

Estatinas en la estenosis aórtica

DR. NORBERTO TAVELLA

RESUMEN

La posibilidad de prevenir la aparición y progresión de la estenosis valvular aórtica calcificada tiene gran trascendencia debido a que es la tercera causa de enfermedad cardiovascular, puede diagnosticarse precozmente y evoluciona en forma lenta. Los estudios histológicos en la fase precoz de la enfermedad muestran lesiones muy parecidas a la aterosclerosis, los hallazgos bioquímicos son también muy parecidos en esa fase, aunque más tarde se orientan a la calcificación valvular y a la formación de hueso. Se han desarrollado dos modelos experimentales animales, el conejo alimentado con una dieta rica en colesterol y el ratón con déficit de apolipoproteína E en los que pueden observarse cambios histológicos, bioquímicos y hemodinámicos similares a la estenosis aórtica calcificada, que pueden prevenirse con estatinas. Existen seis estudios retrospectivos en seres humanos en los que se analiza el efecto de la administración de estatinas; en ellos se demuestra enlentecimiento en la progresión de la enfermedad asociada con los niveles bajos de LDL colesterol o con la administración del tratamiento. En estos estudios se administró la medicación a quienes tenían más factores de riesgo. En el estudio prospectivo SALTIRE se incluyeron pacientes con formas más severas y se excluyeron los que tenían niveles altos de colesterol u otras indicaciones para el uso de estatinas; no se observaron cambios en la progresión relacionados con el tratamiento.

El estudio RAAVE fue prospectivo pero no randomizado, en él se administró tratamiento al grupo con LDL colesterol elevado y su evolución se comparó con la de quienes tenían cifras bajas; se observó un enlentecimiento en la progresión en quienes recibieron estatinas. Están en curso estudios randomizados: el SEAS, ASTRONOMER y STOP.AS cuyos primeros resultados se esperan para fines de 2008. En el momento actual parece probable que los pacientes en quienes las estatinas están indicadas por otras razones, su uso mejora la evolución de la estenosis aórtica.

SUMMARY

The possibility of preventing the occurrence and progression of calcified aortic valve disease is extremely important because it is the third cause of cardiovascular disease, it may have a prompt diagnosis and it has a slow progression. Histological studies during the early stages of the disease show lesions very similar to those of atherosclerosis. The biochemical findings are also very similar at this stage, although they tend to provoke valvular calcification and bone formation later on.

Two experimental animal models have been developed: a rabbit fed on a rich diet of cholesterol and a mouse with deficit of apolipoprotein E. In both cases, histological, biochemical and hemodynamic changes, similar to those provoked by calcified aortic stenosis were observed, and they can be prevented with statins.

There are six retrospective studies in humans in which the effects of statins are studied. They demonstrate that the progression of the illness decreases in relation with low levels of LDL cholesterol or with treatment. In these studies, medication was given to those patients who had more risk factors. The prospective study SALTIRE included patients with severe stenosis, and excluded those with high levels of cholesterol or other indications for statins. There were no changes in the progression of the illness related to the treatment.

The RAAVE is a prospective but not randomized study. Patients with high levels of LDL cholesterol were treated with statins and its evolution was compared to that of patients with low LDL cholesterol values; a decrease in the progression of the illness was observed in those who received statins.

Randomized trials, such as the SEAS, ASTRONOMER, and STOP.AS are ongoing, and their results are expected by the end of 2008. At this moment, it seems probable that the use of statins in patients treated with statins because of other reasons, improve the evolution of calcified aortic valve disease..

PALABRAS CLAVE: ESTENOSIS DE LA VÁLVULA
AÓRTICA
ESTATINAS

KEY WORDS: AORTIC VALVE STENOSIS
STATINE

Ex Profesor de cardiología del Hospital de Clínicas.

Recibido noviembre 1; aprobado noviembre 14, 2007.

