 18 años
- 3.- Antecedente de valvulopatía aórtica grave de origen reumático o enfermedad valvular calcificada (bivalva o trivalva) con antecedente de cirugía de cambio

valvular por bioprótesis o prótesis mecánica, nacional o de importación con o sin plastia tricuspídea a más de tres años de su cirugía.

4.- Antecedente de valvulopatía mitral grave de origen reumático o enfermedad valvular calcificada con antecedente de cirugía de cambio valvular por bioprótesis o prótesis mecánica nacional o de importación con o sin plastia tricuspídea a más de tres años de su cirugía.

***Criterios de exclusión:***

- 1.- Pacientes que no cumplan con uno o más criterios de inclusión.
- 2.- Pacientes con cambio valvular por insuficiencia mitral isquémica.
- 3.- Pacientes a quienes se les realice otra cirugía cardiaca distinta al cambio valvular aórtico y/o mitral con o sin plastia tricuspídea.
- 4.- Pacientes operados de cambio valvular por antecedente de endocarditis de válvula nativa
- 5.- Pacientes con padecimientos reumatológicos activos o inactivos
- 6.- Pacientes con infecciones activas

***Criterios de eliminación:***

- 1.- Pacientes que no acepten ingresar al protocolo de investigación.

***Tamaño de la muestra:*** Muestreo no probabilístico del tipo consecutivo discrecional.

***Recolección de datos:***

Una vez identificada la población de estudio, se realizará una entrevista personal y se explicará al paciente el objetivo del estudio para obtener un consentimiento informado. Se realizará exploración física con la finalidad de descartar focos infecciosos. Se extraerán de cada paciente 8 ml de sangre mediante venopunción periférica para obtención de suero y determinación de variables inmunológicas. Se

realizará un ecocardiograma transtorácico a cada paciente con la determinación de diversas variables de estudio.

El vaciado de los datos se realizará en hojas de cálculo de Excel, Windows 7.

La obtención de la muestra sanguínea se realizará mediante venopunción periférica con técnica habitual y con empleo de sistema de vacío marca Vacutainer. El almacenamiento y transporte de la muestra se realizará en tubos con vacío Vacutainer con drenado ajustado para uso en el altiplano Mexicano de 4 cc.

Se realizarán las siguientes determinaciones:

TNF alfa, IL-1, IL-4, IL-6, INF gama, Osteopontina, I-CAM, V-CAM, Endotelina-1, PCR. La técnica será mediante ELISA en sándwich con los pasos descritos a continuación:

1. Se utilizan microplacas para ELISA de 96 micropozos con alta capacidad de unión de proteínas.
2. Se colocan 100  $\mu$ l por micropozo del anticuerpo de captura diluido en PBS (2  $\mu$ g/ml) y se incuba toda la noche a temperatura ambiente.
3. Al día siguiente se aspira el contenido de los micropozos y se lavan colocando 300  $\mu$ l de PBS con 0.05% de Tween 20. Este procedimiento se repite 3 veces asegurándose de no formar burbujas en el fondo de los pozos.
4. Para evitar pegados inespecíficos se colocan en cada pozo 300  $\mu$ l de PBS con 1% de Albúmina Sérica Bovina. La placa se incuba 2h a temperatura ambiente y se lava como se describe en el paso 3.
5. Se adicionan 100  $\mu$ l de estándar asegurándose de establecer la curva de referencia iniciando de la concentración más alta y realizando diluciones 1:2 hasta acercarse a cero (2000-0 pg/ml); en el resto de la placa se coloca el mismo volumen con la muestra concentrada o diluida, la placa se incuba 2h a temperatura ambiente y después se lava como en el paso 3.

6. Se adicionan 100 µl por pozo del anticuerpo de detección diluido en PBS y la placa se incuba 2h a temperatura ambiente, después se lava como se describe en paso 3.
7. Se Agregan 100 µl de estreptoavidina de rábano a cada pozo y la placa se incuba durante 30 min a temperatura ambiente, después la placa se lava como en el paso 3.
8. Se agregan 100 µl por pozo de TMB como cromógeno y se vigila la reacción por 10 min.
9. Se adicionan 50 µl por pozo de solución de paro ( $H_2SO_4$  2N).
10. La placa se lee en un lector de ELISA a 450 nm.

El análisis ecocardiográfico se realizará con ecocardiógrafo Philips iE33 con transductor de 3 mHz. El procedimiento se realizará en el departamento de ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se seguirán los lineamientos de acuerdo a las Guías de la American Society of Echocardiography.

#### **Variables de estudio (definiciones y unidades de medición).**

- 1.- Edad. Medida en años a partir de la fecha de nacimiento proporcionada por el paciente.
- 2.- Genero. Hombre o mujer
- 3.- Peso. Medido en Kilogramos (Kg)
- 4.- Talla. Medido en metros (m)
- 5.- Índice de masa corporal. Resultado de la división del peso entre el cuadrado de la talla. Kg/m<sup>2</sup>
- 6.- Diabetes. Pacientes con glucosa en ayuno superior a 126mg/dL o glucosa casual superior a 200 ó hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%

7.- Hipertensión arterial sistémica. Presión arterial sistémica mayor a 140/90 mmHg

8.- Tipo de lesión valvular. Estenosis aórtica, Insuficiencia aórtica, doble lesión aórtica; estenosis mitral, insuficiencia mitral, doble lesión mitral de acuerdo a hallazgos ecocardiográficos.

9.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la corrección quirúrgica. Tiempo de evolución medido en años desde el diagnóstico de la valvulopatía hasta la cirugía de cambio valvular ya sea aórtico y /o mitral con o sin plastia tricuspídea.

10.- Tiempo de evolución desde la corrección quirúrgica hasta la inclusión al estudio. Tiempo medido en años de implantada la válvula aórtica y/o mitral con o sin plastia tricuspídea.

11.- Tratamiento actual con Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina. Ingestión actual de fármacos Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores tipo 1 o 2 de los receptores de angiotensina independientemente de las dosis utilizadas y del tiempo de uso.

12.- Tratamiento actual con estatinas. Ingestión actual de fármacos inhibidores de HMG- CoA reductasa independientemente del tipo, la dosis de estatina utilizada y el tiempo de uso.

13.- Tratamiento actual con analgésicos no esteroideos. Ingestión actual de analgésicos no esteroideos inhibidores de COX-1 o COX-2 independientemente de la dosis utilizada y el tiempo de uso.

14.- Tratamiento actual con esteroides. Ingesta actual de antiinflamatorios esteroideos independientemente del tipo, indicación, dosis y tiempo de uso.

15.- Tratamiento actual con betabloqueadores. Ingesta actual de fármacos bloqueadores del receptor B adrenérgico selectivos y no selectivos independiente del tipo, indicación, dosis y tiempo de uso.

16.- Tratamiento actual con bifosfonatos. Uso de fármacos de esta familia de fármacos independientemente de la indicación, la dosis y tiempo de uso.

17.- Tipo de prótesis valvular. De acuerdo a si se trata de una nacional o de importación.

18.- Material de la prótesis valvular: Se clasificarán en prótesis biológicas o mecánicas.

19.- Disfunción valvular. Presencia de estenosis o insuficiencia de la prótesis valvular según parámetros ecocardiográficos.

***Variables ecocardiográficas:***

1.- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en relación al volumen telediastólico total, calculado con ecocardiografía bidimensional mediante el método de Simpson modificado.

2.- Anillo aórtico. Sitio de unión entre la vía de salida del ventrículo izquierdo y las cúspides de la válvula aórtica en sístole. Se mide en milímetros. Se realizara utilizando una imagen con aproximación del complejo aórtico desde la ventana paraesternal en eje largo.

3.- Integral de Velocidad-tiempo del TSVI. Es la integral de la medida de las velocidades instantáneas del flujo sanguíneo en un lapso de tiempo. Se obtiene al colocar la muestra de volumen del Doppler pulsado en el TSVI inmediatamente antes de la válvula aórtica en ventana apical de cinco cámaras.

4.- Integral velocidad-tiempo de la raíz aórtica. Es la integral de la media de las velocidades instantáneas en un lapso de tiempo. Se obtiene al colocar la muestra de volumen del Doppler continuo en la raíz aórtica inmediatamente después de la válvula aórtica en la ventana apical *de cinco y tres* cámaras.

5.- Área valvular aórtica *efectiva*. Máximo diámetro del orificio valvular aórtico, expresado en cm<sup>2</sup>. *Este parámetro será calculado utilizando* la ecuación de continuidad mediante la fórmula: Área de sección transversal de la vía de salida del ventrículo izquierdo x el integral tiempo-velocidad de la vía de salida del ventrículo izquierdo, el resultado obtenido será dividido por el integral tiempo-velocidad transvalvular aórtico (AST de la VSVI x ITV de la VS del VI/ITV transvalvular aortico). Una vez obtenido el resultado deberá relacionarse con la superficie corporal del paciente.

6.- *Velocidad* y gradiente transvalvular aórtico *máximo* y gradiente transvalvular aórtico medio.

7.- Insuficiencia aórtica. Lesión valvular que ocasiona retorno de sangre durante la diástole desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo. Se clasificará como insuficiencia aórtica leve, moderada o grave de acuerdo a la medición de la vena contracta en las aproximaciones paraesternal eje largo o apical de tres cámaras. Se clasificaran como insuficiencia patológica cuando el grado de insuficiencia sea moderado o mayor, en caso de insuficiencia central o cualquier grado de insuficiencia paravalvular.

