



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

**Asociación de metaloproteinasas y aterosclerosis carotídea en pacientes
con enfermedad valvular aórtica**

P R E S E N T A:
DR. VICTOR HUGO HUERTA ORTIZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. JUAN VERDEJO PARIS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JORGE EDUARDO COSSIO ARANDA

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

TÍTULO:
**Asociación de metaloproteinasas y aterosclerosis carotídea en pacientes
con enfermedad valvular aórtica**

PRESENTA:
DR. VICTOR HUGO HUERTA ORTIZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. JUAN VERDEJO PARIS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JORGE EDUARDO COSSIO ARANDA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018

TESIS

**ASOCIACIÓN DE METALOPROTEINASAS Y ATEROESCLEROSIS
CAROTÍDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR AÓRTICA**

Director de Enseñanza

Dr. Juan Verdejo Paris

Tutor de Tesis

Dr. Jorge Eduardo Cossio Aranda

Tesista

Dr. Victor Hugo Huerta Ortiz

INDICE

	Glosario	4
I	Introducción	5
II	Marco Teorico	8
	II.I Antecedentes	8
	II.II Planteamiento del Problema	13
III	Justificación	15
IV	Pregunta de Investigación	18
V	Objetivos	19
VI	Hipótesis	21
VII	Material y Metodos	22
	VII.I Diseño de investigación	
	VII.II Población y muestra	
	VII.III Criterios de inclusión	
	VII.IV Procedimientos	
VIII	Variables	25
IX	Analisis Estadistico	27
X	Resultados	28
XI	Discusión	33
XII	Conclusiones	37
XIII	Referencias	39

Glosario de abreviaturas:

Estenosis Valvular Aórtica: EA

Esclerosis Valvular Aórtica: EVA

Evento Vascular Cerebral: EVC

Metaloproteinasas de matriz: MMPs

Inhibidor de metaloproteinasas de matriz: TIMP-1

Interleucinas: IL

Proteína C reactiva: PCR

Factor de necrosis tumoral: FNT

Grosor intima media: GIM

Grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo: GPRVI

Diabetes Mellitus tipo 2: DM 2

Hipertensión Arterial Sistémica: HAS

Dilatación mediada por flujo: DMF

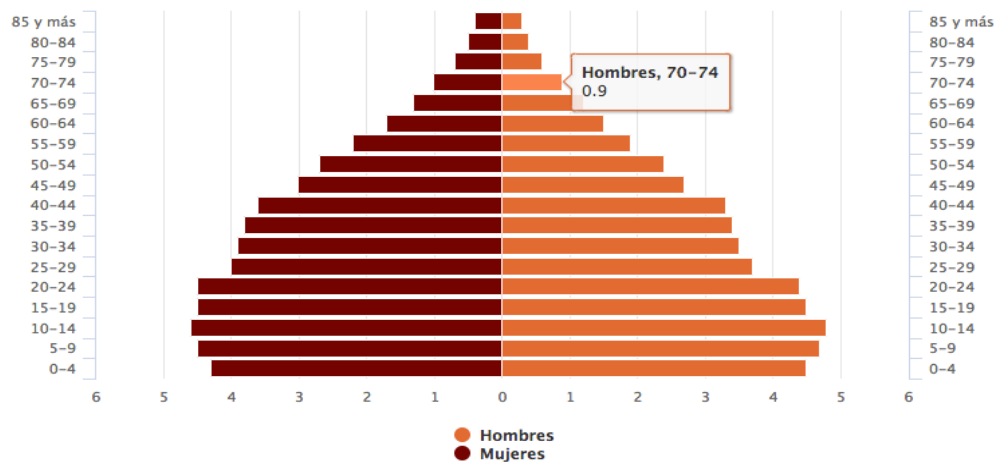
Tomografía Helicoidal multicorte: TAC-MC256

Latidos por minuto: lpm

I. Introducción.

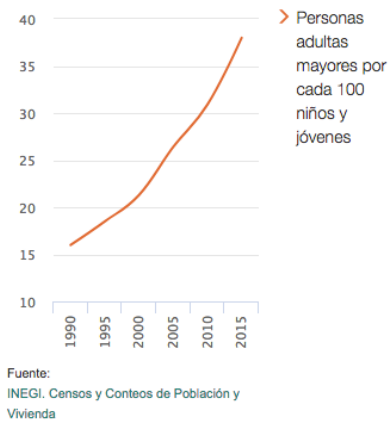
La forma en que circula la sangre y los procesos degenerativos asociados incluida la inflamación cuentan como los factores principales en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica, lo cual desencadena eventos clínicos de tipo cardiovascular que representan un porcentaje no despreciable de eventos isquémicos cerebrales, además de disminuir la expectativa de vida de la población que padece dichas enfermedades (1, 2, 30, 36).

En Estados Unidos de Norteamérica con una población de más de 320 millones de habitantes, tasa de crecimiento del 0.96%, mortalidad de 8.38%, y esperanza de vida de 78.11 años (censo de población 2010) se observa una población cada vez más vieja donde la enfermedad valvular aórtica es más prevalente. En México la esperanza de vida está en aumento la población mayor de 65 años se triplicará para el año 2050, además la población adulta representa un porcentaje mayor de la población, actualmente por cada 100 niños existen 38 adultos mayores, como se muestra en la tabla 1 y tabla 2



Tomado y modificado de: Mendoza et al; Inferencia bayesiana y tablas de mortalidad en México. Revista Internacional De Estadística Y Geografía. enero-abril 2015 Vol. 6 Núm. 1.

Tabla 2 personas adultas mayores por cada 100 niños y jóvenes



En nuestro país la presencia de enfermedades no transmisibles representa la primera y sexta causa de mortalidad global, por lo cual impacta de manera sustancial en nuestro actuar clínico diario^(1,2,3,12). La presencia de enfermedad valvular aórtica abarca el espectro desde esclerosis valvular aórtica hasta enfermedad valvular aórtica calcificada⁽²⁰⁾, esta enfermedad se asocia con aumento de evento isquémicos coronarios, angina, falla cardíaca y evento vascular cerebral^(1,2,3). Las principales causas de mortalidad en México se resumen en la tabla 3. Es evidente ante la estadística global y nacional que las enfermedades ateroscleróticas representan una alta carga económica, social y médica.

Tabla 3: Principales causas de mortalidad		
Entidad federativa: Estados Unidos Mexicanos Año: 2016		
Orden de Importancia	Causas	Defunciones
	Total	685,766
1	Enfermedades del corazón c/	136,342
	Enfermedades isquémicas del corazón	97,743
6	Enfermedades cerebrovasculares	34,782
	Subtotal	576,247
Los criterios para la selección de las 20 principales causas de muerte consideran la Lista Mexicana de Enfermedades y comprende por lo menos el 80% del total de defunciones registradas. Se excluyen los grupos de causas insuficientemente especificadas.		
Fuente: INEGI. Dirección de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales.		

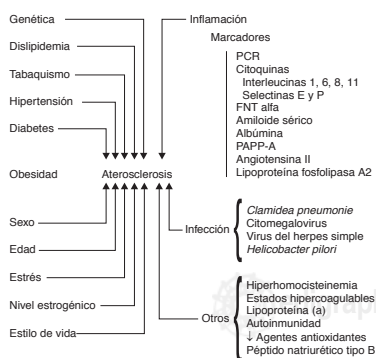
Lo cual nos lleva a pensar que la presencia de estas enfermedades asociadas al envejecimiento progresivo de la población, representa un problema importante de salud pública, para lo cual en nuestra práctica clínica diaria necesitamos estudiar el fenómeno y en base a los resultados establecer estrategias de prevención y una vez diagnosticada la enfermedad detener la progresión y adecuar el tratamiento.

