



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

“EL ROL DE ADIPONECTINA E INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD VALVULAR AORTICA EN LA POBLACIÓN MEXICANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ”

TESIS DE POSGRADO

Para obtener la especialidad de
Cardiología Clínica

PRESENTA

DRA. PATRICIA CARMONA LEVARIO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

E. en CC. DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS

E. en CC. DR. JORGE EDUARDO COSSIO ARANDA

CIUDAD DE MÉXICO

2020



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.



Ciudad de México, 2020.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**"EL ROL DE ADIPONECTINA E INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD VALVULAR
AORTICA EN LA POBLACIÓN MEXICANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ"**

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Jorge Eduardo Cossio Aranda

Director de Tesis

Jefe de servicio de Consulta Externa

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. Patricia Carmona Levario

Tesista

Residente de tercer año de Cardiología Clínica

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



INDICE.

I.	Agradecimientos.	4
II.	Marco teórico y antecedentes.	5-11
III.	Planteamiento del problema y justificación.	12
IV.	Metodología.	12-17
V.	Resultados.	17-20
VI.	Discusión.	21-22
VII.	Conclusiones.	22-23
VIII.	Referencias.	23-24

I. AGRADECIMIENTOS.

A mi madre Leticia Levario que con su amor incondicional y sacrificio hizo posible todo lo que soy.

A mis hermanos Ernesto, Abraham y Eduardo Carmona que mantuvieron siempre un respeto y profundo amor a mi persona y profesión, a pesar de no poder estar a su lado en sus momentos importantes.

A mi novio y amigo el Dr. Mario Luna Carrera por darme paz, amor y su apoyo para lograr ser una mejor persona.

Al Dr. Daniel Manzur Sandoval por su amistad, su valiosa ayuda en mi formación académica, mi salud y crecimiento personal.

A los doctores Cossio y Springall por facilitarme la información y apoyarme con el análisis de un proyecto molecular.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

Introducción

La enfermedad valvular aórtica calcificada es una entidad lentamente progresiva que abarca desde un leve engrosamiento valvular, la esclerosis aórtica, hasta la estenosis valvular aórtica calcificada grave. En el pasado se creía que era un proceso degenerativo debido al desgaste y posterior calcificación pasiva de las valvas. En la actualidad, datos histopatológicos y clínicos convincentes sugieren que se trata de un proceso activo semejante a la aterosclerosis ya que comparten los mismos fundamentos fisiopatológicos, sin embargo, su desarrollo y los mecanismos de progresión son distintos a nivel tisular (1).

El desarrollo de estenosis aortica es iniciado por disfunción endotelial, proceso inflamatorio e infiltración lipídica, mientras que la progresión esta inducida por estrés mecánico, factores genéticos e interacción entre procesos de calcinosis e inflamación. La respuesta inflamatoria despliega distintos mediadores con capacidades pro-inflamatorias, antiinflamatorias y de resolución. La acción, o falta de ella, de combinaciones de dichos mediadores puede llevar a que la inflamación se apague o, por el contrario, persista convirtiéndose en crónica. (1-3).

La resolución de un proceso inflamatorio depende en parte de la reducción de la concentración de los mediadores pro-inflamatorios, o del aumento de la concentración de los mediadores antiinflamatorios (3) como la adiponectina la cual es una proteína sintetizada principalmente en tejido adiposo visceral, su concentración plasmática es elevada y representa el 0,01% del total de proteínas plasmáticas.

Ejerce sus acciones biológicas a través de dos receptores que se expresan en músculo esquelético, células endoteliales (AdipoR1) y en el hígado (AdipoR2). Estos receptores transducen señales mediante la activación intracelular de la proteincinasa dependiente de adenosinmonofosfato (AMPK) —sensor energético que regula el metabolismo celular— activan los PPAR γ (receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas) que suprimen la actividad del factor nuclear kappa-B (el cual induce hipertrofia ventricular), aumenta el inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 a través de la expresión de la IL-10 en macrófagos derivados de monocitos. (4) Se ha demostrado que la hipoadiponectinemia (<4 mg/ml) se asocia con enfermedad aterosclerótica (la población, las comorbilidades, el sexo y la edad difieren en los distintos estudios, con la constante de tener menores niveles de adiponectina en hombres, mayores de 65 años, mujeres post menopaúsicas, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y enfermedad arterial coronaria). Se requiere también de la participación activa de moléculas especializadas que inducen el retorno a la homeostasis tisular. Estos mediadores de origen lipídico se conocen como mediadores lipídicos resolutivos especializados (MLRE). Existe una correlación muy intensa entre la grasa pericárdica y otros depósitos viscerales de grasa, resultados indudables de múltiples estudios respaldan la idea de que la obesidad cardiaca o la acumulación de grasas en el corazón o a su alrededor constituyen un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular posiblemente más que la grasa total, se ha investigado el comportamiento del grosor de la grasa pericárdica medida por ecocardiograma y su relación con el perfil cardiometabolico, un método sencillo de medir la adiposidad, es el perímetro de cintura (5, 6).