8.- Área valvular mitral *efectiva*. Máximo diámetro del orificio valvular mitral, expresado en cm<sup>2</sup>. Este parámetro será calculado utilizando la ecuación de continuidad mediante la fórmula: Área de sección transversal de la vía de salida del ventrículo izquierdo x el integral tiempo-velocidad de la vía de salida del ventrículo izquierdo, el resultado obtenido será dividido por el integral tiempo-velocidad transvalvular mitral (AST de la VSVI x ITV de la VS del VI/ITV transvalvular mitral). Una vez obtenido el resultado deberá relacionarse con la superficie corporal del paciente.

9.- *Velocidad* y gradiente máximo transvalvular mitral y gradiente medio transvalvular mitral.

**Variables independientes:**

1.- TNF alfa. Citocina proinflamatoria pleiotrópica secretada por macrófagos la cual ha sido detectada en calcificación valvular. Se mide en pg/ml.

2.- IL-1B. Es una citocina proinflamatoria producida por macrófagos la cual ha sido detectada en calcificación valvular. Se mide en pg./ml.

3.-IL-6. Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. Se mide en pg/ml.

4.- Osteopontina. Proteína de matriz extracelular normalmente encontrada en hueso la cual se encuentra presente en calcificación cardiovascular. Se mide en pg/ml.

5.- Metaloproteinasa I. Endopeptidasa dependiente de zinc, estructurada con dominio de tipo hemopexina la cual se secreta como zimógeno que intervienen en los procesos fisiológicos de organogénesis, cicatrización y diversas condiciones patológicas, como la inflamación, autoinmunidad y carcinogénesis. Aunque fundamentalmente se relacionan a la degradación de matriz extracelular, actualmente se considera que cumplen un papel importante en el procesamiento de moléculas bioactivas tales como factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas, así como en sus respectivos receptores. De acuerdo a su clasificación dependiente de la especificidad de su sustrato, se cataloga como colagenasa. Se mide en ng/ml

6.- Metaloproteinasa 9. Endopeptidasa dependiente de zinc, estructurada con dominio de tipo hemopexina la cual se secreta como zimógeno que intervienen en los procesos fisiológicos de organogénesis, cicatrización y diversas condiciones patológicas, como la inflamación, autoinmunidad y carcinogénesis. Aunque fundamentalmente se relacionan a la degradación de matriz extracelular, actualmente se considera que cumplen un papel importante en el procesamiento de

moléculas bioactivas tales como factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas, así como en sus respectivos receptores. De acuerdo a su clasificación dependiente de la especificidad de su sustrato, se cataloga como gelatinasa. Estudios recientes han propuesto y demostrado un rol importante de esta metaloproteínasa en la fisiología de la degeneración valvular de bioprótesis. Se mide en ng/ml.

7.- VCAM. Molécula de adhesión vascular tipo 1. Se trata de un marcador de activación celular endotelial tipo inmunoglobulina independiente de calcio expresado durante el desarrollo y en condiciones patológicas como inflamación. Es un mediador de migración celular de la sangre a los tejidos. Se mide en ng/ml.

8.- ICAM. Molécula de adhesión intercelular tipo inmunoglobulina independiente de calcio, expresada en el desarrollo y condiciones patológicas como la inflamación. Se mide en ng/ml

9.- Endotelina-1. Proteína polipeptídica que está conformado por 21 aminoácidos, con cuatro residuos de cisteína, estableciendo dos puentes intramoleculares de disulfuro y formando una estructura semicónica inusual. Secretada en respuesta a la disfunción endotelial. Se mide en ng/ml

### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Fase descriptiva: permitirá conocer las características sobresalientes en este estudio en cuanto a la distribución de cada una de las variables, dependientes e independientes. En variables de distribución normal, se informara con media y desviación estándar. En variables sin distribución Gaussiana: se utilizaran medidas de frecuencia absoluta y relativa por proporciones y razones. Se realizara un análisis bivariado de las variables de importancia y análisis de inferencia estadística según el caso, con  $X^2$  o prueba exacta de Fisher. Después de aplicar estadísticos comparativos convencionales, siempre que lo permitiera la relevancia practica de los grupos creados. Software SPSS versión 16. Stata10.

**RESULTADOS.**

Un total de 50 pacientes fueron estudiados posterior a un cambio valvular por diversas condiciones, 36 (72%) fueron mujeres y 14 (28%) hombres.

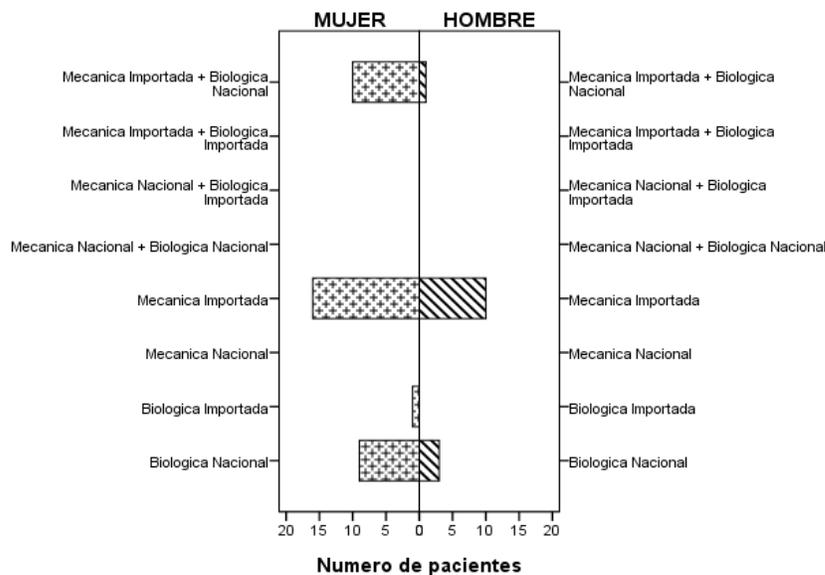
La edad promedio del grupo en general fue de  $60 \pm 12$  y la edad entre mujeres y hombres fue de  $59 \pm 10$  vs  $66 \pm 16$ . El tiempo de evolución desde la fecha de cirugía de los pacientes incluidos en el estudio tuvo una mediana de 7 años con rangos Mínimo-Máximo de (3-24). Las características demográficas se muestran en **tabla 1**.

<b>Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados con cambio valvular y el tipo de válvula utilizada.</b>		
	Numero	(%)
<b>Comorbilidades asociadas</b>		
Con comorbilidad	23	(46)
Hipertensión arterial	17	(34)
Diabetes Mellitus	13	(26)
Dislipidemia	9	(18)
<b>Etiología del daño valvular</b>		
Cardiopatía Reumática Inactiva	44	(88)
Aorta Bivalva	4	(8)
Degenerativo	2	(4)
<b>Tipo de Válvulas Nacional o Importada.</b>		
Mecánica Importada	26	(52)
Biológica Nacional	12	(24)
Mecánica Importada + Biológica Nacional	11	(22)
Biológica Importada	1	(2)
<b>Válvulas Mecánicas Nacionales e importadas N= 37</b>		
St. Jude	12	(24)
ONX	6	(12)
Carbomedics	5	(10)
ATS	5	(10)
Medtronic Hall	4	(11)
Edwards Mira	2	(4)
Bjork-Shiley	1	(2)
Orbis	1	(2)
Sorin	1	(2)
<b>Válvulas Biológicas Nacionales e importadas N=25</b>		
Biológica Nacional	24	(48)
Carpentier Edwards	1	(2)

No hubo diferencias de las frecuencias y porcentajes de comorbilidad entre mujeres vs hombres, la Hipertensión arterial 12 (33%) vs 5 (37%), diabetes Mellitus 9 (25% vs 4 (29%)) y dislipidemia 17 (19%) vs 2 (14%) respectivamente.

En cuanto a las frecuencias de las diferentes prótesis utilizadas de acuerdo a género: Se encontró que hubo una tendencia 8 veces mayor de pacientes mujeres vs hombres de instalación de válvula biológica Nacional, 20 (56%) vs 4 (29%)  $p=0.08$ , solo fue instalada una sola válvula biológica importada y fue en una mujer, no se instalaron prótesis mecánicas nacionales y de las importadas no hubo diferencia los porcentajes fueron similares 26 (72%) vs 112 (79%) respectivamente. La distribución se muestra en la **figura 1**.

Tipo de prótesis utilizadas de acuerdo a la distribución por Género



El tipo de prótesis instaladas de acuerdo a la lesión valvular inicial encontrada son como sigue.

