



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“EVALUACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA MEDIANTE
DETERMINACION DE INTERLEUCINAS EN SUERO Y DETERMINACION DE
CALCIO EN EL TEJIDO VALVULAR AORTICO NATIVO DE PACIENTES
CON ESTENOSIS AORTICA”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA CARDIOTORACICA**

PRESENTA:
ERIC RIVERA NAVARRETE
RESIDENTE DE CIRUGIA CARDIOTORACICA

TUTORES:
DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS “D” SNI-II
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

DR. ISRAEL PEREZ TORRES
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS “C” SNI- II
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

Ciudad Universitaria, CDMX, Julio 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Dr. Israel Pérez Torres, Investigador en Ciencias Médicas, Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. María Elena Soto López, Investigadora en Ciencias Médicas, Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

CERTIFICAN:

Que el Dr. Eric Rivera Navarrete, Médico Cirujano, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada "**EVALUACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA MEDIANTE DETERMINACION DE INTERLEUCINAS EN SUERO Y DETERMINACION DE CALCIO EN EL TEJIDO VALVULAR AORTICO NATIVO DE PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA**" y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como tesis.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en la Ciudad de México a 31 de julio del 2019

DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ

DR. ISRAEL PEREZ TORRES

DR. EDGAR SAMUEL RAMIREZ MARROQUIN

AUTORIZACIONES

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. EDGAR SAMUEL RAMIREZ MARROQUIN

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIACA ADULTOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

DRA. C.M. MARIA ELENA SOTO LOPEZ

ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO DE TESIS
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS D
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES SIN-II
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. C.M. ISRAEL PEREZ TORRES

BIOLOGO MOLECULAR
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS C
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES SIN-II
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

*A mis maestros, compañeros,
Esposa y Padres...*

AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar escrita mi gratitud a todas las personas e instituciones que han permitido este momento:

Lo más importante en mi vida, mi familia. Mi Esposa por el apoyo incondicional, Mis padres, Gracias a ellos todo esto ha sido posible.

A mis maestros y directores de tesis por su paciencia, tiempo, dedicación y entrega durante mi formación como cirujano cardiovascular.

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, mi primera Casa en la vida profesional fuera de la milicia durante los estos últimos cuatro años.

A los pacientes, por su gran confianza, enseñanzas y motivación para ser mejor a cada día.

.

**“EVALUACION DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
MEDIANTE DETERMINACION DE INTERLEUCINAS EN
SUERO Y DETERMINACION DE CALCIO EN EL
TEJIDO VALVULAR AORTICO NATIVO DE PACIENTES
CON ESTENOSIS AORTICA”**

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AG	Ácidos grasos
AGE	Productos finales de la glucosilación avanzada
AVA	Área valvular aórtica
CEC	Circulación extracorpórea
CMLV	Células del músculo liso vascular
CVAo	Cambio valvular aórtico
DM	Diabetes Mellitus
EA	Estenosis aórtica
EACTS	Asociación Europea de Cirujanos Cardio-torácicos
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular
IFN- γ	Interferón gamma
IKK	Inhibidor del I κ B quinasa
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina-1
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-1RA	Antagonista del receptor IL-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-17	Interleucina-17
IL-17 ^a	Interleucina-17 ^a
IMC	Índice de masa corporal
ITV	Integral velocidad-tiempo
Kg	Kilogramo
LDL	Lipoproteína de baja densidad (Siglas en inglés)
LPS	Lipopolisacarido
MMP	Metaloproteasas

NF-κB	Factor nuclear-κ B
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
PCRU _s	Proteína C reactiva ultrasensible
PKA _c	Unidad catalítica de proteína kinas A
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
RAGE	Receptores finales la glucosilación avanzada
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B
ROS	Especies de oxígeno reactivo
STS score	Puntaje de la Sociedad de Cirujanos de Tórax
TAPSE	Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (siglas en inglés)
TCA	Tiempo de coagulación activada
TG	Triglicéridos
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
TRAF	Receptor TNF asociado a factores
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular-1
VSMC	Célula de músculo liso vascular

INDICE

RESUMEN	1
1. MARCO TEORICO	4
2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
4. OBJETIVOS	13
5. MATERIAL Y METODOS	13
5.1. Características del estudio	13
5.2. Diseño general del estudio	14
5.3. Población de estudio	14
5.4. Criterios de inclusión	14
5.5. Criterios de exclusión	15
5.6. Criterios de eliminación	15
5.7. Recolección de datos	15
5.8. Evaluación de la patología valvular aórtica	16
5.9. Cirugía de cambio valvular aórtico	25
5.10. Determinaciones	39
5.11. Variables de estudio	41
5.12. Aspectos éticos	44
6. ANALISIS ESTADISTICO	44
7. RESULTADOS	45
8. DISCUSION	64
9. CONCLUSIONES	71
10. BIBLIOGRAFIA	72

RESUMEN

Introducción: La estenosis aórtica (EA) es una enfermedad con actividad inflamatoria local muy elevada cuya fisiopatogenia tiene gran similitud con el proceso de aterosclerosis.

En la EA se han encontrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-6(IL-6) e interleucina-1 (IL-1).

Cuando la EA alcanza criterios clínicos y ecocardiográficos de gravedad la única opción terapéutica es el cambio valvular aórtico. Después de la cirugía hay persistencia del estado inflamatorio en casi la mitad de los pacientes independiente de factores demográficos, clínicos y hemodinámicos.

Justificación: En el estudio de la patogénesis del daño inflamatorio basal y de evolución hacia fibrosis o calcificación valvular en la EA implica la búsqueda de factores que participan dentro de los mecanismos del daño recurrente en la estenosis, calcificación y/o deterioro. La propuesta para evaluar el tipo de moléculas inflamatorias y del calcio en el tejido afectado en la EA tiene la finalidad de obtener conocimiento de los mecanismos que participan, para generar hipótesis o establecer de acuerdo a los hallazgos ensayos clínicos con vías a obtener un tratamiento preventivo, con lo cual estos pacientes obtengan un mejor pronóstico a largo plazo.

Objetivo: Determinar los niveles de diversos marcadores de inflamación séricos y de calcio en tejido valvular aórtico de pacientes con EA que culminaron en la necesidad de tratamiento quirúrgico con un remplazo valvular y analizar su correlación.

Material y métodos: Se trata de un estudio de cohorte dinámico, observacional, descriptivo, longitudinal. Se incluyeron pacientes con estenosis aórtica grave, se obtuvieron los parámetros ecocardiográficos basales mediante ecocardiograma transtorácico. La necesidad de someter a los pacientes a un procedimiento quirúrgico de remplazo valvular aórtico se evaluó por un equipo médico interdisciplinario tomando en cuenta los criterios de severidad de las guías de la AHA, comorbilidades y factores de riesgo.

Se obtuvo tejido de la válvula aórtica nativa dañada durante la cirugía de remplazo valvular. Se determinaron diversas moléculas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, ICAM) y de calcio en el suero y tejido valvular.

Las variables continuas se expresaron como medias con desviación estándar, las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables con distribución normal se analizaron con pruebas paramétricas; Las pruebas no paramétricas fueron usadas para contrastar variables sin distribución Gaussiana.

Resultados: La población final fue de 59 pacientes, 58% fueron hombres, la media de edad fue de 61 ± 10 años. El área valvular media fue de 0.6cm^2 con gradiente medio 58mmHg y velocidad máxima de 5 ± 0.6 m/s. Se observaron concentraciones (antes de la cirugía) de IL-1 0 (0-97), IL-6 0 (0-541), TNF- α 0 (0-1285), ICAM 35648 (0-70940). La mediana del área calcificada de acuerdo a la edad en años fue de: 30 a 40 – 2912682, 41 a 50 - 4459566, 51 a 60 - 5575974, 61 a 70 - 5479295, 71 a 80 - 6469516. La correlación entre TNF- α , IL-1, PCR y el área calcificada fue de +91% en el grupo de 51-60 años con una p de 0.0001. En grupos etarios menores predominó el estado inflamatorio y en sujetos de

mayor edad la correlación fue inversa a mayor calcificación menores niveles de citocinas.

Conclusión: La respuesta inflamatoria en pacientes con estenosis aórtica antes del implante valvular está presente en todas las edades: El incremento de IL-1 y de TNF- α correlaciona con mayor calcificación en sujetos con edades entre 51 y 60 años. Hay mayor calcificación a mayor edad y es predominante. Lo que confirma el estado evolutivo del proceso. El análisis detallado de los diversos mecanismos de daño son útiles para considerar el incidir en el manejo medico oportuno que además incluya la modificación del estilo de vida.

1. MARCO TEORICO

La estenosis aortica (EA) afecta hasta un 9% de la población que envejece. Previo a la EA ocurre hasta en un 29% la esclerosis, en la población mayor de 65 años. La etiología es compleja y presenta variabilidad en la expresión clínica, sin embargo la estenosis aortica atribuida a una causa degenerativa (por calcificación) es la más frecuente, seguida de la de origen congénito y por secuelas fiebre reumática¹ (Figura 1).

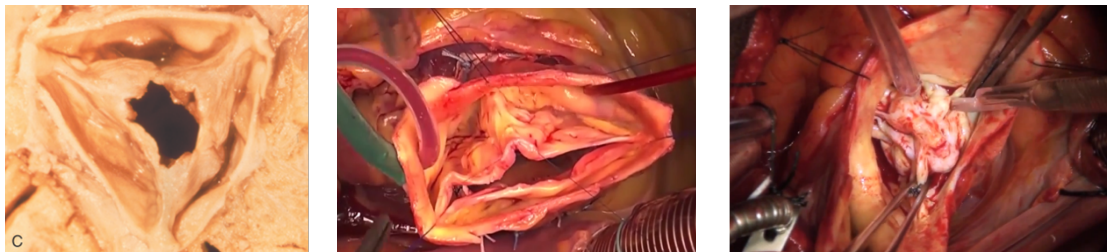


Figura 1. Válvula aortica vista desde su superficie arterial en donde se muestran las tres principales etiologías de las estenosis aortica. **Izquierda:** Estenosis aortica debido a fiebre reumática, se observa engrosamiento de las valvas y fusión de las comisuras. **Centro:** Aortica bivalva con cambios degenerativos. **Derecha:** Estenosis aortica degenerativa con múltiples depósitos de calcio. En todas las situaciones la apertura valvular está reducida.

En las etapas tempranas la EA tiene grandes similitudes con el proceso de aterosclerosis. El primer evento está dado por trauma endotelial debido al flujo sanguíneo turbulento. Esto promueve el paso de moléculas de LDL hacia la región subendotelial de la válvula y el subsecuente acumulo. Los macrófagos fagocitan y almacenan las moléculas de LDL. Se promueve la activación del linfocito T el cual inicia producción de citocinas y factores quimiotácticos. Los fibroblastos subendoteliales se transforman en osteoblastos e inician la síntesis de material óseo. Finalmente, la calcificación extensa de la válvula ocasiona estenosis (Figura 2).

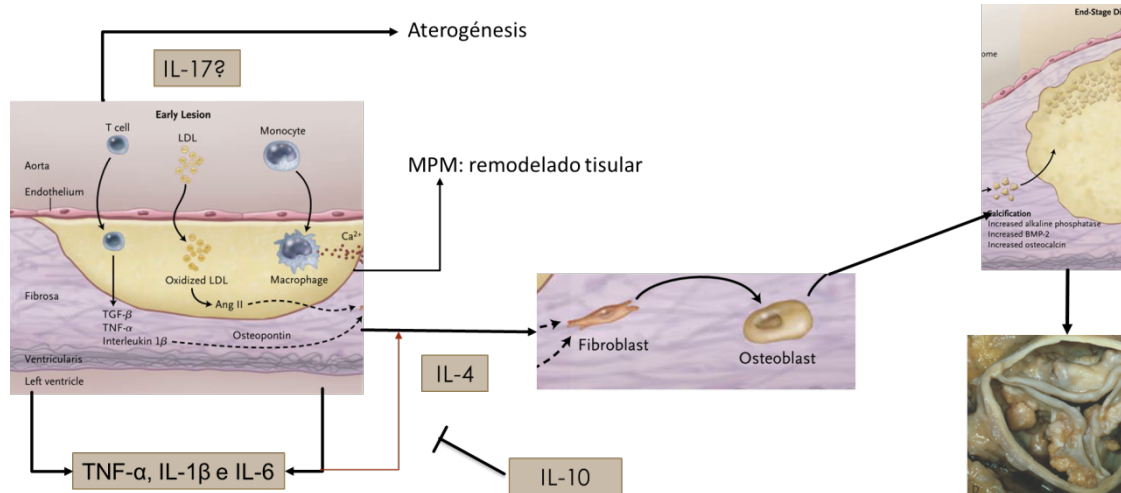


Figura 2. Fisiopatología de la estenosis aortica degenerativa.

Actualmente es bien conocido que la estenosis valvular aórtica no es una enfermedad pasiva o solo del resultado del proceso normal de envejecimiento; hay evidencia, que durante la evolución de la enfermedad hay mecanismos sumamente activos de interacción multifactorial, como ocurre en las enfermedades complejas donde los factores que orquestan el daño provienen del huésped, la genética y el ambiente².

La alteración inicial es disrupción del endotelio valvular ocasionado por el estrés biomecánico al 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 en un fenómeno similar al que ocurre en la aterosclerosis.

Estas células inflamatorias liberan citocinas como factor transformante de crecimiento $\beta 1$, interleucina 1 β (IL-1 β) y demás citocinas proinflamatorias que conducen a producción de metaloproteinasas de matriz con formación de matriz extracelular y remodelado local³. A medida que la enfermedad progresa se observa osteogénesis originada por miofibroblastos valvulares que adquieren un

fenotipo de osteoblastos⁴. La activación de estas células se da por su interacción con lipoproteínas de baja densidad oxidadas y factores promotores de osteogénesis como interleucina 4 (IL-4), osteoprotegerina y proteína morfogénica de hueso subtipos 2 y 45. Finalmente los procesos de reparación también intervienen en la degeneración valvular⁵⁻⁶.

Las citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β participan en el desarrollo de estenosis aórtica y se ha encontrado que el TNF- α acelera el proceso degenerativo valvular por su efecto en células intersticiales de válvula aórtica humana obtenidas de pacientes con EA degenerativa.

Por otro lado hay suficientes estudios que describen la elevación de TNF- α en pacientes con estenosis aórtica.

En modelos de ratón con deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 se les indujo enfermedad valvular aórtica, con lo que se evidencia la importancia de esta citocina en la patogénesis de la enfermedad⁷.

En estudios recientes se demostró que la interleucina 17 (IL-17) es aterogénica. Hay 6 isoformas de esta interleucina, la cual es producida por un subtipo específico de linfocito T cooperador, la más conocida es la IL-17^a^{8,9} y se ha visto que actúa de manera sinérgica con TNF para inducir respuesta proinflamatoria en las células de músculo liso vascular en donde hay lesiones aterosclerosas de arterias coronarias humanas, también IL-17 se encuentra elevada en disfunción endotelial y en pacientes con síndrome coronario agudo. De forma interesante se ha encontrado en estudios experimentales que la inhibición del receptor de IL-17A reduce las lesiones ateroscleróticas y la vulnerabilidad de las placas¹⁰.

La interleucina 4 es una citocina con efectos pleiotrópicos que afecta los procesos de aterogénesis y calcificación al regular la actividad de osteoblastos y osteoclastos, y en estudios in vitro se ha evaluado el papel de esta molécula en la calcificación tisular ^{11,12,13}.

Se ha encontrado que en casos de estenosis aórtica hay niveles elevados de moléculas de adhesión como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y VCAM-1 (molécula de adhesión del endotelio vascular) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), este último como un marcador general de proceso inflamatorio y los dos previos como participantes en la patogénesis de la enfermedad al favorecer la adhesión de células inflamatorias al endotelio valvular ¹⁴⁻¹⁷.

En algunos estudios de pacientes con estenosis aórtica se evaluaron marcadores como PCRus, proteína quimiorreactante del monocito 1 y TNF- α antes y después de la cirugía de cambio valvular (a los diez días, tres y seis meses) y se asociaron con la masa ventricular izquierda y género.

Se encontró que después de la cirugía disminuyeron los niveles de los marcadores inflamatorios pero no hubo correlación con el género o la regresión de la hipertrofia ventricular ¹⁸.

Finalmente, cuando ocurre estenosis aórtica grave el tratamiento definitivo es la resección del tejido dañado mediante cirugía y el implante de una prótesis valvular. Sin embargo posterior al implante valvular protésico, en el tejido vivo hay una respuesta inflamatoria local y sistémica debida de manera inicial al procedimiento quirúrgico y posteriormente a cicatrización, reacciones de cuerpo extraño y endotelización ¹⁹.

Además la cirugía cardíaca con o sin empleo de circulación extracorpórea ocasiona una respuesta inflamatoria extensa y compleja (Figura 3).

Por otra parte Schwartz menciona que los cambios metabólicos que se presentan en consecuencia de casi todo tipo de lesión deben ser considerados en su conjunto como la respuesta metabólica al traumatismo. Dichos cambios se dividen en 1) metabólicos y de energía; 2) de metabolismo del agua y electrolitos, y 3) locales de la herida. Dichos cambios se relacionan con la modificación neuroendocrina sistémica y local; en la respuesta participan de modo integral los señalamientos celulares, la migración celular y la liberación de mediadores que activan el sistema inmunológico y vascular. En algunos estudios en suero se han evaluado las concentraciones de IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α en diferentes momentos del periodo postoperatorio y se ha reportado que durante la primera semana la elevación de marcadores proinflamatorios es importante; a partir de ese momento hay disminución gradual de los mismos para llegar a un valor basal alrededor de la tercera semana.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes tiene predominio de una respuesta antiinflamatoria con concentraciones elevadas de interleucina 10 (IL-10). Se ha visto que estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas.

Actualmente el estudio del tejido valvular dañado, requiere de especial atención ya que puede permitir definir de manera más exacta el tipo de comportamiento ocurrido previo a la intervención quirúrgica en un individuo con distintas condiciones comórbidas.

En estudios recientes, se ha demostrado en el suero de pacientes a quienes se les realizó cambio valvular, el comportamiento de la respuesta anti inflamatoria a corto y mediano plazo después de cirugía valvular ²⁰.

Figura 3.

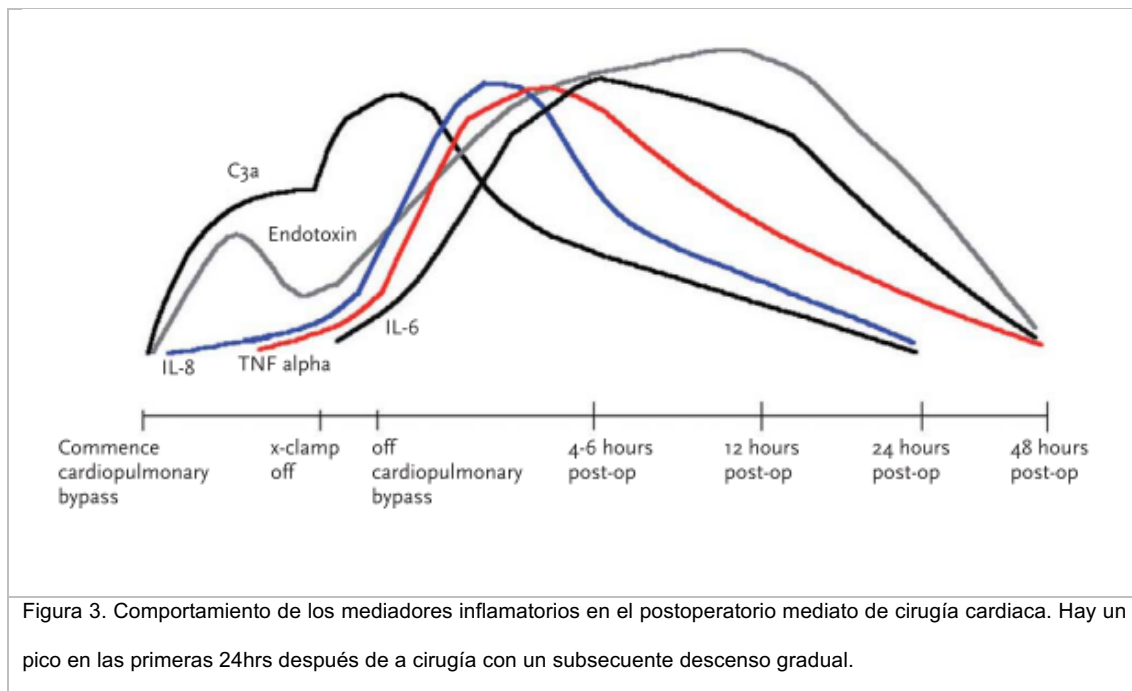


Figura 3. Comportamiento de los mediadores inflamatorios en el postoperatorio mediato de cirugía cardiaca. Hay un pico en las primeras 24hrs después de a cirugía con un subsecuente descenso gradual.