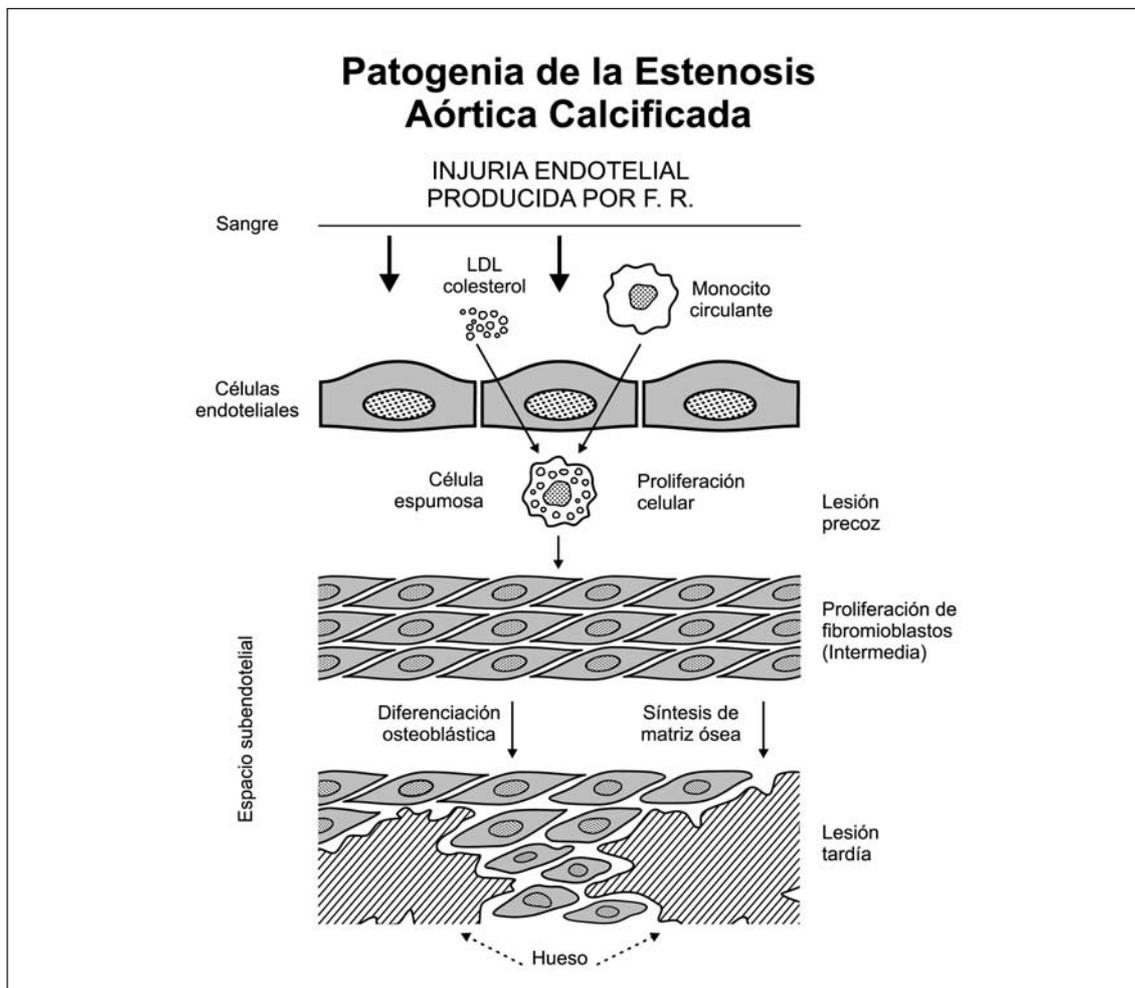


FIGURA 1. Se observan las distintas etapas de la lesión valvular. FR: factores de riesgo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular aórtica es la tercera causa de enfermedad cardiovascular en los países occidentales, siendo las dos primeras la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria (1).

Afecta al 25% de los adultos mayores de 65 años (2) y al 57% de los octogenarios (3) y progresa desde la etapa inicial de esclerosis aórtica a una estenosis severa y calcificada con repercusión hemodinámica y aparición de síntomas que obligan en su etapa final a indicar el reemplazo quirúrgico de la válvula como única opción terapéutica. El cambio valvular debido a estenosis aórtica calcificada es la intervención quirúrgica más frecuente, dentro de las enfermedades valvulares en la mayoría de los países y también en el nuestro; solo la cirugía coronaria la aventaja en número.

El diagnóstico de la enfermedad puede ha-

cerse en forma muy precoz por la clínica y la ecocardiografía y debido a la lenta evolución del proceso hay un largo intervalo asintomático en el cual el médico tratante solo controla al enfermo en forma periódica sin adoptar ninguna medida terapéutica ya que no existen actualmente medidas aprobadas para el tratamiento ni la prevención de la enfermedad (4,5). Sin embargo pensamos que existen algunas medidas que pueden adoptarse, aunque no existen estudios concluyentes, y este artículo se propone revisarlas.