	TIPO DE PROTESIS				
<b>VALVULOPATIA PREVIO A CIRUGIA</b>	Biológica Nacional N= 12	Biológica Importada N= 1	Mecánica importada N=26	Mecánica importada+ biológica Nacional N=11	TOTAL
Estenosis Aórtica	6	1	4	0	11
Insuficiencia Aórtica	0	0	1	0	1
Doble lesión aórtica	1	0	3	0	4
Estenosis Mitral	0	0	2	1	3
Insuficiencia Mitral	0	0	2	0	2
Doble Lesión Mitral	2	0	10	6	18
Estenosis tricuspídea	3	0	4	4	11

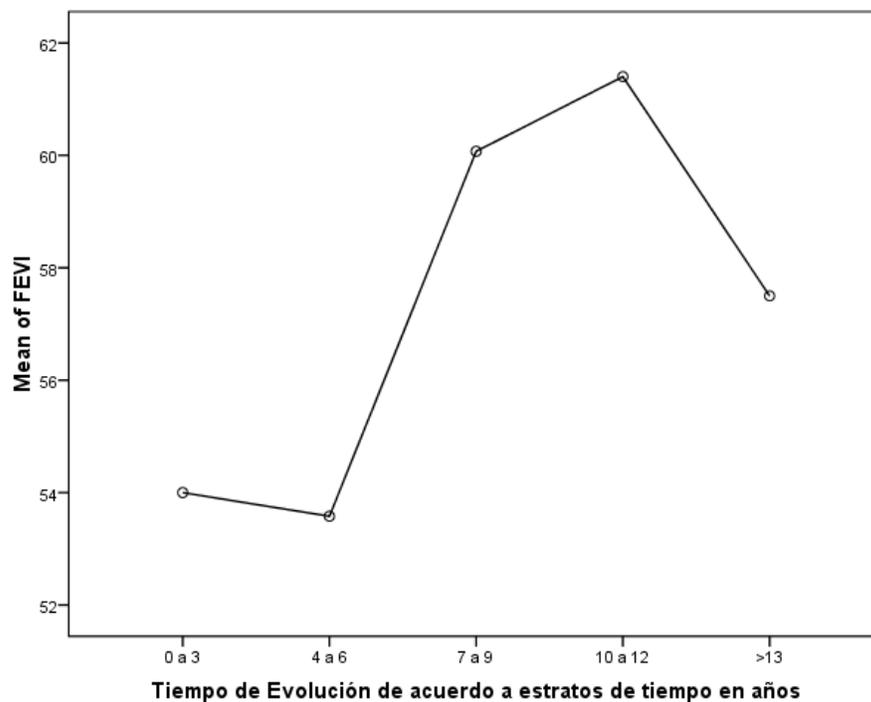
La lesión valvular predominante en este grupo de pacientes fue doble lesión mitral, a quienes se les realizó en su mayor parte doble cambio valvular (cambio valvular mitral con prótesis mecánica importada y prótesis valvular tricuspídea biológica nacional). A 12 pacientes, se les colocó válvula biológica nacional INC y la indicación mayoritaria fue estenosis aórtica (50%) seguida de estenosis tricuspídea ( 25%), doble lesión mitral (16.66%), y doble lesión aórtica (8.33%).

Se realizó un análisis para valorar la FEVI en todos los pacientes, de acuerdo al tiempo de evolución desde el cambio valvular medido en años y se comportó como muestra la **Figura 2**. El promedio de FEVI en los primeros tres años se encontró del 54% y los primeros 4-6 años se encontró sin cambios. En su evolución en el

tiempo se encontró que tienen niveles más altos de FEVI los años 6-12 para luego descender (aunque aún en rango normal) cuando han pasado más de 13 años de la cirugía. Este análisis es independiente de la funcionalidad valvular.

**Figura 2. FEVI post colocación de prótesis.**

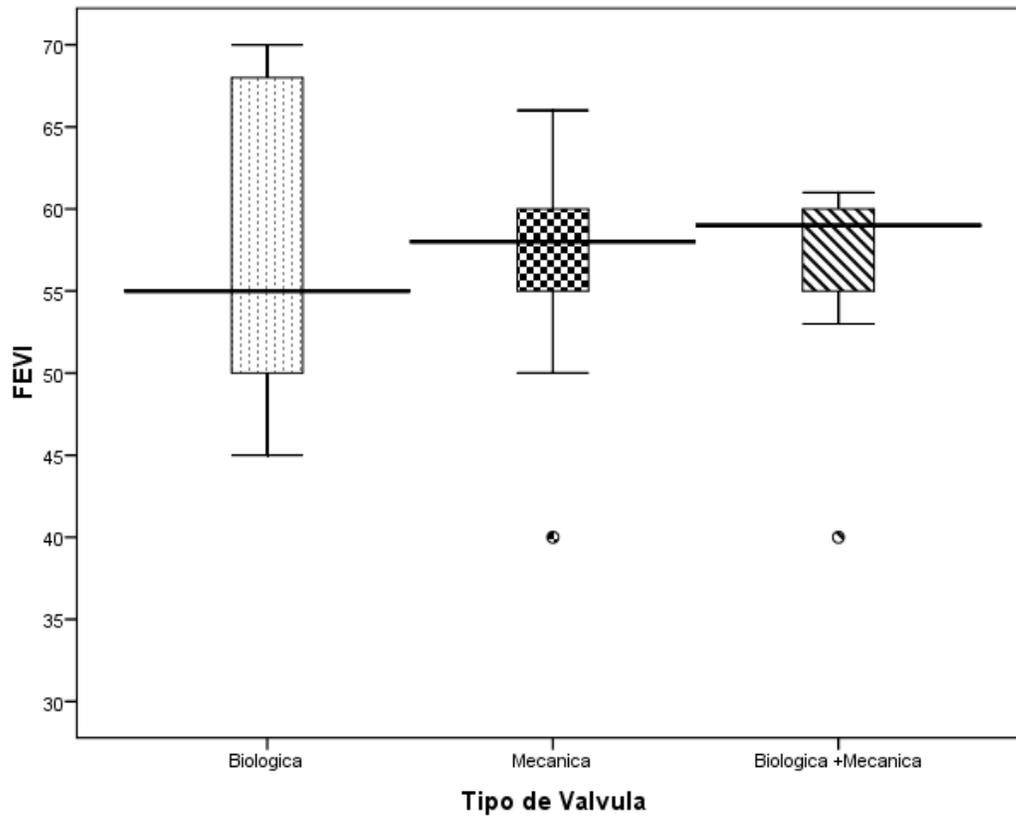
Evaluación observada de FEVI, post-colocación de Cambio valvular en general.



Cuando se analiza de acuerdo al tipo de prótesis encontramos los siguientes datos que se muestran en la **Figura 3**:

**Figura 3.** Muestra los promedios de FEVI en relación al tipo de válvulas en general sin importar si fueron nacionales o importadas no mostraron diferencias. La válvula biológica con promedios de  $57 \pm 9\%$ , mecánica  $57 \pm 7\%$  y mecánica + biológicas  $57 \pm 6\%$ .

Promedio de la FEVI en relación al tipo de válvula en general.

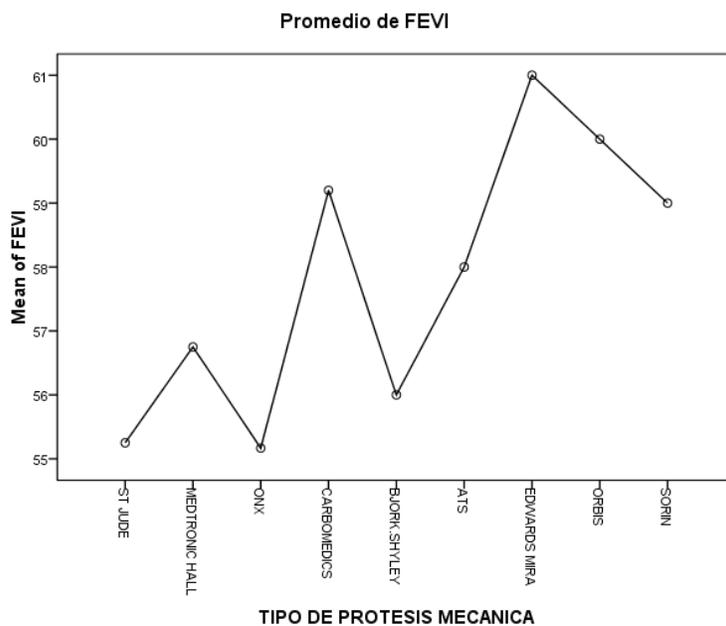


Y cuando se analiza la FEVI de acuerdo al tipo de prótesis implantada, encontramos valores promedios como siguen en la tabla 2 y figura 4.

