



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Prevalencia y asociación de la calcificación valvular aórtica con factores de riesgo y aterosclerosis coronaria en población mexicana



Jorge Acuña-Valerio^a, Marco A. Rodas-Díaz^b, Enrico Macias-Garrido^c,
Rosalinda Posadas-Sánchez^d, Juan G. Juárez-Rojas^d, Aida X. Medina-Urrutia^d,
Guillermo C. Cardoso-Saldaña^d, Esteban Joge-Galarza^d,
Margarita Torres-Tamayo^d, Gilberto Vargas-Alarcón^e y Carlos Posadas-Romero^{d,*}

^a Programa de Doctorado en Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, sede en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^b Departamento de Cardiología, Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala, Guatemala

^c Servicio de Cardiología Intervencionista, Hospital Brite Médica, Ciudad de México, México

^d Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^e Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 30 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Calcificación valvular aórtica;
Calcificación arterial coronaria;
Factores de riesgo coronario;
Enfermedad cardiovascular;
México

Resumen

Objetivo: La prevalencia de calcificación valvular aórtica (CVA) tiene influencia importante de la etnia y se desconoce en población mexicana. Nuestro objetivo fue investigar la prevalencia de CVA y sus asociaciones con factores de riesgo cardiovascular y calcificación arterial coronaria (CAC).

Método: En 1,267 sujetos (53% mujeres) sin enfermedad coronaria conocida y con edad de 35 a 75 años, la CVA y la CAC se evaluaron mediante tomografía computada multidetector, utilizando el método de Agatston. Los factores de riesgo cardiovascular se documentaron en todos los participantes. Las asociaciones de CVA con CAC y factores de riesgo se estimaron usando el análisis de regresión logística múltiple.

Resultados: La prevalencia global de CVA y CAC fue del 19.89% y del 26.5%, respectivamente. Ambas condiciones aumentaron con la edad y se encontraron con mayor frecuencia en hombres (25.5 y 37.1%, respectivamente) que en mujeres (14.9 y 13%, respectivamente). La CVA se observó en únicamente el 8.5% de los sujetos sin CAC, mientras que en aquellos con CAC 1-99, 100-399 y > 400 unidades Agatston, las prevalencias fueron del 36.8, 56.8 y 84%, respectivamente. El análisis de regresión logística múltiple ajustado por edad, género, obesidad,

* Autor para correspondencia. Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, CP 14800, Tlalpan, México D.F., México. Teléfono: 55732911; ext.: 1272. Fax: +55734687.

Correo electrónico: cposadas@yahoo.com (C. Posadas-Romero).

inactividad física, hipertensión, dislipidemia y valores altos de insulina, mostró que la presencia de CAC (RM [IC95%]: 3.23 [2.26-4.60]), obesidad (1.94 [1.35-2.79]), género masculino (1.44 [1.01-2.05]) y edad (1.08 [1.03-1.10]), fueron predictores independientes y significativos de la CVA.

Conclusiones: La prevalencia de CVA es alta y se asocia significativamente con factores de riesgo aterosclerótico y CAC en población mexicana.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Aortic valve calcification;
Coronary artery calcification;
Cardiovascular risk factors;
Cardiovascular disease;
Mexico

Aortic valve calcification prevalence and association with coronary risk factors and atherosclerosis in Mexican population

Abstract

Objective: The prevalence of aortic valve calcification (AVC), strongly influenced by ethnicity, is unknown in Mexican population. The aim of this study was to investigate the prevalence of AVC and its associations with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification (CAC), in Mexican subjects.

Methods: In 1,267 subjects (53% women) without known coronary heart disease, aged 35 to 75 years, AVC and CAC were assessed by multidetector-computed tomography using the Agatston score. Cardiovascular risk factors were documented in all participants. The associations of AVC with CAC and risk factors were assessed by multivariable logistic regression analyses.

Results: The overall prevalence of AVC and CAC was 19.89% and 26.5%, respectively. AVC and CAC increased with age and were found more frequently in men (25.5% and 37.1%, respectively) than in women (14.9% and 13.0%, respectively). AVC was observed in only 8.5% of subjects without CAC, while those with CAC 1-99, 100-399, and > 400 Agatston units had AVC prevalences of 36.8%, 56.8%, and 84.0%, respectively. The multivariable logistic regression analyses, adjusted for age, gender, obesity, physical inactivity, hypertension, dyslipidemia and high insulin levels, showed that the presence of CAC (OR [CI95%]: 3.23 [2.26-4.60]), obesity (1.94 [1.35-2.79]), male gender (1.44 [1.01-2.05]) and age (1.08 [1.03-1.10]), were significant independent predictors of AVC.