En relación a los biomarcadores antes mencionados y la respuesta inflamatoria en pacientes con estenosis aórtica operados de cirugía de cambio valvular se ha demostrando que después de la cirugía hay un incremento con un descenso gradual conforme pasa el tiempo de cirugía.

El estudio basal de la pieza quirúrgica (válvula deteriorada) y la evaluación de citocinas en suero indicadoras del estado inflamatorio pueden correlacionar de manera precisa con el daño del tejido valvular aórtico que motivó un procedimiento de remplazo valvular, definiendo por tanto si coexisten o son parámetros indistintos en su comportamiento.

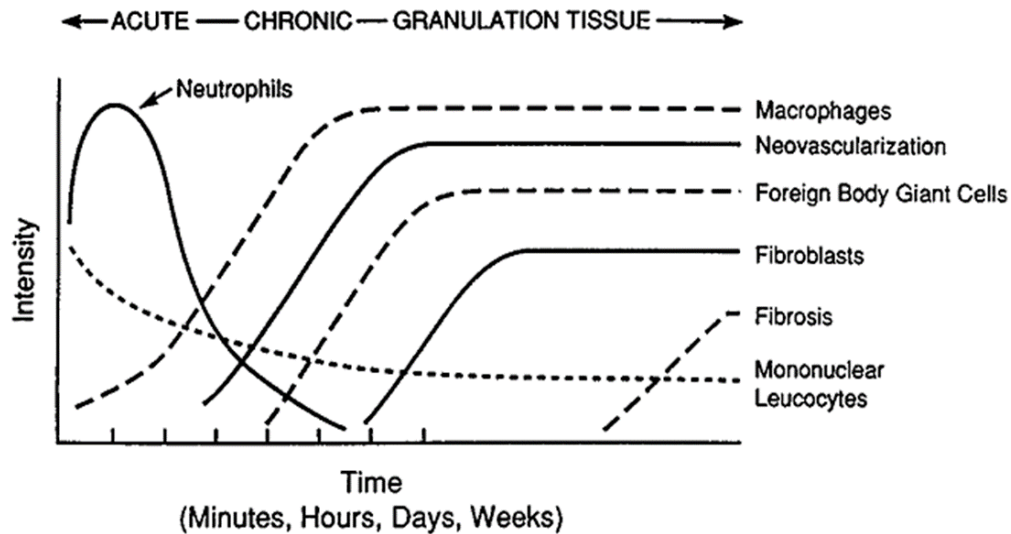


Figura 4. Proceso de cicatrización, reacción de cuerpo extraño y endotelización después del implante de una prótesis valvular cardíaca.

2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas en México la prevalencia anual de EA es variable, en estudios poblacionales se ha encontrado que puede ser entre 10 a 37%.

Hasta ahora se ha informado que la estenosis de la válvula aórtica está condicionada por una inflamación y/o calcificación de la válvula, pero no se conoce con certeza cuales son las condiciones basales bioquímicas y los factores mórbidos que podrían coexistir con el estado real de calcificación valvular.

Aunque conocemos los factores de riesgo implicados, los cuales son: edad, hipercolesterolemia, género masculino, hábito de fumar, síndrome metabólico, anatomía valvular, los mecanismos de daño pueden estar asociados de forma independiente.

Por otro lado es evidente que como en toda enfermedad compleja el problema puede ser multifactorial, uno de los factores de mayor trascendencia dentro del

mecanismo de daño puede estar asociado al tipo de daño inflamatorio crónico del tejido valvular o bien un estado calcificante local y otro caracterizado por inflamación crónica en el suero del paciente desde mucho tiempo antes al que se requiere una cirugía de remplazo valvular.

Creemos que es necesario evaluar la respuesta inflamatoria basal en el suero de estos pacientes con EA al momento del implante, la cual puede ser la causa principal, o bien estar condicionado a otros factores que participarían como causa necesaria, es decir la presencia de otros factores moleculares o bioquímicos.

Los costos de la cirugía cardiaca valvular son elevados, aun a nivel institucional y se incrementan en los procedimientos de recambio valvular debido a una mayor incidencia de complicaciones.

Es necesario identificar cuáles son los mecanismos de daño implicados en el deterioro de la válvula nativa que provocan su calcificación pues hasta la actualidad continúa siendo un problema de salud pública importante.

Se ha informado que en el desarrollo de la enfermedad hay participación inflamatoria crónica; sin embargo, es interesante mencionar que una vez que se realiza el remplazo valvular por una prótesis biológica, dependiendo de la edad del paciente el material de reemplazo puede presentar deterioro estructural y reincidencia del problema, lo cual hace necesario cambiar nuevamente la prótesis. Después de 10 años alrededor de 30% de los pacientes con una prótesis biológica requieren una nueva cirugía de cambio valvular debido a degeneración, calcificación y disfunción de la bio prótesis, en este escenario, una re operación incrementa la dificultad técnica del procedimiento y la morbimortalidad.

Por lo tanto el estudio del estado inflamatorio basal en el suero y el estado de calcificación del tejido nativo aórtico en pacientes que han padecido estenosis aórtica conducirá a futuro a evaluar si la inflamación por sí misma es un factor persistente que participa en el daño recurrente de la prótesis aortica con reestenosis, y/o calcificación.

En base a este análisis del problema, sería importante conocer si en estos pacientes un manejo médico previo a la cirugía podría incrementar la duración del implante y un mejor pronóstico a largo plazo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe un estado inflamatorio sistémico que se correlaciona con calcificación incrementada de la válvula aórtica nativa de pacientes que son operados por estenosis aórtica?

Hipótesis Nula

En el tejido valvular aórtico de pacientes con estenosis aórtica no hay concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias o antiinflamatorias y/o de calcificación por lo que no hay relación o asociación con el daño valvular observado.

Hipótesis alterna

En el tejido valvular aórtico de pacientes con estenosis aórtica hay concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias o antiinflamatorias en el suero y/o calcificación del tejido valvular por lo que hay correlación entre ambas en el daño valvular.

4. OBJETIVOS

General:

- Determinar los niveles de diversos marcadores de inflamación en suero y calcificación en el tejido valvular aórtico nativo de pacientes con estenosis aórtica que serán sometidos a cambio valvular aórtico.

Específicos:

- Comparar la concentración de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e ICAM, VCAM.

- Determinar por métodos histológicos si hay calcificación del tejido valvular aórtico afectado, mediante la determinación semi cuantitativa por imagen histopatológica determinada en pixeles en el tejido valvular de pacientes con EA que serán sometidos a cambio valvular aórtico.

Secundarios:

- Evaluar la correlación de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, hipotiroidismo en pacientes con EA.

- Evaluar la correlación entre el estado inflamatorio sistémico preoperatorio y la calcificación en válvulas aórticas nativas.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1. Características del estudio

Se trata de un estudio de cohorte dinámico, observacional, descriptivo, longitudinal.

5.2. Diseño general del estudio

Se incluirán pacientes con estenosis aórtica grave de válvula nativa estadificados en base a criterios clínicos y ecocardiográficos que sean candidatos a cambio valvular aórtico.

Previo a la cirugía se obtendrán muestras hemáticas de los pacientes programados y se determinarán en cada paciente varias moléculas inflamatorias y parámetros ecocardiográficos basales.

Posterior a la cirugía se evaluará el tejido valvular aórtico nativo por técnicas histopatológicas y se evaluará el estado de calcificación.

5.3. Población de estudio

Muestra: La población objetivo serán los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". La población elegible estará constituida por pacientes de dicho Instituto que cuenten con el diagnóstico de EA grave que se encuentren internados en los sectores de hospitalización y en los que se planee el remplazo valvular aórtico. Muestreo: Con técnica no probabilística secuencial (consecutivo).

5.4. Criterios de Inclusión:

- a. Pacientes de ambos géneros.
- b. Mayores de 40 años de edad.
- c. Pacientes que por criterios clínicos y ecocardiográficos cuenten con el diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave con requerimiento de cambio valvular.

d. Individuos cuya valvulopatía sea debida a enfermedad valvular aortica degenerativa.

5.5. Criterios de exclusión:

- a. Pacientes que no cumplan con uno o más de los criterios de inclusión.
- b. Pacientes a quienes se realice otra cirugía cardiaca diferente al cambio valvular aórtico (revascularización coronaria o cambio de una válvula diferente a la aórtica).
- c. Pacientes en los que la etiología de la estenosis valvular sea debido a una alteración congénita (excluyendo aorta bivalva) o cardiopatía reumática.

5.6. Criterios de eliminación:

- a. Pacientes que en el periodo postquirúrgico no hubiese el tejido apropiado para cuantificar el calcio o muestras de sangre para la determinación de las moléculas a cuantificar.

Nota aclaratoria.

La decisión sobre el tipo de prótesis a implantar fue del equipo médico tratante.

5.7. Recolección de datos

- a. De los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y que tienen una muestra de tejido adecuada se formara una base de datos así como los estudios necesarios.

5.7.1. Prequirúrgica:

5.7.1.1. Una vez identificada la población de estudio, se realizará entrevista personal, se explicará al paciente el objetivo del estudio y se obtendrá un consentimiento informado para que pueda donar el tejido quirúrgico. Se realizará una exploración física dirigida con la finalidad de descartar focos infecciosos.

5.7.1.2. Se recolectarán para cada paciente diversos parámetros ecocardiográficos (ecocardiograma basal) mediante revisión del expediente clínico del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

5.7.1.3 Previo al procedimiento quirúrgico se recolectarán las muestras hemáticas en tubos al vacío para sangre venosa BD Vacutainer® con EDTA K2 para determinación de biometría hemática completa preoperatoria, BD Vacutainer® con citrato de sodio para determinación de tiempos de coagulación preoperatorios, BD Vacutainer® para análisis de suero.

5.7.2 Posquirúrgica

5.7.2.1 Se recolectará la pieza quirúrgica (válvula aórtica)

5.7.2.2 Se recolectarán las variables quirúrgicas como tiempo de pinzamiento, sangrado, Euroscore-II.

5.8 EVALUACION DE LA PATOLOGIA VALVULAR AORTICA

Todos los pacientes fueron evaluados previo a la cirugía en una sesión médico quirúrgica en donde para la selección del paciente candidato se toma en cuenta lo siguiente:

5.8.1 Evaluación de la patología valvular aórtica

Los objetivos de la evaluación de pacientes con enfermedades valvulares cardíacas son: el diagnóstico, identificar el mecanismo de daño, así como sus consecuencias. La toma de decisiones terapéuticas debe ser realizada por un “Heart Team”, este debe incluir cardiólogos, cirujanos cardíacos, especialistas en imagen, anestesiólogos así como los servicios necesarios para evaluar las comorbilidades de cada paciente.

Durante el abordaje de pacientes con patología valvular cardíaca se deben de evaluar criterios clínicos y ecocardiográficos de severidad de la enfermedad. En base a lo anterior los pacientes se clasifican de acuerdo con las guías del 2014 y actualizaciones de 2017 de la American Heart Association/ American College of Cardiology y del 2017 de la European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery.

5.8.2 Clasificación de la severidad de la enfermedad valvular cardíaca

La clasificación de la progresión de la enfermedad valvular cardíaca incluye 4 etapas (A a D). Las indicaciones para la intervención en pacientes con enfermedad valvular dependen de: la presencia o ausencia de síntomas, la severidad de la enfermedad valvular, la respuesta de los ventrículos izquierdo y derecho al volumen o sobrecarga causados por la enfermedad valvular, el efecto en la circulación sistémica y pulmonar, el cambio en el ritmo del corazón; Entonces las etapas toman en consideración todos estos factores importantes.^{21,22}

Etapas clínicas de severidad de la enfermedad valvular cardiaca

Etapa	Definición	Descripción
A	En riesgo	Pacientes en riesgo para el desarrollo de enfermedad valvular cardiaca
B	Progresiva	Pacientes con enfermedad valvular cardiaca (leve a moderada y asintomáticos)
C	Asintomática severa	<p>Pacientes asintomáticos que cumplen criterios de patología severa</p> <p>C1. Pacientes asintomáticos con patología valvular severa en los cuales la función ventricular izquierda y/o derecha se encuentran compensados</p> <p>C2. Pacientes asintomáticos con enfermedad valvular severa con descompensación de la función ventricular derecha o izquierda.</p>
D	Sintomática severa	Pacientes que han desarrollados síntomas como resultado de enfermedad valvular cardiaca.

Nishimura RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology

El propósito de una intervención médica para el tratamiento de la enfermedad valvular es mejorar los síntomas y/o prolongar la sobrevida, así como minimizar el riesgo del desarrollo de complicaciones secundarias a la valvulopatía como disfunción ventricular irreversible, hipertensión pulmonar, EVC, fibrilación auricular (FA)²¹.

De esta forma los criterios de severidad se basan en estudios que describen la historia natural de pacientes con valvulopatías que no han tenido intervención médica, así como estudios observacionales que describen el inicio de los síntomas asociados con las mediciones de severidad²¹.

5.8.3 Pruebas diagnósticas

Ecocardiograma

El ecocardiograma es la herramienta principal de diagnóstico en patologías valvulares cardiacas. Este puede confirmar la presencia de estenosis aortica, evaluar el grado de calcificación valvular, función ventricular izquierda y grosor de las paredes ventriculares, es capaz de detectar la presencia de anomalías valvulares asociadas o patología de la raíz aortica y aorta ascendente, así como información pronóstica. La ecocardiografía Doppler es la técnica preferida para la evaluación de la severidad de la estenosis aortica²³.

La monitorización periódica con un ecocardiograma transtorácico está recomendada en pacientes asintomáticos con enfermedad valvular conocida en intervalos que dependerán de la lesión valvular, su severidad, el tamaño y función ventricular.

Frecuencia sugerida de ecocardiogramas en pacientes asintomáticos en pacientes con estenosis aortica

Etapa	Estenosis aortica
Progresiva (Etapa B)	Cada 3-5 años (Severidad leve, $V_{max} \geq 2.0-2.9$ m/s) Cada 1-2 años (Severidad moderada, $V_{max} \geq 3.0-3.9$ m/s)
Severa (Etapa C)	Cada 6-12 meses ($V_{max} \geq 4$ m/s)

Nishimura RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology

5.8.4 Evaluación del tratamiento de la EA

La EA es la enfermedad valvular cardiaca más común que amerita tratamiento quirúrgico o procedimientos mediante cateterismo cardiaco en Estados Unidos y Norteamérica y que además tiene una prevalencia en constante aumento de acuerdo con los cambios en la pirámide poblacional ²².

Las terapias médicas y quirúrgicas para el manejo de la estenosis aortica dependen de una adecuada evaluación de la severidad y de la causa de la enfermedad. Cada etapa clínica de la estenosis aortica está definida en base a la anatomía valvular, la hemodinámica valvular, las consecuencias de la obstrucción valvular en el ventrículo izquierdo. La severidad hemodinámica se caracteriza mediante la velocidad de aceleración trans valvular aortica o el

gradiente de presión medio comparado con cuando el flujo de volumen trans valvular es normal. ²¹

Algunos pacientes con estenosis aortica tienen un flujo de volumen trans aórtico disminuido debido a disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica con fracción de expulsión izquierda disminuida. Esta categoría de pacientes con estenosis aortica severa representan un reto en el diagnóstico y tratamiento respecto a los pacientes que tienen gradientes y flujos normales ²².

La definición de estenosis aortica severa se basa en la historia natural de la enfermedad, evaluada en base a estudios de pacientes no intervenidos. Estos estudios muestran que el pronóstico es pobre una vez que la velocidad trans aortica de flujo es mayor a 4 metros por segundo, correspondiendo con un gradiente medio mayor a 40mmHg ²¹.

Se debe evaluar adecuadamente el área valvular aortica mediante ecocardiografía en estos pacientes ya que el pronóstico es peor cuando el área valvular aórtica es menor a 1cm². A rangos de flujo trans valvular normal, un área valvular aortica menor de 0.8cm² correlaciona con un gradiente valvular aórtico medio mayor a 40mmHg. De esta forma los pacientes sintomáticos con válvulas aorticas calcificadas con reducción en la apertura con área valvular entre 0.8-1cm² deben ser evaluados cuidadosamente para determinar de cual procedimiento pueden beneficiarse. ²¹

La evaluación debe ser meticulosa durante la evaluación de la hemodinámica valvular aortica, todos estos resultados deben ser considerados para la toma de decisiones.

5.8.5 Etapas clínicas de la EA

ETAPA	DEFINICION	ANATOMIA VALVULAR	HEMODINAMICA VALVULAR	CONSECUENCIAS HEMODINAMICAS	SINTOMAS
A	En riesgo de estenosis aortica	-Válvula aortica bicúspide (u otra anomalía congénita) -Esclerosis valvular	$V_{max} < 2\text{m/s}$	No	No
B	Estenosis aortica progresiva	- Calcificación leve a moderada de las valvas con reducción del movimiento sistólico -Cambios valvulares reumáticos con fusión de las comisuras.	Leve V_{max} 2.0-2.9 m/s $\Delta P_{medio} < 20\text{mmHg}$ Moderada V_{max} 3.0-3.9 m/s ΔP medio 20-39mmHG	-Puede haber disfunción ventricular izquierda temprana - FEVI normal	no
C: Estenosis aortica severa asintomática					
C1	Severa asintomática	Calcificación severa de las valvas o estenosis congénita con disminución severa de la apertura de las valvas	$V_{max} \geq 4\text{m/s}$ o ΔP medio $\geq 40\text{mmHG}$ -AVA $\leq 1\text{cm}^2$ (AVA $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$) -Muy severa $V_{max} \geq 5\text{m/s}$ o ΔP medio $\geq 60\text{mmHg}$	-Disfunción ventricular izquierda -Hipertrofia ventricular izquierda ligera - FEVI normal	No
C2	Severa asintomática c/ disfunción ventricular izquierda	Calcificación severa de las valvas o estenosis congénita con disminución severa de la apertura de las valvas	- $V_{max} \geq 4\text{m/s}$ o ΔP medio $\geq 40\text{mmHg}$ - AVA $\leq 1\text{cm}^2$	FEVI < 50%	No
D: Estenosis aortica severa sintomática					
D1	Sintomática severa con alto gradiente	Calcificación severa de las valvas o estenosis congénita con disminución severa de la apertura de las valvas	- $V_{max} \geq 4\text{m/s}$ o ΔP medio $\geq 40\text{mmHg}$ - AVA $\leq 1\text{cm}^2$	-Disfunción diastólica ventricular izquierda -Hipertrofia ventricular izquierda - Puede existir hipertensión pulmonar	-Disnea de esfuerzo o disminución tolerancia al ejercicio -Angina -Sincope de esfuerzo
D2	Severa sintomática con bajo flujo/bajo gradiente con FEVI disminuida	Calcificación severa de las valvas con movilidad severamente reducida	- AVA $\leq 1\text{cm}^2$ - V_{max} en reposo $< 4\text{m/s}$ o ΔP medio $< 40\text{mmHg}$ -Eco stress con dobutamina muestra AVA $\leq 1\text{cm}^2$ con $V_{max} \geq 4\text{m/s}$	-Disfunción diastólica ventricular izquierda - Hipertrofia ventricular izquierda - FEVI < 50%	-Falla cardiaca -Angina -Sincope o pre sincope
D3	Severa con bajo gradiente	Calcificación severa de las valvas con movilidad severamente reducida	- AVA $\leq 1\text{cm}^2$ - $V_{max} < 4\text{m/s}$ o ΔP medio $< 40\text{mmHg}$ -AVA indexada $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ -Índice latido volumen $< 35\text{ml}/\text{m}^2$ medido con normotenso.	-Aumento de grosor de la pared ventricular -Cámara ventricular izquierda pequeña -Llenado diastólico restrictivo FEVI $\geq 50\%$	-Falla cardiaca -Angina -Sincope o pre sincope

Nishimura RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, V_{max} : Velocidad máxima de aceleración transvalvular, ΔP : gradiente de presión transvalvular ²¹.