**Tabla 2. Valores de FEVI reportadas de acuerdo al tipo de válvula mecánica.**

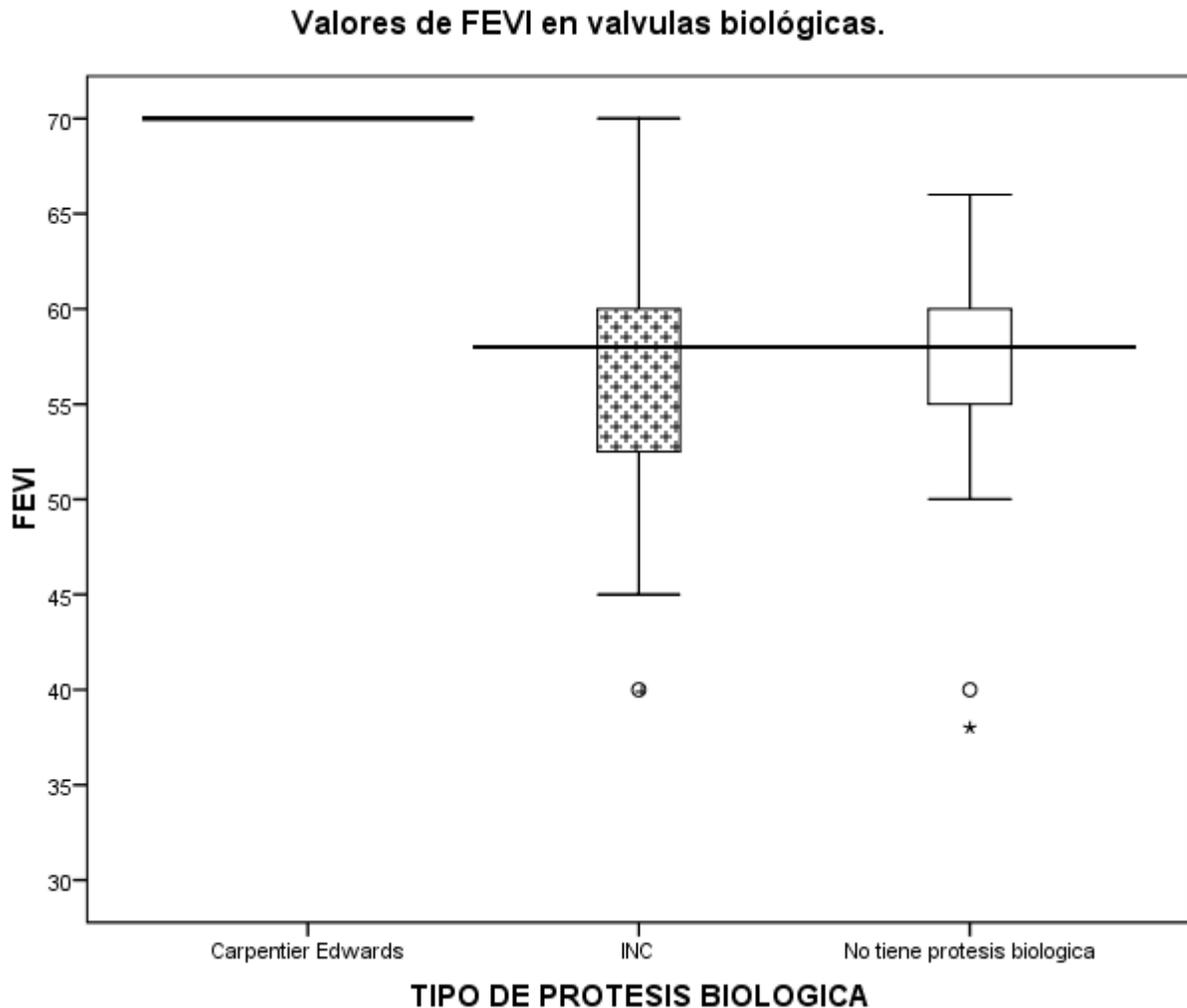
	N	Media	DE
ST Jude	12	55.25	8
Medtronic Hall	4	56.75	2
ONX	6	55.17	8
Carbomedics	5	59.20	3
Bjork- Shyley	1	56.00	
ATS	5	58.00	4
Edwards Mira	2	61.00	1
ORBIS	1	60.00	
SORIN	1	59.00	
Total	37	56.86	6

**Figura 4. Promedio de FEVI de acuerdo al tipo de prótesis mecánica implantada.**



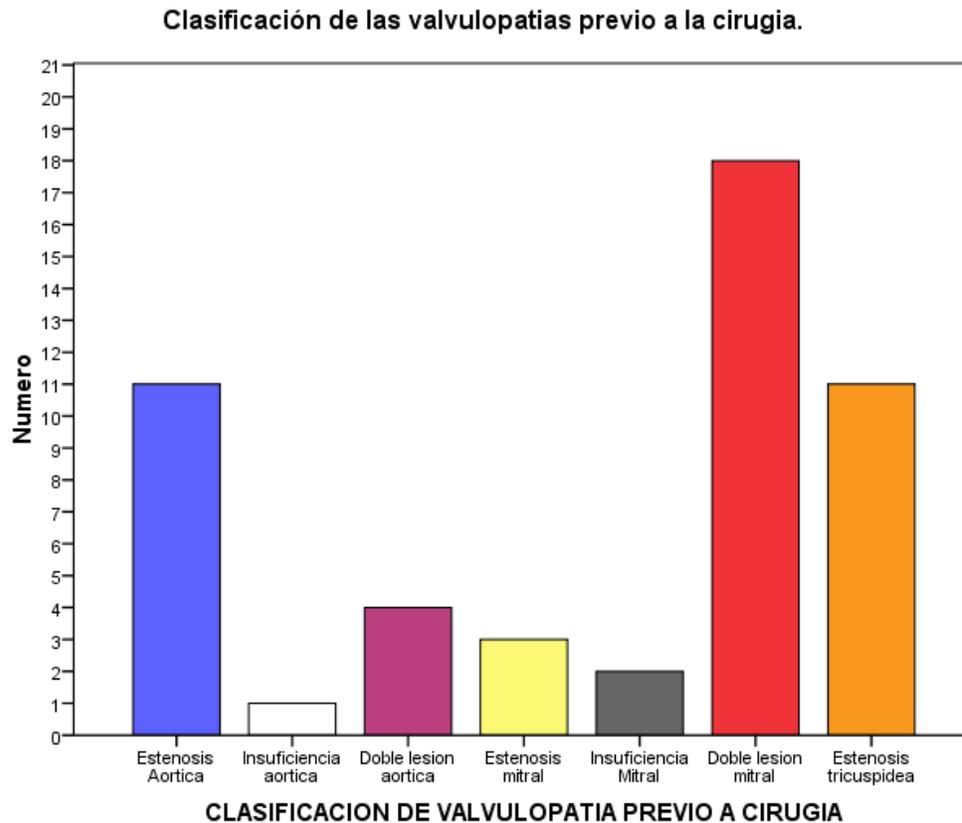
Solo hubo un paciente con Cambio por válvula biológica Importada y ésta mostro un valor de FEVI superior al promedio encontrado en las biológicas nacionales y de

otro tipo, sin embargo esto no puede ser analizado estadísticamente para hacer comparaciones. **Figura 5.**



La clasificación del daño válvula en porcentajes fue de doble lesión mitral 18 (36%) Estenosis aortica 11 (22%) Estenosis tricuspídea 11 (22%), doble lesión aortica 4 (8%) estenosis mitral 3 (6%) insuficiencia mitral 2 (4%) insuficiencia aórtica 1 (2%) se muestra en la Figura 6

**Figura 6. Clasificación de la valvulopatía previo a la cirugía.**



Los tipos de cirugías realizados a este grupo de pacientes fueron en 32% cambio valvular aórtico y prácticamente en un 68% cirugía de cambio valvular la cual incluyó cambio valvular mitral único, doble cambio valvular (CVAo y CVM) o (CVM y CVT)

y triple cambio valvular (CVAo+CVM+CVT). Las frecuencias y porcentajes comparativos se muestran en **la Tabla 3**.

**Tabla 3.**

<b>Tabla 3. Frecuencia y porcentajes del tipo de cambio valvular</b>		
<b>TIPO DE CAMBIO VALVULAR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
CVAO	16	32
CVM	12	24
CVM + CVT	12	24
CVAO+CVM	6	12
Triple cambio	4	8
Total	50	100

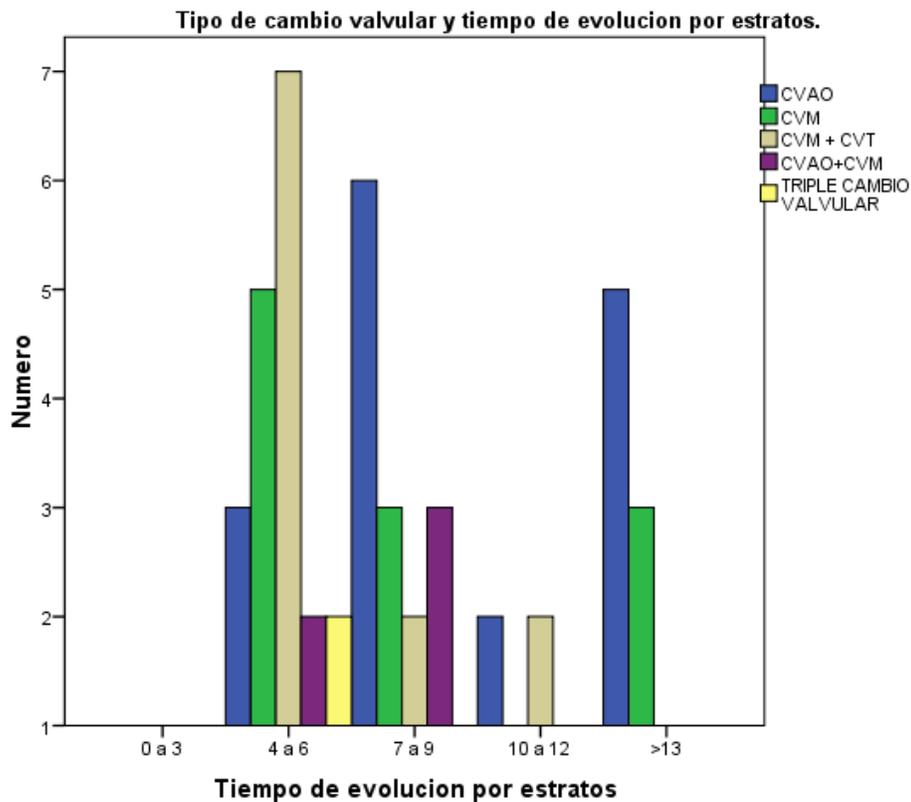
CVAO= Cambio valvular aórtico, CVM= Cambio valvular mitral, CVT= Cambio valvular de tricúspide,

El tiempo de evolución por estratos de tiempo, posterior a la colocación de una prótesis independientemente del tipo de prótesis, se muestra en **la Tabla 4**. Se realizó una estratificación del tiempo para su análisis y se encontró con más frecuencia (38%) pacientes con evolución de 4-6 años desde el cambio valvular. La relación con el tipo de cambio valvular se muestra en **la Figura 7**.