Conclusion: Prevalence of AVC is high and significantly associated with atherosclerotic risk factors and CAC in this Mexican population.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosi s valvular aórtica consiste en el engrosamiento de al menos una de las 3 valvas que conforman a la válvula aórtica. Habitualmente, la apertura valvular no se encuentra disminuida y la velocidad máxima del flujo transvalvular es menor de 2-2.5 m/seg, por lo que la alteración es anatómica más que funcional^{1,2}. La calcificación valvular aórtica (CVA) es característica de la esclerosi s valvular aórtica. Por mucho tiempo la esclerosi s valvular aórtica fue considerada como una anomalía pasiva y degenerativa asociada a un soplo benigno; sin embargo, los estudios prospectivos longitudinales han documentado su relación con desenlaces cardiovasculares. Además, las investigaciones *in vitro*, en modelos animales y en tejidos humanos, han mostrado que su patogenia es similar a la de la aterosclerosis, con participación de células inflamatorias, fibroblastos, lipoproteínas y calcificación tisular³⁻⁷. Factores de riesgo coronario, tales como edad, hipercolesterolemia, género masculino, hábito de fumar⁸⁻¹¹, síndrome metabólico^{12,13}, proteína C-reactiva

y lipoproteína(a)¹⁴, se han encontrado asociados de forma independiente con la CVA. También se ha informado relación de la CVA con enfermedad coronaria obstructiva^{15,16} y con la aterosclerosis subclínica, definida por la presencia de calcificación arterial coronaria (CAC)¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado asociación de la CVA con la enfermedad coronaria²¹ o la dislipidemia²², e incluso, las intervenciones clínicas con estatinas para tratar de modificar la progresión de la CVA han tenido resultados negativos^{23,24}.

En años recientes, se ha reconocido que la CVA tiene 2 implicaciones clínicas de gran relevancia. Por un lado, es indicador de aterosclerosis, y se asocia con un 50% de aumento en el riesgo para infarto del miocardio y mortalidad cardiovascular^{3,25,26}. Por otro, hasta 6% de los casos progresa a estenosis aórtica en 7 años^{1,27-29}.

En estudios poblacionales se han reportado prevalencias de CVA del 10-37%^{9,10,16,25}. Las causas de esta amplia variación son las diferencias en criterios de selección, en la frecuencia de los factores de riesgo y, particularmente,

en la edad de las poblaciones estudiadas^{25,30-32}. La etnia es otro factor con importante influencia en la frecuencia de esta alteración valvular. En el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA, por sus siglas en inglés), la prevalencia más alta se observó en los caucásicos, seguida por las de los hispanoamericanos, afroamericanos y asiáticoamericanos³³. En todos los grupos étnicos se ha observado que al aumentar la edad incrementa el grado de CVA, y que en ausencia de CAC, la CVA es poco común¹⁷.

Considerando las importantes implicaciones clínicas de la CVA, las inconsistencias en su relación con los factores de riesgo cardiovascular, su frecuencia variable en las diferentes razas y que en nuestro país no existe información sobre la magnitud de este problema, el objetivo del presente estudio fue investigar la prevalencia de esta anomalía y determinar su relación con los factores de riesgo cardiovascular y la CAC en población mestiza mexicana residente en su ambiente habitual.

Métodos

Población de estudio

El estudio incluyó participantes del proyecto Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), diseñado para estudiar las bases genéticas de la enfermedad arterial coronaria, y las relaciones de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes con la aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos³⁴. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y realizado de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron consentimiento informado.

Para el presente análisis se incluyeron los sujetos de 35 a 75 años, sin historia personal o familiar de enfermedad cardiovascular prematura, seleccionados de la población que acude al banco de sangre del Instituto, o reclutados de centros de convivencia social y deportiva. Se excluyeron los individuos con historia o evidencia de enfermedad renal, hepática, tiroidea u oncológica. Los tratados con corticosteroides también fueron excluidos de la investigación. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, historia familiar y personal de factores de riesgo cardiovascular, patrones de alimentación, actividad física, uso de medicamentos, consumo de tabaco y de alcohol^{35,36}. La presión arterial se midió en posición sedente después de un periodo de reposo de 10 min, con un esfigmomanómetro digital Welch Allyn Series 5200 (Shaneateles Falls, N.Y., EE. UU.) y el promedio de las 2 últimas de 3 mediciones consecutivas fue utilizado para el análisis. Se midieron el peso y la talla utilizando una báscula calibrada y un estadiómetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania), y se calculó el índice de masa corporal dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Se consideró la presencia de sobrepeso cuando el índice de masa corporal fue de 25-29.9 kg/m², y de obesidad cuando fue ≥ 30 kg/m². La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca. El síndrome metabólico fue definido de acuerdo al consenso de la Asociación