II. Marco teórico.

II.I Antecedentes

La enfermedad aterosclerótica carotídea, incrementa su prevalencia conforme la población envejece, los estudios epidemiológicos nos dicen que la aparición de aterosclerosis carotídea se llega a presentar en el 5% de las mujeres y hasta el 12% de los hombres mayores de 80 años llegando a ser hasta del 25% en población adulta. La presencia de la enfermedad aterosclerótica carotídea posee un riesgo ipsilateral de presentar eventos cerebrovasculares, con reportes anuales que van del 0.35-1.3% en pacientes asintomáticos con moderada estenosis y del 0.5-5% en pacientes con enfermedad aterosclerótica severa. Cerca del 20% de los eventos vasculares cerebrales isquémicos se presentan asociados a placas carotídeas como consecuencia de embolia cerebral, también se ha observado un deterioro cognitivo, secundario a hipoperfusión crónica y eventos embólicos, como predictores de mortalidad cardiovascular ^(1,2,5,10,29,37). Las guías actuales recomiendan revascularización quirúrgica o endovascular en pacientes con estenosis carotídea de >60% con una expectativa de vida mayor a 5 años ⁽¹⁾, La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, multifocal asociada a la inflamación, que se debe a una respuesta al depósito de LDL en la pared vascular ^(2,34,37), aunque se cree que es un proceso pasivo de mineralización existe evidencia de que es un proceso activamente regulado, análogo a la formación de hueso, con presencia de osteoblastos y células similares a osteoclastos, secreción de péptidos óseos y una actividad inflamatoria de macrófagos vista en otros procesos de osteogénesis ⁽²⁾. Por lo tanto, se puede decir que esta enfermedad, es una expresión focal de una patología sistémica que afecta las arterias de mediano y gran tamaño,

en donde los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los factores inmunes juegan un papel clave, algunos marcadores biológicos actúan como mediadores de inflamación. A nivel coronario se ha estudiado de manera extensa la presencia de aterosclerosis, sin embargo, su progresión a otros niveles arteriales no se conoce del todo. El estudio dal-Plaque estableció la presencia de factores de riesgo cardiovascular se asocian a incremento de la calcificación basal, lo cual aumenta la progresión de la enfermedad en la aorta ascendente, arco aórtico, arterias carótidas y coronarias en un seguimiento de 6 meses. En base a lo anterior los factores más comúnmente asociados a esta progresión fueron la edad mayor a 65 años y el tabaquismo ^(2,10). Aun así, todo lo anterior la relación que guardan la aterosclerosis carotídea no es tan conocida y la mayoría de estudios a la fecha, relacionan la presencia de estos marcadores, así como el grosor intima media en etapas tempranas de la enfermedad. Estos factores pueden verse alterados directamente relacionando su elevación con la progresión de la enfermedad mediante la ocurrencia de la ruptura de la placa, estos marcadores pueden usarse como método de estratificación de riesgo y optimizar el tratamiento de estos pacientes ^(1,10,28,34,37).



Tomado y modificado de Trevethan et al., Inflamación en aterosclerosis. Archivos de Cardiología de México. 2003. Vol 73 supl 1

Algunos de los marcadores sugeridos incluyen el fibrinógeno, amiloide sérico, interleucina 6, fosfolipasa asociada a lipoproteína A2, la más usada es la proteína

C reactiva que ha demostrado reproducibilidad en varios estudios clínicos, además de las características físicas de las placas, los marcadores séricos que reflejan la actividad biológica de la placa, su crecimiento e inestabilidad también nos ayudaran en este propósito ^(1,10,13,14,15,28,36,37).

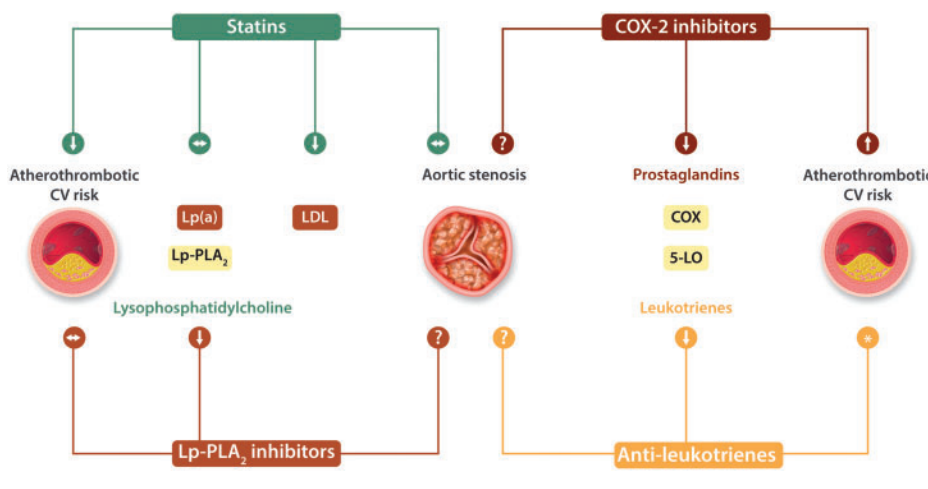
Las placas que tienen mayor riesgo de causar un evento aterotrombótico o ateroembólico incluyendo evento vascular cerebral e infarto al miocardio son las placas inestables, las cuales tiene una capa fibrosa más delgada, un gran núcleo necrótico o una alta reacción inflamatoria en su interior, la identificación de estos marcadores, establecerán ventajas en un tratamiento apropiado en estenosis asintomática. La presencia de metaloproteinasa de matriz tanto 1 como 7 así como su inhibidor y la interleucina 8 se han identificado como marcadores de inestabilidad de la placa y su asociación con eventos clínicos ⁽⁸⁾, ya que a través de la degradación de la matriz inducen una respuesta inflamatoria que lleva a la ruptura y al evento vascular cerebral ^(1,9,10,28).

La válvula aórtica se cierra y abre aproximadamente 100,000 veces por día por lo que para permanecer flexible o "pliable" esta tiene que ser reparada de una manera continua, cuando se acumula tejido esclerótico y calcio esta flexibilidad disminuye y progresivamente llega a producir estenosis lo cual es un proceso activo similar a lo que ocurre en la aterosclerosis en donde la inflamación e infiltración lipídica tienen un papel preponderante ^(1,2,3,20,28). Se ha llegado a pensar que el proceso aterosclerótico y la esclerosis de la válvula aórtica presentan un mecanismo fisiopatológico común ⁽⁶⁾. Existe una relación importante en cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares comunes en especial la edad, diabetes mellitus, dislipidemia, y tabaquismo ^(6,5) incluso en algunos reportes de enfermedades

autoinmunes. Skeach y colaboradores probaron la hipótesis de que pacientes con artritis reumatoide activa tienen inflamación de la placa aterosclerótica, lo cual se asocia con marcadores de inflamación clínica y serológicos ^(7,28,38).

Al mismo tiempo la disfunción endotelial es un evento temprano en el desarrollo de una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, la medición de la función endotelial, ha demostrado que ofrece un factor pronóstico con respecto a dichos eventos ⁽¹¹⁾. El endotelio juega un papel importante en este sentido ya que secreta agentes vasodilatadores y vasoconstrictores como el óxido nítrico, la disminución en su producción, disponibilidad o su desajuste se ha descrito como disfunción endotelial ⁽¹¹⁾, es el proceso más temprano en la formación de aterosclerosis.

La esclerosis valvular aórtica y aumento de grosor intima media y su asociación a eventos cardiovasculares, se ha establecido que tiene una relación que por cada 0.1 mm de incremento en el grosor intima media, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular isquémica aumenta hasta 15% ^(1,16,17,18,41).



Tomado y Modificado de Bäck et al. Bioactive lipids in aortic valve stenosis—a possible link to atherosclerosis? Cardiovascular Research (2017) 113, 1276–1278 El enigma de tratar a los lípidos en EA y Aterosclerosis. Las estatinas que tienen como objetivos mediadores lipídicos específicos y sus efectos diferenciales en la progresión de la estenosis aórtica y el riesgo aterotrombótico (*) denota que la información observacional indica un riesgo reducido aterotrombótico mediante el antagonismo del receptor de leucotrienes, pero estudios acerca de esto no han sido conducidos. COX ciclooxigenasa, CV cardiovascular, LDL lipoproteína de baja densidad, LO lipoxigenasa, Lp lipoproteínas, PLA₂ fosfolipasa A₂

La medición del grosor íntima media carotídea por ultrasonido, es un método no invasivo que permite identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ⁽⁶⁾; el aumento de grosor de la íntima media se asocia a progresión de enfermedad coronaria, predice la aparición de infarto agudo del miocardio, además de evento vascular cerebral, es una variable utilizada en la valoración de lesión orgánica subclínica, en la estratificación de riesgo cardiovascular de la población hipertensa ⁽⁶⁾.