**Tabla 4. Tipos de estratos de tiempo evaluados**

	Frecuencia	Porcentaje
0 a 3	2	4
4 a 6	19	38
7 a 9	14	28
10 a 12	5	10
>13	10	20
Total	50	100

**Figura 7. Tipo de cambio valvular y tiempo de evolución por estratos.**



En el análisis descriptivo ecocardiográfico, encontramos las siguientes características de acuerdo al tipo de válvula. Se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Características descriptivas de variables eco cardiográficas analizadas en forma reciente al momento de la evaluación con parámetros bioquímicos.			
<b>Tipo de cambio valvular aórtico</b>	<b>Velocidad aortica X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>	<b>Gradiente Max Ao. X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>	<b>Gradiente medio Ao. X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>
CVAo n=16	2.7 ± 1.8 2.4 (1.8-4.8)	36± 22 29 (31-92)	21± 13 15 (6-48)
<b>CVAo+ CVM</b> n=6	3 ± 0.63 3.2 (2-3.8)	40 ± 14 42 (17-59)	21 ± 9 21 (9-34)
<b>Triple cambio</b> n= 4	2.8 ± 0.86 2.7 (2-4)	33 ± 19 33 (21-65)	22 ± 13 17 (12-41)
<b>Tipo de cambio valvular mitral</b>	<b>Velocidad Mitral X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>	<b>Gradiente Max M X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>	<b>Gradiente medio M. X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>
CVM N= 11	1.8 ±0.31 1.8 (1.4-2.4)	14.7 ± 5.4 13 (8-24)	5.8 ±2 5 (3-9.5)
CVM+ CVT N= 11	1.9 ± 0.23 2 (1.5-2.3)	16 ± 6.5 15.5 (10-29)	6.4 ±3.3 5 (3-14)
CVAo+ <b>CVM</b> N= 6	2 ± 0.5 1.9 (1.6 -3)	19.3 ± 9.2 17 (11-37)	7.9 ±4.9 6.2 (5-18)
<b>Triple cambio</b> N= 4	1.8 ± 0.25 1.8 (1.6-2.2)	14.4 ± 4.3 13 (10-20)	5 ±1.9 5 (4-8)
<b>Tipo de cambio valvular tricúspide</b>		<b>Gradiente Max T X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>	<b>Gradiente medio T. X ± DE Mediana ( Max- Min)</b>
<b>CVM +CVT</b> <b>N=12</b>		12± 5.3 11 (6-22)	7.2 ± 4 7 (2-17)
		9.3 ± 5.8 7 (5-16)	5.4 ±2.7 5 (3-8.4)

En cuanto a funcionalidad valvular, todas las prótesis se analizaron con ecocardiograma y se registraron 11 (22%) con estenosis valvular protésica aortica, 7 (14%) con fuga valvular aortica, 5 (10%) estenosis valvular protésica mitral, 4 (8%) de fuga valvular mitral, 7 (14%) con estenosis protésica tricúspide y 7 (14%) con fuga en tricúspide.

La distribución de acuerdo al tipo de cirugía realizada se informa en **Tabla 6**.

<b>Tabla 6. Interpretación final de los hallazgos encontrados mediante estudio de ecocardiograma en los pacientes pos operados.</b>					
	CVAo	CVM	CVM+ CVT	CVAo+ CVM	Triple cambio
Estenosis protésica Aortica	7 (44)			2 (33)	2 (50)
Fuga valvular aortica	4 (25)			2 (33)	1 (25)
Estenosis protésica mitral			3 (25)	1 (16.7)	1 (25)
Fuga valvular mitral		1 (8.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (25)
Estenosis de Tricúspide			6 (50)		1 (25)
Fuga valvular Tricúspide			6 (50)		1 (25)
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>4</b>

En tabla 7 se muestra el tipo de daño valvular encontrado mediante el estudio de ecocardiograma .

	<b>TIPO DE CAMBIO VALVULAR</b>					
	<b>CVA O</b>	<b>CVM</b>	<b>CVM + CVT</b>	<b>CVAO+ CVM</b>	<b>TRIPLE CAMBI O VALVU LAR</b>	<b>Total</b>
Sin daño	8 (50)	11 (92)	3 (25)	4 (67)	2 (50)	28 (56)
Estenosis Aórtico	4 (25)	0	0	0	0	4 (8)
Estenosis y fuga valvular aortica	3 (19)	0	0	1 (17)	0	4 (8)
Fuga valvular Aórtico	1 (6)	0	0	0	0	1 (2)
Fuga Valvular mitral	0	1 (8)	0	0	0	1 (2)
Estenosis Mitral y fuga valvular mitral	0	0	1 (8)	0	0	1 (2)
Fuga tricúspide	0	0	2 (17)	0	0	2 (4)
Estenosis tricúspide	0	0	1 (8)	0	0	1 (2)
Estenosis y fuga tricúspide	0	0	3 (25)	0	0	3 (6)
Estenosis mitral + Estenosis tricúspide	0	0	1 (8)	0	0	1 (2)
Estenosis Mitral + Estenosis y fuga tricúspide	0	0	1 (8)	0	0	1 (2)
Estenosis y fuga +aortica+Estenosis y fuga mitral	0	0	0	1 (17)	1(25)	2 (4)
Estenosis Aórtico+ Estenosis mitral +fuga de tricúspide	0	0	0	0	1 (25)	1 (2)
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>50 (100)</b>

El tiempo de evolución en los diferentes procedimientos realizados se muestra en mediana y valores mínimo y máximo: CVAo 9 (4-24 años), CVM 7 (4-23), CVM-CVT 6 (4-18), CVAo +CVM 6.5 (3-7), Triple cambio valvular 5 (3-17).

En cuanto a los datos inmunológicos, encontramos lo siguiente:

No se detectó INF gama, IL-4 e IL-6 en ningún paciente.

En tabla 7 se muestran los niveles de citocinas de acuerdo a las diferentes cirugías, y se muestra que niveles de TNF- alfa tiene una tendencia a niveles aumentados en CVAo en comparación con el resto de las cirugías; esto mismo fue observado en ICAM, la cual también se encuentra más elevada en los grupos de doble cambio valvular y CVM, se obtuvo comparativamente un incremento mayor y esto tiene diferencia estadística significativa.

**Tabla 7. Niveles de citocinas encontrados de acuerdo al tipo de cirugía que tenían los pacientes post-operados.**

	<b>CVAo Mediana (Min-Max)</b>	<b>CVM Mediana (Min-Max)</b>	<b>CVM+ CVT Mediana (Min-Max)</b>	<b>CVAo + CVM Mediana (Min-Max)</b>	<b>TCV Mediana (Min-Max)</b>	<b>p</b>
<b>TNF-alfa</b>	0 (0-2950)	0 (0-1108)	0	0	0	0.12
<b>IL-1</b>	0 (0-261)	0 (0-55)	0	0	0	NS
<b>Osteopontina</b>	48 (28.7-124.5)	56.2 (32.5-236.7)	61.5 (30.7-112.2)	68.3 (28.7-229.5)	70.6 (49.7-142.5)	NS
<b>MMP-1</b>	1533 (188-4910)	2079 (697-5164)	1430 (17-2740)	1603 (838-3802)	967 (679-2704)	NS
<b>MMP9</b>	270.5 (28-1453)	248.5 (0-1633)	728 (0-1430)	283 (51-1600)	536 (0-1465)	NS
<b>VCAM</b>	16980 (14216-177616)	16204 (14236-18416)	15442 (9796-18016)	17716 (15068)-18516)	16948 (15648-17816)	0.07
<b>ICAM</b>	1630 (0-13408)	10604 (272-13752)	12542 (480-13812)	458 (296-7128)	7028 (400-13812)	0.043
<b>Endotelina</b>	15.9 (3.6-40.3)	12.5 (3.2 -23.7)	17.4 (6.2-39.1)	19.9 (11.9-25.2)	16.8 (6.6-26.8)	NS

**CVAo= cambio valvular aórtico, CVM= Cambio valvular mitral, CVT= cambio valvular tricuspideo, TCV= triple cambio valvular**

Se analizó la correlación del tiempo de evolución con los niveles de las diferentes citocinas y no se encontró ninguna correlación a excepción de VICAM la cual tuvo una correlación baja con significancia estadística limítrofe correlación= 0.27 p =0.057

En la **Tabla 8** muestra las medias medianas y rangos encontrados en niveles de citocinas en relación al tipo de válvula. Hubo una tendencia 7 veces mayor en los que tenían válvula mecánica importada a presentar niveles de TNF- $\alpha$  moderadamente elevada p= 0.07 y esta misma tendencia de incremento de citocina ICAM en los que tenían válvula mecánica importada sola y en aquellos portadores de válvulas mecánica importada + biológica nacional p =0.07

<b>Tabla 8. Niveles de citocinas en relación al tipo de válvula implantada. VALVULAS BIOLÓGICAS / VALVULAS MECÁNICAS.</b>				
	<b>Biológica nacional N=12 Mediana (Min-Max)</b>	<b>Biológica importada N=1 Mediana (Min-Max)</b>	<b>Mecánica importada N=26 Mediana (Min-Max)</b>	<b>Mecánica importada + Biológica nacional N=11 Mediana (Min-Max)</b>
TNF- $\alpha$	0 (0-23)	96	0 (0-2950)	0
IL-1	0	0	0 (0-261)	0
Osteopontina	54.8 (30.7-229.5)	42	51.3 (28.7-236.5)	62.5 (30.7-142.5)
MMP-1	1287 (188-3435)	738	1591.5 (474-5164)	1696 (17.3-2740)
MM-9	256 (28-1003)	128	367 (0-1633)	593 (0-1430)
VCAM	17508 (16240-17816)	16944	16322.5(14216-177616)	15380 (9796-18016)
ICAM	914 (0-13564)	1636	10498 (272-13812)	12596 (400-13812)
Endotelina 1	22 (3.6-35.9)	8.6	13.7 (3.2-40.3)	10.43 (6.2-25.1)

**Tabla 9.** Muestra los niveles de citocinas de acuerdo a si tenían válvula biológica nacional. Mostrando solo una tendencia de  $p=0.08$  en un incremento discreto de Osteopontina en los que tuvieron válvula biológica nacional vs los que no lo tenían, así mismo de Endotelina, sin relevancia estadística. En relación a IL-1 se encontró más elevada en las que no eran biológicas y esto tuvo diferencia altamente significativa  $p =0.04$

	<b>SI Válvula Biológica N=24 Mediana (Min-Max)</b>	<b>No Válvula Biológica N=26 Mediana (Min-Max)</b>
TNF- $\alpha$	0 (0-23)	0 (0-2950)
IL-1	0	0 (0-261)
Osteopontina	61.5 (30.7-229.5)	48 (28.7-236.5)
MMP-1	1430 (17.3-3435)	1591.5 (474-5164)
MM-9	256 (0-1430)	367 (0-1633)
VCAM	17116 (9796-18016)	16322 (14216-177616)
ICAM	1358 (0-13812)	10498 (272-13812)
Endotelina 1	19.2 (3.6-39.1)	13.2 (3.2-40.3)

Tabla 10. Muestra los niveles de Interleucinas, discretamente más incrementadas entre los que tuvieron estenosis aortica vs los que no tuvieron aunque esto no tiene diferencias estadísticas de significancia. Se encontró incremento de 7 veces más de endotelina en los que tuvieron fuga valvular, lo cual solo muestra una tendencia.