PATOGENIA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA CALCIFICADA

Actualmente se acepta que la estenosis aórtica no es un proceso degenerativo vinculado al envejecimiento de la válvula sino que es activo, de naturaleza inflamatoria y muy parecido a la aterosclerosis (2,3,6-11). Este cambio de inter-

pretación está fundado en los hallazgos anatómicos, histológicos y bioquímicos comprobados a nivel de válvulas aórticas en distintas etapas evolutivas.

La primera alteración sería funcional y afectaría al endotelio. Los factores de riesgo tales como la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus interactuando con factores genéticos ^(2,3) provocan el trastorno que es más manifiesto en aquellos sectores en que se suma el estrés hemodinámico mayor en los sectores en que se produce un flujo turbulento, como la cara aórtica de las valvas.

Las lesiones anatómicas iniciales se presentan macroscópicamente como un engrosamiento a nivel de la cara aórtica de la valva. En el estudio histológico se observa que la membrana basal está rota por debajo del endotelio y entre éste y la lámina elástica interna, que está desplazada, se acumulan macrófagos y linfocitos T procedentes de la sangre, lípidos entre los que se encuentran LDL colesterol, apolipoproteína B, apo (a) y apo E ⁽⁶⁾. Los macrófagos fagocitan el LDL colesterol oxidado convirtiéndose en células espumosas que finalmente se necrosan y vuelcan sus enzimas al medio intersticial, constituyendo uno de los factores que inician un proceso inflamatorio (figura 1) ^(2,3,8-11).

La inflamación en el tejido valvular activa los miofibroblastos (a nivel de los vasos las células activadas son las células musculares lisas que no existen en las válvulas) y provoca la liberación de citoquinas: tales como el factor de necrosis tumoral (TNF-alpha), el factor transformador del crecimiento (TGF)-beta 1, y la expresión de la metaloproteinoasa de la matriz (MMP) ^(2,3,11).

Los miofibroblastos de las válvulas aórticas proliferan en respuesta al descenso de los niveles de óxido nítrico, a la angiotensina II y a hormonas locales como los factores de crecimiento tisulares y plaquetarios. La regulación al alza de MMP y de la proteína formadora de hueso induce en los miofibroblastos un cambio hacia el genotipo osteogénico. La diferenciación osteoblástica, unida a los factores que promueven la calcificación de la matriz, como la osteopontina, conduce a la formación de verdaderas láminas óseas que inmovilizan las valvas y acentúan el grado de obstrucción ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

La asociación entre estenosis aórtica y enfermedad coronaria aterosclerótica tiene una frecuencia mayor que la que cabría esperar

por simple asociación ⁽¹⁷⁻²⁰⁾ este hallazgo apoya la hipótesis de una patogenia común. Otro elemento sugestivo es que ambos procesos tienen factores de riesgo comunes entre los que se han identificado la edad, el sexo masculino, el nivel de LDL colesterol la lipoproteína (a) ⁽²⁾, la hipertensión arterial, el hábito de fumar y la diabetes ⁽²¹⁻²³⁾.

MODELOS ANIMALES

En los últimos años se han desarrollado modelos animales que permitirán estudiar más a fondo la aparición y progresión de la estenosis aórtica calcificada. En conejos alimentados con una dieta rica en colesterol, aparecen en la válvula aórtica cambios histológicos e histoquímicos similares a los de la aterosclerosis, infiltración de macrófagos, acumulación de lípidos, transformación de células a un fenotipo osteoblástico, aparición de proteínas de la matriz ósea, *osteopontina* y proteína C reactiva.

Estos cambios pueden inhibirse parcialmente cuando además de la dieta hipercolesterolémica se administra atorvastatina ⁽²⁴⁾.

Si en un modelo muy parecido se administra a los conejos, además de la dieta rica en colesterol, dosis altas de vitamina D, aparecen además de los cambios histológicos e histoquímicos descriptos anteriormente, una verdadera estenosis aórtica calcificada con disminución del área valvular aórtica y aparición de un gradiente transvalvular ⁽²⁵⁾. La administración simultánea de atorvastatina es capaz de inhibir también los cambios hemodinámicos observados ⁽²⁶⁾.

En ratones con déficit de apolipoproteína E se observa que, a medida que envejecen aparece: esclerosis valvular aórtica, apoptosis, proteínas relacionadas con los osteoblastos, células similares a las del músculo liso y formación de hueso. También se comprueban cambios hemodinámicos, acompañando a los cambios morfológicos, caracterizados por el aumento de velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo ⁽²⁷⁾.