II.II Planteamiento del problema

Magnitud

La EA representa la enfermedad valvular más frecuente en el mundo desarrollado, ya que es una enfermedad directamente relacionada con el envejecimiento, además que su asociación con eventos cardiovasculares, con una prevalencia cercana al 25% de algún grado de EVA después de los 65 años de edad y hasta el 48% en pacientes mayores de 75 años, esta enfermedad representa un alto porcentaje de los pacientes que se atienden en la práctica clínica diaria, llevando a un alto coste económico, representa a la vez una gran responsabilidad ética y social en el futuro cercano del desarrollo en salud de nuestro país. Los datos epidemiológicos nos indican, que tenemos una gran población en riesgo, conforme la esperanza de vida aumenta, al entender mejor su fisiopatología podremos ofrecer nuevas modalidades terapéuticas.

Trascendencia

La aterosclerosis es un desorden inflamatorio crónico de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizado por la acumulación subendotelial de colesterol, células inmunes y matriz extracelular. Lo que posteriormente dispara una respuesta inflamatoria, seguido de la activación del sistema innato de respuesta inmune, que mediante la activación de macrófagos, células espumosas y linfocitos T, promueve la formación de la placa en las células en el endotelio vascular, y posteriormente sus desenlaces clínicos, definidos como muerte, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular ^(30,36,37,39,41), motivo por el cual esclarecer la fisiopatología de la enfermedad en fases tempranas de la misma nos brindara herramientas para poder identificar y tratar los factores que precipitan tal enfermedad así como prevenir sus consecuencias clínicas. A últimas fechas existe una tendencia de tratar la enfermedad aterosclerótica mediante la prevención de la inflamación, además de las medidas tradicionales que incluyen dieta adecuada,

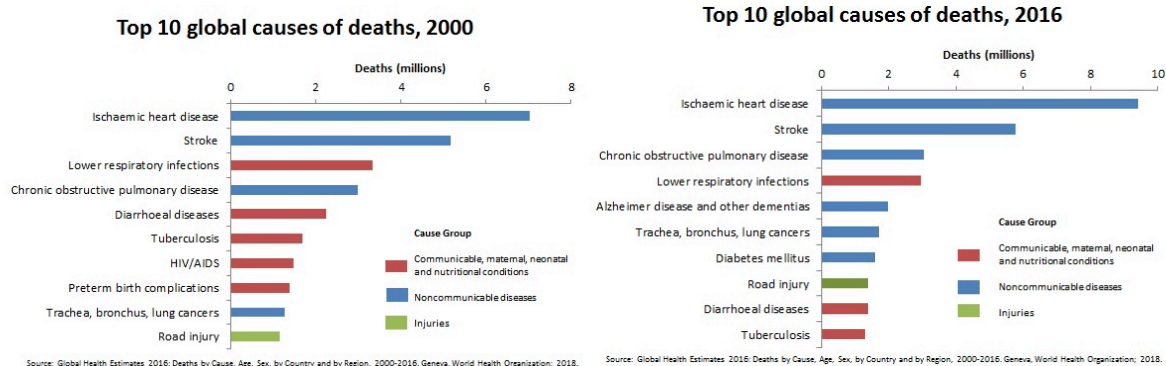
actividad física, abandonar el tabaco, además de prevención con estatinas, antitromboticos, colchicina o evolucumab ^(31,32,33,34,35,36,39,41).

Vulnerabilidad:

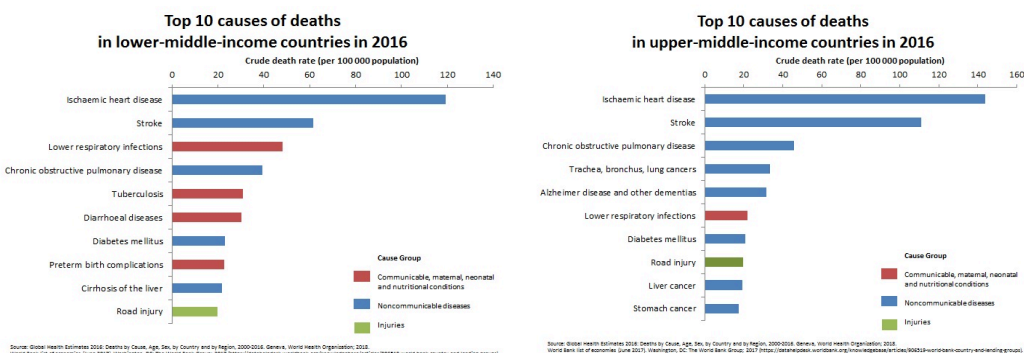
El estudio necesita de una muestra que llegue a ser significativa, sin embargo, al ser un problema subclínico, en la mayoría de los casos no se llega a detectar a tiempo esta enfermedad en la población general.

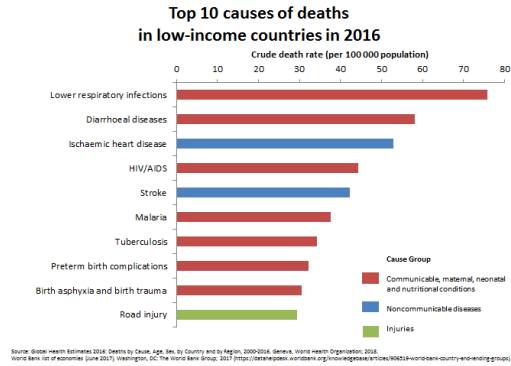
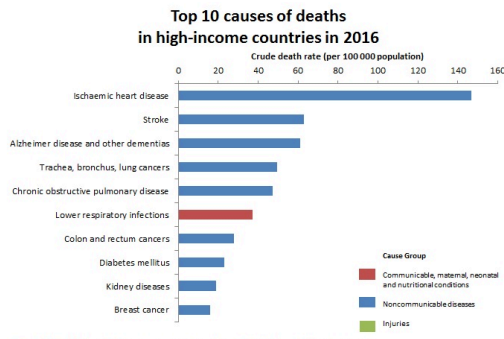
III. Justificación

De los 56,9 millones de muertes en todo el mundo en 2016, el 54% se debieron a las 10 principales causas reportadas por la OMS, de las cuales la enfermedad cardíaca isquémica y el accidente cerebrovascular son las principales, representan un total de 15,2 millones de muertes en 2016. Estas enfermedades se han mantenido como las principales causas de muerte a nivel mundial en los últimos 15 años (19,40).



Entre los factores de riesgo para eventos cardiovasculares se encuentra la diabetes, la cual causó la muerte 1,6 millones de personas en 2016, en relación a 1 millón en el año 2000. Las muertes por demencias se duplicaron con creces entre 2000 y 2016, lo que la convierte en la quinta causa de muertes mundiales en 2016 en comparación con el puesto 14 en el año 2000; ambas enfermedades relacionadas a enfermedad aterosclerótica carotídea (19,40).

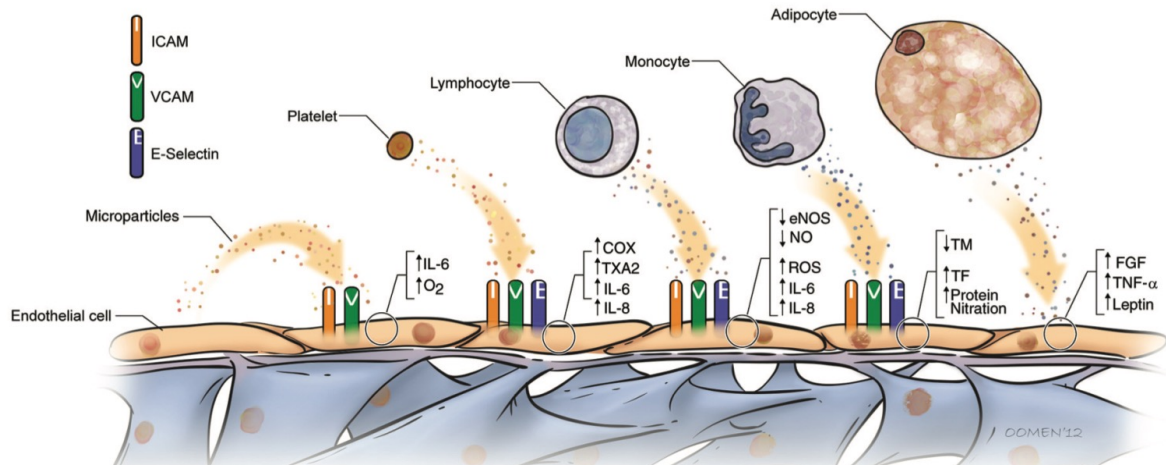




Solo en los países de bajo ingreso, las enfermedades isquémicas del corazón y el evento vascular cerebral no representan la primera causa de mortalidad, pero si se encuentran entre las cinco primeras causas, por lo cual las convierte en un problema de salud pública global y no solo en una particularidad de un país en específico ⁽¹⁹⁾.