5.8.6 Indicaciones y tiempo de la intervención

El remplazo valvular aórtico está recomendado en pacientes sintomáticos con EA severa (Estadio D1). Que incluye disminución sistólica de la apertura valvular por calcificación o patologías congénitas de la válvula aórtica, velocidad trans valvular aórtica mayor o igual a 4 metros por segundo o un gradiente medio de presión mayor o igual a 40mmHg y que además incluyan síntomas de falla cardiaca, síncope, disnea de esfuerzo y angina. (Nivel de evidencia B) ^{21,22}.

El remplazo valvular aórtico en pacientes asintomáticos con EA severa (estadio C2) se recomienda cuando existe asociado con FEVI menor a 50%, disminución de la apertura valvular sistólica de una válvula calcificada con una velocidad igual o mayor a 4 metros por segundo o un gradiente medio de presión mayor o igual a 40mmHg. (Nivel de evidencia B) ²¹.

El remplazo valvular aórtico en pacientes que ameritan cirugía cardiaca por otra causa está indicado en aquellos con estenosis aortica severa en estadios C o D. (Nivel de evidencia B) ²¹.

5.8.7 Evaluación del riesgo quirúrgico

El riesgo inherente a todos los procedimientos médicos y quirúrgicos ha generado esfuerzos multidisciplinarios para prevenirlo, controlarlo y minimizar

sus implicaciones; ejemplo de esto son las escalas de predicción de riesgo de mortalidad y morbilidad en cirugía cardiaca²⁸.

La cirugía de reemplazo valvular aórtico ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo; no obstante, la cirugía cardiaca es considerada una cirugía de alto riesgo, por lo cual es importante estimar el balance de riesgos y beneficios antes de decidir el manejo quirúrgico de los pacientes con esta patología ^{21,24}.

Con el fin de estratificar el riesgo perioperatorio se han diseñado escalas de riesgo que permitan: una evaluación y asesoría al paciente previo a la cirugía, y planificar el manejo perioperatorio estimando la mortalidad y la morbilidad mayor ²⁵.

Entre las escalas de riesgo más usadas y validadas, con mayor correlación entre los resultados esperados y observados están: el sistema europeo para la evaluación del riesgo quirúrgico II (EuroSCORE II) ²⁶, fue basado en 22.381 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiaca mayor en 43 países durante el año ~ 2010, y el puntaje de la Sociedad de Cirujanos de Tórax (STS score) que incluye datos del 90% de las cirugías cardiacas realizadas en los Estados Unidos entre los años ~ 2002 y 2006, con una población total de 774.881, de los cuales 109.759 pacientes fueron a la cirugía valvular aislada, cambio de la válvula aórtica, cambio de la válvula mitral o la reparación mitral. ²⁷

El modelo aditivo de EuroSCORE provee una excelente discriminación pero subestima el riesgo en pacientes de alto riesgo comparado con el logístico, razón

por la cual consensos de expertos recomiendan que este último modelo se use para comparar instituciones de salud y en publicaciones de investigaciones, a pesar de la publicación de reportes de sobreestimación de riesgo. La aparición del EuroSCORE II en 2011, suponía que el modelo mejoraría la predicción de la mortalidad; sin embargo, recientes estudios han demostrado que la tendencia es a la subestimación del riesgo en procedimientos aislados y combinados ^{28, 29, 30}.

Durante el abordaje de pacientes con patología valvular cardiaca en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se evalúa de forma preoperatoria la escala de Euroscore II con el fin de identificar el riesgo inherente al procedimiento e identificar posibles complicaciones oportunamente impactando en la minimización de la morbimortalidad.

5.9 CIRUGIA DE CAMBIO VALVULAR AORTICO

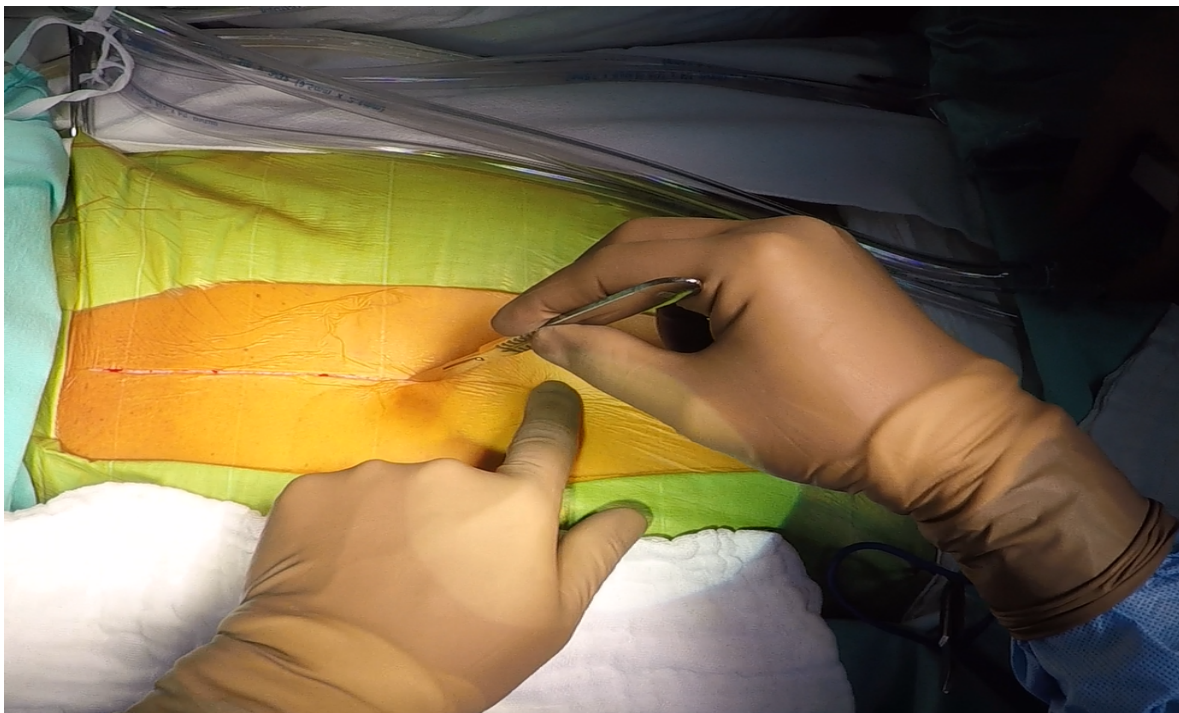
5.9.1 Preparación

Una vez establecida la necesidad de cirugía acorde a los criterios clínicos y ecocardiográficos por un equipo multidisciplinario. Los pacientes son programados a cirugía un día previo a su intervención. Se obtienen los formatos de consentimiento para cirugía, procedimiento anestésico y de perfusión. Los pacientes ingresan en los primeros turnos a la sala de operaciones donde el abordaje anestésico incluye en este orden, colocación de vía venosa periférica, colocación de línea arterial, anestesia general balanceada y secuencia de intubación orotraqueal, invasión mediante catéter venoso central colocado vía yugular interna idealmente derecha, introductor venoso yugular interno,

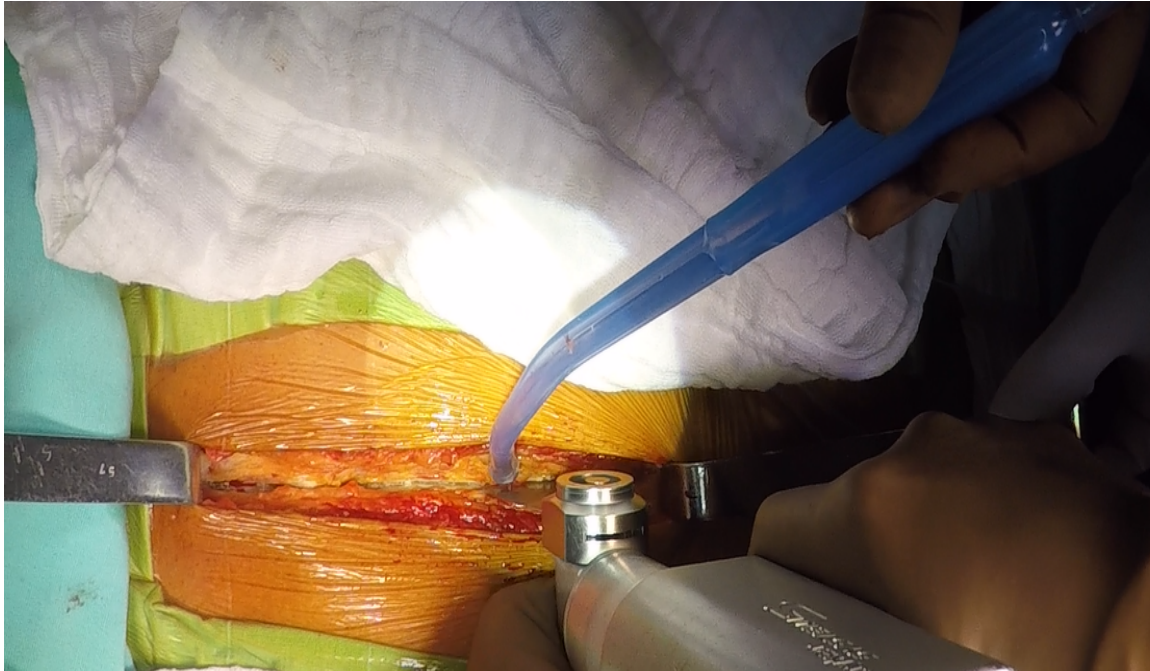
colocación de catéter Swan-Ganz y colocación de sonda Foley. En decúbito dorsal y posterior al procedimiento anestésico el equipo de enfermería realiza la asepsia y el equipo de cirugía la antisepsia, se realiza la pausa quirúrgica de cirugía segura. En este momento puede iniciar el procedimiento, el equipo de perfusionistas se encarga de armar el circuito de circulación extracorpórea.

5.9.2 Técnica

El abordaje quirúrgico es mediante una incisión de piel en la línea media esternal desde referencias anatómicas de superficie en el manubrio esternal hasta el apéndice xifoides, con el electrocauterio se profundizan los planos subcutáneos, grasa, muscular y periostio verificando que la apertura del esternón sea a la mitad del mismo.



El cirujano procede con la apertura del esternón con una sierra oscilante desde sentido caudal hacia cefálico abriendo totalmente el esternón de forma longitudinal.

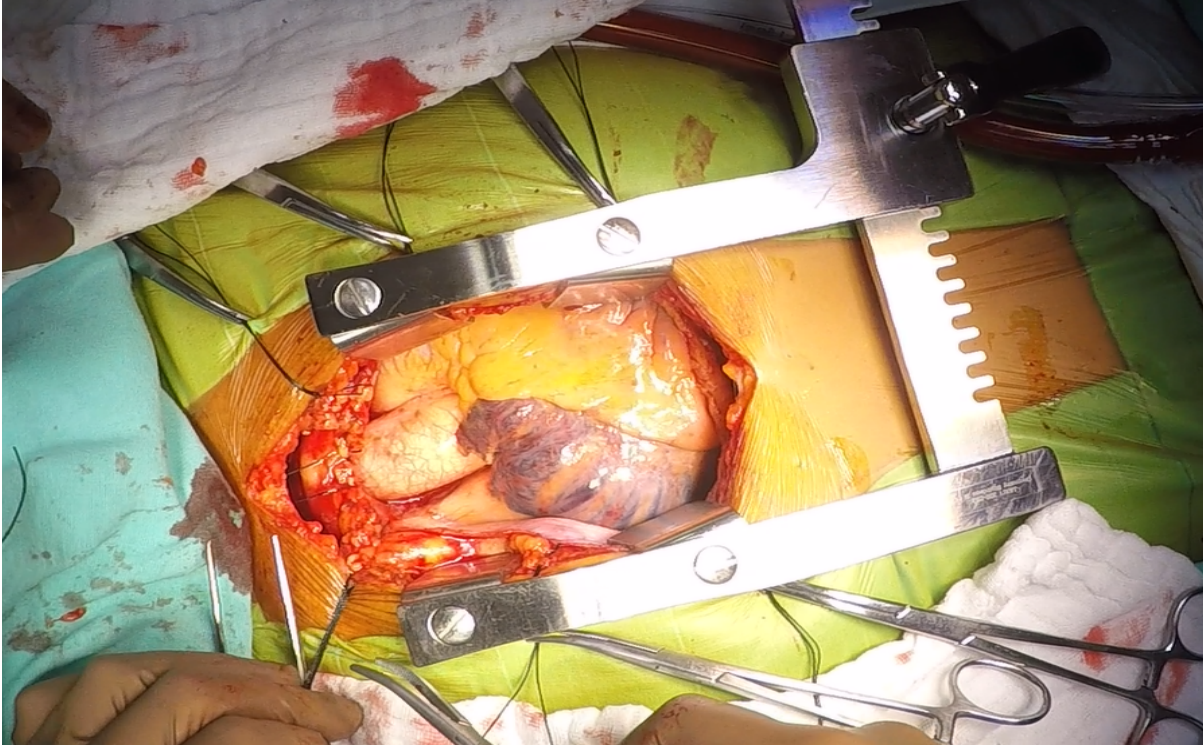


Una vez que el esternón ha sido seccionado, se obtienen dos mitades, se procede a realizar hemostasia de las mismas.

Posterior a la hemostasia del esternón, se puede colocar el separador e iniciar la disección del pericardio separando las pleuras del mismo tratando de no abrirlas y seccionando la grasa pre pericárdica y siendo cuidadoso con las estructuras venosas extrapericardicas (vena innominada).

Se incide longitudinalmente el pericardio hasta sus reflexiones en el diafragma en sentido caudal, y en la aorta en sentido cefálico; para tener una adecuada

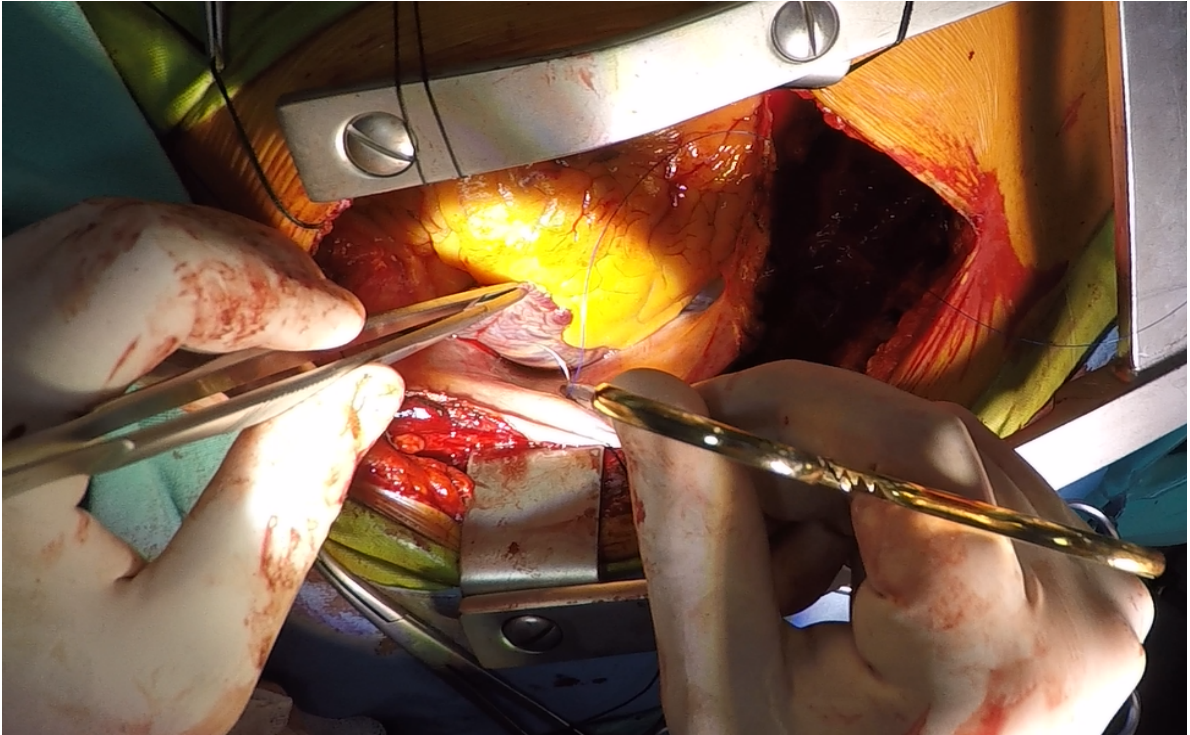
visualización del corazón y se marsupializan los bordes pericárdicos mediante riendas de seda 2-0 que se sujetan a los campos quirúrgicos.



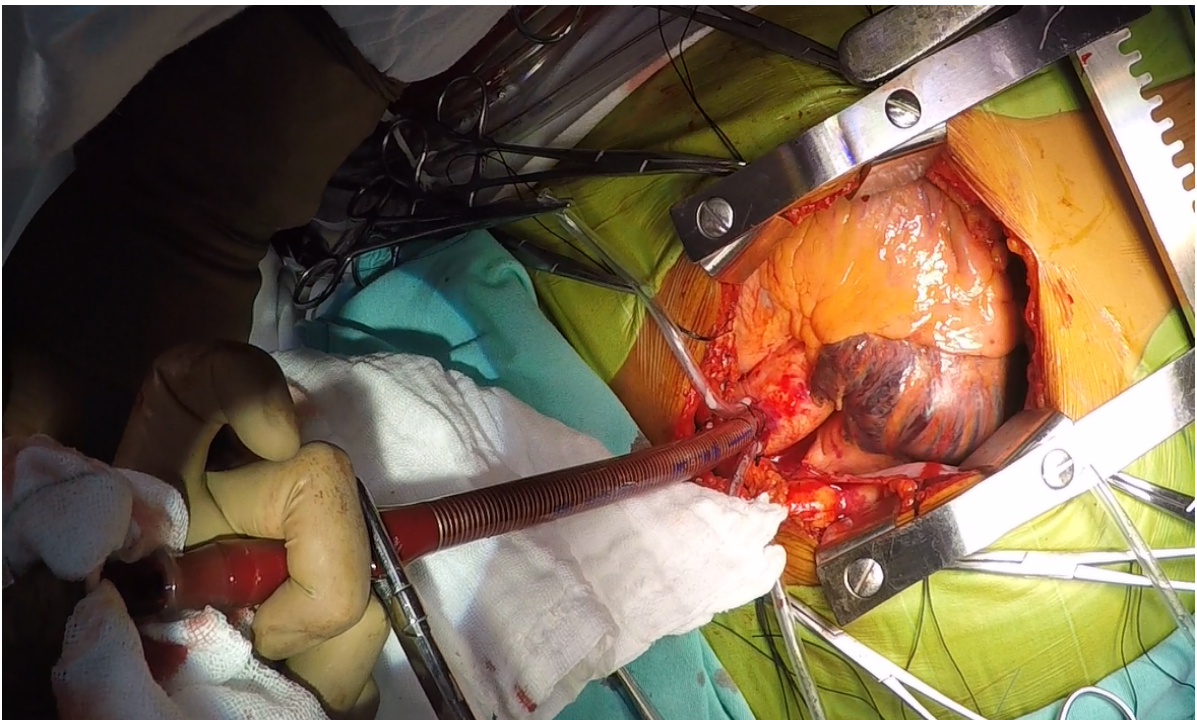
Una vez que se ha concluido la hemostasia y se tiene una adecuada exposición del corazón se administra un bolo de heparina a 300 UI/kg y posterior a tres minutos se toman muestras de sangre arterial para medir el tiempo de coagulación activada (TCA).

Durante el tiempo en el que se mide el TCA, el cirujano procede con la preparación para la canulación, se colocan dos jaretas con polipropileno 3-0 doble armado en la aorta ascendente lo más cercano posible al arco aórtico.