Los clínicos suelen ser bastante escépticos con respecto a los hallazgos en animales de experimentación, frente a eso debe admitirse que no pueden extrapolarse los hallazgos de una especie a otra, aunque deben recordarse los hallazgos de progresión y regresión de la aterosclerosis en animales que sirvieron de guía a los estudios clínicos.

TABLA 1. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN LA ESTENOSIS AÓRTICA CALCIFICADA

<i>Primer autor Año</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Edad promedio (% de varones)</i>	<i>Otras características</i>	<i>Grupos de estudio</i>	<i>Parámetro estudiado</i>	<i>P</i>	<i>Hallazgos</i>
Polhe ⁽²⁸⁾ 2001	104	65 años (86)	Calcificación coronaria y de la válvula aórtica		Aumento del calcio en la válvula (anual)	≤ 0,001	El LDL más bajo se asocia con menor progresión de la calcificación
				LDL ≤ 130 mg/dL versus	9±2,2%		
				LDL > 130 mg/dL	4,3±4,4%		
Shavelle ⁽²⁹⁾ 2002	65	67 años	Pacientes con dos tomografías separadas > 6 m		Aumento del calcio en la válvula (anual) % ±	0,006	El uso de estatinas se asocia con progresión más lenta de la calcificación
				Terapia con estatinas	12,1		
				Terapia sin estatinas	32%		
Aronow ⁽³⁰⁾ 2001	180	82 años	Estenosis aórtica leve 2 ecos > 2 años		Aumento del gradiente mm Hg (anual)	<0,0001	El LDL más bajo y el uso de estatinas se asocian con una progresión más lenta de la E Ao
				LDL > 125 mg/dL S/E	6,3±1,4		
				LDL > 125 mg/dL C/E	3,4±1,0		
				LDL < 125 mg/dL S/E	3,1±1,1		
Novaro ⁽³¹⁾ 2001	174	68 años (44)	Estenosis aórtica calcificada leve a moderada >12 m		Disminución AVA (cm ² /año)	0,03	El uso de estatinas se asocia con progresión más lenta de la EAo
				Terapia C/E	0,06±0,16		
				Terapia S/E	0,11±0,18		
Bellamy ⁽³²⁾ 2002	156	77 años (58)	Estenosis aórtica con gradiente < 10 mm Hg u área 2,0 cm ²		Disminución AVA (cm ² /año)	0,04	El uso de estatinas se asocia con progresión más lenta de la EAo
				Terapia C/E	0,04±0,15		
				Terapia S/E	0,09±0,17		
Rosenhek ⁽³³⁾ 2004	211	70 años (51)	Velocidad del jet > 2,5 m/s		Aumento de Vel. aórtica m/s/año	0,0001	Las estatinas se asocian con progresión más lenta de la EAo
				Terapia con estatinas vs no terapia			
				Terapia C/E	0,10±0,41		
				Terapia S/E	0,39± 0,42		

AVA: área valvular aórtica; C/E: con estatinas; S/E: sin estatinas.

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Se han publicado seis estudios retrospectivos en los que participaron pacientes que recibían estatinas y otros que no, en quienes se estudió la progresión de la severidad en la estenosis valvular

aórtica calcificada. En todos ellos se observó que el grupo de pacientes tratados tenía una evolución significativamente más lenta que la de los no tratados ⁽²⁸⁻³³⁾ y la diferencia entre ambos en la progresión mensurable era del 50% aproxima-