<b>Tabla 10. Niveles de Interleucinas en sujetos con y sin estenosis y fuga valvular aortica.</b>			
	<b>Estenosis valvular aórtica</b>		
	Sin estenosis N=16	Con estenosis N= 11	p
TNF- $\alpha$	0 (0-100)	0 (0-2950)	NS
IL-1	0 (0-20)	0 (0-55)	NS
Osteopontina	49.5 (28.7-134.25)	54.2 (28.7-229.5)	NS
MMP-1	1474 (474-4910)	1546 (188-4660)	NS
MMP-9	482 (51-1600)	256 (0-1314)	NS

VCAM	17080 (14216-177616)	17416 (15288-18516)	NS
ICAM	1630 (296-13812)	516 (0-13564)	NS
Endotelina	16.4 (4.5-35.9)	23.3 (3.6-40.3)	NS
<b>Fuga valvular aortica</b>			
TNF- $\alpha$	0 (0-100)	0 (0-2950)	NS
IL-1	0 (0-20)	0 (0-55)	NS
Osteopontina	54 (28.7 -142.5 )	48 (28.7-229.5)	NS
MMP-1	1474 (474-4910)	2036 (679-4660)	NS
MMP-9	256 (0-1600)	310 (28-1453)	NS
VCAM	17080 (14216-177616)	17416 (14216-177616)	NS
ICAM	1630 (296-13812)	516 (0-13564)	NS
Endotelina	16.4 (3.6-35.96)	24.6 (10.5-40.3)	0.07

**Tabla 11. Determinación de niveles de interleucinas en sujetos con y sin estenosis valvular mitral**

	<b>Estenosis valvular mitral</b>		p
	Sin estenosis N= 29	Con estenosis N=5	
TNF- $\alpha$	0 (0-1108)	0	NS
IL-1	0 (0-55)	0	NS
Osteopontina	60.5 (28.7-236.7)	69.7 (30.7 -229.5)	NS
MMP-1	1432 (17.3-5164)	1932 (679-3394)	NS
MMP-9	287 (0-1633)	310 (0-1430)	NS
VCAM	15720 (14236-18516)	17216 (9796-18016)	NS
ICAM	11672 (272-13812)	828 (480-13572)	NS
Endotelina	13.8 (3.2-39.1)	24.6 (3.2-39.1)	0.10
<b>Fuga valvular mitral</b>			
	N= 30	N=4	
TNF- $\alpha$	0 (0-1108)	0	NS
IL-1	0 (0-55)	0	NS
Osteopontina	59.3 (28.7-236.7)	81 (60.5-229.5)	NS
MMP-1	1603 (17.3-5164)	1162.5 (679-3394)	NS
MMP-9	271.5 (0-1633)	352.5 (177-1003)	NS
VCAM	15930 (9796-18516)	16728 (15020-17516)	NS
ICAM	10520 (272-13812)	6618 (516-13564)	NS
Endotelina	14.2 (3.2-39)	25.7 (12.3-35.9)	0.05

<b>Tabla 12. Determinación de niveles de interleucinas en sujetos con y sin estenosis valvular tricuspídea</b>			
	<b>Estenosis valvular en tricúspide</b>		
	Sin estenosis N= 8 Mediana (Min-Max)	Con estenosis N=7 Mediana (Min-Max)	p
TNF- $\alpha$	0	0	
IL-1	0	0	NS
Osteopontina	57.3 (41-99.5)	73.2 (30.7-142.5)	NS
MMP-1	1278 (679-2740)	1432 (17.3-2704)	NS
MMP-9	556.5 (69-1179)	593 (0-1430)	NS
VCAM	16190 (15004-17816)	15348 (0796-18016)	NS
ICAM	12080 (400-13564)	12596 (480-13812)	NS
Endotelina	20.4 (6.6-39.1)	13.8 (6.2-23.9)	NS
	<b>Fuga valvular de tricúspide</b>		
	N= 8	N=7	
TNF- $\alpha$	0	0	
IL-1	0	0	NS
Osteopontina	56.8 (30-83)		0.02
MMP-1	1278 (679-2740)	1432(17-2704)	NS
MMP-9	933 (69-1430)	142 (0-1127)	NS
VCAM	15930 (97.9-17816)	15348 (15004-18016)	NS
ICAM	12760 (400-13572)	11672 (480-13812)	NS
Endotelina	19.8 (6.2-35.9)	13.8 (7.7-39)	NS

En relación a sujetos que recibían tratamiento con estatinas y los que no lo recibían los niveles de citocinas se muestran en la Tabla 13. Se observó una tendencia a tener niveles más elevados de ICAM en pacientes que se encontraban tomando tratamiento con estatinas, sin embargo, no se encontró significancia estadística.

<b>Tabla 13. Tratamiento farmacológico: ESTATINAS</b>			
	Con estatinas N=14 Mediana (Min-Max)	Sin estatinas N= 36 Mediana (Min-Max)	P
TNF- $\alpha$	0 (0-100)	0 (0-2950)	NS
IL-1	0 (0-20)	0 (0-261)	NS
Osteopontina	78.8 (32.5-236.7)	49.5 (28.7-153.2)	0.04
MMP1	1557.5 (697- 5164)	1428 (17.3-4660)	NS

MMP-9	494 (51-1600)	251 (0-1633)	NS
VCAM	15476 (14216-18116)	16980 (9796-177616)	0.10
ICAM	9574 (516-13812)	2248 (0-13812)	NS
Endotelina	13.2 (4.5-35.9)	18.6 (3.2-40.3)	NS

En la siguiente tabla, se muestra una relación ente las concentraciones de marcadores de inflamación en presencia de tratamiento anticoagulante. No hay diferencias significativas estadísticamente entre los grupos.

<b>Tabla 14. Tratamiento farmacológico: ANTICOAGULANTES</b>			
	Con anticoagulante N=43 Mediana (Min-Max)	Sin anticoagulante N=7 Mediana (Min-Max)	P
TNF- $\alpha$	0(0-2950)	0 (0-96)	NS
IL-1	0 (0-261)	0	NS
Osteopontina	60.5 (28.7-236.7)	43.5 (30.7-49.2)	0.01
MMP1	1546 (17.3-5164)	1146 (738-3435)	NS
MMP-9	340 (0-1633)	193 (28-414)	0.11
VCAM	16300 (9796-177616)	17416 (16716-17716)	NS
ICAM	11628 (272-13812)	1624 (0-3900)	0.06
Endotelina	14.6 (3.2-40.3)	18 (3.6 -25.3)	NS

En relación al uso de AINES, ninguno se encontraba tomando AINES y los niveles de citocinas promedio encontrados en ellos fueron:

<b>Tabla 15.</b>	<b>Sin AINES Mediana (Min-Max)</b>
TNF- $\alpha$	0 (0-2950)
IL-1	0 (0-261)
Osteopontina	56.2 (28.7-236.7)
MMP1	1533 (17.3-5164)
MMP-9	281 (0-1633)
VCAM	16806 (9796-177616)
ICAM	3322 (0-13812)
Endotelina	15.23 (3.2-40.3)

En cuanto al tratamiento con IECAS o ARAS, los niveles de citocinas se encontraron sin diferencias significativas entre los grupos, los niveles de citocinas, se muestran en la siguiente tabla.

<b>Tabla 16. Tratamiento farmacológico: IECAS O ARAS</b>			
	Con IECA o ARA N=26	Sin IECA o ARA N=24	P
TNF- $\alpha$	0 (0-1108)	0 (0-2950)	NS
IL-1	0 (0-55)	0 (0-261)	NS
Osteopontina	62.2 (28.7-229.5)	49.5 (28.7-236.75)	NS
MMP1	1471 (17.3-5164)	1632.5 (474-4660)	NS
MMP-9	352.5 (0-1600)	265.5 (0-1633)	NS
VCAM	16720 (14216-18516)	16916 (9796-177616)	NS
ICAM	3138 (0-13564)	7208 (0-13812)	NS
Endotelina	15.9 (3.6-35.9)	15.2 (3.2-40.3)	NS

El tratamiento con betabloqueadores tampoco mostró diferencias entre los grupos. La medición de los niveles de citocinas se muestra en la siguiente tabla.