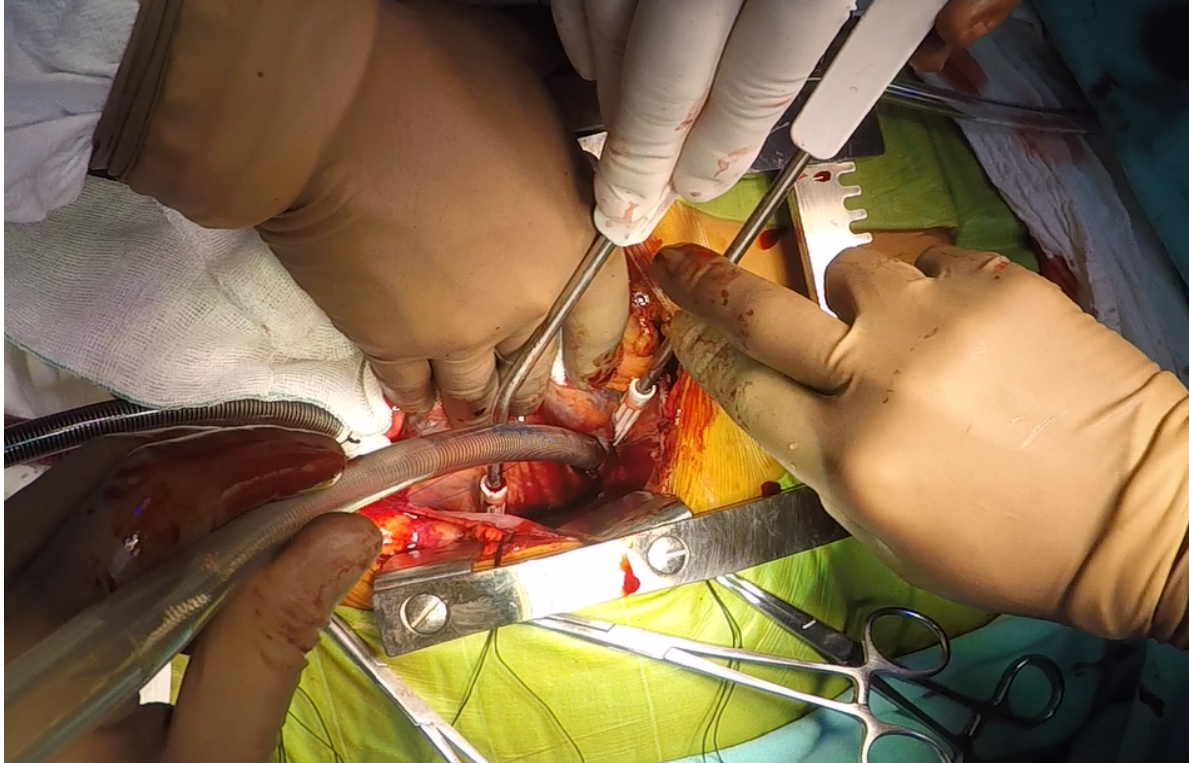
Se coloca una jareta con polipropileno 3-0 en la orejuela derecha.



Cuando el TCA ha superado 300 segundos y el circuito de circulación extracorpórea esta armado el cirujano puede realizar la canulación arterial en la aorta ascendente con la cánula correspondiente para cada paciente.



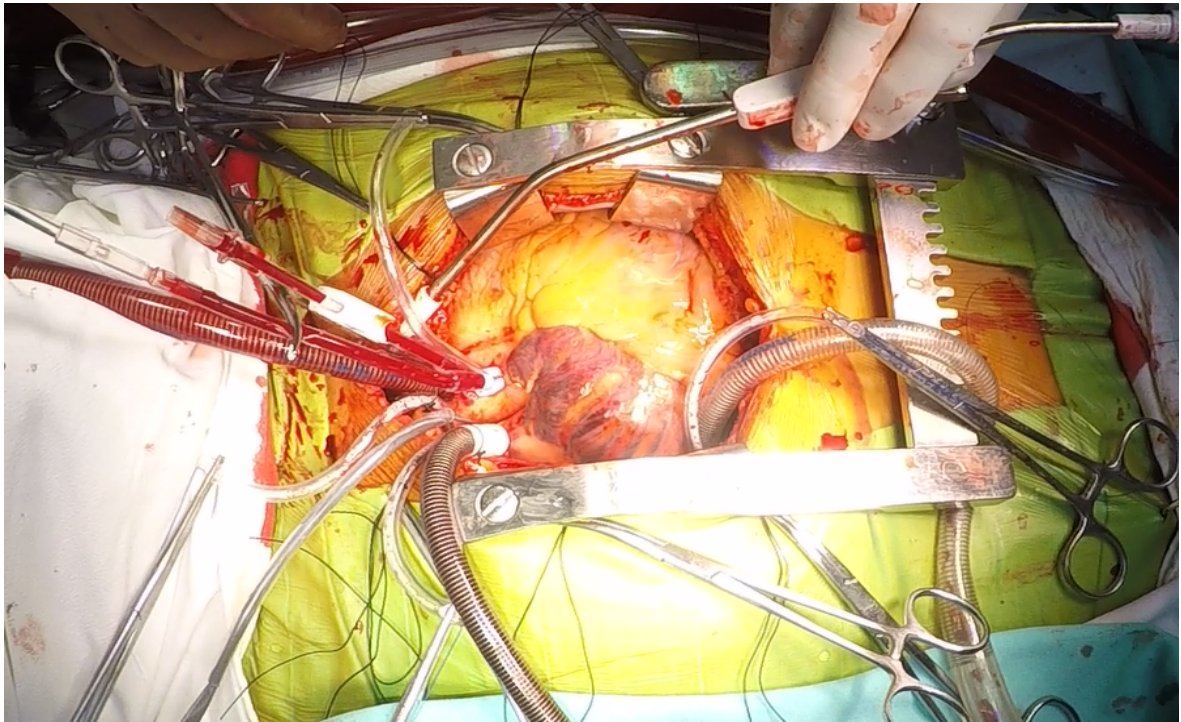
Se coloca el drenaje venoso con una cánula doble canastilla acorde a las necesidades de drenaje del paciente.



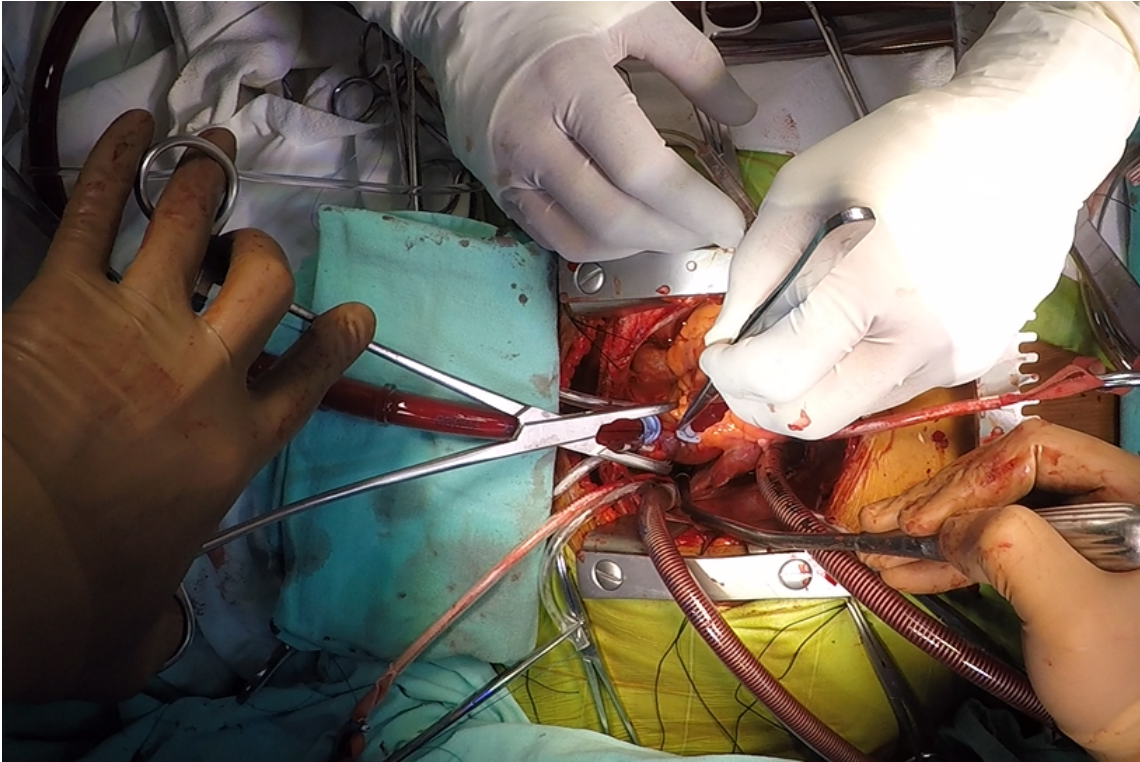
Una vez canulado el paciente y armando el circuito de circulación extracorpórea se inicia el drenaje venoso y la perfusión arterial y se inicia el descenso de la temperatura central a 32°C.

Durante el tiempo de enfriamiento se coloca una jareta con polipropileno 3-0 en la vena pulmonar superior derecha y se introduce una cánula de aspiración en el ventrículo izquierdo para mantener una adecuada visualización de la válvula aortica mediante la aspiración del volumen que ingresa al ventrículo a través de las venas pulmonares.

Se coloca una jareta con polipropileno 3-0 un centímetro por debajo de la cánula aortica y en este sitio se coloca la aguja de cardioplejia anterógrada.

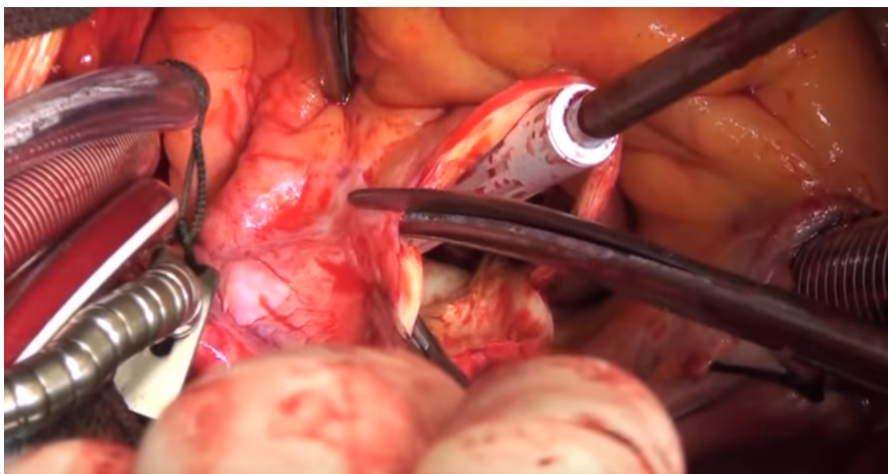


Una vez que se alcanza la temperatura de 32°C el cirujano realiza el pinzamiento de la aorta entre la cánula de perfusión y la aguja de cardioplejia, en cuanto la aorta se encuentra pinzada el anestesiólogo inicia la administración de la solución cardiopléjica cristalóide (Custodiol) acorde a la dosis requerida por el paciente y se inicia la aspiración de las cavidades izquierdas (aurícula y ventrículo) para descomprimir el corazón.



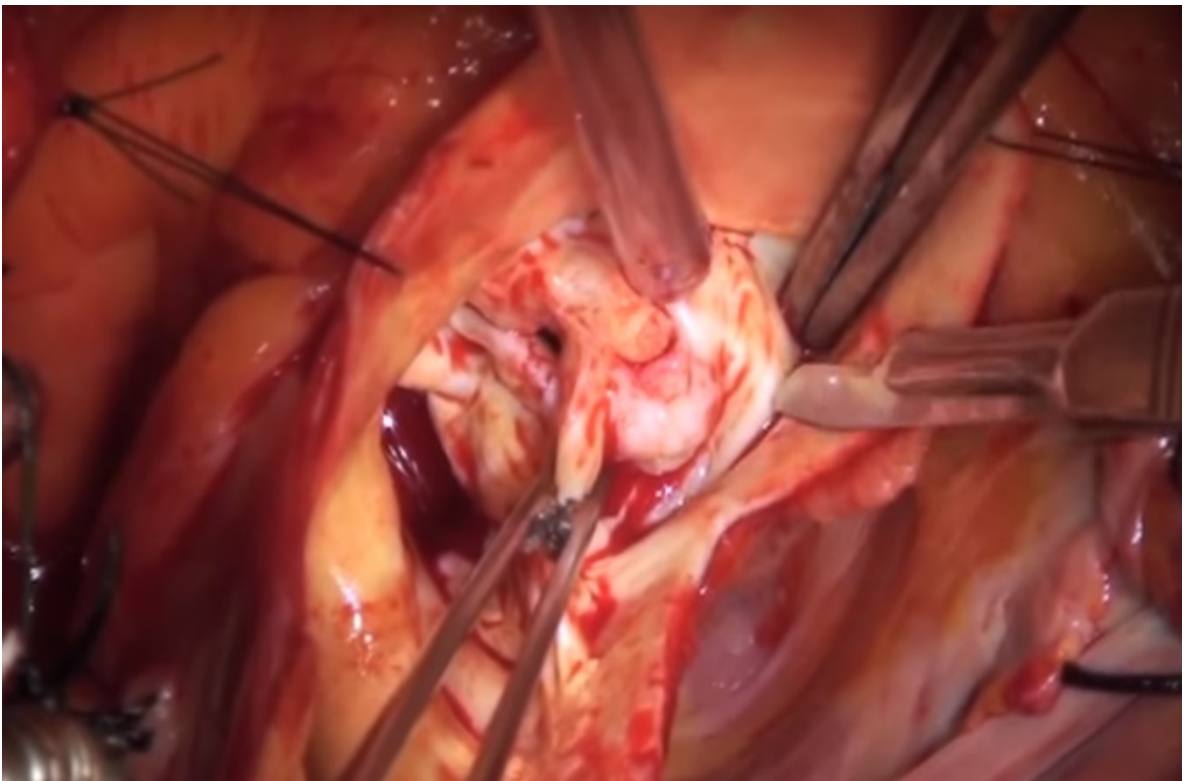
Se verifica el paro cardiaco observando que el corazón no presente movimiento y eléctrico en los monitores de anestesiología.

En este momento el cirujano puede realizar la aortotomía para exponer la válvula aortica; esta misma puede realizarse transversal u oblicua, se refieren los bordes de la aorta con una sutura de polipropileno para exponer la válvula aortica



Una vez que la aorta ha sido abierta, se refieren los bordes para exponer la válvula, se define la anatomía valvular y de la aorta ascendente.

Es necesario retirar la válvula aortica completa, el cirujano puede retirar la válvula mediante corte con bisturí o tijeras respetando el borde del anillo aórtico y las estructuras vecinas.

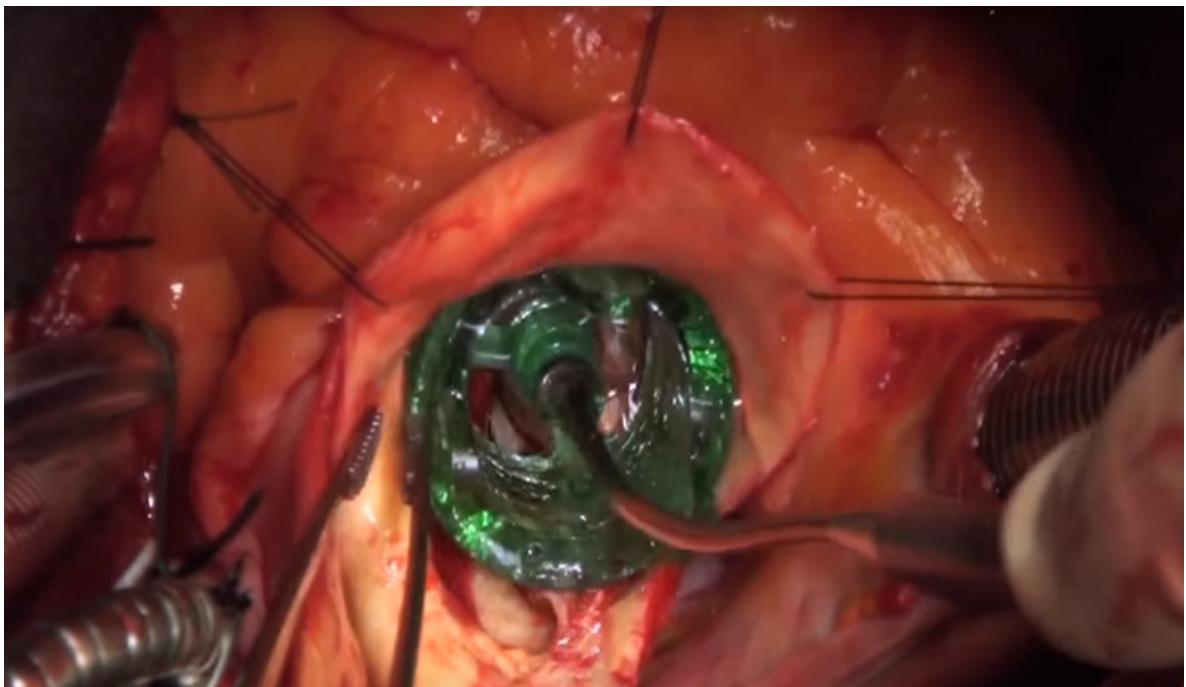


En la mayoría de las estenosis aortica, la calcificación de las valvas se extiende hacia el anillo aórtico y continuidad mitro aortica, para asegurar el adecuado asentamiento de la válvula protésica en el anillo nativo se realiza la descalcificación del anillo mediante la extracción del tejido calcificado con gubia o pinzas hasta dejar un borde del anillo lo más libre posible de calcio.

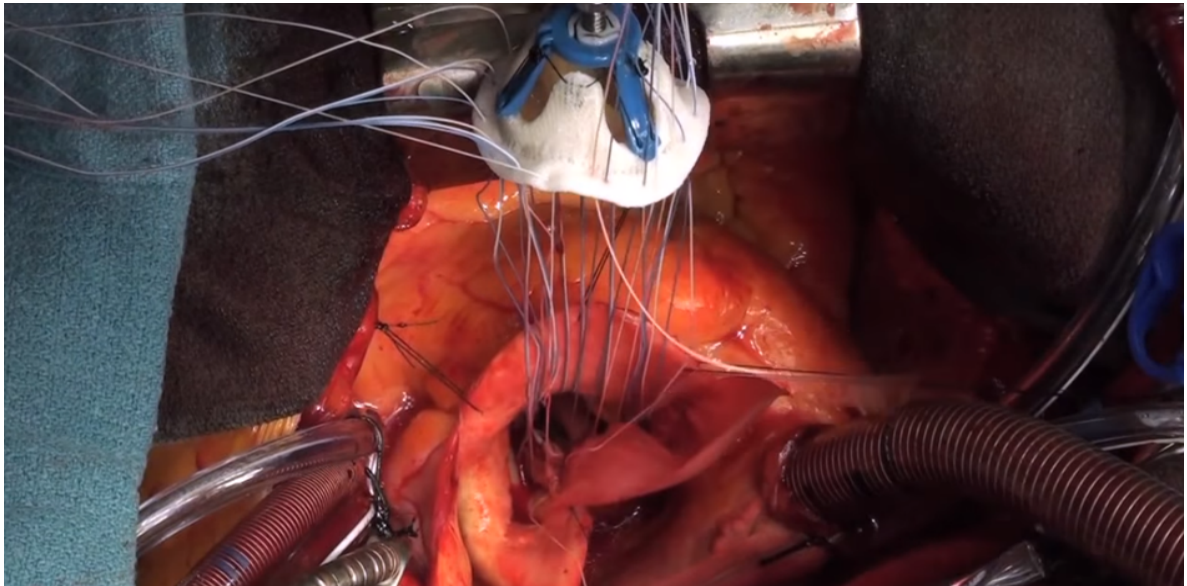
Cuando se ha concluido la descalcificación del anillo se debe limpiar la cavidad ventricular izquierda mediante irrigación a presión de solución salina normal y aspiración de la solución irrigada.

Para fijar la válvula se utilizan suturas de poliéster doble armado con teflón 2-0. Los puntos deben colocarse en el anillo aórtico en sentido del ventrículo hacia la aorta con una distancia de 1mm de separación entre cada uno de los puntos y colocando los que sean necesarios para cubrir circunferencialmente el anillo aórtico.