Definiciones.

Esclerosis aórtica: engrosamiento y/o calcificación de la válvula aórtica sin una obstrucción significativa al flujo (velocidad máxima menor de 2-2,5 m/s) mediante técnicas de diagnóstico por la imagen (ecocardiografía transtorácica [ETT] o tomografía computarizada [TC]). (7)

Estenosis aórtica ligera: Velocidad máxima mayor a 2.5 y menor de 3 m/s, gradiente medio menor a 25 mmHg, área valvular aórtica mayor a 1.5 cm². (7)

Estenosis aórtica moderada: Velocidad máxima 3-4 m/s, gradiente medio 25-40 mmHg, área valvular aórtica 1-1.5 cm². (7)

Estenosis aórtica severa: Velocidad máxima mayor a 4 m/s, gradiente medio mayor a 40 mmHg, área valvular aórtica ≤ 1 cm² e indexada ≤ 0.6 cm²/m². (7)

Prevalencia.

La prevalencia de esclerosis aortica es del 26% y de la estenosis aortica es del 2-5% en mayores de 65 años. Es la valvulopatía adquirida más frecuente en los países desarrollados. (1, 8).

Causas y patología

Las lesiones tempranas comienzan por ruptura endotelial secundaria al aumento de la tensión mecánica, en la región subendotelial se acumulan LDL las cuales son ingeridas por los macrófagos que se convierten en células espumosas. Los linfocitos T activados liberan distintas citoquinas, con aumento en la producción de fibroblastos, metaloproteínas, todo lo cual contribuye a la formación de la matriz extracelular, el remodelamiento y la calcificación local. Se ha encontrado a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), localizada en las cercanías de la ApoB, lo que sugiere que la enzima puede ser transportada vía LDL. Algunas de estas células expresan receptores de la angiotensina I, lo cual sugiere nuevamente que la ECA detectada es activa, todo esto genera un aumento de la actividad colinérgica (vagal). (8, 9)

Manifestaciones clínicas

Características clínicas: los pacientes con enfermedad valvular aortica suelen ser ancianos y con frecuencia tienen comorbilidades múltiples como hipertensión, dislipidemia, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y diabetes tipo 2 (9).

Síntomas

En la esclerosis aórtica no hay síntomas asociados. Las manifestaciones cardinales de la estenosis aórtica adquirida son disnea de esfuerzo, angina de pecho, síncope, y en última instancia insuficiencia cardiaca. (7-9).

Signos

Al examen físico un soplo protosistólico en foco aórtico traduce esclerosis aórtica, aorta bicúspide sin obstrucción o estenosis ligera, si el soplo sistólico en el foco aórtico es rudo, romboidal, intenso, granuloso, con irradiación a los vasos del cuello, acmé telesistólico, existe un desdoblamiento paradójico del II ruido, los pulsos periféricos son de poca amplitud, la presión diferencial es normal o disminuida, hay frémito sistólico en el hueco supraesternal y vasos carotídeos, el pulso carotídeo es de poca amplitud y de aparición tardía invariablemente la estenosis aórtica es grave. (8).

Diagnostico.

En el electrocardiograma de una estenosis aortica severa se puede detectar afecciones concomitantes como fibrilación auricular e infarto de miocardio previo y otras evidencias de enfermedad arterial coronaria. Otros hallazgos comunes incluyen evidencia de hipertrofia ventricular izquierda con sobrecarga sistólica y anormalidades de repolarización causadas por hipertrofia ventricular izquierda o isquemia. No se han descrito hallazgos anormales en la esclerosis aortica (8).

Ecocardiografía.