Americana del Corazón y los Institutos Nacionales del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos³⁷, a excepción de la obesidad central, que fue considerada como cintura > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres³⁸. La diabetes mellitus fue definida de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes³⁹, cuando los participantes manifestaron utilizar medicamentos para el control de la glucosa y en aquellos con diagnóstico previo de diabetes realizado por un médico. La hipertensión arterial se definió con cifras de presión arterial sistólica y diastólica $\geq 140/90$ mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos. La hiperinsulinemia se definió como un valor ≥ 16.97 μ U/mL en mujeres y ≥ 15.20 μ U en hombres. La resistencia a la insulina fue estimada por medio del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-RI), y se consideró presente cuando los valores se encontraron por arriba del percentil 75 (3.66 en mujeres y 3.38 en hombres). Estos valores fueron obtenidos de una submuestra del estudio GEA en la que se incluyó a 131 hombres y 185 mujeres sin obesidad, y con valores normales de presión arterial, glucosa y lípidos. Las dislipidemias se definieron de acuerdo a los siguientes puntos de corte; hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dL o colesterol de lipoproteínas de baja densidad > 130 mg/dL; hipertrigliceridemia: triglicéridos > 150 mg/dL; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) bajo: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

Mediciones bioquímicas

Se obtuvieron muestras de sangre venosa después de un periodo de 12 h de ayuno. La glucosa plasmática, colesterol total, triglicéridos, C-HDL y apolipoproteína B, se cuantificaron utilizando procedimientos enzimáticos-colorimétricos (Roche/Hitachi, Alemania) en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio, Japón). La precisión y reproducibilidad de las mediciones de lípidos en el Laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología son evaluadas de forma periódica por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, GA, EE. UU. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad fue estimado de acuerdo a la ecuación de DeLong et al.⁴⁰. La proteína C-reactiva de alta sensibilidad se determinó por medio de inmunonefelometría (BN ProSpec Nefelometer, Dade Behring, Marburg, Alemania). El coeficiente de variación fue < 6% para todos estos ensayos. La insulina se midió por radioinmunoanálisis (Millipore RIA Kit ST, Charles, Missouri, EE. UU.), con coeficientes de variación intra- e interensayo del 2.1 y 6.8%, respectivamente.

Mediciones tomográficas

En todos los participantes se evaluaron la CAC y la CVA. Las mediciones se realizaron utilizando un tomógrafo helicoidal de 64 multidetectores (Somatom Sensation, Siemens, Malvern, PA, EE. UU.) con sincronización cardiaca mediante protocolo prospectivo con los siguientes parámetros: 120 kV, 120 mA y grosor de corte de 3 mm. Las imágenes fueron interpretadas por radiólogos expertos. En las imágenes tomográficas se cuantificaron la CAC y la CVA de acuerdo al método de Agatston^{41,42}. La comparación del grado de CVA con el peso del calcio medido directamente después de la

autopsia ha mostrado una elevada correlación²⁹. El calcio de la pared aórtica que se encontró conectado de manera inmediata al calcio valvular fue incluido para el puntaje de CVA. La variabilidad intraobservador para CVA fue excelente; en 20 casos tomados al azar se encontró un coeficiente de correlación de 0.99 con $p < 0.001$.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como medias y desviación estándar, medianas y rango intercuartílico, o como frecuencias para las variables categóricas. Las comparaciones para variables numéricas se realizaron con la prueba *t-Student* o *U-Mann-Whitney*, según correspondiera, y por medio de X^2 para las comparaciones entre variables categóricas. La CVA fue analizada como variable dicotómica ($CVA > 0$ o $= 0$) o como variable continua (puntaje de Agatston). Se hicieron análisis univariados y bivariados, incluyendo análisis de correlación de *Spearman*. La independencia de las asociaciones fue evaluada mediante análisis de regresión logística multivariado, ajustado por otros factores de riesgo. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico Stata v11.11 (StataCorp LP).