La enfermedad valvular aórtica involucra un rango de la enfermedad desde engrosamiento de las valvas aórticas sin obstrucción hasta la estenosis severa que genera obstrucción severa del flujo sanguíneo, la progresión de la enfermedad inherentemente presenta resultados clínicos adversos derivados de factores cardiovascular los cuales incluyen edad, género masculino, hipertensión arterial sistémica, niveles elevados de lipoproteínas, tabaquismo y diabetes ⁽²⁰⁾.

Los estudios epidemiológicos nos dan información de estas asociaciones, pero no se conoce su mecanismo fisiopatológico, se piensa que la enfermedad es un marcador subclínico de enfermedad arterial coronaria ^(20,30,31,36,37,39,40,41). A la fecha no queda claro si este proceso es solo una aterosclerosis difusa, inflamación, disfunción endotelial, metabolismo del calcio alterado, acumulación de lípidos, polimorfismos genéticos, u otros factores aún no conocidos. Al ser enfermedades que comparten una fisiopatología similar, el establecer sus mecanismos nos da la posibilidad de diseñar terapias a largo plazo que eviten la progresión de la misma y sus eventos adversos ^(20,31,32,33,35), a la fecha no existe información, de terapias tempranas, que nos permita intervenir de manera oportuna en dichos pacientes.



Implicación de las macropartículas circulantes en la disfunción endotelial. Las macropartículas provocan disfunción endotelial al alterar la producción de óxido nítrico, promoviendo inflamación, factores procoagulantes, angiogénesis y apoptosis. TXA₂ tromboxano A₂, TM, trombomodulina
Tomado y modificado de: Lovren et al; Evolving role of Microparticles in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. *Clinical Chemistry* 2013;59:8; 1166-1174

IV Pregunta de investigación

- ¿La presencia de marcadores séricos de inflamación y disfunción endotelial se relaciona con aterosclerosis carotídea y enfermedad valvular aórtica calcificada?
- ¿La asociación de enfermedad valvular aórtica calcificada y aterosclerosis carotídea se presenta de manera más frecuente en pacientes con mayor expresión de marcadores de inflamación?

V. Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la presencia de inflamación en pacientes aterosclerosis carotídea y enfermedad valvular aórtica calcificada manifestado por la presencia de marcadores séricos y disfunción endotelial

Objetivos específicos:

- Determinar si las MMPs 1, 2 y 9 así como del TIMP-1, se presentan de manera temprana en aterosclerosis carotídea y enfermedad valvular aórtica calcificada
- Determinar si marcadores de inflamación como IL1, 6, PCR, FNT, tiene mayor asociación con aterosclerosis carotídea y enfermedad valvular aórtica calcificada
- Determinar si existen eventos cardiovasculares asociados a la enfermedad valvular aórtica de una cohorte estudiada en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Determinar si existe disfunción endotelial en los pacientes con enfermedad valvular aórtica que se presentaron en la cohorte estudiada, así como su asociación a eventos vasculares cerebrales
- Determinar si el GIM incrementa de manera temprana en los pacientes con aterosclerosis y enfermedad valvular aórtica calcificada.
- Determinar si existe aumento del grosor parietal del ventrículo izquierdo en los pacientes con enfermedad valvular aórtica, así como su asociación a eventos vasculares cerebrales

- Determinar si existen factores de riesgo asociados para eventos vasculares en estos pacientes, como son fibrilación auricular, la edad, el género, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

VI. Hipótesis

Los pacientes con aterosclerosis carotídea, enfermedad valvular aórtica calcificada e inflamación presentan niveles elevados de marcadores séricos y disfunción endotelial

Los pacientes con EA y EVA que tienen niveles elevados de IL 1, 6, PCR, FNT, tienen mayor asociación con aumento de GIM, disfunción endotelial y estenosis carotídea.

Los pacientes con EA y EVA que tienen niveles elevados de MMPs 1, 2 y 9 así como del TIMP-1, tienen mayor asociación con aterosclerosis carotídea

Hipótesis nula:

Los pacientes con aterosclerosis carotídea, enfermedad valvular aórtica calcificada e inflamación no presentan niveles elevados de marcadores séricos y disfunción endotelial

Los pacientes con EA y EVA que tienen niveles elevados de IL 1, 6, PCR, FNT, no tienen mayor asociación con aumento de GIM, disfunción endotelial y estenosis carotídea.

Los pacientes con EA y EVA que tienen niveles elevados de MMPs 1, 2 y 9 así como del TIMP-1, no tienen mayor asociación con aterosclerosis carotídea

VII. Material y métodos.

VII.I Diseño de investigación

Estudio prospectivo, prolectivo, y comparativo, alojado en una cohorte

Lugar o sitio de estudio: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, departamento de consulta externa

VII.II Población y muestra

La población se compone por los pacientes que acuden de primera vez con sospecha de enfermedad valvular aórtica a la consulta externa del instituto nacional de cardiología. La muestra es no probabilística,

VII.III Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de ambos sexos

Mayores de 18 años de edad que se presentaron en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Con examen físico inicial donde se identificarán signos de enfermedad valvular aortica

Que aceptaran participar en el estudio.

VII. IV criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica documentada previamente

Pacientes que recibieran tratamiento médico previo (hipoglucemiantes, antihipertensivos, estatinas y/o aspirina).

VII.IV Procedimientos

La sospecha clínica se definió como aquel paciente enviado a consulta externa del instituto nacional de cardiología, en su primera evaluación se realizó exploración

física, historia clínica donde se buscaron factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa, se calculó el índice de masa corporal de cada paciente, en base a lo anterior, si se identificaba soplo que sugiriera esclerosis o estenosis aórtica, se tomaron muestras de sangre venosa para determinación de biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, y marcadores de inflamación (para determinación de MMPs, 1, 2, y 9, y del TIMP-1, así como las IL 1, 6, PCR, FNT) además de examen general de orina. Se les realizó electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico (donde se midió el grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo), por un solo operador que estaba cegado a los resultados de otros estudios y en el mismo momento se determinó la prueba de función endotelial. Determinación de marcadores de inflamación: se tomó 5ml de sangre venosa (vena antecubital) en posición sedente con tubos colectores en anticoagulante, que se transportó en cama de hielo y posteriormente se centrifugó a 600g por 15 min, a 4°C y el suero fue almacenado en alícuotas de 500uL a -70°C hasta su procesamiento. Se determinaron concentraciones de los siguientes marcadores de inflamación PCR, MMPs 1, 2, 9 y TIMP-1, mediante pruebas de inmunoensayo (ELISA-Sandwich), empleando "kits" comerciales (R&D systems, Minneapolis; USA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las muestras se leyeron en lector de ELISA a una longitud de onda de 450nm. La PCR de alta sensibilidad se midió por el método de nefelometría (Bechman, Coulter, Brea Ca, USA)

Estudio de la función endotelial:

En todos los pacientes se realizó estudio de función endotelial con al menos 4hrs de ayuno. Se tomó la presión arterial basal y el diámetro de la arteria con hiperemia

reactiva, reposo y después de administrar nitrato sublingual (prueba de vasoreactividad inducida). Después de tomar la presión arterial basal, se puso al paciente en decúbito supino durante 10 minutos antes de iniciar el estudio de la función endotelial. El diámetro de la arteria braquial se midió con imágenes bidimensionales en reposo, durante hiperemia reactiva, en reposo nuevamente y después de la administración de nitrato sublingual. La arteria braquial se escaneó en sección longitudinal, en el brazo dominante, 2 a 15cm, por arriba del codo. Se tomó la mejor zona para optimizar la imagen de interface del lumen arterial. Se fijó la distancia con marcador anatómico y las mediciones se tomaron en la línea anterior y posterior en telediástole, que coincidió con la onda R del electrocardiograma. Se analizaron 3 ciclos por cada escaneo y se hicieron mediciones promediadas. Después de las mediciones basales se colocó un brazalete en brazo y se infló a 250mmHg por 4.5min y se midió el diámetro arterial un minuto después del desinflado. Se repitieron mediciones otra vez después de 10 minutos de recuperación del vaso. Posteriormente se administró nitrato sublingual y se hicieron después de 3 minutos, nuevas mediciones para evaluar la vasodilatación independiente del endotelio que se expresó como el cambio porcentual en el diámetro de la arteria braquial comparando con las mediciones basales. Los valores de dilatación mediada por flujo (DMF) se calcularon con la fórmula:

$$\frac{\text{Diámetro de la arteria en pico de hiperemia} - \text{Diámetro en reposo}}{\text{Diámetro en reposo}} \times 100$$