La ecocardiografía es el enfoque estándar para evaluar y seguir a los pacientes con EA y seleccionarlos para cambio valvular. Las imágenes ecocardiográficas permiten la definición precisa de la anatomía de la válvula, incluyendo la causa del EA y la severidad de la calcificación de la válvula y a veces permite la toma de imágenes directas de la zona del orificio mediante imágenes tridimensionales. La ecocardiografía Doppler permite la medición de la velocidad del flujo transaórtico, que es la más útil medida para valorar la

gravedad de la enfermedad y predecir el resultado clínico. El área de orificio estenótico se calcula utilizando la ecuación de continuidad y el gradiente de presión transaórtico medio se calcula utilizando la ecuación modificada de Bernoulli. Los cálculos de AVA y gradiente de presión obtenidos por Doppler han sido bien validados en comparación con los de hemodinámica invasiva y en términos de su capacidad de predecir el resultado clínico. Además, es una herramienta útil en la medición del grosor de grasa pericárdica. (6-9)

Cateterismo cardiaco: se cuantifica la presión sistólica ventricular izquierda. Asimismo, a mayor gradiente transaórtico mayor gravedad de la estenosis. Un gradiente transaórtico de 50 mmHg "pico a pico" traduce un área valvular de 0.75 cm² si el gasto cardiaco es normal. Se obtiene la presión telediastólica ventricular izquierda, su elevación significa hipertrofia o en presencia de cardiomegalia, falla ventricular izquierda. El registro continuo del trazo, mientras se retira el catéter del ventrículo izquierdo a la aorta, puede diferenciar la localización de la estenosis subvalvular, valvular o supravalvular (8).

Tratamiento.

Hasta la fecha no existe tratamiento médico el cual disminuya la progresión de la enfermedad. Existen múltiples estudios en donde se ha establecido un beneficio en los efectos de la adiponectina en la regulación del metabolismo, inmunidad, inflamación, remodelado cardiaco, control en la vasculatura y cáncer, existen probables blancos terapéuticos con esta proteína, aumentando sus niveles en la circulación por cambios en el estilo de vida, bypass gástrico, farmacológico: fentermina/topiramato, vía PPAR γ (pioglitazona/rosiglitazona), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de angiotensina II (temocapril, irbesartán y telmisartán), otros antidiabéticos regulan la adiponectina por medio de la expresión de preadipositos 3TL1 en los adipositos (análogos de GLP-1, inhibidores de DPP4) y por mecanismo desconocido (empaglifozina),

o bien por medio de un incremento de sus receptores, medicamentos como el telmisartán, rosiglitazona y metformina han demostrado ser efectivos. En el caso de la enfermedad valvular aortica solo en tres estudios no mexicanos se ha evaluado el rol de la adiponectina, demostrando disminución de sus niveles en dos de ellos, en pacientes con enfermedad calcificada, lo cual varia en cuanto a raza, sexo, edad y porcentaje de grasa pericárdica, sin embargo en el estudio donde no se demostró disminución de sus valores se correlaciono con alteraciones metabólicas lo cual pudiera contribuir a la progresión de la enfermedad (10-16)

El tratamiento se basa en vigilancia ecocardiográfica en las estenosis aórticas ligeras-moderadas, en esta última al menos que el paciente presente síntomas, la ecocardiografía Doppler nos dará la evidencia del momento en que la lesión requiere valoración hemodinámica y/o cirugía, en el caso de la estenosis aórtica severa el tratamiento es quirúrgico. (8)

Pronostico.

Se ha demostrado que hasta el 6% de los casos de esclerosis aórtica progresan a estenosis aórtica durante un período de seguimiento de 7 años. Al año el área de la válvula aortica se reduce 0.1 cm², con un aumento en el gradiente medio de presión de 7 mmHg y un aumento de la velocidad 0.22 m/s. La mortalidad para una estenosis aortica sintomática a dos años es casi del 50%, a menos que se lleve a cabo el cambio valvular. (1, 9)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad valvular aórtica calcificada se ha reportado hasta en un 2.8% de los adultos mayores de 75 años, y aproximadamente el 25% de los mayores de 65 años cursan con esclerosis valvular aórtica. Esto representa un impacto considerable para la salud pública que se exacerbará en las próximas décadas. Se ha establecido en diversos estudios el rol de la adiponectina y otros marcadores antiinflamatorios con efectos cardioprotectores.

Los biomarcadores antiinflamatorios como la adiponectina podrían ayudar a la evaluación o seguimiento del proceso inflamatorio vinculado a la enfermedad valvular aórtica inflamatoria en la población mexicana, ya que no contamos con experiencia en nuestro centro, esto facilitaría tener medidas terapéuticas tempranas que impacten en la evolución de los pacientes.

IV. METODOLOGÍA.

1. OBJETIVOS.

a) Objetivo principal.