Resultados

Se estudiaron 1,267 sujetos (53% mujeres), con edad media de 54 ± 9 años. La prevalencia de CVA en el total de la población fue del 19.89%, con frecuencia significativamente más elevada en los hombres que en las mujeres (25.5 vs. 14.9%, $p < 0.005$). La mediana del puntaje de Agatston en la válvula aórtica fue de 40 ± 113 . La prevalencia de CAC en la población total fue del 26.51% y esta anomalía también

se observó en mayor proporción de hombres en comparación con las participantes del género femenino (37.08 vs. 13.05%, $p < 0.0001$). El puntaje de Agatston en la red vascular coronaria fue de 2.3 (0-74.7 unidades Agatston).

La probabilidad de presentar $CVA > 0$ aumentó con la gravedad creciente de CAC. En los sujetos sin CAC solo el 8.45% presentó CVA, mientras que en los sujetos con puntajes de CAC de 1-99, 100-399, y > 400 unidades Agatston, el 36.8, 56.8 y 84% tuvieron CVA, respectivamente ($p < 0.001$).

Las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de la población estudiada, estratificadas por la presencia o ausencia de CVA, se muestran en la [tabla 1](#). La edad, las medidas antropométricas de índice de masa corporal y circunferencia de cintura, la presión arterial, así como el riesgo de Framingham y el puntaje de CAC, fueron significativamente más altas en el grupo de CVA. Con excepción del C-HDL, las variables lipídicas, incluyendo la apolipoproteína B, mostraron valores medios significativamente más altos en los participantes con CVA. Con relación al metabolismo de los hidratos de carbono, este último grupo también mostró asociación con las concentraciones mayores de glucosa e insulina, y valores más altos del índice de resistencia a la insulina. La proteína C-reactiva de alta sensibilidad fue muy similar en ambos grupos. En general, el grupo de participantes con CVA mostró un perfil de riesgo cardiovascular más adverso, caracterizado por prevalencias más altas de obesidad, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, hiperinsulinemia y estilo de vida sedentario ([tabla 2](#)). En la [figura 1](#) se muestra el aumento gradual y progresivo de la prevalencia de la CVA conforme se incrementa el número de factores de riesgo cardiovascular.

Las asociaciones univariadas de la CVA con las variables clínicas se evaluaron utilizando el análisis de correlación de *Spearman*. La edad y el puntaje de riesgo cardiovascular

Tabla 1 Características generales de la población estratificada por ausencia o presencia de calcificación valvular aórtica

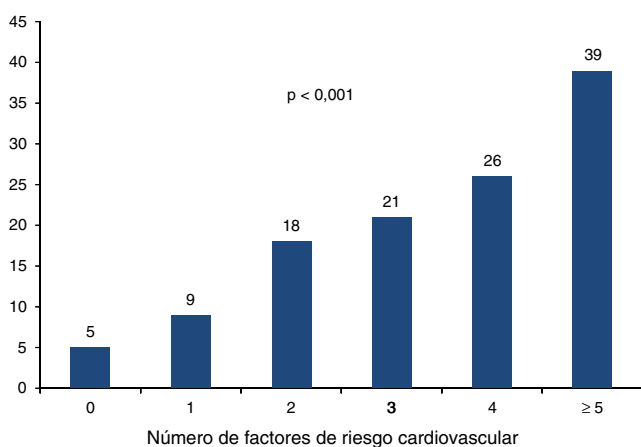
	CVA = 0	CVA > 0	Valor de p
Edad (años)	52.2 (± 8.8)	59.5 (± 9)	< 0.0001
IMC (kg/m ²)	27.7 [25.4-30.6]	28.7 [25.7-32.2]	0.0040
Talla (m)	1.60 [1.54-1.68]	1.62 [1.53-1.68]	0.4031
Cintura (cm)	94 [86-106]	96 [89-97]	0.0001
PA sistólica (mmHg)	113 [105-125]	121 [111-133]	< 0.0001
PA diastólica (mmHg)	71 [66-78]	74 [68-80]	0.0003
Riesgo de Framingham (puntos)	11 [8-13]	13 [11-15]	< 0.0001
CAC (unidades Agatston)	0 [0-0]	2.3 [0-75]	< 0.0001
Colesterol total (mg/dL)	191 [167-211]	199 [174-222]	0.0065
Colesterol LDL (mg/dL)	116 [97-135]	123 [99-143]	0.0096
Colesterol HDL (mg/dL)	43 [37-56]	45 [38-53]	0.1767
Colesterol total/Colesterol HDL	4.12 [3.32-5.03]	4.44 [3.55-5.27]	0.0066
Triglicéridos (mg/dL)	145 [108-196]	158 [118-209]	0.0080
Apolipoproteína B (mg/dL)	92 [75-111]	96 [76-121]	0.0395
Glucosa (mg/dL)	90 [84-97]	94 [86-104]	0.0000
PCR (mg/L)	1.6 [0.8-3.4]	1.6 [0.8-3.8]	0.6536
Insulina (μ U/mL)	16.9 [12.4-23-1]	18.8 [3.7-26.1]	0.0053
HOMA-RI	3.90 [2.63-5.58]	4.82 [3.15-7.04]	0.0001