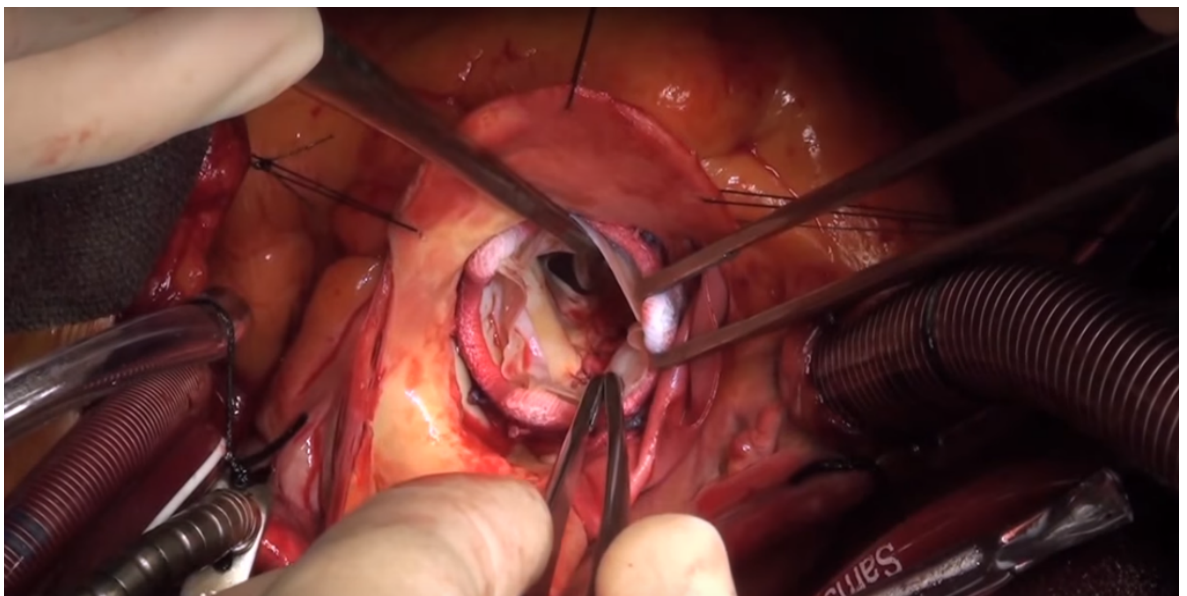
Se realiza la medición del anillo aórtico con los medidores específicos a la prótesis que se va a implantar, se selecciona el tamaño adecuado.



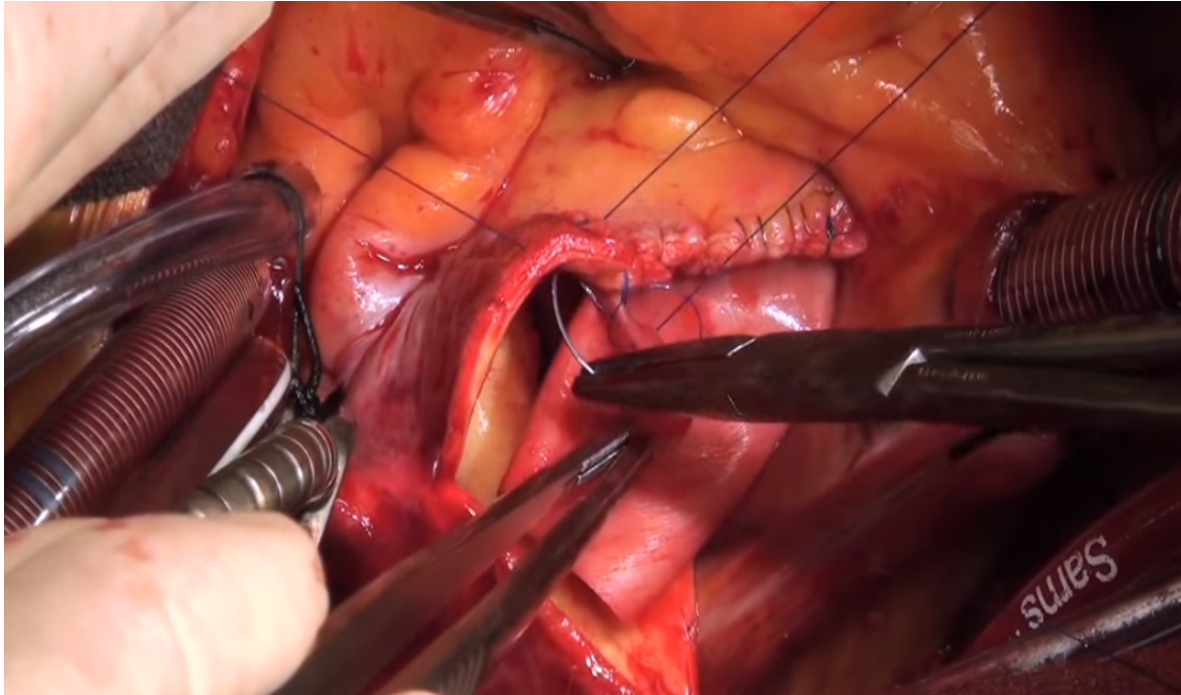
Se pasan las suturas a través del cojinete de la prótesis.



Se desciende la prótesis hasta el anillo aórtico verificando la permeabilidad de ambos ostiums coronarios, una vez asegurado el paso anterior, se anudan y cortan todas las suturas.



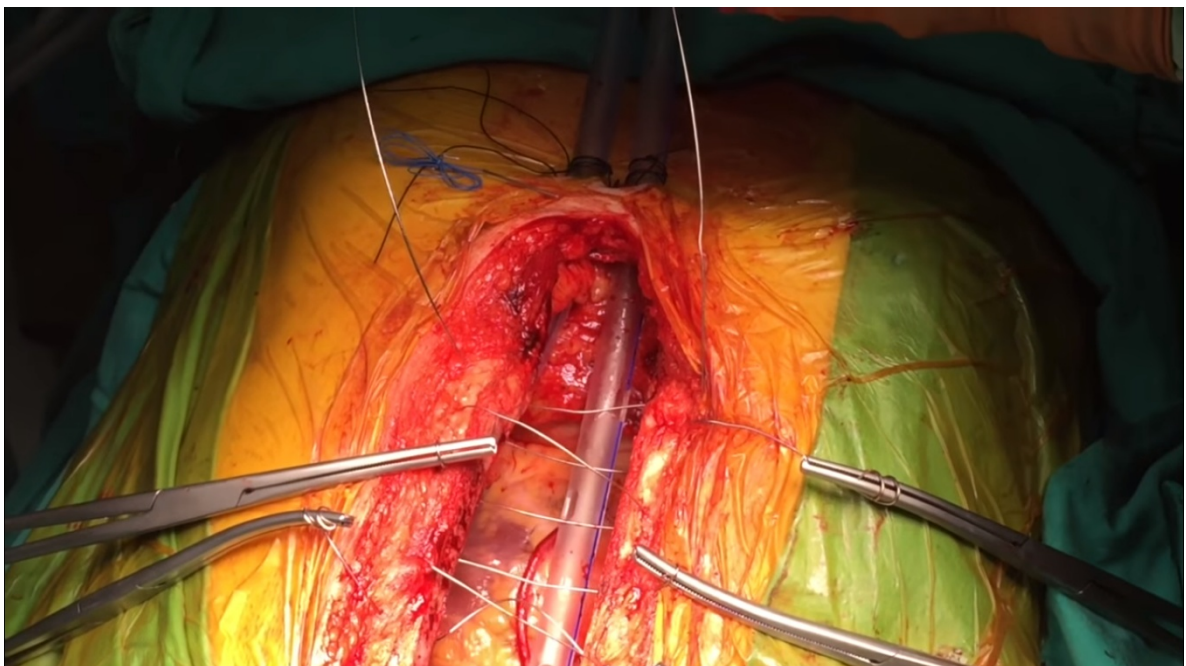
Se realiza el cierre de la aorta ascendente con polipropileno 4-0 realizando una técnica de Carrel y durante este paso se inicia a subir la temperatura del paciente.



En normo termia, se coloca al paciente en posición Trendelenburg para minimizar el riesgo de embolismo aéreo hacia la cabeza, se despinza la aorta ascendente y se aspira la aorta ascendente mediante la luz de aspiración de la cánula de cardioplejia con la intención de extraer todo el aire posible. Se coloca un electrodo epicárdico de marcapaso situado en la cara libre ventricular derecha, de acuerdo con el ritmo cardiaco de salida se realizará el siguiente paso, si el paciente se encuentra en asistolia se apoya con el marcapasos, si se encuentra bloqueado se apoya con el marcapasos, se el corazón fibrila se deberá realizar una descarga entre 10-30Joules.

El anestesiólogo comienza el retiro de circulación extracorpórea, dejando volumen del reservorio de la bomba en el paciente verificando que el corazón no se distienda y la función de bomba sea adecuada y agregando los fármacos necesarios acorde a cada paciente, se disminuye gradualmente el volumen de

perfusión aportado por la bomba y cuando el paciente se encuentra en estabilidad hemodinámica sostenida con apoyo de perfusión mínima se detiene la circulación extracorpórea. Se decanula la aurícula derecha, se regresa el volumen que se encuentra en el circuito venoso al reservorio de la bomba, y este volumen se regresa al paciente mediante la cánula arterial en la aorta ascendente, en este momento se puede decanular la aorta y cerrar las jaretas. Se inicia la administración de protamina a fines de revertir el efecto de la heparina a 1UI por 1UI de heparina administrada. Se empaqueta el mediastino esperando la formación de coágulos y se revisa la hemostasia de puntos sangrantes. Se debe garantizar la hemostasia del mediastino, tejidos blandos y hueso. Se colocan las sondas de drenaje, generalmente se opta por un drenaje retroesternal 40fr introducido al mediastino por una contra abertura sub xifoidea. Se realiza el cierre del paciente, en principio del esternón con suturas de alambre de acero inoxidable calibre 5.



Se afronta la fascia pre esternal con sutura monofilamento absorbible 0, se afronta la piel mediante una sutura subdérmica, la piel con monofilamento absorbible 4-0 y cianocrilato de grado médico.



Todos los pacientes son trasladados a la terapia intensiva postquirúrgica monitorizados todo el tiempo donde continuaran con el tratamiento.

5.9.3 Manejo de la muestras de tejido

La obtención del tejido se guardó en solución salina y posteriormente se almaceno a -70°C

5.9.4 Técnica Histológica

Un segmento de la válvula aortica de 5 micras, obtenida por cirugía cardiorácica, se lavó en NaCl al 0,9% durante 30s inmediatamente después los tejidos se fijaron por inmersión en tampón fosfato con formalina al 10% (pH

7,4) durante 24 h. Las secciones histológicas de la válvula aortica se procesaron de acuerdo con los procedimientos histológicos convencionales mediante tinción Von Kossa. La técnica se basa en la reacción del nitrato de plata en presencia de un agente reductor, por lo general hidroquinona, dando como resultado fosfato de plata insoluble que se puede apreciar al microscopio en color negro. Las secciones histológicas se analizaron utilizando un microscopio de luz Carl Zeiss (Carl Zeiss, Alemania Occidental, Alemania) (modelo 63,300) equipado con una cámara digital Tucsen (9 megapíxeles) con software TSview 7.1 (Tucsen Imaging Technology Co., Ltd. Chuo, Japón, a una ampliación de 25x. Las fotomicrografías se analizaron por densitometría utilizando el software de análisis de imagen Sigma Scan Pro 5 Systat Software Inc. San Jose, California, CA, EE. UU. Los valores de densidad se expresan como unidades de píxel.

5.10 Determinaciones

5.10.1 Se realizaron las siguientes determinaciones en el suero de los pacientes

Fueron determinados TNF α , IL-1, IL-6 ICAM1, VCAM

5.10.2 Se realizaron las siguientes determinaciones:

Fueron determinados TNF- α , IL-1, IL-6 e ICAM-1 mediante enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en sándwich, usando sistemas comerciales duoSet (R&D Systems; Minneapolis, MN) respetando las instrucciones proporcionadas por el fabricante con los pasos descritos a continuación^{14,15}:

1. Se utilizaron microplacas para ELISA de 96 micropozos con alta capacidad de unión de proteínas.

2. Se colocaron 100µL por micropozo del anticuerpo de captura diluido en agua destilada en una concentración de 2 µg/ml y se incubó durante la noche a temperatura ambiente.
3. Al día siguiente se aspiró el contenido de los micropozos y se lavaron colocando 300µL de solución buffer de fosfatos con 0.05% de Tween 20. Este procedimiento se repitió 3 veces asegurándose de no formar burbujas en el fondo de los pozos.
4. Para evitar pegados inespecíficos se colocaron en cada pozo 300µL de PBS con 1% de albumina sérica bovina. La placa se incubó dos horas a temperatura ambiente y se lavó como se describe en el paso 3.
5. Se adicionaron 100µL 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 colocó el mismo volumen con la muestra concentrada o diluida, la placa se incubó dos horas a temperatura ambiente y después se lavó como en el paso 3.
6. Se adicionaron 100µL por pozo del anticuerpo de detección diluido en PBS en una concentración de 4 µg/ml y la placa se incubó 2hrs a temperatura ambiente, después se lavó como se describe en el paso 3.
7. Se agregaron 100µL de estreptoavidina de rábano a cada pozo y la placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se lavó como se describe en el paso 3.
8. Se agregarán 100µL por pozo de TMB como cromógeno y se vigiló la reacción por 10 min.
9. Se adicionaron 50µL por pozo de solución de paro (H₂SO₄ 2N).
10. La placa se leyó en un lector de ELISA a 450nm.

Por otra parte, la determinación de PCR se realizó mediante nefelometría.

5.10.3 Estudio ecocardiográfico

El estudio ecocardiográfico fue realizado por dos ecocardiografistas expertos siguiendo las recomendaciones actuales.¹⁶ Se usó un sistema de ultrasonido Philips iE33 xMATRIX (Philips, Andover Massachusetts) con transductor X5-1. Las dimensiones del ventrículo izquierdo se cuantificaron en el eje paraesternal largo; los volúmenes de la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo se calcularon con el método de Simpson. El área valvular aortica se estimó con la ecuación de la continuidad. La masa del VI se estimó con el método de Devereaux.¹⁷ Los gradientes transvalvular aórtico medio y máximo se adquirieron en la proyección apical de tres o cinco cámaras, donde se obtuviera un espectro de Doppler continuo adecuado y la mayor velocidad transaórtica. La presión sistólica de la arteria pulmonar se estimó con la adición de la presión auricular derecha al gradiente de insuficiencia tricuspídea.

5.11. VARIABLES DE ESTUDIO (definiciones y unidades de medición)

5.11.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

Variables demográficas

1. Edad. Medida en años a partir de la fecha de nacimiento proporcionada por el paciente.
2. Género. Hombre o mujer, en base a caracteres fenotípicos.
3. Peso. Medido en Kilogramos (Kg).

4. Talla. Medida en metros(mts)
5. Índice de masa corporal (IMC). Resultará de la división de peso sobre el cuadrado de la talla, medido en Kg/m²
6. Diabetes. Pacientes que cuenten con hiperglucemia: glucosa en ayuno superior a 126mg, Hemoglobina glucosilada superior a 6.5%, glucosa casual superior a 200mg/dL.
7. Hipertensión arterial sistémica. Presión arterial sistémica superior a 140/90mmHg.
8. Tipo de lesión valvular aortica. Estenosis, insuficiencia o doble lesión aortica.
9. Insuficiencia cardiaca. Síntomas de insuficiencia cardiaca asociados a fracción de expulsión menor a 50% mediante ecocardiografía bidimensional.

Variables ecocardiográficas:

1. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en relación al total del volumen telediastólico. Calculado por el mediante ecocardiografía Doppler mediante el método modificado de Simpson.
2. Anillo aórtico. Sitio de unión entre la aorta torácica ascendente y las valvas de la válvula aórtica. Medido en milímetros.
3. Tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Estructura anatómica delimitada por el septum interventricular y la valva anterior de la mitral. Se mide con ecocardiografía bidimensional en la ventana paraesternal eje largo, un centímetro por debajo del anillo aórtico.

4. Integral velocidad-tiempo (ITV) del TSVI. 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 pulsado en el TSVI en la ventana apical cinco cámaras.
5. Integral velocidad-tiempo (ITV) de la válvula 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 válvula aórtica en la ventana apical cuatro cámaras.
6. Área valvular aórtica. Máximo diámetro del orificio del orificio valvular aórtico medido en la telesístole, expresado en cm².
7. Gradiente transvalvular aórtico máximo. Máximo gradiente de presión medido a través de la válvula aórtica durante la sístole.
8. Gradiente transvalvular aórtico medio. Resultado del promedio de los gradientes instantáneos de la válvula aórtica durante la sístole.
9. Insuficiencia aórtica. Lesión valvular que ocasiona retorno de sangre durante la diástole de la aorta hacia el ventrículo izquierdo.

Variables quirúrgicas

1. Tiempo de pinzamiento
2. EUROSCORE
3. Sangrado
4. Tiempo quirúrgico

5.11.2 VARIABLES DEPENDIENTES

Variables de laboratorio

1. IL-1 β . Es una citocina codificada por un gen que lleva el mismo nombre, es importante mediador de la respuesta inflamatoria, la producen los macrófagos.
2. IL-6. Glucoproteína producida por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, localizado en el cromosoma 7, tiene actividad en procesos inflamatorios. Medida en pg/mL.
3. TNF- α . Citocina pleiotrópica, con actividad proinflamatoria, secretada principalmente por macrófagos, se ha detectado en válvulas aórticas calcificadas de humanos.
4. Para la Semicuantificación del calcio las fotomicrografías se analizaron por densitometría utilizando el software de análisis de imagen Sigma Scan Pro 5 Systat Software Inc. San Jose, California, CA, EE. UU. Los valores de densidad se expresan como unidades de píxel.

5.12. Aspectos Éticos.

El estudio incluyó consentimiento informado en acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité científico y de bioética institucional.

6. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables categóricas se expresaron en proporciones, las continuas en media con desviación estándar o mediana con rango intercuartilar de acuerdo a la distribución. Las comparaciones fueron hechas para variables categóricas con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para variables dimensionales con t de

Student o U de Mann-Whitney. Las correlaciones fueron hechas con r de Pearson para variables cuantitativas o rho de Spearman para variables cualitativas.. El valor de p de significancia estadística se estableció menor a 0.05 a dos colas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 22 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

7. RESULTADOS

Estudiamos pacientes consecutivos con estenosis aórtica, de los cuales cumplieron criterios de inclusión 59 de 78 seleccionados y fueron eliminados 19 ya que no se pudieron obtener todas las variables de estudio.

Fueron eliminados 19 quedando una población final de 59 casos con estenosis aórticas y de los incluidos 25(42%) fueron mujeres y 34 (58%) hombres. La edad media fue de 61 ± 10 .

El análisis de frecuencia y porcentaje por estratos de edad fue el siguiente.

- 1) 30 a 40 = 2 (3%)
- 2) 41 a 50 =8 (15%)
- 3) 51 a 60 =18(31%)
- 4) 61 a 70 = 22(37%)
- 5) 71 a 80 =9 (15%)

Los pacientes provenían de diferentes estados. De la CDMX 14(23.7%), Estado de México 9 (15.3%), Michoacán 6(10.2%), Hidalgo 5(8.5), Puebla 4(6.8%), Veracruz 4 (6.8%), Chiapas 4 (6.8%), Guerrero 2 (3.4%), Morelos 2 (3.4%), Zacatecas 2 (3.4%), Oaxaca 1(1.7%), Sonora 1 (1.7%), Nayarit 1 (1.7%),

Querétaro 1 (1.7%), Tlaxcala 1(1.7%), San Luis Potosí 1 (1.7%) y Guanajuato 1 (1.7%).

La distribución de las principales variables demográficas de acuerdo al género se observan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con estenosis aortica.

	Total	Hombres 34 (58%)	Mujeres 25(42%)	p
Edad	63± 10	60 ± 12	62 ± 9	0.029
Peso		72± 9	63 ± 10	0.0001
Talla		166±7	154±7	0.0001
ASC		2±1	2±0	0.0001
PCR		65±58	50±31	NS
Colesterol total		121±45	131±49	NS
Triglicéridos		93±62	103±55	NS
LDL		74±38	63±30	NS
HDL		38±24	37±11	NS
Índice aterogenico		2±1	2±1	NS
Hipertensión	27 (46)	10	17	NS
Diabetes	5 (8)	1	4	NS
Tabaquismo	22 (37)	16	6	NS
Hipotiroidismo	5 (8)	1	4	NS
Alcoholismo	17 (29)	16	1	NS
Dislipidemia	6 (10)	5	1	NS
Lugar de origen				
CDMX		8	6	NS
Estado de México		5	4	NS
Michoacán		3	3	NS
Hidalgo		4	1	NS
Puebla		1	3	NS
Veracruz		2	2	NS
Chiapas		3	1	NS
Guerrero		1	1	NS
Morelos		2	0	NS
Zacatecas		1	1	NS
Oaxaca		0	1	NS
Sonora		0	1	NS
Nayarit		0	1	NS
Querétaro		1	0	NS
Tlaxcala		1	0	NS
San Luis Potosí		1	0	NS
Guanajuato		1	0	NS

En el estudio eco cardiográfico se encontró que en el grupo en general, el área valvular tuvo una mediana de 0.60 (Min 0.30-1-1) El Gradiente aórtico fue de 58 (Min37-Max22)

La media de FEVI 58 (Min20-Max70) las demás características y variables eco cardiográficos previos a la cirugía se pueden ver en la tabla 2.