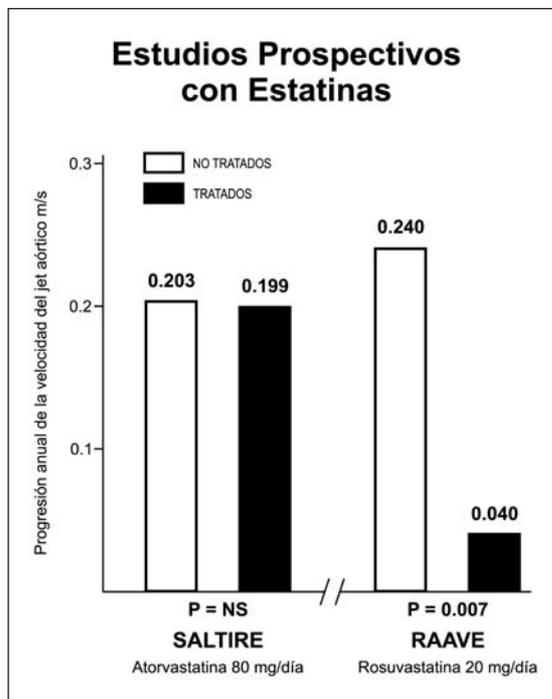


FIGURA 2. Se compara la progresión de la estenosis aórtica en el estudio SALTIRE⁽³⁸⁾ en el que se descartan los casos con colesterol > 150 mg/dl y se randomizan los restantes con el estudio RAAVE⁽⁴¹⁾ en el que se tratan los pacientes con LDL colesterol > de 130 mg/dl usándose los que lo tienen por debajo como grupo testigo.

damente⁽²⁾. Existe una notable consistencia en estos resultados, ya que, a pesar de que los estudios difieren en cuanto a edad promedio, porcentaje de varones, severidad de la estenosis y factores de riesgo presentes en los pacientes y en el método utilizado para cuantificar la rapidez de progresión, el resultado es coincidente con la hipótesis lipídica ya que demuestra que la evolución es más lenta en aquellas que tienen valores más bajos de LDL colesterol en suero^(28,30) y/o reciben estatinas (tabla 1)⁽²⁹⁻³³⁾.

La carga de factores de riesgo conocidos fue siempre mayor en el grupo de los pacientes tratados que en los testigos⁽²⁹⁻³³⁾. Este resultado no es llamativo ya que tratándose de un estudio abierto es lógico que los médicos tratantes indicaran estatinas a este grupo.

Los estudios efectuados sobre la relación entre factores de riesgo y rapidez de evolución mostraron que ésta aumenta cuando lo hacen los factores de riesgo^(28,34-36). A pesar de esto y por tratarse de estudios no randomizados, no puede descartarse que algunos factores de riesgo desconocidos o no tenidos en cuenta actúen como factores de confusión, alterando los resultados.

El mecanismo de acción de este enlentecimiento evolutivo está relacionado con el descenso del LDL colesterol en algunos estudios^(28,30); en los restantes, aunque siempre hay un descenso marcado de los niveles de LDL colesterol en los que reciben estatinas, el efecto sobre la progresión no se relaciona con este efecto sino que se atribuye a los llamados efectos pleiotrópicos de las mismas^(29,31-33).

En todos estos estudios faltan datos importantes como el nivel de HDL colesterol y de apolipoproteínas.

La mayoría de los estudios retrospectivos incluyeron pacientes con formas leves o moderadas de estenosis aórtica; en el de Rosenhek⁽³³⁾ se agregaron formas severas con lo que área valvular promedio de todo el grupo resultó ser de $0,84 \pm 0,23$ cm²; a pesar de esta diferencia se mantiene el efecto de las estatinas sobre la progresión de la enfermedad.

Las estatinas también tienen efecto sobre la progresión de la degeneración de las bioprótesis aórticas⁽³⁷⁾, pero este tema merece una consideración aparte.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Aunque los estudios retrospectivos describieron una disminución consistente de la progresión de la estenosis aórtica, con la terapéutica con estatinas, están limitados por su naturaleza no randomizada y retrospectiva.

El Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE)⁽³⁸⁾, tiene como objetivo estudiar en forma prospectiva si un tratamiento hipolipemiente energético puede detener o revertir la progresión de la estenosis aórtica y la calcificación valvular. El estudio fue randomizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes incluidos debían tener un jet de velocidad aórtica $\geq 2,5$ m/s y calcificación aórtica en el ecocardiograma, se excluyeron todos los pacientes que estaban recibiendo estatinas, que tenían una concentración de colesterol en suero ≥ 150 mg/dL o que tuvieran otra indicación de recibir estatinas según los médicos tratantes, entre las que se contaba la presencia de enfermedad coronaria.

Los 155 pacientes seleccionados fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento que recibía atorvastatina 80 mg/día o placebo. La estenosis aórtica se evaluó con ecocardiografía Doppler y la calcificación con tomografía computada helicoidal. Al inicio del estudio

el área valvular aórtica (AVA) era 1,02 cm² y el gradiente pico de 48mm de Hg.

El seguimiento tuvo una mediana de 25 meses (rango de 9 a 36). Quedaron 77 en el grupo tratado y 78 en el grupo placebo.