CAC: calcificación arterial coronaria; CVA: calcificación valvular aórtica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-RI: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva. Los datos expresan media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. Las negritas indican los valores de p con significado estadístico.

Tabla 2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes en los 2 grupos de participantes

	CVA = 0	CVA > 0	Valor de p
Hombres	43.5	59.9	< 0.001
Tabaquismo actual	20.5	15.4	0.067
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	28.6	40.1	0.005
Diabetes mellitus	10.9	22.5	< 0.001
Colesterol LDL > 130 mg/dL	21.9	36.9	< 0.001
Triglicéridos > 150 mg/dL	37.2	47.6	0.002
Síndrome metabólico	31.1	39.3	0.013
PCR elevada	23.3	27.3	0.487
Insulina elevada	53.5	63.1	0.001
Sedentarismo	50.1	63.5	0.001

CVA: calcio valvular aórtico; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C-reactiva. Las negritas indican los valores de p con significado estadístico.

**Figura 1** Prevalencia de calcificación valvular aórtica de acuerdo al número de factores de riesgo cardiovascular.

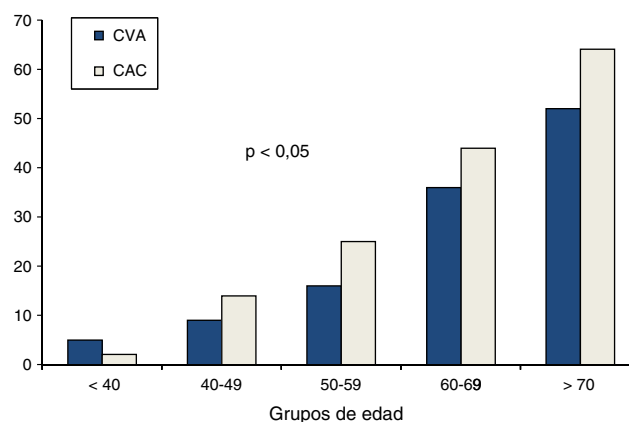
de Framingham fueron las variables que mostraron mayor correlación con la CVA, seguidas por el calcio coronario y la presión arterial sistólica. De menor magnitud fueron las asociaciones con la glucosa de ayuno y las variables lipídicas (tabla 3). La edad mostró una relación fuertemente positiva con la presencia tanto de CVA como de CAC (fig. 2). En los mayores de 70 años, la prevalencia de CVA fue del 52% y la de CAC del 64%, mientras que en los menores de 40 años las prevalencias de ambas anormalidades no alcanzaron el 5%. El análisis de regresión logística multivariado ajustado por

Tabla 3 Correlaciones de la calcificación valvular aórtica con las variables clínicas, bioquímicas y tomográficas

	R	Valor de p
Edad (años)	0.467	< 0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	0.237	< 0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	0.138	0.046
Colesterol no HDL (mg/dL)	0.144	0.037
Apolipoproteína B (mg/dL)	0.151	0.029
Glucosa(mg/dL)	0.167	0.015
Puntaje de riesgo de Framingham	0.460	< 0.001
Calcio arterial coronario (Agatston)	0.239	< 0.001

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Las negritas indican los valores de p con significado estadístico.

**Figura 2** Prevalencia de calcificación valvular aórtica (CVA) y de calcificación arterial coronaria (CAC) de acuerdo a edad.

edad, género, obesidad, hipertensión arterial, inactividad física, insulina elevada y dislipidemia (tabla 4) identificó la presencia de CAC, obesidad, género masculino y edad, como los predictores independientes de la presencia de CVA en la población estudiada.