1. Evaluar la asociación de las fases de la enfermedad valvular aórtica con las fases del proceso inflamatorio y niveles circulantes de adiponectina.

2. b) Objetivos Específicos.

1. Determinar los niveles séricos de mediadores inflamatorios representativos de las fases inflamatoria y antiinflamatoria en pacientes en distintas etapas de enfermedad valvular aórtica: desde esclerosis hasta estenosis valvular.

2. Evaluar la correlación entre los niveles séricos de adiponectina y parámetros de disfunción valvular.
3. Evaluar la correlación entre adiponectina y grosor de grasa epicárdica.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, transversal, prospectivo y de asociación.

3. POBLACIÓN EN ESTUDIO.

La población objetivo son pacientes con enfermedad valvular aórtica calcificada y sujetos sanos pareados por edad y sexo como grupo de referencia. Se incluirán pacientes sanos y con enfermedad valvular aórtica diagnosticada en el Departamento de Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

a) Criterios de inclusión.

1. Hombres y mujeres con edad de 35 a 70 años
2. Admitidos al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a partir de Noviembre 2019 hasta la fecha.
3. Diagnóstico de esclerosis valvular aórtica (en base a calcificación y engrosamiento) y estenosis valvular aórtica (guiados por la definición ecocardiográfica de las guías europeas)
4. Pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad (en base a la clasificación de

obesidad de la guía de práctica clínica mexicana)

5. Pacientes con antecedente de Diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia

b) Criterios de exclusión.

1. Pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas
2. Enfermedades infecciosas en el último mes
3. Enfermedades autoinmunes
4. Neoplasia, enfermedad hepática, renal, valvular concomitante.
5. Aplicación de cualquier vacuna en los últimos 6 meses
6. Pacientes con tratamiento a base de IECA, ARA II, hipoglucemiantes (excepto metformina), insulina y estatinas en los últimos 6 meses.
7. Pacientes con tabaquismo activo

c) Criterios de eliminación.

1. Los casos donde haya incapacidad por cualquier motivo para realizar la toma de muestras o haya pérdida de información.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

En la figura 1 se muestran las variables a determinar.

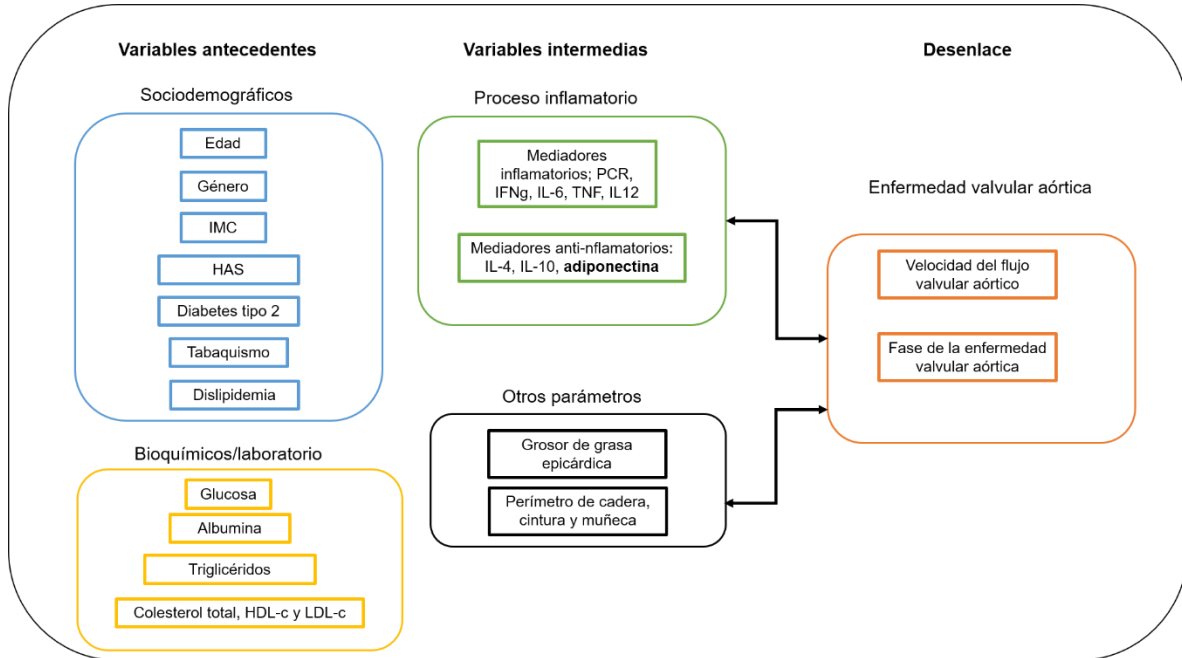


Figura 1. Diagrama de relación conceptual de las variables de estudio. HAS. Hipertensión arterial sistémica. IMC. Índice de masa corporal. mmHg. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: lipoproteínas de baja densidad. IL-6: interleucina 6. PCR: proteína C reactiva. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. IFN- γ : interferón gamma. IL-12: Interleucina 12. IL-10; interleucina 10. IL-4: interleucina 4.