Tabla 2. Características ecocardiográficas de los pacientes previo a la cirugía.

Aurícula Izquierda	47.40± 10
Septum interventricular	13.47± 2
Diámetro diastólico.	47 ±9
Diámetro Sistólico	34 ± 11
Pared Posterior	13 ±2
Grosor Parietal Relativo	0.58 ± 0.13
Masa Indexada del Ventrículo izquierdo	147± 46
Anillo Aórtico	21 ±2
Velocidad Tracto Salida VI	0.81 ± 0.20
Aérea Valvular Aortica	0.67 ± 0.21
Velocidad Aortica	5 ± 0.60
Gradiente Medio Aórtico	60 ± 17
FEVI	52 ± 14
TAPSE	20 ± 4
PSAP	36 ±14
Relación EA	1±0.86
Tiempo de Aceleración E	225±78

Etapa postquirúrgica temprana

Se implantó una válvula biológica en un porcentaje de 37 (63%) de válvulas biológicas y 22 (37%) de mecánicas de las cuales de las biológicas 20 fueron en mujeres y 17 en hombres y de las mecánicas 5 en mujeres y 17 en hombres

Tabla 3 Características y frecuencia de parámetros pre quirúrgicos y durante la cirugía

	Hombres 34 (58%)	Mujeres 25(42%)	P
Euroscore-II	3.14±7.61	2.24±1.57	NS
Tiempo de pinzamiento	78±30	60±37	NS
Sangrado	531±308	605±387	NS

Tabla 4 Resultados de biomarcadores séricos. Se muestran las concentraciones generales de las interleucinas séricas de acuerdo al género

	Grupo en general	Hombres 34(58%)	Mujeres 25(42%)	P
TNF 1	0 (0-1285)	0(0-1285)	0(0-597)	0.631(NS)
TNF 2	0 (0-2039)	0(0-2039)	0(0-423)	0.942(NS)
TNF 3	0 (0-1263)	0(0-484)	0(0-1263)	0.137(NS)
IL-1 (antes de cirugía)	0(0-97)	0(0-97)	0(0-92)	0.40 (NS)
IL-1 (7 días después de cirugía)	0(0-291)	0 (0-291)	0 (0-204)	0.43 (NS)
IL-1(3 meses después de cirugía)	0(0-236)	0 (0-31)	0 (0-236)	0.01
IL-6 (antes de cirugía)	0(0-541)	0(0-90)	0(0-541)	0.131(NS)
IL-6 (7 días después de cirugía)	0(0-472)	0(0-433)	0(0-472)	0.834(NS)
IL-6 (3 meses después de cirugía)	0(0-205)	0(0-205)	0(0-116)	0.711(NS)
ICAM basal (antes de cirugía)	35648(0-70940)	3395(0-70940)	3610(0-66020)	0.836(NS)
ICAM basal (7 días después de cirugía)	6366(0-68120)	6473(1566-68120)	5884(0-63920)	0.133(NS)
ICAM basal (3 meses después de cirugía)	3765(0-69420)	3598 (0-69420)	4632(2922-62580)	0.357(NS)
ICAM 12 (antes de cirugía)	1697(0-3547)	1695(0-3547)	1697(0-3427)	0.969(NS)
ICAM 12 (7 días después de cirugía)	2848(0-2529)	2873(783-3462)	2577(0-3529)	0.232(NS)
ICAM 12 (3 meses después de cirugía)	1269(0-3471)	1290(0-3471)	2316(0-3230)	0.524(NS)

El área calcificada de acuerdo a los estratos de edad se analizó en correlación con cada uno de los biomarcadores y esto se muestra en la **Tabla 5 y figura 1**.

Tabla 5. Muestra medianas y valores mínimos y máximos del área calcificada de acuerdo a los estratos de edad en los pacientes con estenosis aórtica.

Estrato de edad	Mediana (Min-Max)
30 a 40	2912682 (1994830-3830534)
41 a 50	4459566 (60632-34166080)
51 a 60	5575974 (309865-328932075)
61 a 70	5479295 (298212-757911225)
71 a 80	6469516 (4875774-8774800)

Figura 1.

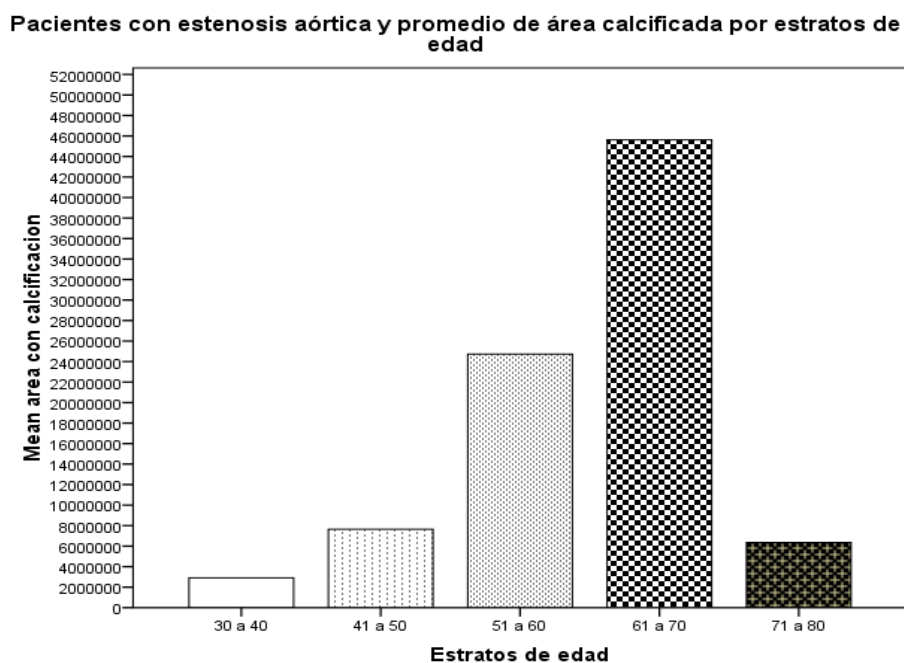


Tabla 5. Muestra las correlaciones entre los diversos biomarcadores de inflamación y el área calcificada

Biomarcadores basales antes de la cirugía	Análisis de correlación entre área calcificada y biomarcadores de inflamación				
	Global Área	p	Correlación	Estratos de edad	P
TNF-α	10%	NS	-25%	(41-50)	NS
			+91%	(51-60)	0.0001
			-10%	(61-70)	NS
			-24%	(71-80)	NS
IL1	19%	NS	-28%	(41-50)	NS
			+78%	(51-60)	0.001
IL6	-1%	NS	-30%	(41-50)	NS
			-7%	(51-60)	NS
			-7%	(61-70)	NS
			+25%	(71-80)	NS
ICAM 12	-11%	NS	+18%	(41-50)	NS
			+20%	(51-60)	NS
			-31%	(61-70)	NS
			+37%	(71-80)	NS
ICAM basal	-18%	NS	+30%	(41-50)	NS
			+30%	(51-60)	NS
			-15%	(61-70)	NS
			-1%	(71-80)	NS
PCR	1%	NS	-35%	(41-50)	NS
			+43%	(51-60)	NS
			-17%	(61-70)	NS
			+31%	(71-80)	NS
Colesterol Total	-24%	NS	+55%	(41-50)	NS
			-26%	(51-60)	NS
			-34%	(61-70)	NS
			+17%	(71-80)	NS
LDL	-19%	NS	+87%	(41-50)	0.009
			-15%	(51-60)	NS
			-26%	(61-70)	NS
			+18%	(71-80)	NS
HDL	-12%	NS	+25%	(41-50)	NS
			-10%	(51-60)	NS
			-29%	(61-70)	NS
			-1%	(71-80)	NS
Triglicéridos	-20%	NS	+35%	(41-50)	NS
			-28%	(51-60)	NS
			-28%	(61-70)	NS
			-53%	(71-80)	NS

Tabla 6. Distribución de área calcificada de acuerdo al tipo de enfermedad

Tipo de comorbilidad	Número de pacientes	Área de calcificación (valores en pixeles)		
		MEDIANA	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO
A	5	7115610	6522375	328932075
NINGUNA	12	5953694	1623052	140242921
TAB+HAS	5	5557658	1641322	8774800
A+TAB	9	5398421	3666182	9728106
HAS+DM	2	5296910	4658752	5935068
HAS+HIPOT	3	5220754	4663474	5700107
HAS+TAB+A	1	5145318	NA	NA
HAS	11	5031914	298212	7352199
TAB+H	1	4648339	NA	NA
HAS+A	2	3889792	2378652	5400932
TAB	5	2864738	309865	6534160
HAS+DM+TAB+	1	60632	NA	NA
H+A+D				
DM	2	3.82E8	6469516	757911225

Tabla 7. Correlación entre biomarcadores

	IL-1	ICAM-1	TNF- α	IL-6	PCR	CT	LDL	HDL	TG	Área
IL-1	-	0.16	0.87(0.0001)	0.01	-0.01	0.03	0.06	-0.01	-0.20	0.19
ICAM-1	0.16	-	0.18	-0.19	-0.34(0.012)	0.10	0.16	0.06	-0.09	-0.11
TNF- α	0.87(0.0001)	0.18	-	0.05	-0.08	0.02	-0.01	-0.03	-0.20	0.10
IL-6	0.01	-0.19	0.05	-	-0.10	0.02	0.07	-0.10	0.11	-0.06
PCR	-0.01	-0.34(0.012)	-0.08	-0.10	-	-0.19	-0.17	-0.27	-0.11	-0.11
CT	0.03	0.10	0.02	0.02	-0.19	-	0.91(0.0001)	0.58(0.0001)	0.67(0.0001)	-0.20
LDL	0.06	0.16	-0.01	0.07	-0.17	0.91(0.0001)	-	0.30(0.034)	0.52(0.0001)	-0.19
HDL	-0.01	0.06	-0.03	-0.10	-0.27	0.58(0.0001)	0.30(0.034)	-	0.26	-0.12
TG	-0.20	-0.09	-0.20	0.11	-0.11	0.67(0.0001)	0.52(0.0001)	0.26	-	-0.20
Área	0.19	-0.11	0.10	-0.06	-0.11	-0.20	-0.19	-0.12	-0.20	-

IMÁGENES CON AREAS DE CALCIFICACION EN PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA QUE FUERON LLEVADOS A INTERVENCION PARA CAMBIO VALVULAR AORTICO

1er. Caso B-687/14

Hombre de 62 años de edad con EA severa Dx el 24/10/2013.

A finales del año 2012 inició con cuadros de angina de esfuerzo, que cedían con reposo, se agregó a este cuadro disnea de 500 metros. A finales del 2013, presentó episodios de síncope relacionados al esfuerzo, pero con recuperación ad integrum. Acudió con facultativo, quien solicitó un electrocardiograma en el cual reportó hipertrofia concéntrica del VI, movilidad global y segmentaria conservada, FEVI 70% defunción diastólica grado 1, con estenosis aortica critica velocidad máxima 4.6, gradiente medio de 53mmHg, A_{va}o 0.6cm², motivo por lo cual fue referido al Instituto donde se le dio indicación quirúrgica.

El 17/06/2014 se presentó a sesión medico quirúrgica y días después, el 26/06/2014 fue operado de CVAo válvula mecánica No. 19mm H.P. ST JUDE.

Se encontró un área calcificada con lo siguiente 328932075 (**Figura 2**), IL-1= 92 IL6=5 TNF α =597 ICAM= 2482, CT=87TG=47, LDL=51, HDL=36.

Egreso del instituto el 03/07/2014 por mejoría.

Figura 2

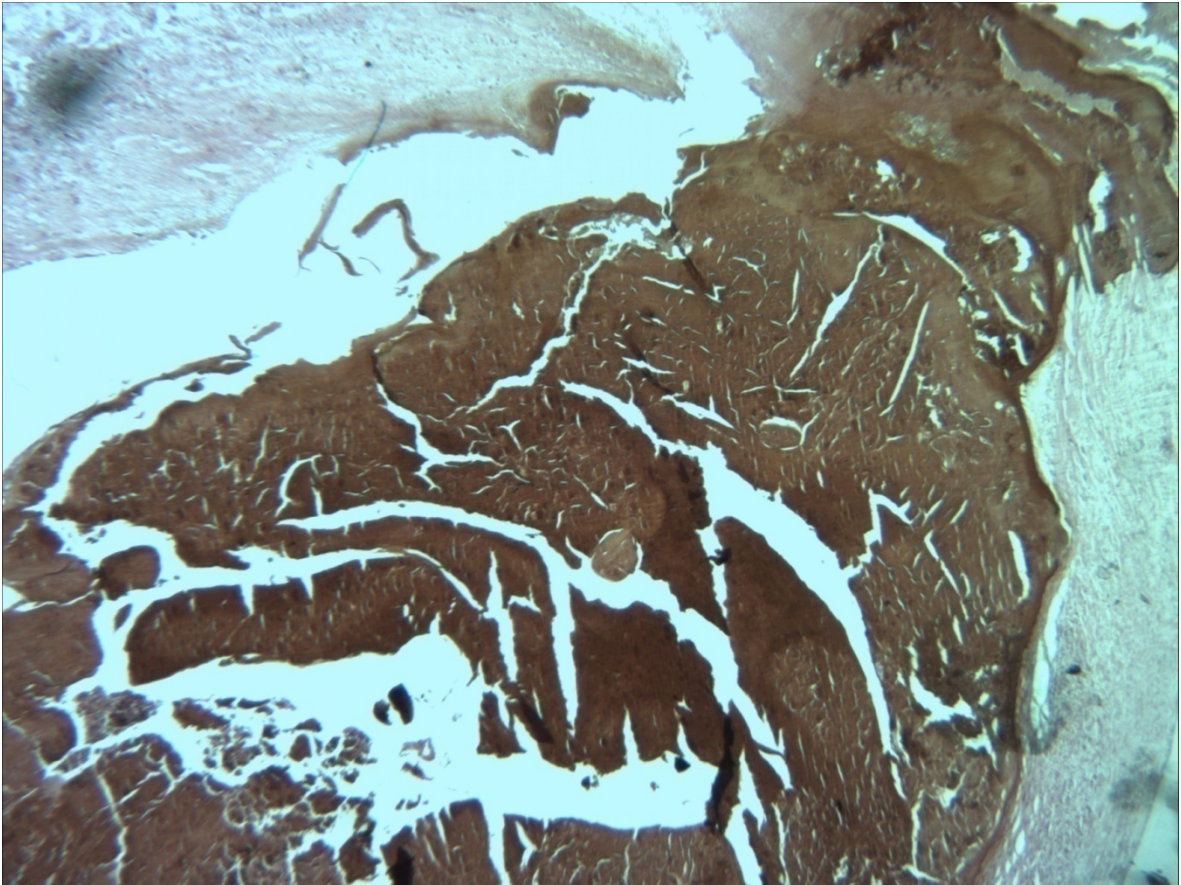


Foto micrografía representativa a 25X de un segmento de la válvula aortica teñida por el método de Von Kossa. en donde se puede apreciar en color café el depósito de calcio.

2do Caso. B1087/14

Mujer de 67 años de edad con doble lesión aórtica con EA severa.

Desde el mes de enero del 2011 la paciente tuvo disnea progresiva, inicialmente de grandes esfuerzos, actualmente de moderados esfuerzos (1 cuadra). Acompañado a esto ha presentado varios episodios de síncope, refiere que hasta 3 veces por semana, de pocos minutos de duración, con recuperación ad integrum sin movimientos anormales y sin relajación de esfínteres. Por esto, en el mismo año (2011) acudió con Cardiólogo particular quien realizó estudios e hizo el diagnóstico de doble lesión aórtica y recomendó cambio valvular, sin embargo, la paciente no aceptó. Continuó con tratamiento médico sin mejoría de la sintomatología.

En abril de 2014, se exacerbó el cuadro de disnea que se presentaba cuando caminaba 1 cuadra y llegó a presentar hasta 4 episodios de síncope que estaban relacionados al esfuerzo físico severo por lo que volvió con su Cardiólogo, quien solicitó ecocardiograma el cual reportó doble lesión aórtica con predominio de estenosis severa por lo que fue referida a este Instituto. Último episodio de síncope a finales de Mayo de 2014.

El 17/07/2014 se presentó en sesión médico quirúrgica y 3 meses después, el 15/10/2014 fue operado de CVA válvula biológica INC 22. Se encontró un área calcificada con lo siguiente 757911225. (**Figura 3**) IL-1=0 IL6=0, TNF α =0, ICAM=0, PCR=12.74, CT=60.74, TG=35.42, LDL=25.24, HDL=21.81.

Egreso del 29/10/ 2014 por mejoría.

Figura 3

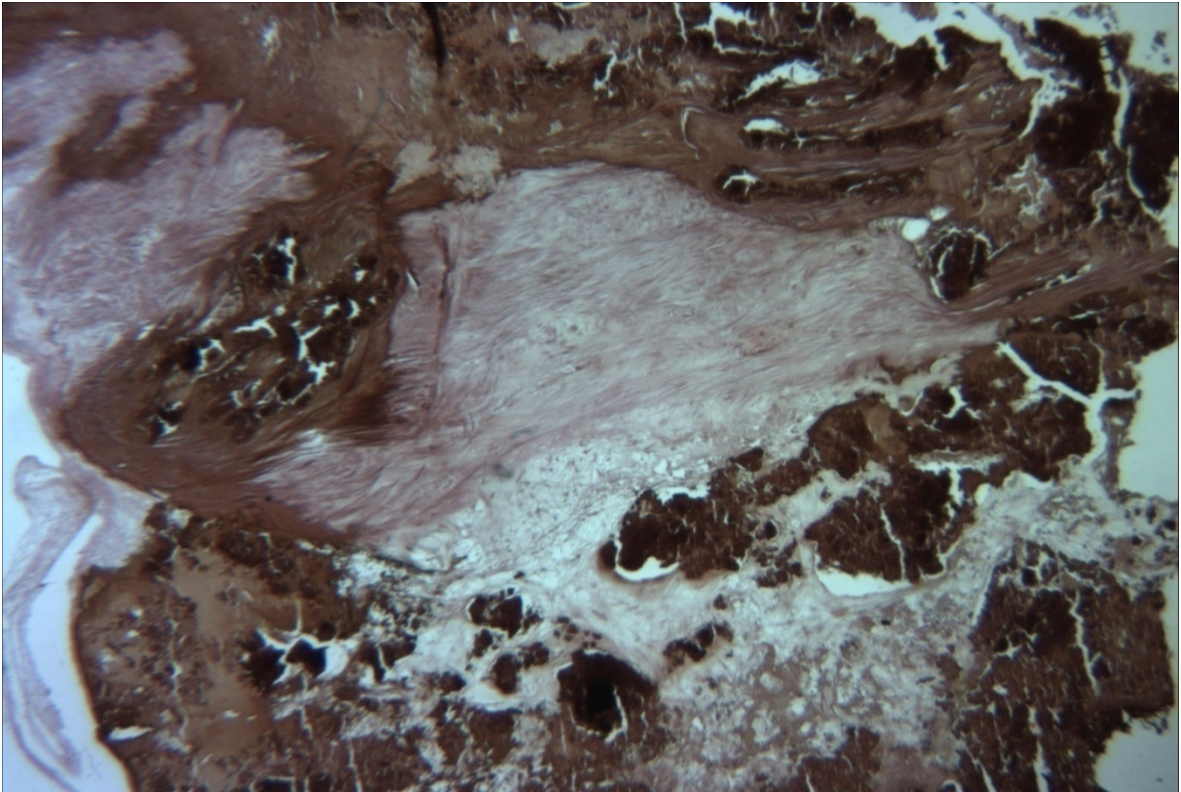


Foto micrografía representativa a 25X de un segmento de la válvula aortica teñida por el método de Von Kossa en donde se puede apreciar en color café el depósito de calcio.

3er. Caso. B676/14

Hombre de 71 años de edad con EA severa Dx 04/06/2014.