Los tratados tuvieron una disminución del LDL colesterol vecina al 50%, y en el grupo placebo no se modificó ($p < 0,001$); el aumento en la velocidad del jet aórtico en un año y el progreso de la calcificación valvular no tuvieron diferencias significativas.

La conclusión de este estudio es que el tratamiento con atorvastatina en dosis altas no es capaz de detener la progresión de la estenosis calcificada en este grupo de enfermos.

Este resultado ha causado sorpresa por la discrepancia con los estudios retrospectivos.

Analizando los estudios comparativamente han aparecido diferencias muy claras; en primer lugar el tipo de enfermos que son tratados, en el estudio actual, solo son randomizados los pacientes con niveles bajos de colesterol, mientras que en los anteriores, debido a que la administración o no de la medicación quedaba en manos del médico tratante, esta se administraba a quienes tenían niveles muy altos⁽³⁹⁾.

El período de observación en los diferentes estudios es similar, sin embargo, en los estudios retrospectivos, los pacientes ya estaban recibiendo el tratamiento en el momento de su inclusión y muchos lo habían empezado mucho antes⁽³⁹⁾.

La exclusión de los pacientes con enfermedad coronaria demostrada de la randomización, si bien está plenamente justificada, convierte al grupo estudiado en algo muy diferente de la estenosis aórtica que se observa en el mundo real, en la que la asociación con enfermedad coronaria es muy frecuente.

Los pacientes incluidos son muy severos por el grado de calcificación, el gradiente y el área valvular observados, y a este respecto conviene tener en cuenta la observación de que las estatinas pueden estimular la calcificación de los osteoblastos⁽⁴⁰⁾, ya que estos pacientes frecuentemente tienen en sus válvulas hueso lamelar muy rico en osteoblastos y en esta forma pueden sumar un efecto nocivo a los efectos beneficiosos comprobados en otros estudios.

El otro estudio prospectivo fue publicado este año, es el Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to slow the Progression of Aortic Stenosis (RAAVE)⁽⁴¹⁾; la estrategia uti-

lizada en este estudio fue diferente, es prospectivo pero no se recurrió a la randomización sino que los pacientes se separaron según tuvieran el LDL colesterol por encima o por debajo de 130 mg/dL.

Los pacientes incluidos tenían un AVA entre 1,5 y 1,0 cm², a aquellos que tenían el LDL colesterol alto se les administró rosuvastatina 20 mg diarios a los que no, no se les trató.

Inicialmente, los dos grupos no difieren en su gradiente transvalvular ni en el AVA.

En un seguimiento de 73 ± 24 semanas se observó que en el grupo tratado la disminución del AVA aórtica era menor $0,05 \pm 0,12$ versus $0,10 \pm 0,09$ cm² por año, y el aumento del gradiente también era menor (figura 2).

Se trata, por lo tanto, del primer estudio prospectivo en que se muestra un enlentecimiento en la progresión de la estenosis aórtica con estatinas.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y RANDOMIZADOS EN CURSO

Se está desarrollando actualmente el estudio Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)⁽⁴²⁾.

El objetivo primario del estudio es investigar si esta terapéutica puede modificar la necesidad del cambio valvular aórtico y los riesgos de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, el objetivo secundario es evaluar la progresión de la estenosis aórtica.

Entre enero de 2003 y marzo de 2004 se reclutaron 1.873 pacientes procedentes de 173 hospitales europeos a quienes se les hizo un ecocardiograma Doppler inicial, incluyéndose aquellos pacientes asintomáticos con una velocidad pico de eyección aórtica comprendida entre 2,5 y 4 m/s, es decir, formas leves y moderadas.

Fueron asignados al azar a placebo o a 10 mg de ezetimibe y 40 mg de simvastatina.

Los pacientes randomizados tienen una edad promedio de 68 años ± 10 , una velocidad pico transaórtica promedio de $3,1 \pm 0,5$ m/s, 39% son mujeres, 55% fumadores y la mayoría tiene sobrepeso.

El colesterol promedio fue de 222 mg/dL, el LDL colesterol de 139 mg/dL, el HDL 58 mg/dL y los triglicéridos 126 mg/dL.

El estudio SEAS es el mayor estudio en curso y seguramente dará una respuesta sobre el resultado del tratamiento en la evolución clínica de los enfermos, además de la influencia sobre la progresión.