7. RECOPIACION DE LA INFORMACIÓN.

Procedimientos del estudio

Se realizará la toma de datos en el siguiente orden: (I) interrogatorio clínico, (II) toma de muestras de sangre, y (III) valoración ecocardiográfica (para determinar área valvular, gradiente medio y velocidad máxima de flujo así como grosor de grasa epicárdica, este último se medirá al final de la sístole).

Recolección muestras de sangre y análisis de mediadores del proceso inflamatorio

Toma de muestras: Las muestras de los pacientes se tomarán al momento de su primera visita a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico de enfermedad valvular aórtico-declarada.

Las muestras sanguíneas de los sujetos control se tomarán posterior a la realización del historial y exploración clínica que verifiquen ser individuos sanos.

Obtención de suero: Se extraerán 10 ml de sangre periférica en tubos sin anti-coagulante, con retracción de coágulo de cada paciente y sujeto control. La muestra sanguínea se centrifugará a 1000 rpm durante 20 minutos. Se obtendrá el suero y se almacenará en alícuotas de 500 mL y se congelarán a $-2-8^{\circ}\text{C}$ hasta su uso.

Determinaciones en suero: Se determinarán las concentraciones de mediadores inflamatorios (PCR, IFNg, IL-6, TNF, IL12), anti-inflamatorios (IL-4, IL-10, adiponectina), mediante inmuno-ensayos (ELISA-Sandwich), con el uso de kits comerciales (FineTest) y siguiendo las instrucciones del fabricante.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se considerarán medidas de tendencia central (medias o medianas) de acuerdo a los resultados de las pruebas de normalidad. Y para las variables categóricas se utilizarán frecuencias relativas. Se realizarán comparaciones paramétricas, o no paramétricas, en las medidas de tendencia central de las variables antecedentes, intermedias y desenlace entre los grupos de estudio. Las frecuencias relativas de las variables antecedentes se compararán mediante pruebas χ^2 o exacta de Fisher.

Para la inferencia de asociación bivariada entre las variables intermedias y las de desenlace se realizará un análisis de correlación con base al coeficiente de Pearson o de Spearman en caso de una distribución no normal en las variables continuas. En todos estos análisis se considerarán a los resultados como significativos con $p < 0.05$.

V. RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 89 pacientes con diagnóstico de esclerosis valvular aórtica, estenosis valvular aórtica y pacientes sanos valorados en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a partir de Noviembre de 2019.

Características demográficas.

Los pacientes presentaron una mediana de edad de 45.55 ± 11.99 años, se incluyeron 53 hombres (59.6%) y 36 mujeres (40.4%), de las cuales 16 (56.6%) se encontraban en el rango de edad para postmenopausia (>50 años), el índice de masa corporal de los pacientes en promedio fue de 27.32 ± 3.65 , presentaron una media de perímetro de cadera de 102.71 ± 8.18 , cintura 95.70 ± 9.96 y muñeca 17.67 ± 1 . Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($p=0.001$) y las comorbilidades: Diabetes tipo 2 ($p=0.067$), Hipertensión arterial sistémica ($p=0.027$), Dislipidemia (0.042)), siendo más frecuentes en el grupo de enfermedad valvular aórtica (EVA). (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas por grupo

Variable	Control (n= 28)	EVA inflamatoria (n=61)	p
Género			
Hombre	16 (57.1%)	37 (60.7%)	0.466
Mujer	12 (42.9%)	24 (39.3%)	
Edad (años)	39.21± 8.60	48.46±12.25	0.001
Tabaquismo	4 (13.2%)	13 (21.3%)	0.318
Diabetes tipo 2	0	2 (3.3%)	0.067
HAS (mmHg)	0	13 (21.3%)	0.027
Dislipidemia	0	8 (13.1%)	0.042
IMC (kg/m ²)	26.89 ± 3.7	27.52 ±3.60	0.462
Cintura (cm)	94.42±8.46	96.28±10.60	0.417
Cadera (cm)	103.61±8.45	102.30±8.09	0.494
Muñeca (cm)	17.51±1.32	17.74±1.16	0.439

EVA. Enfermedad valvular aórtica. HAS. Hipertensión arterial sistémica. IMC. Índice de masa corporal. mmHg: milímetros de mercurio. Kg/m²; kilogramos/metro al cuadrado, cm; centímetros.