Discusión

Los resultados del presente estudio mostraron que la prevalencia de CVA en el total de los 1,267 participantes fue del 20%, y significativamente más alta en el sexo masculino (25%) que en el femenino (15%). El análisis de regresión logística multivariado ajustado por varios factores

Tabla 4 Factores de riesgo para la presencia de calcificación valvular aórtica en análisis de regresión logística multivariada

CVA > 0	RM	Valor de p	Intervalo de confianza 95%
Calcificación arterial coronaria > 0	3.230	< 0.001	2.26-4.60
Obesidad	1.943	< 0.001	1.35-2.79
Edad	1.085	< 0.001	1.03-1.10
Género masculino	1.440	0.042	1.01-2.05

CVA: calcificación valvular aórtica; RM: razón de momios.

El modelo fue ajustado por: edad, género, obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, apolipoproteína B elevada, diabetes, sedentarismo e insulina elevada.

confusores, permitió identificar el puntaje de CAC > 0, y la obesidad como los predictores independientes más importantes de la presencia de CVA, seguidos por el género masculino y la edad.

Estudios previos realizados en individuos caucásicos han reportado prevalencias de CVA del 10-18%^{9,16}, con aumentos a 25-35% en los sujetos mayores de 65 años^{10,25}. En general las prevalencias más altas se han observado después de los 60 años de edad, en hombres^{10,17}, en individuos con sospecha de enfermedad cardiovascular y en aquellos con presencia de CAC^{18,33}. El estudio MESA fue el primero en demostrar la clara influencia de la etnia en la prevalencia de CVA¹⁷. En ese estudio, que incluyó a sujetos sin historia personal de enfermedad cardiovascular, las prevalencias fueron del 20% en hombres blancos, del 19% en hispanoamericanos, del 15% en afroamericanos y del 10% en chinos; en mujeres, las prevalencias fueron del 12, 8, 11 y 7%, respectivamente. Es importante hacer notar que a pesar de ser una población más joven (54 ± 9 vs. 63 ± 10 años de edad), los participantes del estudio GEA mostraron prevalencias de CVA más altas tanto en hombres (25 vs. 19%) como en mujeres (15 vs. 8%), comparados con los individuos hispanoamericanos del estudio MESA. Este hallazgo señala la necesidad de desarrollar nomogramas específicos de población para identificar en forma más precisa la carga de aterosclerosis en población mexicana.

Al igual que en reportes previos³³, se observó que, en comparación con individuos sin anomalía valvular, aquellos con CVA presentan un perfil de riesgo cardiovascular más adverso, caracterizado por mayor exceso de peso, valores más altos de presión arterial y prevalencias mayores de dislipidemias. Sin embargo, las asociaciones independientes de la CVA identificadas mediante análisis multivariados, con edad, sexo, dislipidemias, tabaquismo, índice de masa corporal, diabetes, síndrome metabólico, hígado graso, proteína C-reactiva, lipoproteína(a) y adiponectina, han sido variables y diferentes en los distintos estudios previos^{8-14,43,44}. En el presente estudio, la CVA se encontró asociada en forma independiente y significativa con obesidad, edad, género masculino y la presencia de CAC.

Aunque algunos estudios no han mostrado asociación entre la CVA y la enfermedad arterial coronaria²¹, la mayoría de las investigaciones han reportado relación independiente entre estas 2 condiciones. Conte et al.¹⁵ encontraron mayor gravedad de lesiones ateromatosas y enfermedad coronaria obstructiva significativamente más alta (71%) en pacientes con esclerosis aórtica que en aquellos sin la lesión valvular (24%). En otro estudio, se observó asociación de la CVA con la presencia y mayor extensión de la enfermedad coronaria, y un aumento de más de 3 veces en el riesgo de presentar cualquier tipo de placa¹⁶. También se ha informado asociación de la CVA con la presencia y gravedad de la forma subclínica de la enfermedad coronaria, definida por la identificación de CAC. En una muestra de 2,740 personas de 20-79 años de edad, sin historia personal de enfermedad coronaria, Wong et al.¹⁸ reportaron la prevalencia de CVA en 27% de hombres en el cuartil más alto de CAC y de solo 2% en aquellos sin CAC. Más recientemente, un reporte del estudio MESA en 6,809 sujetos con edad promedio de 62 años y sin enfermedad cardiovascular³³, mostró presencia de CVA únicamente en el 5% de los sujetos sin CAC y un aumento gradual y