VIII. Variables (dejarla en fondo blanco)

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICION
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino o femenino	Masculino o Femenino
Edad	Cuantitativa	Continua intervalo	Edad cumplida al momento de la selección de la muestra	Años
DM2	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en el expediente clínico	mg/dl
HAS	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en el expediente clínico	mmHg
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico comentado en el expediente clínico	mg/dl
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Antecedente comentado en el expediente clínico	Índice tabáquico
EVC	Cualitativa	Nominal	Es la presencia de signos y síntomas, de enfermedad vascular cerebral, encontrados por interrogatorio o por exploración física, mediante el análisis de expediente clínico o por estudios de imagen	Presencia o ausencia
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Nominal	Tiempo transcurrido en meses	Escala por intervalo
Disfunción endotelial	Cualitativa	Nominal	Es un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular, que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis, evaluado por medio de ultrasonido	Presencia o ausencia
MMPs de matriz 1,2 y 9, TIMP-1	Cualitativa	Nominal	Son un tipo de proteasas envueltas en la degradación de la matriz celular, que juegan un papel importante en el remodelado vascular	ng/dl
IL 1 y 6	Cualitativa	Nominal	Miembros de súper familias de las interleucinas, con factor proinflamatorio, que se ha observado se encuentra en estenosis carotídea en relación a controles	ng/dl
PCR	Cuantitativa	Nominal	La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que ha sido clásicamente considerada como un marcador de inflamación. Bajo condiciones normales, su síntesis hepática es menor a 1 mg/L, la cual se ve incrementada en una persona que desarrolla un proceso inflamatorio o infeccioso. la PCR-us brinda información en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham; niveles de PCR-us menores a 1 mg/L, entre 1 y 3 mg/L, y mayores a 3 mg/L, corresponden al riesgo	mg/dl

			cardiovascular bajo, medio y alto, respectivamente.	
FNT	Cuantitativa	Nominal	Es una hormona polipeptídica producida por monocitos macrófagos activados. Esta citocina modula una serie de procesos biológicos, como la mediación de la defensa del huésped contra el crecimiento de células neoplásicas y el incremento en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. También se le ha implicado en el desarrollo de caquexia en estados de choque por vasodilatación marcada, sostenida y resistente a vasopresores (debido al aumento en la producción de óxido nítrico, al estimular el incremento en la expresión de la forma inducible de la sintetasa de óxido nítrico) y es, además, una molécula efectora en varios procesos inflamatorios.	Ng/dl
GIM	Cuantitativa	Nominal	Es un método no invasivo que no permite identificar a paciente con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, el aumento de grosor de la íntima media se asocia a progresión de enfermedad coronaria, predice la aparición de infarto agudo al miocardio, así como evento vascular cerebral, es una variable utilizada en la valoración de lesión orgánica subclínica en la estratificación de riesgo cardiovascular de la población hipertensa	Porcentaje
GPRVI	Cuantitativa	Nominal	Las dimensiones del VI, TBIV y PP se miden en fin de diástole y en fin de sístole a partir de registros 2D o en modo-M, preferentemente en varios ciclos cardíacos. Los refinamientos en el procesado de imágenes han permitido mejorar la resolución de las estructuras cardíacas. Por consiguiente, actualmente es posible medir el grosor real del tabique ventricular y otras dimensiones de la cavidad como las define la interfaz sangre-tejido, el valor normal es <0.42	

IX. Análisis estadístico.

Las frecuencias y proporciones se usaron para describir los datos categóricos y las diferencias fueron analizadas usando la prueba de Chi cuadrada. Las variables continuas se expresaron como medianas, así como la desviación estándar y se compararon usando la prueba de U Mann-Whitney. El test de Kruskal-Wallis con la prueba de comparación múltiple de Dunn's, se realizó cuando se analizaron más de dos grupos. El índice de MMPs/TIMP-1 se obtuvo para cada paciente y los datos individuales, se utilizaron para obtener la media aritmética de todo el grupo, lo cual se utilizó para expresar los índices globales. El análisis multivariado de Cox se usó como pronóstico de las variables coronarias agudas. Todos los análisis se realizaron a dos caras y la significancia se estableció con una $p < 0.05$. Para los cálculos estadísticos se utilizaron el GraphPad Prism versión 4.02 (graphPAD INC, San Diego CA, USA) y el software de análisis estadístico SPSS 22.

X. Resultados.

Se incluyeron 72 pacientes de primera vez que asistieron de manera consecutiva al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con media de edad de 62 ± 11.94 años. De los cuales 42 pacientes presentaron EVA, 30 de ellos se confirmó la presencia de EA, los cuales no tenían una diferencia en sus características demográficas basales. Tabla 1. El 46% eran hombres el resto mujeres, se identificó que el 24% presentaron obesidad al inicio del estudio, así como un gran porcentaje de hipertensión arterial sistémica en este caso se decidió dividir a los pacientes con hipertensión mayor a 5 años en un grupo especial, el primer grupo represento el 71% de los casos y el segundo el 27%. la presencia de placas ateromatosas carotideas al inicio se encontró en 34.2%. Las principales características se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas generales

Edad promedio (años)	62.11 ± 11.94
Hombres	34 (46.6%)
Mujeres	38 (53.4%)
Obesidad (IMC >30kg/m ²)	18 (24.7%)
Tabaquismo	26 (35.6%)
Hipertensión Arterial Sistémica	52 (71.2%)
Hipertensión Arterial Sistémica > 5 años	27 (37%)
Diabetes Mellitus tipo 2	16 (21.9%)
Dislipidemia	32 (43.8%)
Placas ateromatosas carotideas	25 (34.2%)

En la tabla 2 se dividió la cohorte en dos grupos EA n=30, EVA n=42 muestra las características demográficas de ambos grupos con enfermedad valvular aórtica. En el grupo de EA fue mayor el número de hombres (14, 33.3% vs 20, 66.75%, $p=0.01$) así como la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (28, 65.1% vs 27, 90%, $p=0.014$), el resto de características demográficas no presento diferencias significativas entre grupos. El grosor del ventrículo izquierdo se estableció según las

guias de ASE (⁵¹) para cuantificación de cavidades en el grupo de EA fue mayor n=27 (90%) en relación a la EVA con una n=28 (65.1%) *p* de 0.014.