<b>Tabla 17. Tratamiento farmacológico : BETABLOQUEADORES</b>			
	Con BB N=	Sin BB N=	P
TNF- $\alpha$	0 (0-1108)	0	NS
IL-1	0 (0-55)	0	NS
Osteopontina	60.5 (28.7-236.7)	54.2 (28.7-153.7)	NS
MMP1	1428 (17.3-3394)	1569 (670-5164)	NS
MMP-9	275 (0-1600)	287 (0-1633)	NS
VCAM	16140 (14248-177616)	16888 (9796-18516)	NS
ICAM	7128 (272-13812)	2744 (0-13812)	NS
Endotelina	14.6 (5.4-35.9)	17.4 (3.2-40.3)	NS

## DISCUSION.

Como se había planteado previamente, la degeneración valvular se observa no sólo en válvulas nativas sino también se observa a lo largo de los años en válvulas protésicas biológicas. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples y se manifiestan con un fenómeno común: La inflamación del tejido valvular nativo o protésico; esto último debe ser una constante para explicar además la disfunción protésica mecánica que aunque no se manifiesta precisamente como una degeneración hística, se asocia a disfunción debido a la presencia de pannus. Este último tejido es precisamente un tejido de inflamación crónica el cual consiste histológicamente en un tejido estructurado de fibras de colágeno intercaladas con pequeños vasos y capilares rodeados por células gigantes especialmente alrededor de los sitios de sutura. El origen fisiopatológico de esta inflamación crónica característicamente encontrado en válvulas mecánicas (incidencia de 2%) es el resultado final de una respuesta de inflamación cuyas características desconocemos pues contamos con un solo estudio recientemente publicado en el cual se estudia las características de inflamación valvular independientemente de su funcionalidad (es decir, independientemente de la presencia o ausencia de pannus). Rodrigues Bacci et al. en Sao Paulo Brasil, estudio 8 pacientes con presencia de válvulas mecánicas y 12 pacientes con válvulas biológicas con evolución de 6 meses-2 años tras la implantación valvular y midió concentraciones séricas de IL-1, IL-6, TNF y PCR Us sin observar diferencias significativas entre ambos grupos de prótesis valvulares (30).

Esta última información, resulta de gran interés para nosotros dado que obtuvimos resultados contrastantes, lo cual consideramos que puede relacionarse con el tipo de prótesis que implantan en Sao Paulo (enfáticamente nos referimos a que en nuestro medio, utilizamos en un gran porcentaje válvulas elaboradas en el Instituto Nacional de Cardiología) y en segundo lugar deberemos analizar la información desde el punto de vista de que utilizaron menor número de pacientes y midieron inflamación en distintos tiempos después de la cirugía. En nuestro estudio, encontramos elevación de interleucina 1 $\beta$  en pacientes portadores de prótesis

mecánicas. Esta elevación fue estadísticamente significativa e independiente de la funcionalidad de la prótesis. Dicha proteína es un polipéptido de 269 aminoácidos codificado en el gen ILB ubicado en la región 14 del brazo largo del cromosoma 2 (2q14). Es una citocina proinflamatoria producida por las células de inmunidad innata como pro-péptido dependiente de la escisión proteínica por capasa-1 que ejerce su acción sobre las células T induciendo en ellas la liberación de IL-2 que estimula la maduración y proliferación de células B. Se conoce como pirógeno endógeno y estimula además la liberación de prostaglandinas y participa en la reabsorción ósea. En virtud que desconocemos las características de inflamación a más de 3 años de evolución desde el cambio valvular con prótesis mecánicas, catalogamos este hallazgo como un hallazgo importante y temprano de inflamación ya que a largo plazo y sobre todo en presencia de disfunción esperaríamos encontrar inflamación crónica y depósito de colágeno.

Como desconocemos los hallazgos inflamatorios a más de 3 años en normofunción, nuestra teoría es que puede encontrarse como parte de la respuesta esperada a la presencia del material protésico extraño dado que no se halló en tejido biológico. Es llamativo además conocer que uno de los mecanismos principales de producción de esta citocina es precisamente la elevación de las concentraciones de TNF $\alpha$  (31) lo cual no observamos en este estudio (por lo que tendremos que plantear otros mecanismos de producción de dicha proteína en presencia de material protésico). Por lo tanto, el material de manufactura de las prótesis mecánicas es una opción adecuada de explicación de las características de inflamación, sin embargo, no es posible obtener conclusiones comparativas a ese respecto dado que prácticamente todas las prótesis incluidas en este estudio comparten materiales de manufactura (carbón pirolítico). La opción de explicar estos hallazgos enfocándonos en la hemodinámica valvular es también coherente pero imposible de comparar en este estudio dado que se incluyeron en 95% prótesis mecánicas bidisco con excepción de 1 paciente válvula Bjork Shiley (válvula unidisco basculante) y 4 más con válvula Medtronic Hall (Válvula unidisco). (32, 33).

Otro resultado de interés es que se encontró en este estudio como una tendencia, son niveles elevados de osteopontina en bioprótesis sobre todo en aquellas prótesis con estenosis aunque sin diferencia significativa en comparación con las bioprótesis con fuga. Dicha molécula también llamada citocina Eta-1 es una fosfoproteína glicosilada con alto contenido en ácido amionacídico, hidrofílica consistente en 314 residuos de aminoácidos que forma parte de la familia de proteínas de matriz celular y se expresa a nivel cardiovascular por mecanismos autócrinos y parácrinos por células miocárdicas y está implicado (entre muchas otros procesos no cardiovasculares) en la calcificación vascular y valvular. Hay evidencia desde aproximadamente 1997 (34) de su participación en el inicio y perpetuación de la apoptosis celular miocárdica en insuficiencia cardíaca y en cuanto a calcificación valvular, Shen M., y cols. Estudiaron una serie de tejidos valvulares protésicos calcificados y no calcificados, todos con antecedente de manejo con glutaraldehído y se observó por inmunohistoquímica tinciones positivas para Osteopontina en todos los tejidos calcificados a diferencia del tejido protésico no calcificado (35). En el año 2000 Canver CC y cols también demostraron inmunoreactividad para Osteopontina en tejido de válvula nativa mitral con estenosis lo cual sugiere se encuentra relacionado con la calcificación valvular también nativa y reumática (36, 37). Aunque en nuestro estudio no obtuvo significancia estadística en prótesis, en la bibliografía mundial si se ha demostrado en estenosis aortica de válvula nativa, su asociación paralela con el grado de estenosis valvular motivo por el cual incluso se ha intentado utilizar como biomarcador de gravedad sin poder ser demostrado hasta el momento (38, 39). Consideramos que es necesario realizar estudios en una muestra poblacional mayor para valorar los niveles de esta proteína en ambos grupos protésicos y finalmente continuar hipotetizando lo que otros autores han concluido en la literatura.

Los niveles de endotelina en este estudio también se observaron con una tendencia a ser más elevados en válvulas protésicas disfuncionales por fuga valvular mitral,

estenosis valvular mitral y fuga valvular aórtica. Es una proteína producida y secretada por las células endoteliales en respuesta a disfunción endotelial y aunque en la mayor parte de las ocasiones se ha estudiado desde el punto de vista cardiovascular asociada a hipertensión pulmonar, existen estudios clínicos en los cuales se ha determinado la presencia de expresión genética de la molécula y los receptores en pacientes con valvulopatía mitral reumática (40). En cuanto a la determinación de Endotelina en prótesis valvulares, Majak P. y cols demostraron un incremento de los niveles plasmáticos de ésta 2 días después del cambio valvular aórtico con prótesis mecánica con descenso posterior de las concentraciones. Los niveles miocárdicos se encontraban incrementados antes de la cirugía (41). Se ha ligado su utilidad como biomarcador en fiebre reumática en el estudio de Leao SC y cols, estudio en el cual se evaluó el perfil inmunológico y la expresión genética de Endotelina 1 en válvulas mitrales nativas afectadas de fiebre reumática. Logro demostrarse su expresión en estas válvulas lo cual está ligado a inflamación y disfunción del endotelio.

No se observaron hallazgos significativos de la respuesta de inflamación respecto a los fármacos que tomaban los pacientes. En el caso de estatinas, se observó de hecho un incremento 10 veces mayor de niveles séricos de VCAM sin que esto alcance significancia estadística. No hay información previa de que el uso de estatinas pueda incrementar los niveles de moléculas de adhesión celular, por el contrario, reduce la disfunción endotelial mejorando los niveles de óxido nítrico y disminuyendo la inflamación local en modelos animales y humanos. Dicho resultado deberá interpretarse con cautela y la práctica clínica deberá guiarse de acuerdo a lo establecido con base a estudios científicos adecuados.

## CONCLUSIONES

En pacientes portadores de válvulas protésicas mecánicas a largo plazo se encontró un incremento significativo de IL-1 y hay una tendencia al incremento de TNF- $\alpha$  e ICAM. En relación a las válvulas biológicas hay tendencia a un incremento de osteopontina y endotelina lo cual además se observó en prótesis con fuga valvular. Se confirma que hay un incremento de Endotelina-1 en válvulas protésicas aórticas y mitrales con disfunción por fuga y estenosis y el incremento de osteopontina se observó además en válvulas unidisco. Estos hallazgos deben ser confirmados con un número mayor de casos para evaluar la reproducibilidad de estos hallazgos.

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO CLINICO**

México, DF. Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**NOMBRE DEL ESTUDIO: CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES OPERADOS DE CAMBIO VALVULAR AORTICO Y/O MITRAL.**

**Descripción del estudio:**

Durante años se catalogó a la valvulopatía calcificada aortica y mitral como resultado de un proceso de envejecimiento, sin embargo, en la actualidad hay evidencia científica que sugiere que es un fenómeno activo que resulta de la interacción de múltiples factores entre los cuales destacan una respuesta inmunológica activa que finaliza en calcificación valvular.