El 20/05/2014 ingresó al INC porque había presentado episodios de dolor precordial opresivo, relacionado al esfuerzo físico, de intensidad moderada, de inicio gradual, irradiado a cuello con 10 minutos de duración que cedió al reposo sin otros síntomas agregados. Posteriormente se agregó disnea de esfuerzo la cual fue progresiva, inicialmente de grandes esfuerzos, a partir aproximadamente del 27 de mayo de medianos esfuerzos. El 29 de mayo a las 22 horas tuvo un episodio sincopal, sin movimientos anormales, sin relajaciones de esfínteres y con recuperación ad integrum. No acudió a la valoración médica hasta el 3 de Junio a las 17 horas que presentó otro episodio de síncope de las mismas características, por lo que en esta ocasión acudió con Cardiólogo particular quien al encontrar soplo sugestivo de estenosis aortica, realizó ecocardiograma transtorácico con los siguientes hallazgos: probable aorta bivalva, estenosis aórtica critica con área valvular de 0.6 cm², gradiente medio mayora a 70 mmHg con función ventricular conservada.

El 06/06/2014 se presento en sesión medico quirúrgica y el 24/06/2014, fue operado de CVAo válvula biológica de titanio aórtico INC No. 24 Se encontró un área calcificada con lo siguiente 140242921 (**Figura 4**), IL-1= 0, IL6=0 TNF α =0, ICAM 1672, PCR=91 CT=100 TG 57, LDL=60, HDL=36.

La última fecha en se asistió para revisar su evolución fue el 07/03/2018 donde el paciente se refiere asintomático, clase funcional 1, sin presentar disnea, síncope, angina o edema de miembros inferiores.

Figura 4

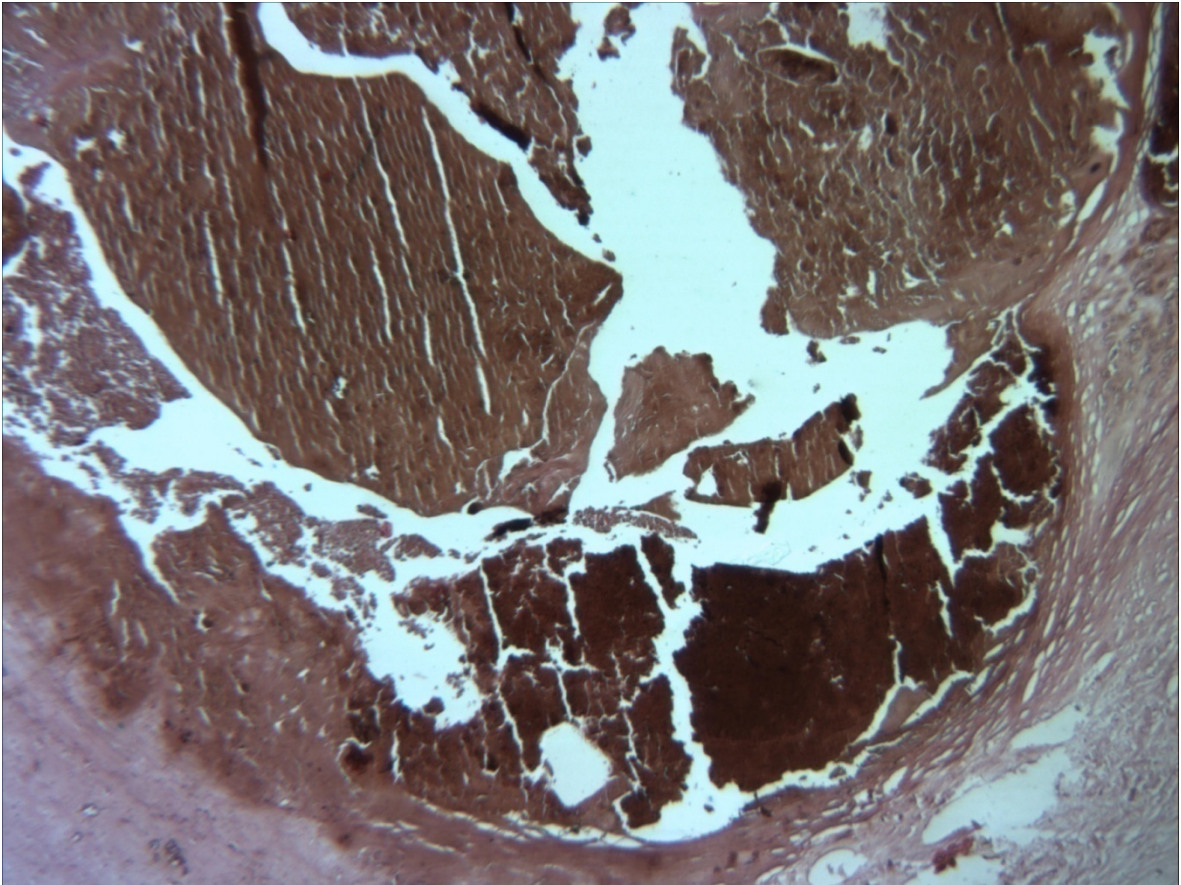


Foto micrografía representativa a 25X de un segmento de la válvula aortica teñida por el método de Von Kossa. en donde se puede apreciar en color café el depósito de calcio.

4to caso. B336/14

Mujer de 60 años de edad con EAo moderada Dx el 04 de marzo del 2010.

En Octubre del 2006 mientras manejaba su auto presentó, vértigo sin lipotimia o síncope, por lo que acudió a valoración por cardiólogo fINC quien detectó soplo sistólico aórtico GIII/IV de tipo expulsivo y ECG con datos de sobrecarga sistólica del VI, documentándose por ECOTT aorta bivalva con gradiente medio de 33 mmHG y vel 3.61 m/s, continuó seguimiento semestral sin presentar sintomatología, sin angina disnea o equivalente, negando lipotimias, síncope o mareo, en clase funcional I NYHA, caminando 5 km diarios sin problemas. Se realizó como parte del seguimiento ECOTT el 25/08/2009 el cual reportó gradiente transaortico de 70 mmHg FEVI 75% AVAo de 3.4 cm², se propuso cirugía disnea de gradientes esfuerzo al caminar 3 km.

En el INC fue conocida hasta el año 2010, el área valvular calculada era de 12 cm² y no se considero candidata a cirugía, en 2012 ya presentaba hipertrofia concéntrica de VI se le propuso cirugía sin embargo quedo en espera y en 2013 AVAo fue encontrada de 0.145 cm² con predominio de estenosis permaneció sin llevar a cirugía. El 04/03/2004 había presentado vértigo de segundos de duración asociado a los movimientos de la cabeza por lo que decidió acudir a valoración, el eco mostro una válvula aortica calcificada con 0.45 cm² y DLAo, ante estos hallazgos se presento a sesión médico quirúrgica el 19/03/2 y el 28/03/2014 fue operada de CVAo válvula mecánica rotatable aortica 21 HP St Jude. Se encontró un área de calcificación con lo siguiente 34166080 (**Figura 5**) IL-1= 0, IL6=0 TNF α =65, ICAM=3301, PCR=2.10 CT=202 TG=53, LDL=125

Ha regresado al instituto para revisión de evolución el 12/07/ 2018 donde ha referido palpitations. Ecocardiograma FEVI60% y desde 2016 se reporta engrosamiento de la válvula mitral con insuficiencia ligera.

Figura 5

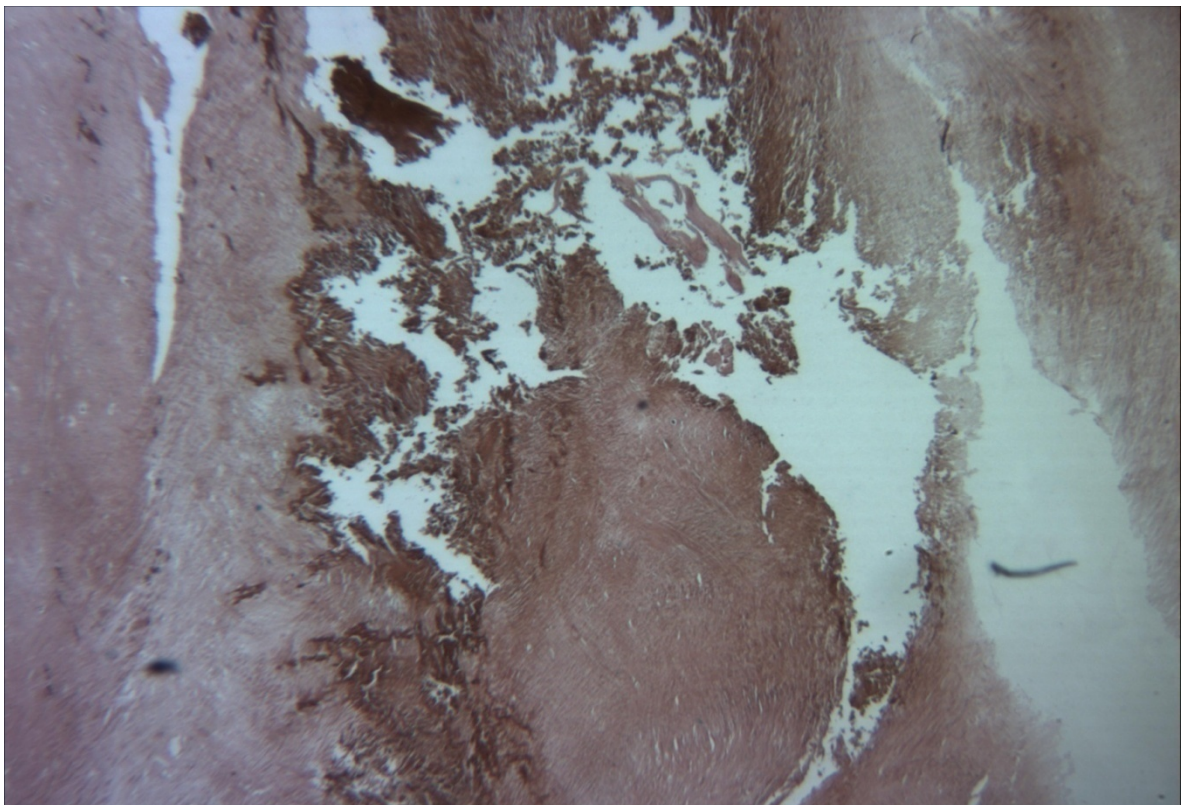


Foto micrografía representativa a 25X de un segmento de la válvula aortica teñida por el método de Von Kossa. en donde se puede apreciar en color café el depósito de calcio.

Caso 5. B392/14

Hombre de 62 años de edad con DIA insuficiencia moderada y EA ligera.

A los 6 años, tuvo un episodio de Fiebre reumática, donde le detectaron soplo cardiaco, recibió tratamiento con penicilina benzatinica por 12 años y continuó en vigilancia. A los 25 años de edad de forma incidental se detecta soplo cardiaco en CSM SCXXI por lo cual se solicitó ecocardiograma donde detectaron doble lesión aortica, aparentemente sin repercusión hemodinámica y se egreso para mantenerse en vigilancia médica. El paciente se había encontrado asintomático, en consulta externa de este instituto desde el año 2001 sin complicaciones y únicamente bajo observación. Se realizó un electrocardiograma en el 2011 donde reportaron doble lesión aórtica con predominio a la insuficiencia (importante) AVAo 1.6 cm², FEVI 45%, TAPSE 17MM, PSAP 21 mmHG.

A inicio de marzo del 2014 presentó disnea a medianos esfuerzos, edema de miembros inferiores, acudió a servicio de urgencias de este instituto donde se inicio diurético de asa, digoxina y bezafibrato, por lo cual se ingreso al Instituto al séptimo piso el día 12/03/2014 continuó con manejo medico y se egresó por mejoría el día 14/03/2014. Debido a ausencia de tiempo quirúrgico, se decide que debe ingresar de nueva cuenta.

Se presentó en sesión medico quirúrgica el 27/03/2014 y el 11/04/2014, fue operado de CVAo por una prótesis valvular mecánica rotatable 23 HP. Se encontró un área de calcificación de 41330623 (**Figura 6**) IL-1= 0, IL6=59, TNF α =0, ICAM= 246, CT=148, TG= 138, LDL=98, HDL=33

Ha regresado al Instituto para seguimiento y evolución el día 27/07/2017 donde se refiere asintomático cardiovascular, niega palpitaciones, niega mareos, sin síncope u otras alteraciones.

Figura 6.

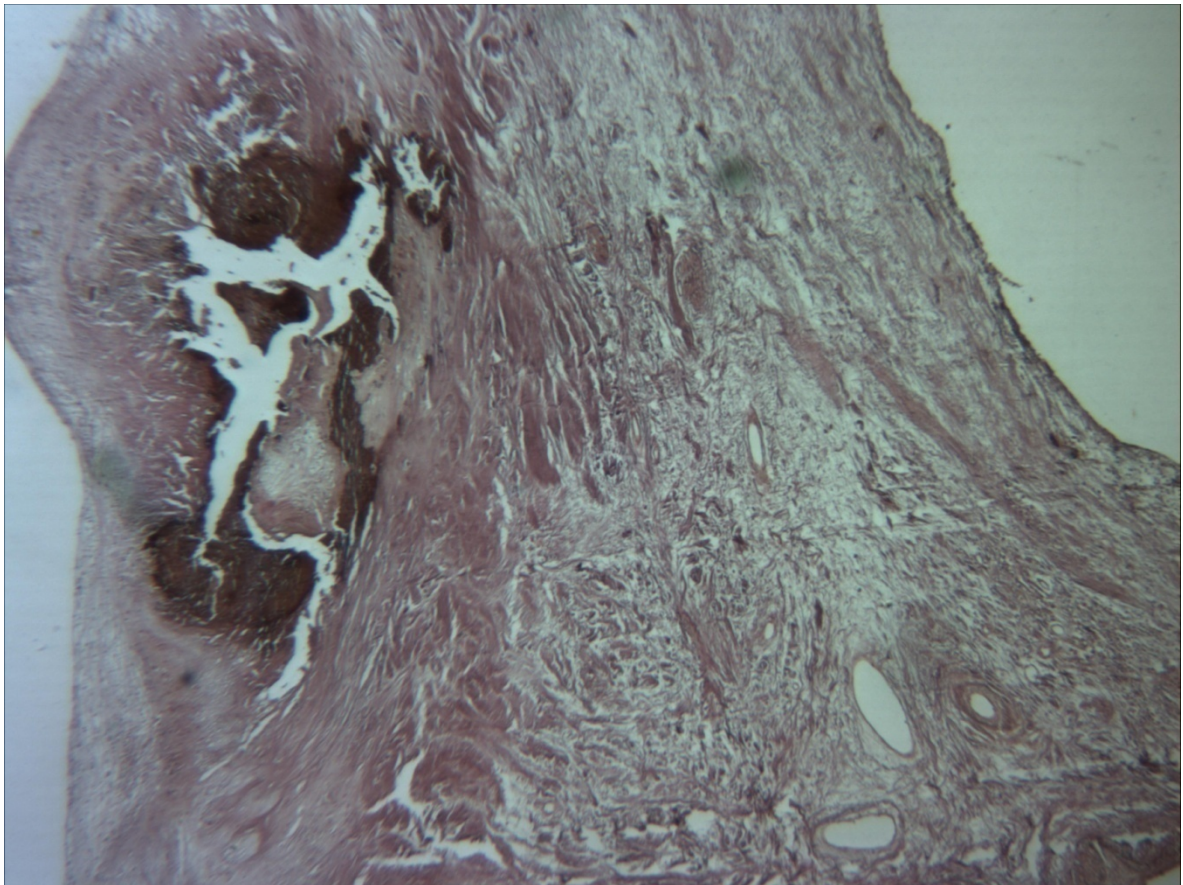


Foto micrografía representativa a 25X de un segmento de la válvula aortica teñida por el método de Von Kossa. en donde se puede apreciar en color café el depósito de calcio.

8. DISCUSION

La estenosis valvular aórtica calcificada no reumática de tipo degenerativo es la condición más frecuente que conlleva a un reemplazo valvular aórtico.

En los pacientes afectados con esta condición se ha demostrado mediante ecocardiografía, la presencia de esclerosis lo cual se caracteriza por engrosamiento progresivo de las cúspides aórticas sin que haya obstrucción significativa del flujo de salida del ventrículo izquierdo ³¹.

La calcificación de la válvula es un proceso activo que ocurre con la combinación de una reacción inflamatoria local, lipoproteínas del plasma, sales inorgánicas, y diversas interacciones de procesos biológicos crónicos que conllevan al engrosamiento, endurecimiento y finalmente, a la calcificación intensa de las cúspides aórticas ³². La evidencia reciente sugiere que este proceso está muy relacionado con la arterosclerosis y la calcificación de las arterias coronarias, sin embargo, la calcificación es mayor y más intensa en tejido valvular aórtico que en vasos ³³, estudios previos han analizado la correlación de marcadores séricos inflamatorios con marcadores de calcificación y los hallazgos son sorprendentes ya que han encontrado una correlación negativa entre TNF α y MMP9, lo cual no ha sido un hallazgo consistente dado el informe dado por Galis ³⁴, ya que el informa que la expresión de MMP es estimulada por TNF α , pero que puede postularse también que existe un mecanismo de retroalimentación y contra regulación que opera durante la calcificación ³⁵. Se ha encontrado un gran infiltrado de células inflamatorias y producción de citocinas pro-inflamatorias marcadamente elevadas en las válvulas de modelos animales (ratones) y también en humanos. Respecto a los efectos pro inflamatorios de las citocinas en la biología de la válvula hay al menos dos líneas de investigación que sugieren que el TNF- α puede ser uno de los mediadores críticos de la calcificación

inducida por inflamación. En los modelos de ratón que son deficientes del antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1rn) se ha encontrado engrosamiento, calcificación y esclerosis muy importante de la válvula aórtica ³⁶, y por otro lado TNF- α , parece participar como intermediario crítico en la inducción de calcificación vascular y activación de MMP ³⁷.

En esta serie pudo observarse que el comportamiento inflamatorio no tiene diferencias de los niveles de interleucinas entre género, sin embargo en relación a la edad lo que pudo observarse de acuerdo a los estratos analizados es que se encontraron correlaciones importantes entre las interleucinas IL1, TNFa y PCR con la extensión del área calcificada en población con edades entre 51-60 años.

En otros grupos es decir en sujetos con edad mayor a los 60 se encontró que la correlación es inversa, a mayor calcificación es menor el nivel de IL-1 y TNFa, y sujetos en el estrato de edad menor edad a los 50 la correlación fue inversa a mayor incremento de ambas interleucinas y de la PCR menor área calcificada, hallazgo que confirma que el estado evolutivo de la inflamación inicia en edades tempranas y la calcificación puede ir a la par a partir de los 50 años, así mismo el decremento inflamatorio parece ocurrir a partir de los 60 años de edad.

Los mecanismos propuestos en el desenlace de calcificación valvular, ha sido sugerido que surgen a través de mecanismos que activan a los receptores finales de la glucosilación avanzada (RAGE) y a través de ello se puede acelerar la calcificación de células musculares lisas vasculares (VSMC) lo cual ha sido evaluado *in vitro* ^{38,39,40,41} Sin embargo merece especial atención para estudios de investigación en este sentido.

Es importante mencionar que respecto a la contribución que esta vía pudiera tener en el desarrollo de la calcificación valvular no ha sido probada

experimentalmente, pero varias observaciones en pacientes sugieren que la activación de RAGE puede contribuir a la progresión de la calcificación valvular. El síndrome metabólico y la diabetes son factores de riesgo para el desarrollo de calcificación valvular ⁴², y tales pacientes tienen aumentos marcados en los niveles de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) en plasma y tejido ⁴³, y segundo, RAGE solubles circulantes que evitan que los AGE se unan a RAGE de tejido, se reducen en pacientes con calcificación valvular ⁴⁴. Por lo tanto, reducir tanto los niveles de AGE y también la activación de RAGE podría resultar útil para frenar la progresión de la calcificación valvular en algunos pacientes.

En este estudio se encontró que sujetos en el grupo de edad con niveles de LDL y colesterol total elevados se correlacionaron con incremento del área calcificada y en sujetos mayores a 60 años se encontró que tenían niveles mayores de triglicéridos y una correlación positiva de este biomarcador con mayor calcificación,

La frecuencia de los factores de riesgo conocidos para aterosclerosis en este estudio fueron: hipertensión arterial 47%, tabaquismo 37% y alcoholismo 29% de los cuales se encontró que los sujetos con áreas de calcificación incrementada fueron los que tenían antecedente de alcoholismo seguidos en orden descendente de aquellos que tenían combinación de comorbilidades como: el antecedente de: tabaquismo + hipertensión, alcoholismo + tabaquismo, hipertensión + diabetes, lo cual nos permite afirmar que la suma de riesgos es un factor determinante en la evolución.