En ambos grupos existen un porcentaje similar de hipertensión sin ser significativo la presencia de hipertensión arterial mayor a 5 años EVA n=17 (39.5%) vs EA n=10 (33.3%) *p*=0.386

Tabla 2 Características basales y de laboratorio de la enfermedad valvular aortica

Características	Esclerosis Valvular Aórtica n=42	Estenosis Aórtica n=30	<i>p</i>
Género masculino	14 (33.3%)	20 (66.75)	0.01
Edad (media + DE)	62.33 ±12.80	61.27 ± 10.63	0.71
Tabaquismo	13 (30.2%)	13 (43.3%)	0.18
Hipertensión	16 (38.1%)	11 (36.7%)	0.9
Hipertensión > 5 años	17 (39.5%)	10 (33.3%)	0.386
Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo	28 (65.1%)	27 (90%)	.014
Diabetes Mellitus tipo 2	12 (28.6)	4 (13.3%)	0.16
Dislipidemia	20 (47.6%)	12 (40%)	0.63
IMC >30kg/m ²	12 (28.6)	6 (20%)	0.58
Colesterol Total	190.6 ±43.1	191.4 ± 37.8	0.93
LDL (mg/dL)	113.6 ±38.6	122.6 ± 36	0.32
HDL (mg/dL)	47.2± 24.4	42.2 ± 8.2	0.28
Triglicéridos (mg/dL)	176.1 ± 69.5	151.2 ± 49.1	0.09
Fibrilación Auricular	2	1	0.307

DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad

Dentro de los pacientes que presentaron enfermedad valvular aortica se dividieron en 3 grupos de acuerdo a la severidad de la enfermedad, el grupo A, EVA; el grupo B, EA leve a moderada y el grupo D, EA importante según las definiciones de la AHA/ESC(^{49,50}). De acuerdo a estas características existía diferencia significativa entre los grupos con respecto a la fracción de eyección, la masa y el índice de masa del ventrículo izquierdo, como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Características Ecocardiográficas de los diferentes grupos

Media (CI 95%)	Grupo A n=42	Grupo B-C n=8	Grupo D n=22	<i>p</i>
FEVI	65.97	60.82	58.5	0.025
Índice de Masa del VI	91.09	104.14	124.22	0.005

Masa del VI	157.39	177.75	223.71	0.001
-------------	--------	--------	--------	-------

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VI ventrículo izquierdo, CI95%= intervalo de confianza 95%.
p: significancia entre todos los grupos del estudio (ANOVA); (+) versus el grupo de estenosis valvular aórtica.
 Media= \bar{X}

La tabla 4 muestra que la disfunción endotelial medida mediante la DMF y el GIM no tenían una diferencia significativa entre grupos

Tabla 4. Disfunción endotelial características en los pacientes con enfermedad valvular aórtica

Media (CI 95%)	Grupo A n=42	Grupo B-C n=8	Grupo D n=22	<i>p</i>
DMF	10.73	10.66	10.57	0.719
GIM izquierdo	0.094	0.077	0.073	0.648
GIM derecho	0.078	0.074	0.069	0.337

DMF: dilatación mediada por flujo, GIM: grosor intima media CI95%= intervalo de confianza 95%.
p: significancia entre todos los grupos del estudio (ANOVA); (+) versus el grupo de estenosis valvular aórtica. Media= \bar{X}

La alteración de la función endotelial se presentó en 73.9% del total, de los pacientes en que se presentaron placas ateromatosas carotídeas lo cual representa el 34.7% del total, es importante señalar que tal situación se presentó de manera más frecuente en los pacientes con esclerosis valvular aórtica.

La aterosclerosis carotídea tiene diferencias en cuanto a la lateralidad de la enfermedad es más frecuente en la arteria carótida izquierda representando 20 de los 25 casos del total, lo cual es un 80% de los casos, se tomó como significativa en 3 de ellos con un porcentaje >50%. Dos pacientes presentaron isquemia cerebral transitoria en el seguimiento.

Tabla 5. disfunción endotelial en los pacientes con enfermedad valvular aortica

Media (CI 95%)	Grupo A n=42	Grupo B-C n=8	Grupo D n=22	%
DMF	30	12	11	73.9

DMF: dilatación mediada por flujo, CI95%= intervalo de confianza 95% Media= \bar{X}

Los marcadores que mejor predijeron la aterosclerosis carotídea fueron el FNT- α , PCR y MMP-1, al comparar los diferentes grupos de enfermedad valvular aórtica se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes valores de corte principalmente MMP-9, TIMP-1, IFN- γ , sin que esto tenga una asociación

positiva con la aparición de eventos cardiovasculares. Se muestran los datos en la tabla 6

Tabla 6. Marcadores de inflamación

Media (CI 95%)	Grupo A n=42	Grupo B-C n=8	Grupo D n=22	<i>P</i>
PCR hs	6.78	6.51	4.1	0.516
FNT- α	141.58	192.33	109.31	0.238
IL 6	339.45	216.37	236.55	0.323
IL 10	4225.61	4346.31	4614.11	0.5
MMP-1	153.4	115.52	140.59	0.416
MMP-2	257.24	275.77	315.73	0.191
MMP-9	598.93	710.58	472.33	0.003
TIMP-1	0.76	1.08	0.75	0.003
INF- γ	1025.48	798.42	850.94	0.011

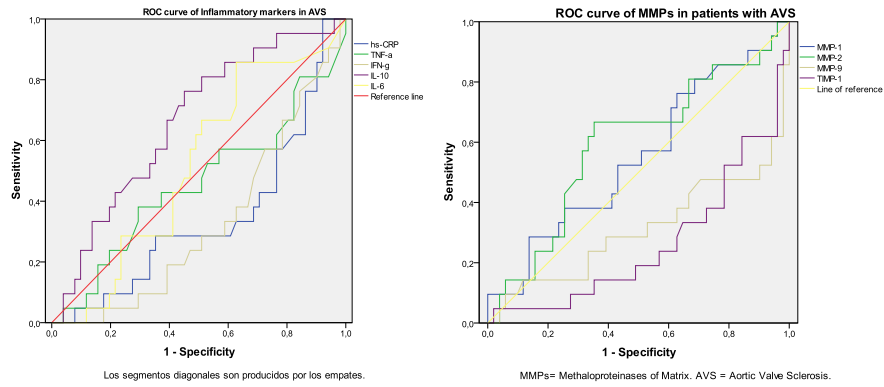
CI95%= intervalo de confianza 95%. *p*: significancia entre todos los grupos del estudio (ANOVA); (+) versus el grupo de estenosis valvular aórtica. Media= \bar{X} , PCR hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad, FNT- α factor de necrosis tumoral alfa, IL interleucinas, MMP: metaloproteinasas de matriz, TIMP-inhibidor de las metaloproteinasas de matriz, INF- γ interferón gama

Al comparar ambos grupos de pacientes, se detectaron mayores concentraciones séricas de INF- γ y TIMP-1 en pacientes con esclerosis valvular aórtica ($p=0.05$). A pesar de carecer de significancia estadística, los pacientes con esclerosis valvular aórtica tendieron a mayores niveles séricos de IL-6, PCR y MMP-9, mientras que los pacientes con estenosis aórtica tuvieron concentraciones más altas de IL-10 y MMP-2.

Biomarcador Media (CI 95%)	Esclerosis Valvular Aórtica n=42	Estenosis Valvular Aórtica n=30	<i>p</i>
CRP	7.03 (4.75-9.58)*	5.02 (3.10-7.37)*	0.001
INF- γ	1021.7 (919.5-1141.4)*,+	820.5(787.0-856.5) *	0.000
IL-6	322.0(218.6-447.6)*	246.1 (190.5-308.6)	0.005
TNF- α	139.03 (110.5-171.1)*	158.8 (109.4-237.5)*	0.000
IL-10	4251.7 (3967.5-4591.2)*	4438.6(4056.2-4870.4)*	0.000
MMP-1	136.9 (112.2-163.4)*	148.9 (113.4-196.8)*	0.000
MMP-2	263.4 (232.1-295.6)*	286.3 (256.3-325.9)*	0.000
MMP-9	627.7 (582.6-671.8)*	562.7 (474.3-662.2)*	0.000

TIMP-1	812.5 (764.5-866.5)*,+	678.9 (616.6-743.3)*	0.000
CRP= Proteína C Reactiva; IFN- γ = Interferón gamma, IL= Interleucina; TNF- α = Factor de Necrosis Tumoral α ; MPM= Metaloproteinasas; TIMP-1= Inhibidor de las Metaloproteinasas. CI95%= intervalo de confianza 95%. p : significancia entre todos los grupos del estudio (ANOVA); (+) versus el grupo de estenosis valvular aórtica. Media= \bar{X}			

El análisis con curvas Receiver Operating Characteristic arrojó que el área bajo la curva de los marcadores y de metaloproteinasas con su inhibidor endógeno TIMP-1, se observó que los mejores predictores de esclerosis valvular aórtica fueron la PCR de 0.596, IC95% (0.463 -0.729, $p= 0.068$) y el IFN- γ de 0.68, IC95% (0.559 – 0.804, $p= 0.009$), asimismo de los marcadores de matriz extracelular, la MMP-9 de 0.607 (IC95% 0.469 – 0.745, $p=0.71$) y su inhibidor endógeno TIMP-1 de 0.727 (IC95% 0.608 – 0.846, $p= 0.001$), fueron mejores predictores de esclerosis valvular aórtica.