Las prótesis mecánicas que se dividen en prótesis biológicas o mecánicas han demostrado persistir con una respuesta inflamatoria incrementada lo cual finaliza en disfunción valvular.

El objetivo de este estudio es determinar marcadores inflamatorios y determinar si existe diferencias de acuerdo al tipo de válvula implantada en pacientes operados de cambio valvular aórtico y mitral a más de tres años desde la cirugía. Se extraerá sangre por punción venosa periférica y se le realizará un ecocardiograma transtorácico.

**Ningún estudio tendrá costo para los pacientes.**

**Los procedimientos llevados a cabo en este ensayo clínico no ponen en riesgo la vida del paciente ni conlleva efectos adversos.**

**Autorizo y doy mi consentimiento al Dr. Jesús Vargas Barrón para participar en el estudio clínico.**

<b>NOMBRE DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL</b>	<b>TESTIGO</b>	<b>TESTIGO</b>
<b>DIRECCION Y TELEFONO DEL PACIENTE:</b> _____		

**Dra. Alejandra Rodríguez Hernández**  
**Residente de Cardiología**

\_\_\_\_\_

## NOMBRE DEL MEDICO RESIDENTE ENCARGADO

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

## CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES OPERADOS DE CAMBIO VALVULAR AORTICO Y/O MITRAL.

*Dra. Alejandra Rodríguez Hernández, Dra. María Elena Soto López, Dr. Jesús Vargas Barrón, Dr. Ricardo Márquez Velasco, Dr. José Antonio Arias Godínez*

NOMBRE DEL PACIENTE:	
REGISTRO:	
EDAD:	
GENERO:	
COMORBILIDADES: DIABETES, HIPERTENSION, DISLIPIDEMIA	
FECHA DE CAMBIO VALVULAR:	
TIPO DE PROTESIS IMPLANTADA:	NACIONAL      IMPORTACIÓN BIOLÓGICA      MECÁNICA
<b>DETERMINACIÓN DE INMUNOLÓGICOS</b>	
TNF alfa	
IL-1	
IL-6	
IL-4	
INF gama	
Osteopontina	
PCR	
V CAM	
E CAM	
Endotelina-1	
<b>DETERMINACIONES ECOCARDIOGRAFICAS</b>	
FEVI	
Anillo aórtico	
ITV del TSVI	
ITV de la válvula aórtica	
Área valvular aórtica <i>efectiva</i> .	
<i>Velocidad aortica máxima</i>	
Gradiente transvalvular aórtico <i>máximo</i>	
Gradiente transvalvular aórtico medio.	
Vena Contracta	
Área valvular mitral efectiva	
Velocidad mitral máxima	
Gradiente máximo transvalvular mitral	
Gradiente medio transvalvular mitral	
FÁRMACOS UTILIZADOS ACTUALMENTE.	TIEMPO DESDE EL INICIO DE TRATAMIENTO:
ESTATINAS:	
INHIBIDORES DE LA ECA/ARA II	
ANTICOAGULANTES	
BIFOSFONATOS	
AINES	
BETABLOQUEADORES	
ESTEROIDES	

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.-Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *HeartFail. Clin.* 2(4), 379–393 (2006).
- 2.-Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E., *et al.* Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: calcific aortic valve disease – 2011 update. *Circulation* 124(16), 1783–1791 (2011).
- 3.- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK *et al.* Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29(3),630–634 (1997).
- 4.- Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch alters matrix remodeling in aortic valve cusps: implications for degenerative aortic valve disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 296(3), H756–H764 (2009).
- 5.-Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenetic protein-dependent manner. *Am. J. Pathol.* 177(1), 49–57 (2010).
- 6.-Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, Racek J, Topolcan O, Cerbák R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ. J.* 72(2), 245–250 (2008).
- 7.-Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur. J. Clin. Invest.* 24(12), 813–817 (1994).
- 8.-Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO *et al.* Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron.Artery Dis.* 16(6), 379–383 (2005).

- 9.-Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol. Med.* 15(9), 405–416 (2009).
- 10.- Garg V, Muth AN, Ransom JF *et al.* Mutations in *NOTCH1* cause aortic valve disease. *Nature* 437(7056), 270–274 (2005).
- 11.- Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 108(15), 1804–1808 (2003).
12. - Miller JD, Weiss RM, HeistadDD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ. Res.* 108(11), 1392–1412 (2011).
13. - Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ *et al.*; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 352(23), 2389–2397 (2005).
- 14.-Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K *et al.*; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 359(13), 1343–1356 (2008).
- 15.- Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 121(2), 306–314 (2010).
- 16.-Akerstrom F., Barderas M., Rodríguez-Pradial; Aortic stenosis. A general overview of clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 11 (2), 239-250 (2013).
- 17.-Skowasch D., Steinmetz M., Nickenig G., Bauriedel G., et al. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev. Med Devices* 3(4), 453-462 (2006).
- 18.- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36, 1152–1158 (2000).

- 19.- 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC Vol. 63, No. 22, 2014:e57–185
- 20.- Ertan Yetkin, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. Int Journal of Cardiology 135 (2009) 4-13
- 21.- Juárez Hernández A., Sánchez Pérez TE. *Nueva generación de bioprótesis del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”*. Archivos de cardiología Vol. 73 Supl. 1/Abril-Junio 2003:S73-S78
- 22.- Juárez Hernández A., Sánchez Pérez TE. *Las bioprótesis sin soporte, son mejores?* Archivos de Cardiología. Vol. 76 Supl. 2/Abril-Junio 2006:S2, 107-111
- 23.- Simonescu A., Simonescu D., Deac R., et al. Biochemical Pathways of Tissue Degeneration Bioprosthetic Cardiac valves. The Role of matrix Metalloproteinases. ASAIO Journal 1996; 42: M561-M567.
- 24.- Badr Eslam., Gremmel T., Schneller A., Stegellner M., et al. High levels of platelet-monocyte aggregates after valve replacement for aortic stenosis: Relation to soluble P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 genes. Thrombosis Research 129 (2012) 453–458
25. - Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G., et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family – Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine xxx (2015) xxx–xxx
- 26.- Jaitovich A., Etcheverry GJ. Moléculas de adhesión su papel en la fisiopatología cardiovascular. MEDICINA (Buenos Aires) 2004; 64: 455-462
- 27.- Simon A., Wilhelmi M., Steinhoff G., Harringer W., Brucke P., et al. Cardiac valve endothelial cells: relevance in the long-term function of biologic valve prostheses. (J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:609 16)
28. - Juárez-Hernández A., et al. Prótesis valvulares. Experiencia del Instituto Nacional de Cardiología. Archivos de Cardiología de México. Col 74, Supl.2, 60 Aniversario/Abril-Junio 2004: S364-S368.
- 29.- Schoen. Heart valve tissue engineering: quo vadis? Current Opinion in Biotechnology 2011, 22:698–705

- 30.- Rodrigues Bacci M., Murad N., Breda JR., Voltareli A., De Oliveira C., et al. Inflammatory biomarker kinetics after mechanical and bioprosthetic valve replacement. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61 (1): 58-60.
- 31.- Hernández Urzúa, et al. Interleucinas e inmunidad.. *Rev Biom* 2001: 12: 272-280.
- 32.- Álvarez Humberto R. Válvulas Cardiacas Protésicas. Revisión actualizada. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina N. 137*, Sep 2004: 19-32.
- 33.- La ingeniería de materiales y válvulas cardiacas.  
<http://www.madrimasd.org/blogs/ingenieriamateriales/2012/01/20/66/>
34. - Singh M., Dalal S., Singh K. Osteopontin: At The cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sciences* 118 (2014)1-6
- 35.- Shen M., Marie PI, Farge D., Carpentier S., et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad Sci III*, 1997; 320 (1):49-57
- 36.- Canver CC., Gregori RD., Voytovich MC. Association of osteopontin with calcification in human mitral valves. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000:Apr; 41(2):171-4.
- 37.- AtalarE., Ozturk E., Ozer N., Haznedaroglu IC.,Coskun S., et al. Plasma soluble osteopontin concentrations are increased in patients with rheumatic mitral stenosis and associated with the severity of mitral valve calcium. *Am J Cardiol* 2006 Sep 15; 98(6):817-20.
- 38.- Pey-Jen-Y., Skolnick A., Ferrari G., Heretis K., Mignatti P., et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: Potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Jul 2009; 138(1): 196-199.
- 39.- Ferrari., Sainger R., Beckmann E., Keller G., Pen-Jen-Y. Validation of Plasma Biomarkers in Degenerative Calcific Aortic Stenosis. *Journal of Surgical Research* Sep 2010; 163 (1): 12-17.

40.- Moura EB., Gomes MR., Corso RB., Carneiro FP., et al. Amplification of the genes that codify endothelin-1 and its receptors in rheumatic mitral valves. *Arq Bras Cardiol* 2010 Jul 2011; 95(1):122-130.

41.- Majak., Bjornstad JL., Lunde IG., Husebye T., et al. Endothelin-1 in the human myocardium and circulating plasma: evaluation before, during and after correction of aortic stenosis with aortic valve replacement. *Cardiology*. 2012;123(1):1-10. doi: 10.1159/000339756. Epub 2012 Aug 17.

42.- Leão SC, Lima MR, Nascimento HM, Octacilio-Silva S, Rodrigues TM. IL-10 and ET-1 as biomarkers of rheumatic valve disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Jan-Mar;29(1):25-30