progresivo al 14, 25 y 38% en los individuos con puntajes de CAC de 1-99, 100-399 y > 400 unidades Agatston. Esta asociación fue independiente de edad, sexo y factores de riesgo convencionales en cada una de las etnias incluidas en MESA. En consistencia con esos estudios, nuestros resultados mostraron correlación muy estrecha de la CVA con la CAC. Esta asociación permaneció significativa después de ajustar por edad, género, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, inactividad física y concentraciones elevadas de triglicéridos, apolipoproteína B e insulina. Además, observamos que la CVA aumentó en paralelo con la gravedad creciente de CAC. Los hallazgos de este y otros estudios^{18,33} señalan que la presencia de CVA es un indicador de la carga de aterosclerosis más que un cambio degenerativo, lo que explica, al menos parcialmente, el mayor riesgo de infarto del miocardio y de muerte cardiovascular asociado con CVA²⁶.

Durante muchos años, la CVA fue considerada como un proceso pasivo y degenerativo relacionado con el envejecimiento, pero estudios realizados en las últimas 2 décadas han proporcionado evidencias sobre procesos moleculares participantes en el desarrollo y progresión de esta anomalía valvular. Investigaciones *in vitro* han mostrado que productos de oxidación de los lípidos tienen propiedades procalcificantes, mientras que estudios en animales han demostrado que la hipercolesterolemia induce la calcificación de la válvula aórtica y su estenosis^{45,46}. Además, se ha reportado que las válvulas con estenosis calcificada contienen mayor cantidad de LDL oxidadas, y la expresión de metaloproteinasas se encuentra aumentada en comparación con válvulas sanas^{47,48}. Estos hallazgos son similares a lo observado en las placas ateroscleróticas coronarias⁴⁹. Investigaciones de los últimos años han revelado que la infiltración lipídica, la inflamación y la osteogénesis son mecanismos patogénicos con importante participación en la CVA^{50,51}. En un modelo murino de estenosis aórtica, se encontró correlación del desarrollo temprano de la alteración valvular con colesterol, inflamación y expresión aumentada de genes osteogénicos⁵². Más recientemente, Bouchareb et al.⁵³ demostraron que las concentraciones altas de autotaxina, enzima transportada por la lipoproteína(a) y producida por múltiples tipos celulares incluyendo las células valvulares intersticiales, es un factor con importante participación en la inflamación y mineralización de la válvula aórtica. En conjunto los resultados de estas investigaciones apoyan el concepto de que la enfermedad valvular aórtica se desarrolla mediante un proceso similar al de la aterosclerosis coronaria⁵⁴.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, por ser de tipo transversal, no permite establecer relaciones de causalidad, sino solamente hacer inferencias. Segundo, como la muestra se formó con sujetos voluntarios, los participantes pueden o no ser representativos de la población general. Sin embargo, se esperaría que la relación de riesgo fuera similar a la de una muestra aleatoria, debido a lo improbable de que los participantes en el estudio tuvieran conocimiento previo de la calcificación de sus arterias coronarias y válvula aórtica. Además, las prevalencias de los factores de riesgo observadas, fueron similares a las reportadas por las encuestas nacionales en adultos mexicanos. Tercero, en este estudio no se realizaron mediciones hemodinámicas, por tanto no podemos estimar la posible presencia de estenosis

aórtica en algunos de los participantes, sin embargo, esta alteración es poco probable considerando los puntajes de Agatston encontrados en la población estudiada.

Conclusiones

En conclusión, la prevalencia de la CVA en la población adulta mestiza mexicana es alta y similar a la reportada en otros estudios poblacionales. Los resultados mostraron asociación significativa de la CVA con los factores de riesgo cardiovascular convencionales y con la calcificación de arterias coronarias. La fuerza de asociación entre la CVA y la CAC sugiere mecanismos fisiopatológicos similares a los de la enfermedad aterosclerosa.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El proyecto GEA fue parcialmente apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Número de proyecto: SALUD-2010-2-150537).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal que labora en los Departamentos de Endocrinología y Tomografía e Imagen, del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, así como a los participantes en el estudio.