Durante el seguimiento, cuatro pacientes desarrollaron evento vascular cerebral de los cuales dos tenían documentada la aterosclerosis carotídea y dos tenían fibrilación auricular.

El análisis multivariado de Cox mostró que los predictores más fuertes para aterosclerosis carotídea fueron FNT- α , MMP-1, y edad mayor a 65 años.

XI. Discusión

A la fecha existen estudios que han demostrado la asociación de la vulnerabilidad de la placa carotídea y la EA con sus eventos cardiovasculares, otros estudios han evaluado la relación que tienen diferentes marcadores bioquímicos como predictores de dichos eventos, además existe una relación entre la fisiopatología de formación de la placa aterosclerótica y la enfermedad valvular aórtica (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,14,20,22,23,25,30,31,37,39,40), por lo cual se decidió realizar este estudio. El propósito, era el de evaluar la presencia de estas características clínicas en presencia de los diferentes marcadores bioquímicos y de gabinete, así como su interacción, con la enfermedad valvular aórtica. De esta manera llegar a establecer qué tipo de pacientes tienen un factor de riesgo más importante para presentar eventos cardiovasculares, a la vez poder esclarecer su fisiopatología en población mexicana, así como establecer puntos de intervención para evitar su progresión. Según los datos obtenidos acerca de la edad de nuestros pacientes se obtiene que existe una relación directa con el envejecimiento, además los estudios de gabinete que realizamos como el ultrasonido carotideo, nos muestra que existe una asociación entre esta enfermedad y la sospecha de la enfermedad valvular aortica, como se ha reportado en otros estudios (1,2,3,4).

El proceso inflamatorio por lo cual se produce la aterosclerosis y la enfermedad valvular aórtica es un proceso continuo que tiene su origen en la disfunción endotelial, que en el curso natural de la enfermedad desencadenara eventos cardiovasculares, del tipo accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica, en estudios realizados previamente se ha evidenciado que la presencia de MMPs en especial el tipo 1 y 7 así como de su inhibidor se encuentran alterados en los

pacientes en donde existe progresión de aterosclerosis carotídea ^(8,10,30,41,42,46) situación que concuerda con nuestros resultados. La MMP 7 es una de las que más degradan proteoglicanos y puede funcionar como nuevo marcador de inflamación sin embargo en nuestro estudio no fue analizada, sin embargo, podemos considerar que la MMPs 1 que se encuentra elevada en nuestro estudio podría tener un efecto similar. En otros estudios la metaloproteínasa 1 se observó en placas carotídeas avanzadas ^(9,46) y no en una enfermedad temprana como lo analizamos nosotros, motivo por el cual creemos que juega un papel importante tanto en la inflamación, como en la disfunción endotelial y los resultados adversos a largo plazo. El factor de necrosis tumoral alfa es un factor que estimula la producción de otros factores inflamatorios como la IL 6 e IL 1beta, en nuestro estudio no se pudo demostrar su asociación a eventos cardiovasculares ni tuvieron una significancia estadística ^(9,10,31,36,37,39,41,42,43,44,45) esto puede significar que la medición de este factor se realizó en etapas avanzadas de aterosclerosis por lo cual en etapas tempranas de la inflamación como en el presente estudio no se pudo detectar y relacionar estas sustancias a etapas tempranas de la enfermedad.

Sin lugar a dudas este proceso de aterosclerosis, EA y EVA implica un proceso de activación de la cascada de inflamación, este proceso inflamatorio genera posteriormente disfunción endotelial, a través de las pruebas realizadas pudimos comprobar que los pacientes con niveles elevados de las diferentes MMPs presentaban una prueba de vasodilatación inducida inadecuada lo cual traduce la presencia de disfunción endotelial desde etapas tempranas de la enfermedad. Los marcadores biológicos de este tipo que fueron más significativos en nuestro estudio, son la MMP-1 y el FNT- α , los cuales se encontraron relacionados con la aparición

de eventos clínicos posteriores, situación que se ha reportado en otros estudios. Por lo cual a futuro podría ser un punto de intervención temprana en el avance de la enfermedad mediante la disminución de eventos clínicos que nos llevara a evitar muertes por las enfermedades derivadas de este proceso ^(25,30,31,37,39).

El proceso de disfunción endotelial tiene una relación directa con el espesor íntima media esta variable se ha relacionado como un factor que predispone a eventos cardiovasculares, en cuanto a su determinación pudimos demostrar su asociación con eventos cardiovasculares inclusive se presenta en enfermedad valvular aórtica y aterosclerosis de manera temprana.

La presencia de disfunción endotelial, asociada al aumento del grosor íntima media es un marcador importante temprano de la enfermedad, lo cual lleva a desenlaces clínicos adversos a largo plazo ^(20,13,11,24), en nuestro estudio pudimos relacionar estas variables de manera directa con estos desenlaces, en los diferentes estadios de la enfermedad se presentó en un 70% de los casos, siendo más importante en la esclerosis valvular aórtica, lo cual traduce un evento inflamatorio temprano con resultados clínicos adversos.

Se ha demostrado desde hace décadas que la edad es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y que la mortalidad por estas causas se relaciona de manera lineal con edad, situación que pudimos encontrar en el presente estudio, en nuestro caso con una media de 65 años lo cual por sí mismo es un factor de riesgo cardiovascular además de la presencia de arritmias cardíacas de tipo fibrilación auricular que por sí solas representan un factor de riesgo para la presencia de estos desenlaces clínicos situación que se relacionó con los eventos cardiovasculares en el seguimiento de los pacientes en nuestro estudio ^(16,17,18,19,20,21,26,27).

El índice de masa corporal, así como se ha analizado en otros estudios, no es un factor de riesgo asociado para la aparición de eventos cardiovasculares, contribuyendo a la teoría de la paradoja de la obesidad ^(16,17).

En el reporte de Carrizo y colaboradores se encontró una relación en el aumento del grosor intima media e hipertrofia del ventrículo izquierdo, lo cual es un factor de riesgo para enfermedades extracardíacas, la enfermedad valvular aortica en su evolución natural presenta un aumento del grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo lo cual tiene predominancia por estadios tardíos de la enfermedad, esto genera un aumento de la masa del ventrículo izquierdo, lo cual con la progresión de la enfermedad genera una disminución de fracción de eyección, generado por el incremento en el tiempo del periodo expulsivo del ventrículo izquierdo y la disminución del tiempo de la diástole, mismo fenómeno lo podemos observar en nuestro estudio, lo cual nos habla de la historia natural de la enfermedad asociado a una edad progresivamente mayor ^(1,20,21,45,46,48).

XII. Conclusiones

En este estudio se investigó la relación que existe entre los factores de riesgo cardiovascular comunes, así como la relación que guardan con EA, EVA, y estenosis carotídea. Se buscó establecer parte de su fisiopatología sobre todo basados en la disfunción endotelial, presencia de marcadores bioquímicos y sus desenlaces clínicos. Ya que la inflamación es un proceso preclínico buscamos esta asociación con ciertos marcadores, de los cuales podemos sugerir que las MMPs están involucradas en la remodelación de placas ateroscleróticas, contribuyen a su inestabilidad y ruptura, con consecuencias clínicas. Las más importantes de estas sustancias y con significancia estadística en nuestro estudio son la MMP 1, el FNT- α lo anterior nos indica que estos marcadores podrían jugar un papel importante en la generación, remodelación, degradación tisular, progresión y desarrollo de aterosclerosis. Todos los pacientes estudiados que presentaron eventos clínicos, tienen disfunción endotelial incluso en estadios iniciales de la enfermedad, lo cual habla de una disregulación a nivel vascular de factores que regulan el tono vascular, lo cual indica de manera indirecta la presencia de un proceso inflamatorio endotelial ^(30,31,37).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular común, si bien pensamos en la asociación de la DM2, Hipertensión arterial la dislipidemia o el tabaquismo como factores de riesgo comunes, estos generan una mayor carga inflamatoria como se expuso previamente, en nuestro estudio tiene traducción mediante la disfunción endotelial y una mayor progresión del grosor intima media, si consideramos en nuestra práctica clínica diaria la necesidad de encontrar estos marcadores de manera temprana, podremos establecer como es la progresión de la enfermedad y

detener su historia natural ⁽⁴¹⁾. Lo que demuestra nuestro estudio es que el marcador de mejor predicción no modificable para EVC fue la edad mayor a 65 años lo cual por si solo es un factor asociado a la aparición de placas carotídeas, que conlleva el riesgo de calcificación, inflamación (Secreción de IL, MMP con la consecuente progresión de la placa y su ruptura) y aterosclerosis con aparición de eventos coronarios y no solo la aparición de EVC ^(30,31,36,37,39,40).