El análisis de correlación realizada en esta serie de pacientes, entre los niveles de interleucinas circulantes basales al momento previo a la cirugía y el estudio y cuantificación de la calcificación del tejido de válvula nativa obtenida posterior

a la cirugía, nos permitió observar que la participación inflamatoria y la calcificación pueden ser importantemente activas en edades entre 51 y 60 años. Lo relevante de los hallazgos es que tanto TNF- α como IL-1 estén en gran actividad cuando en el tejido se ha encontrado en un proceso de calcificación al momento del estudio histológico. Este hallazgo permite confirmar que ambos son biomarcadores que participan en este proceso continuamente y TNF- α puede ser un mediador crítico de la calcificación inducida por inflamación ³⁶.

La regulación de la vía NF- κ B (factor nuclear- κ B) se encuentra en el centro de la cascada de inflamación. La ruta de NF- κ B se divide clásicamente en la canónica y cascadas no canónicas. La vía canónica, que es activada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β entre otros, se basa en la activación del heterodímero formado por p65 (RelA) y p50, que controlan la expresión de varios genes implicados en la respuesta inflamatoria. Cascada rio arriba, el inhibidor del I κ Bquinasa (IKK), controla la activación de la cascada. IKK y es un complejo multi subunidad, que consiste en IKK α , IKK β e IKK γ (NEMO) ⁴⁵. La actividad catalítica de IKK β es promovida por IKK γ , una proteína reguladora que promueve la actividad del complejo IKK. A su vez, el complejo IKK fosforila I κ B α en los residuos Ser 32 y 36. Como resultado, I κ B α se apunta a la degradación y el heterodímero p65 / p50 se libera del citosol y migra al núcleo donde controla la expresión de los genes objetivo⁴⁶. Vale la pena subrayar que la modificación de la pos transcripción de la subunidad p65 también es importante para controlar el translocación nuclear y actividades transcripcionales. Doce fosfatas para p65 se han descrito hasta ahora y se ha demostrado que mejoran o disminuyen la transcripción actividad en un gen específico y, posiblemente, la célula de manera específica ⁴⁷. Por ejemplo, en macrófagos U937 estimulados con LPS el p65 fosforilado Ser536 se recluta

específicamente en IL-8 promotor y no en promotores IL-6 y TNF- α ⁴⁸; la fosforilación de Ser 276 en p65 por la unidad catalítica de proteína kinasa (PKAc) ha demostrado promover la acetilación de p65 y para permitir una asociación estable con sus cofactores de proteína de unión a CREB / p300 y objetivos de cromatina ⁴⁹. Se ha demostrado que las especies de oxígeno reactivo (ROS) actúan como cofactor en la fosforilación mediada por PKAc en Ser 276 de p65 ⁵⁰, por lo que es de importancia destacar que las ROS se generan en las válvulas de la aorta mineralizada y promueven la expresión de genes osteogénicos ⁵¹, por otro lado la familia de citocinas TNF, TNF- α activa fuertemente la vía canónica NF- κ B y promueve la mineralización de las VIC^{52,53}. TNF- α primero se sintetiza como proteína transmembrana tipo II, que tras la escisión por TNF- α a la enzima convertidora (TACE) se libera en el espacio extracelular ⁵⁴, TNF- α es producido por diferentes células, incluyendo monocitos, macrófagos, células de músculo liso, adipocitos, entre otros. Cuando se estimula, el receptor de TNF ubiquitino1 (TNFR1) activa y recluta al dominio de muerte (TRADD), asociado al TNFR, que, a su vez, recluta la proteína asociada a Fas con dominio de muerte (FADD)^{55,56}. Como resultado, FADD activa caspasa-3 y caspasa-8. Por lo tanto, aunque no se ha investigado por completo, es posible que TNF- α induce la mineralización de las VIC, de lo que depende un proceso de apoptosis. En relación a este efecto, la apoptosis es un proceso importante involucrado en la mineralización de la válvula aórtica ⁵⁷. Cuerpos apoptóticos derivados de la membrana plasmática y ricos en ectonucleotidasas promueven la nucleación de hidroxapatita y la formación de micro partículas esféricas mineralizadas (2-5 μ m), que por cierto son la unidad básica de mineralización del material formado en CAVDSR ^{58,59}.

Por otro lado, en respuesta a TNF- α , TNFR1 también puede reclutar un complejo asociado al receptor formado por el receptor TNF asociado factores (TRAF) y las proteínas TRADD, que activa factor de crecimiento transformante β , quinasa-1 activada (TAK1)⁶⁰. TAK1 fosforila IKK β y desencadena la activación de NF- κ B. En las células del músculo liso vascular (CMLV), el TNF- α induce la expresión de Msx2, un factor de transcripción homeobox implicado en la transición osteogénica⁶¹, Msx2 aumenta en válvula aórtica mineralizada y promueve la activación de la vía WNT que por cierto está involucrada en el desarrollo de enfermedad valvular aortica calcificada CAVD⁶², TNF- α también tiene relación con interleuquina-1 β (IL-1 β). En este sentido, en ratones deficientes de el antagonista del receptor IL-1 (IL-1RA) los niveles circulantes de TNF- α se incrementan y la válvula aórtica se engrosa⁶³, cabe comentar que los ratones doblemente inactivados IL-1RA - / - TNF- α - / -, no desarrollan fibrosis de la válvula aórtica. Por otra parte, en VIC aislados, IL1 β induce la expresión de MMP-1, sugiriendo que puede participar en el proceso de remodelación de la válvula aórtica⁶⁴. Por lo tanto, es probable que IL-1 β y TNF- α tienen participación recíproca que promueve la CAVD en ratones. Recientemente, la expresión de la apoptosis inducida por el ligando TNF (TRAIL) ha demostrado estar elevado en válvulas aórticas mineralizadas⁶⁵. Se ha demostrado que TRAIL, miembro de la superfamilia TNF, promueve la apoptosis mediada por mineralización de VIC a través del receptor de muerte, que está sobre expresado por los VIC durante la mineralización. Por lo tanto la sobre expresión de la familia de citocinas TNF en CAVD juega un papel importante en la promoción de la fibrosis y mineralización de la válvula aórtica a través, tanto de la apoptosis como de un programa osteogénico. RANKL se expresa mediante células activadas CD4 +, CD8+, osteoblastos y células del estroma de la médula ósea. Es un tipo

proteína transmembrana que puede escindirse por la metaloproteinasas ⁶⁶, RANKL se une a su receptor RANK según el cual los factores 2 y 6 asociados a TNFR (TRAF2-6) son reclutados ⁶⁷, esto lleva a una secuencia de eventos que media la activación de AP-1, c-Src y c-Cbl ⁶⁸. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble para RANKL y es por lo tanto un regulador negativo de la señalización de RANKL ⁶⁹. En hueso, la estimulación de RANK activa la actividad osteoclástica. Los ratones OPG ^{-/-} desarrollan osteoporosis y calcificación vascular ⁷⁰. En la válvula aórtica, un estudio basado en inmunodetección ha revelado que RANKL está sobre expresado en válvulas aórticas mineralizadas mientras que la expresión de OPG se reduce ⁷¹. En cultivos VIC aislados, la estimulación de las células con RANKL activa la mineralización y la expresión de ALP [50]. En ratones LDLR ^{- / -} bajo dieta alta en grasas, la administración de OPG redujo la mineralización de la valvular aórtica y disminuyó la expresión de genes osteogénicos, tales como osterix y osteocalcina ⁷². Tomados en conjunto, estas observaciones sugieren que la señalización RANK puede jugar un papel permisivo en el desarrollo de CAVD.

Por lo tanto los hallazgos encontrados en este trabajo permiten ver que a nivel circulante Il-1 y TNF- α juegan un papel activo durante todo el proceso de calcificación y esto tiene importante correlación con los hallazgos encontrados a nivel histopatológico en las válvulas nativas. Por otro lado estos biomarcadores tienen una buena correlación con proteína C reactiva, el cual puede ser un marcador importante a determinar a futuro en el suero en pacientes con estenosis aórtica en conjunto a marcadores de calcificación como osteoprotegerina y osteopontina.

CONCLUSION

En pacientes con estenosis aórtica hay un estado inflamatorio incrementado y progresivo hasta la edad de 60 años, en sujetos con mayor edad el proceso de calcificación predomina y hay correlación inversa con IL-1 y TNF- α circulante lo que puede ser un mecanismo que contribuye al proceso de retroalimentación positiva que conlleva al deterioro de la válvula aortica.

BIBLIOGRAFIA

1. Otto CM, Kuusisto J, Reichenback DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844–853.
2. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1162–1170.
3. Mohler ERI, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522–1528.
4. Shavelle DM, Katz R, Takasu J, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Heart Valve Dis.* 2008 Jul;17(4):388-95.
5. Galeone A, Brunetti G, Oranger A, et al. Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand. *Int J Cardiol.* 2013; 169(4):296-30.
6. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis.* 2003 ; 170:205-11.
7. Gerber I, Stewart R, Hammett C, et al. Effect of aortic valve replacement on C - reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1129-1132.
8. Erdoes G, Lippuner C, Kocsis I, et al. Technical approach determines inflammatory response after Surgical and Trans catheter aortic valve replacement. *PLoS ONE PLoS One.* 2015; 10 :e0143089.I

9. Agmon Y1, Khandheria BK, Jamil Tajik A, et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis; Insights from the Olmsted County (Minnesota) population. *Atherosclerosis*. 2004 ; 174:337-42.
10. Kastellanos SS, Toumpoulis IK, Aggeli C, et al. The role of sex and biochemical markers of inflammation in left ventricular remodeling, before and after surgery, in elderly patients with aortic valve stenosis. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50:26-36
11. Ramamurthi A, Pandian NG, Gangadharamurthy D, et al. The syndrome of degenerative calcific aortic stenosis: prevalence of multiple pathophysiologic disorders in association with valvular stenosis and their implications. *Echocardiography*. 2013; 30:1-7
12. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008; 20:86-100.
13. Barone A, Benktander J, Teneberg S, Breimer ME. Characterization of acid and non-acid glycosphingolipids of porcine heart valve cusps as potential immune targets in biological heart valve grafts. *Xenotransplantation*. 2014; 21:510-22.
14. Vesely I. Heart valve tissue engineering. *Circ Res*. 2005; 97: 743-755.
15. Schanen B, Karakoti A, Drake D, et al. Exposure to Titanium Dioxide Nanomaterials Provokes Inflammation of an in Vitro Human Immune Construct. *ACS Nano*. 2009; 3: 2523–2532.
16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:e57-185.
17. Crowther, J. R. ELISA. Theory and Practice. *Methods Mol. Biol*. 1995; 42:1-223.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American

- Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:1-39.
19. Lim HG, Kim SH, Choi SY, Kim YJ. Anticalcification effects of decellularization, solvent, and detoxification treatment for genipin and glutaraldehyde fixation of bovine pericardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41:383-90.
 20. Soto ME, Salas JL, Vargas-Barron J, Marquez R, Rodriguez-Hernandez A, Bojalil-Parra R, Pérez-Torres I, Guarner-Lans V. Pre- and post-surgical evaluation of the inflammatory response in patients with aortic stenosis treated with different types of prosthesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Apr 14;17(1):100. doi: 10.1186/s12872-017-0526-^{20,21}.
 21. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):e1---132.
 22. Baumgartner Helmut, Volkman Falk, De Bonis Michelle, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2017; 38, 2739-2786
 23. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254–275
 24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16): e240---327
25. Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN. Kaplan's cardiac anesthesia: expert consult premium Internet. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011 citada 15 de febrero de 2015. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.consultaremota.upb.edu.co/#!/browse/book/3-s2.0-C20090467199>.
 26. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5
 27. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul; 88(1 Suppl):S23-42
 28. Carreño Marisol, Escalas de riesgo en cirugía cardíaca. *Revista Colombiana de Cardiología*; 2013; 172 (1)
 29. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Loardi C, Kassem S, Brambillasca C, et al. Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009; 30 (3): 297-304.
 30. Howell NJ, Head SJ, Freemantle N, Van der Meulen TA, Senanayake E, Menon, et al. The new EuroSCORE II does not improve prediction of mortality in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a collaborative analysis of two European centres. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013
 31. Chester AH, El-Hamamsy I, Butcher JT, Latif N, Bertazzo S, Yacoub MH. The living aortic valve: From molecules to function. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Jan 29;2014(1):52--77. [3] Sainger R, Grau JB, Branchetti E, Poggio P, Lai E, Koka E, Vernick WJ, Gorman RC, Bavaria JE, Ferrari G. Comparison of transesophageal echocardiographic analysis and circulating biomarker expression profile in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis*. 2013 Mar;22(2):156--165.

32. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with aortic valve calcification. *J Am Coll Card.* 1997 Mar 1;29(3):630–634. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly. *J Am Coll Card.* 1993 Apr;21(5):1220–1225.
33. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001 Mar 20;103(11):1522–1528.
34. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, Amento E, Libby P. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res.* 1994 Jul;75(1):181–189.
35. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Oct;18(5):483–491.10,29.
36. Isoda K, Matsuki T, Kondo H, Iwakura Y, Ohsuzu F. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist induces aortic valve disease in balb/c mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:708 –715.
37. Al-Aly Z, Shao JS, Lai CF, Huang E, Cai J, Behrmann A, Cheng SL, Towler DA. Aortic msx2-wnt calcification cascade is regulated by tnf-alpha-dependent signals in diabetic *ldlr*^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2589 –2596.
38. Cecil DL, Terkeltaub RA. Arterial calcification is driven by rage in *enpp1*^{-/-} mice. *J Vasc Res.* 2010;48:227–235.143.
39. Ren X, Shao H, Wei Q, Sun Z, Liu N. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells. *J Int Med Res.*2009;37:847–854.144.

40. Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, Tanaka Y. Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through rage/p38 mapk. *J Vasc Res.* 2009;46:572–580.145.
41. Towler DA. Vascular calcification: it's all the rage! *Arterioscler ThrombVasc Biol.* 2011;31:237–239.142-145 e in vivo.142,146,147
42. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS, Ouyang P, Wong ND, O'Brien KD. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Diabetes.* 2009;58: 813–819.
43. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Curr Med Chem.* 2006; 13:1971–1978149
44. Basta G, Corciu AI, Vianello A, Del Turco S, Foffa I, Navarra T, Chiappino D, Berti S, Mazzone A. Circulating soluble receptor for advanced glycation end-product levels are decreased in patients with calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis.*2010;210:614–618.
45. F. Liu, Y. Xia, A. S. Parker, and I. M. Verma, "IKK biology," *Immunological Reviews*, vol. 246, no. 1, pp. 239–253, 2012. .
46. A. A. Beg, T. S. Finco, P. V. Nantermet, and A. S. Baldwin Jr., "Tumor necrosis factor and interleukin-1 lead to phosphorylation and loss of I κ B α : a mechanism for NF- κ B activation," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 13, no. 6, pp. 3301–3310, 1993. .
47. K. Hochrainer, G. Racchumi, and J. Anrather, "Site-specific phosphorylation of the p65 protein subunit mediates selective gene expression by differential NF- κ B and RNA polymerase II promoter recruitment," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, no. 1, pp. 285–293, 2013.

48. C. C. Ghosh, S. Ramaswami, A. Juvekar et al., "Gene-specific repression of proinflammatory cytokines in stimulated human macrophages by nuclear I κ B α ," *Journal of Immunology*, vol. 185, no. 6, pp. 3685–3693, 2010.
49. H. Zhong, R. E. Voll, and S. Ghosh, "Phosphorylation of NF- κ B p65 by PKA stimulates transcriptional activity by promoting a novel bivalent interaction with the coactivator CBP/p300," *Molecular Cell*, vol. 1, no. 5, pp. 661–671, 1998. .
50. Jamaluddin, S.Wang, I. Boldogh, B. Tian, and A. R. Brasier, "TNF- α -induced NF- κ B/RelA Ser276 phosphorylation and enhanceosome formation is mediated by an ROS-dependent PKAc pathway," *Cellular Signalling*, vol. 19, no. 7, pp. 1419–1433, 2007 .
51. Antioxidant enzymes reduce DNA damage and early activation of valvular interstitial cells in aortic valve sclerosis," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 33, no. 2, pp. e66–e74, 2013.
52. Z. Yu, K. Seya, K. Daitoku, S. Motomura, I. Fukuda, and K.-I. Furukawa, "Tumor necrosis factor- α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 337, no. 1, pp. 16–23, 2011.
53. J. J. Kaden, R. Kilic. , A. Sarikoc. et al., "Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 16, no. 5, pp. 869–872, 2005.
54. R. A. Black, C. T. Rauch, C. J. Kozlosky et al., "A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells," *Nature*, vol. 385, no. 6618, pp. 729–733, 1997.

55. H. Hsu, J. Xiong, and D. V. Goeddel, "The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation," *Cell*, vol. 81, no. 4, pp. 495–504, 1995.
56. H. Hsu, H.-B. Shu, M.-G. Pan, and D. V. Goeddel, "TRADDTRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways," *Cell*, vol. 84, no. 2, pp. 299–308, 1996..
57. N. Côté, D. El Hussein, A. P'epin et al., "ATP acts as a survival signal and prevents the mineralization of aortic valve," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 52, no. 5, pp. 1191–1202, May 2012. .
58. Bouchareb, M.-C. Boulanger, D. Fournier, P. Pibarot, Y. Messaddeq, and P. Mathieu, "Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 67, pp. 49–59, 2014.
59. Bertazzo, E. Gentleman, K. L. Cloyd, A. H. Chester, M. H. Yacoub, and M. M. Stevens, "Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification," *Nature Materials*, vol. 12, no. 6, pp. 576–583, 2013.
60. A. Adhikari, M. Xu, and Z. J. Chen, "Ubiquitin-mediated activation of TAK1 and IKK," *Oncogene*, vol. 26, no. 22, pp. 3214–3226, 2007.
61. H.-L. Lee, K. M. Woo, H.-M. Ryoo, and J.-H. Baek, "Tumor necrosis factor- α increases alkaline phosphatase expression in vascular smoothmuscle cells via MSX2 induction," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 391, no. 1, pp. 1087–1092, 2010. [40].
62. Z. Al-Aly, J.-S. Shao, C.-F. Lai et al., "Aortic Msx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF- α -dependent signals in diabetic Ldlr-/- mice," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 27, no. 12, pp. 2589–2596, 2007.

63. K. Isoda, T. Matsuki, H. Kondo, Y. Iwakura, and F. Ohsuzu, "Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist induces aortic valve disease in BALB/cMice," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 30, no. 4, pp. 708–715, 2010
64. J. J. Kaden, C.-E. Dempfle, R. Grobholz et al., "Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis," *Atherosclerosis*, vol. 170, no. 2, pp. 205–211, 2003.
65. A. Galeone, G. Brunetti, A. Oranger et al., "Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand," *International Journal of Cardiology*, vol. 169, no. 4, pp. 296–304, 2013.
66. L. Lum, B. R. Wong, R. Josien et al., "Evidence for a role of a tumor necrosis factor- α (TNF- α)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 19, pp. 13613–13618, 1999
67. B. R. Wong, R. Josien, S. Y. Lee, M. Vologodskaja, R. M. Steinman, and Y. Choi, "The TRAF family of signal transducers mediates NF- κ B activation by the TRANCE receptor," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 273, no. 43, pp. 28355–28359, 1998
68. B. R. Wong, D. Besser, N. Kim et al., "TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and c-Src," *Molecular Cell*, vol. 4, no. 6, pp. 1041–1049, 1999
69. W. S. Simonet, D. L. Lacey, C. R. Dunstan et al., "Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density," *Cell*, vol. 89, no. 2, pp. 309–319, 1997.

70. N. Bucay, I. Sarosi, C. R. Dunstan et al., "Osteoprotegerindeficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification," *Genes and Development*, vol. 12, no. 9, pp. 1260– 1268, 1998..
71. J. J.Kaden, S. Bickelhaupt,R.Grobholz et al., "Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 36, no. 1, pp. 57–66, 2004
72. R. M. Weiss, D. D. Lund, Y. Chu et al., "Osteoprotegerin inhibits aortic valve calcification and preserves valve function in hypercholesterolemic mice," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 6, Article ID e65201, 2013..