Bibliografía

- Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: Not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*. 2005;91:1389–93.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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 Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–185.
- Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:169–75.
- O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523–32.
- Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218–22.
- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111:3316–26.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844–53.
- Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, et al. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2491–8.
- Pohle K, Otte M, Maffert R, et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1242–6.
- Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, et al. Aortic valve calcification: Determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:642–8.
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630–4.
- Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:2113–9.
- Katz R, Budoff MJ, Takasu J, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes*. 2009;58:813–9.
- Bozbas H, Yildirim A, Atar I, et al. Effects of serum levels of novel atherosclerotic risk factors on aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:387–93.
- Conte L, Rossi A, Cicoira M, et al. Aortic valve sclerosis: A marker of significant obstructive coronary artery disease in patients with chest pain? *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:703–8.
- Mahabadi AA, Bamberg F, Toepker M, et al. Association of aortic valve calcification to the presence, extent, and composition of coronary artery plaque burden: From the Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography (ROMICAT) trial. *Am Heart J*. 2009;158:562–8.
- Nasir K, Katz R, Takasu J, et al. Ethnic differences between extra-coronary measures on cardiac computed tomography: Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2008;198:104–14.
- Wong ND, Sciammarella M, Arad Y, et al. Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment. *Am J Cardiol*. 2003;92:951–5.
- Takasu J, Shavelle DM, O'Brien KD, et al. Association between progression of aortic valve calcification and coronary calcification: Assessment by electron beam tomography. *Acad Radiol*. 2005;12:298–304.
- Kim HK, Park SJ, Suh JW, et al. Association between cardiac valvular calcification and coronary artery disease in a low risk population. *Coronary Artery Dis*. 2004;15:1–6.
- Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, et al. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001;87:1216–7.
- Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase

- inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1723–30.
23. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic sclerosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2389–97.
 24. Rossebo AB, Pedersen TR, Bornan K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343–56.
 25. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142–7.
 26. Ahmadi N, Clouse M. Aortic valve calcification and subclinical coronary atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010;4:47–8.
 27. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with benign aortic valve thickening. *Arch Intern Med.* 2002;162:2345–57.
 28. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:99–101.
 29. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2004;110:356–62.
 30. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, et al. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:599–600.
 31. Taylor HA Jr, Clarck BL, Garrison RJ, et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol.* 2005;95:401–4.
 32. Agmon Y, Khandheria BK, Jamil Tajik A, et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis; Insights from the Olmsted Country (Minnesota) population. *Atherosclerosis.* 2004;174:337–42.
 33. Nasir K, Katz R, Al-Mallah M, et al. Relationship of aortic valve calcification with coronary artery calcium severity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010;4:41–6.
 34. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, et al. The ABCA1 gene R230 C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *PLoS One.* 2012;7:e49285.
 35. Hernández-Avila MRI, Parra S, Hernández-Avila J, et al. Validity and reproducibility of food frequency questionnaire to assess dietary intake of woman living in Mexico City. *Salud Pub Mex.* 1998;40:133–40.
 36. Baecke JABJ, Frigters JE. A short questionnaire of the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936–42.
 37. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al., American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institutes. Diagnostic and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institutes Statement. *Circulation.* 2005;112:2735–52.
 38. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obesity Research.* 2003;11:442–51.
 39. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32:s62–7.
 40. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, et al. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA.* 1986;256:2372–7.
 41. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology.* 1994;192:619–23.
 42. Budoff MJ, Mao S, Takasu J, et al. Reproducibility of electron-beam CT measures of aortic valve calcification. *Acad Radiol.* 2002;9:1122–7.
 43. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1690–5.
 44. Çabuk G, Guray U, Kafes H, et al. Aortic valve sclerosis is associated with lower serum adiponectin levels. *J Cardiovasc Med.* 2015;16:451–5.
 45. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:680–7.
 46. Drolet MC, Roussel E, Deshaies Y, et al. A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6 J mice. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:850–5.
 47. Edep ME, Shirani J, Wolf P, et al. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9:281–6.
 48. Mehrabi MR, Sinzinger H, Ekmekcioglu C, et al. Accumulation of oxidized LDL in human semilunar valves correlates with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2000;45:874–82.
 49. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, et al. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:269–84.
 50. Coté N, Mahmut A, Bosse Y, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation.* 2013;36:573–81.
 51. El Hussein D, Boulanger MC, Fournier D, et al. High expression of the Pi-transporter SLC20A1/Pit1 in calcific aortic valve disease promotes mineralization through regulation of akt-1. *Plos One.* 2013;8:e53393.
 52. Quang KL, Bouchareb R, Lachance D, et al. Early development of calcific aortic valve disease and left ventricular hypertrophy in a mouse model of combined dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2283–91.
 53. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation.* 2015;132:677–90.
 54. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: Methods, models, and mechanisms. *Circ Res.* 2011;108:1392–412.