El propósito del estudio se encontró, ya que llegamos a la conclusión, que la inflamación se presenta de manera inicial en el proceso de disfunción endotelial, se asocia a su progresión y a sus desenlaces clínicos. Este proceso se ve regulado por la presencia de marcadores de inflamación donde la MMPs-1 y FNT- α juegan un papel preponderante además de factores de riesgo común como la edad y la presencia de arritmias. Es entonces todo lo anterior una consecuencia natural de la interrelación del proceso de envejecimiento asociado a los factores de riesgo conocidos, con un factor inflamatorio sistémico que actividad diana en la vasculatura y la válvula aórtica, que desencadena la enfermedad cerebrovascular ^(30,37,39,40). El establecer estos marcadores en este momento y asociarlos con estadios tempranos de la enfermedad, nos da una oportunidad de desarrollar estrategias, que nos ayuden a disminuir la posibilidad de presentar eventos clínicos adversos a futuro, así como disminuir su aparición con terapéutica blanco en estos sitios de inflamación, también nos ayudara a realizar búsqueda temprana de estos factores con lo cual podemos intervenir en manera agresiva y de esta manera evitar la progresión de la enfermedad ^(22,27,30,31,32,33,35,37,39).

XIII. Referencias.

- 1 Enrico Ammirati et al., Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. Mediators of inflammation. Vol 2015;2015:718329
- 2 Francis R. Joshi MBBS et al Does vascular Calcification accelerate inflammation?. Journal of the american college of Cardiology. Vol 67, No 1, 2016
- 3 Mohamed Jalloul Nsaibia et al. OxLDL-derived lisophosphatidic acid promotes the progression of aortic valve stenosis throuh a LPAR1-RhoA-NF-kB pathway. Cardiovascular Research. Mayo 2017
- 4 Ares pasipoularides MD PhD, FACC Calcific aortic valve disease: part-1 molecular pathogenetic aspects, hemodynamics and adaptative feedbacks. Journal of cardiovascular tranlational research. 2016 abrilvol 9 (2) 102-118
- 5 Otto CM Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes?. JaMcOKKCardiol. 2004; 43(2): 176-8
- 6 Carrizo et al., correlación del espesor íntima-media de arterias carótidas con parámetros ecocardiográficos, factores de riesgos y eventos cardiovasculares. Insuficiencia Cardiaca 2013; (vol8) 3: 112-118.
- 7 Skeach et al. Evaluation of carotid plaque inflammation in patients with active rheumatoid arthritis using 18f-fluorodeoxiglucose PET-CT and MRI: a pilot study. The lancet poster Abstracts.
- 8 Pelisek et al. Multiple Biological Predictors for Vulnerable Carotid Lesions: Cerebrovascular Diseases; 2009;28:601-610.
- 9 Alvarez et alt: serum values of MMP-2 and MMP-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. J vascsurg; 2004;40:469-475.
- 10 Henaut et al: Targeting local vascular and systemic consequences of inflammation on vascular and cardiac valve calcification. Expert opinion on therapeutic targets. September 2015.
- 11 Lovren et al; Evolving role of Microparticles in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. Clinical Chemistry 2013;59:8; 1166-1174
- 12 Mendoza et al; Inferencia bayesiana y tablas de mortalidad en México. Revista Internacional De Estadística Y Geografía. enero-abril 2015 Vol. 6 Núm. 1.

- 13 Ridker et al; Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular Events Among Apparently Healthy Women; Circulation. 1998;98:731-733
- 14 Ridker et al; Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease Circulation. 1998;97:425-428
- 15 Ridker et al; C-Reactive Protein Adds to the Predictive Value of Total and HDL Cholesterol in Determining Risk of First Myocardial Infarction. Circulation. 1998;97:2007-2011
- 16 Fried et al. The Cardiovascular Health Study. Annals of Epidemiology February 1991, Vol1, Issue 3, February 1991, 263-276.
- 17 Sharrett, et al; The Atherosclerosis Risk in Communities (ARX) Study Introduction and Objectives of the Hemostasis Component AEP July 1992: Vol. 2, No. 4. 467-469
- 18 THE CAPS INVESTIGATORS. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study. Am J Cardiol 1966;57:91-95
- 19 WHO 2017 fact sheet. The top 10 causes of death worldwide. Accessed at <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- 20 Otto Catherine. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes?. JACC 2004. Vol 43, No 2.
- 21 Zippes et al., Braunwald's Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine. Eleventh Edition. Ed Elsevier. 2018. Cap 65
- 22 Amarenco et al., Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2182-2190
- 23 Gong et al., Endothelial GPR124 Exaggerates the Pathogenesis of Atherosclerosis by Activating Inflammation Cell Physiol Biochem. 2018;45(2):547-557
- 24 Lu et al Association of Progression of Carotid Artery Wall Volume and Recurrent Transient Ischemic Attack or Stroke: A Magnetic Resonance Imaging Study. Stroke. 2018 Mar;49(3):614-620

- 25 Bissonnette et al., TNF- α Antagonist and Vascular Inflammation in Patients with Psoriasis Vulgaris: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2017 Aug;137(8):1638-1645
- 26 Aulin J et al Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation *Am Heart J.* 2015 Dec;170(6):1151-60
- 27 Hijazi z et al Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation *Heart.* 2016 Apr;102(7):508-17
- 28 Trevethan et al Inflación en aterosclerosis. *Archivos de Cardiología de México.* 2003. Abril-Junio; Vol 73, Supl (1):s141-145.
- 29 Cossio-Aranda J et al Estenosis Aórtica. *Tratado de Cardiología.* 2006, 1ra Ed. Editorial Intersistemas P 470-6
- 30 Miteva et al. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* Volume 107, August 2018, Pages 67-77.
- 31 Martínez Gonzalo et al. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018. S0021-9150(17)31456-9
- 32 Tousoulis et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European heart journal.* 2016;37(22):1723-32.
- 33 Khan et al. Novel anti-inflammatory therapies for the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;240(2): 497-509
- 34 Parsons et al Reversal of Coronary Atherosclerosis: Role of Life Style and Medical Management. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2018 S1050-1738(18)30070-7
- 35 Sabatine et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722
- 36 Tsimikas et al Pro-Inflammatory Interleukin-1 Genotypes Potentiate the Risk of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events Mediated by Oxidized Phospholipids and Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology.* 2014 Vol. 63, No. 17

- 37 Viola et al Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Seminars in Immunology* May 2015 Vol 27, Pages 184-193
- 38 Escárcega et al. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*; July 2018. Vol 17 Issue 7, Pages 703-708
- 39 Moriya et al. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol* 2018 Available online 12 June
- 40 Pant et al. Inflammation and Atherosclerosis—Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2014, Vol. 19(2) 170-178
- 41 Bäck et al. Bioactive lipids in aortic valve stenosis—a possible link to atherosclerosis? *Cardiovascular Research* (2017) 113, 1276–1278
- 42 Katsiki et al. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Current Opinion* 2017 Volume 28 Number 00 Month
- 43 Jenkins et al. Metformin, lipids and atherosclerosis prevention. *Current Opinion* 2018. Volume 29 Number 00 Month
- 44 Schaftenaar et al. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Current Opinion*. June 2016 Volume 27 Number 3
- 45 Abdelbaky et al. Early aortic valve inflammation precedes calcification: A longitudinal FDG-PET/CT study. *Atherosclerosis*. 2015, 238. 165-172
- 46 Alvarez et al. Modification of the Secretion Pattern of Proteases, Inflammatory Mediators, and Extracellular Matrix Proteins by Human Aortic Valve is Key in Severe Aortic Stenosis. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2013, vol 12, 2426–2439
- 47 Hartley et al. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis – novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018, S1050-1738(18)30083-5
- 48 Tsimikas et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012, Vol. 60, No. 21
- 49 Task Force Members: Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017, 38, 2739-2791

50 Bonow et al., 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Diseases. 2014; 129:000-000

51 Lang 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. Journal of the American society of echocardiography. January 2015. Vol 28, No 1