El estudio ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin) ⁽⁴³⁾ tiene como objetivo primario estudiar el efecto de una estatina sobre la rapidez de progresión de la estenosis aórtica, medida por el gradiente transvalvular, evaluado por la velocidad pico en m/s y el área valvular medida en cm². Como objetivo secundario, medir el efecto sobre el número de muertes cardiovasculares y de indicaciones de reemplazo valvular aórtico y el momento en que ocurren, en un seguimiento que varía entre tres y cinco años.

El estudio es doble ciego, randomizado controlado con placebo y multicéntrico. Los pacientes se asignan al azar a un grupo que recibe placebo o rosuvastatina 40 mg diarios.

Se incluyeron 212 pacientes con estenosis aórtica leve o moderada (velocidad pico entre 2,5 y 4 m/s) que no estuvieran recibiendo estatinas ni tuvieran indicación de recibir las.

La edad promedio del grupo fue de 58,1 ± 13,6 años, la velocidad pico promedio fue de 3,2 ± 0,4 m/s y en 48,9% de los casos la aorta fue bicúspide.

La inclusión de enfermos se completó en diciembre de 2005 y los primeros resultados se esperan para fines de 2008.

Como puede apreciarse, los pacientes son más jóvenes que en otros estudios, tienen una estenosis poco marcada y un perfil de riesgo bajo, dado por la edad y la exclusión de quienes tenían indicación de medicación hipolipemiente, por sus niveles lipídicos o por la presencia de enfermedad coronaria.

Como en casi todos los estudios prospectivos, la necesidad de excluir a muchos pacientes resulta en un grupo de pacientes que difieren del que se observa en el mundo real.

Hay publicadas referencias a otro estudio que se está desarrollando en la Cleveland Clinic, el STOP.AS ⁽¹¹⁾, pero aún no se han publicado sus objetivos ni su metodología.

CONCLUSIONES

El tema de la utilización de estatinas para prevenir la progresión de la estenosis valvular aórtica aún está en desarrollo.

Su importancia es grande, ya que la enfermedad puede diagnosticarse precozmente y existe un largo intervalo en el que las medidas preventivas estarían indicadas. Los hallazgos histológicos e histoquímicos en la fase precoz de la afección, que muestran lesiones similares a la aterosclerosis, sirvieron para plantear la

hipótesis lipídica y la posibilidad de prevención mediante las estatinas.

Los estudios en los dos modelos animales conocidos confirman esas hipótesis.

Los estudios retrospectivos realizados en humanos han demostrado que administrando estatinas a los pacientes con más riesgo, estos evolucionan más lentamente que quienes tienen menos riesgo, y que los niveles bajos de LDL colesterol están asociados también con una evolución más lenta.

Un estudio prospectivo, doble ciego y randomizado realizado en pacientes con bajo riesgo, no mostró diferencias con el uso de estatinas ⁽³⁸⁾, pero en otro estudio en que se compararon los pacientes que tenían LDL colesterol alto y eran tratados con rosuvastatina comparándolos con quienes lo tenían bajo y no recibían medicación, mostró efectos beneficiosos de la intervención ⁽⁴¹⁾.

Parece, por el momento, que la medicación es capaz de enlentecer la evolución en aquellos pacientes que por tener cifras altas de LDL colesterol o enfermedad coronaria asociada, ya tienen indicado el tratamiento.

Esta conclusión no parece tener mucho valor práctico, salvo si consideramos el elevado número de pacientes que tienen indicado el tratamiento y no lo reciben, que podría disminuir si los médicos tratantes consideraran la doble indicación de la terapia. Los estudios prospectivos y randomizados se están llevando a cabo en pacientes de bajo riesgo y sus resultados no podrán extrapolarse a la totalidad de la población. Debido al número elevado de pacientes, probablemente puedan responder preguntas tales como si el tratamiento puede disminuir el número de muertes de causa cardiovascular o las indicaciones de cambio valvular aórtico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sheehan PJ, Henry AC, Hebler RF, Whiddom L, Roberts WC.** Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting and magnitude of left ventricular systemic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated for isolated valve stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 97: 166-72.
2. **Rajamannan NM, Otto CM.** Targeted Therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1180-2.
3. **Liebev, Brueckmann M, Borggefe M, Kaden J.L.** Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? *Eur Heart J* 2006; 27: 773.
4. **Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr,**

- Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 1486-588.
5. **Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al.** ACC/AHA 2006. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 2006;114: e84-e231.
 6. **Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD.** Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-53.
 7. **Otto CC.** Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiology Clinics* 1998; 16: 353-73.
 8. **Demer LL.** A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation* 1995; 92: 2029-32.
 9. **Molher AR.** Are atherosclerotic proceses involved in aortic valve calcification. *Lancet* 2000; 356: 524-5.
 10. **Tavella N, Barreiro D, Cura L, Vignolo G.** Estenosis valvular aórtica (parte 1). *Rev Urug Cardiol* 2004; 19: 99-121.
 11. **Goldbarg SH, Elmariah S, Millar MA, Fuster V.** Insights into degerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1205-13.
 12. **O'Brien KV, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CH, et al.** Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-8.
 13. **Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Denovan J, Springett M, et al.** Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 2181-4.
 14. **Kaden JJ, Sarikoc A, Kilic R, Haase KK, Dempfle CE, Borggreffe M.** Tumor necrosis factor alpha induces calcification of aortic valve myofibroblasts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (suppl): 507A.
 15. **Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, et al.** Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 560-6.
 16. **Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarilok A, Kilic R, et al.** Receptor activator of nuclear kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 57-66.
 17. **Roberts WC.** The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986; 58: 572-4.
 18. **Davies MJ, Treasure T, Parker DJ.** Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology *Heart* 1996; 75: 174-8.
 19. **Luberas R, Mallo D, Koritnichci D, Pouso J, Artuccio C, Tavella N.** Prevalencia de lesiones coronarias significativas y angina de pecho en la estenosis aórtica. *Rev Urug Cardiol* 2000; 15: 90-5.
 20. **Menéndez H, Ginés F, Luberas R, Dieste T, Vázquez M, Buitrón F.** Prevalencia de la enfermedad coronaria en la estenosis aórtica. [Resumen]. *Rev Urug Cardiol* 1988; 3: 233.
 21. **Aronow WS, Schwarts KS, Koenisberg M.** Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorous diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence pf calcified or thinned aortic cusps or root elderly patients. *Am J Cardiol* 1987; 59: 998-9.
 22. **Molher ER, Sheridan MJ, Nichols R.** Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors, a casual relationship? *Clin Cardiol* 1991; 14: 995-9.
 23. **Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Goldtiner JS, Smith VE, et al.** Clinical Factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
 24. **Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConell JP, et al.** Atorvastatin inhibits hipercolesterolemia-induced cellular proliferation and bone matriz production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002; 105: 2660-5.
 25. **Drolet MC, Arsenault M, Couet J.** Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1211-7.
 26. **Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, Stone NJ, Springett M, Ignatiev KI, et al.** Atorvastatin inhibits calification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005; 91: 806-10.
 27. **Tanaka K, Sata M, Fukuda D, Suematsu Y, Motomura N, Takamoto S, et al.** Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 134-41.
 28. **Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al.** Progresión of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104: 1927-32.
 29. **Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD.** HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359: 1125-6.
 30. **Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldmann ME.** Association of coronary risk factors and use of statins with progresion of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88: 693-5.
 31. **Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher D, Griffin BP.** Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104: 2205-9.
 32. **Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M.** Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progresión of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723-30.

33. **Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al.** Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291-5.
34. **Peter M, Hoffman A, Parker C, Luscher T, Burckhart D.** Progression of aortic Stenosis : role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; 103: 1715-9.
35. **Faggiano P, Aorigemma GP, Rusconi C.** Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132: 408-17.
36. **Ngo MV, Gohdiana JS, Fletcher RD.** Smoking and obesity are associated with the progresión of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10: 86-90.
37. **Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, et al.** Effect of statins on the progresion of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1479-82.
38. **Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB.** A Randomized Trial of intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 352; 23: 2389-97.
39. **Rosenhek R.** Statins for Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 352; 23: 2441-3.
40. **Wu B, Elmariah S, Kaplan FS, Cheng G, Moler ER.** Paraxical effect of statins on aortic valve myofibroblast and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 592-7.
41. **Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha Goncalves F, et al.** Rosuvastatin affecting aortic valve endotelium to show the progresión of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 554-61.
42. **Rosseb AB, Pedersen TR, AllenC, Boman K, Chambers J, Egstrue K, et al.** Design and baseline characteristic of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 970-3.
43. **Chan KL, Teok Tam J, Dumesnil JG.** Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized trial to assess the effect of cholesterol lomerling on the progresión of aortic stenosis: the Aortic Stenosis Progresión Observation: Measuring effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial *Am Heart J* 2007; 153: 925-31.