Parámetros bioquímicos e inmunológicos de inflamación

Hubo diferencias estadísticamente significativas únicamente en tres parámetros inmunológicos de inflamación: proteína C reactiva ($p=0.049$), factor de necrosis tumoral alfa ($p=0.003$) e interferón gamma ($p=0.078$), se observaron valores más elevados en el grupo de enfermedad valvular aórtica. (tabla 2). Además, se dividió el grupo de enfermedad valvular aórtica en esclerosis aórtica y estenosis aórtica, observando un marcado aumento de IL-6 ($p=0.35$), factor de necrosis tumoral alfa (0.045) y proteína C reactiva ($p= 0.026$) en el grupo de esclerosis valvular aórtica.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos e inmunológicos

Variable	Control (n=28)	EVA inflamatoria (n=61)	p
Glucosa (mg/dl)	87.71±10.44	90.87±12.14	0.239
Albumina (g/dl)	4.49±0.28	4.39±0.47	0.292
CT (mg/dl)	191.06±33.42	183±39.17	0.387
HDL-c (mg/dl)	42.94±10.89	43.84±9.78	0.712
LDL-c (mg/dl)	125.41±30.51	118.98±33.59	0.391
Trigliceridos (mg/dl)	147.86±85.41	142.19±62.35	0.755
IL-6 (pg/ml)	1468±647.38	1612±609.12	0.325
PCR (mg/L)	2.55±1.84	5.26±11.05	0.049
TNF-α (pg/ml)	294.63±141.36	386.66±166.07	0.003
INF-γ (pg/ml)	149.42±115.51	205.21±162.50	0.078
IL-12 (pg/ml)	107.44±129.64	120.62±107.55	0.743
IL-10 (pg/ml)	26.65±8.74	29.11±8.70	0.788
IL-4 (pg/ml)	62.62±39.82	74.78±51.92	0.639
ADP (ng/ml)	10.21±3.64	9.26±3.43	0.244

EVA. Enfermedad valvular aórtica. CT; colesterol total. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: lipoproteínas de baja densidad. IL-6: interleucina 6. PCR: proteína C reactiva. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. INF-γ: interferón gamma. IL-12: Interleucina 12. IL-10; interleucina 10. IL-4: interleucina 4. ADP: adiponectina. mg/dl: miligramos/decilitro, pg/ml: picogramos/mililitro, ng/ml: nanogramos/mililitro, mg/L miligramos/litro, g/dl: gramos/decilitro.

Características ecocardiográficas.

Se midió el área valvular, el gradiente medio, la velocidad máxima y el grosor de la grasa epicárdica, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el grupo de enfermedad valvular aórtica, con menor área valvular, mayor grosor de grasa epicárdica, velocidad máxima y gradiente medio.

Tabla 3. Parámetros ecocardiográficos

Variable	Control (n= 28)	EVAC inflamatoria (n= 61)	P
GEP (cm)	0.37 ± 0.13	0.55 ±0.19	0.059
Vmax (m/seg)	1.19 ± 0.22	2.36 ±1.67	0.000
Gte. Medio (mmHg)	2.84 ±1.18	18.9 ±26.09	0.000
AVAo	4.1 ±0.19	2.8 ± 1.61	0.000

GEP. Grosor de grasa epicardica. cm: centímetros. Vmáx. Velocidad máxima. m/seg: metros/segundo. gte. Gradiente, mmHg: milímetros de mercurio.

Para evaluar la predicción de la adiponectina para inflamación, se elaboró una curva ROC (Característica Operativa del Receptor) en donde se estableció un punto de corte de 9.4 ng/ml, con lo que se tendría una sensibilidad del 0.337 y una especificidad de 0.536. (tabla 4). Se observaron diferencias en cuanto al valor límite de adiponectina entre ambos grupos ($p=0.002$).

A través de un análisis multivariado en donde se incluyeron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal, velocidad máxima, gradiente medio, área valvular aórtica, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, proteína C reactiva y grosor de grasa epicárdica, observamos que el factor de necrosis tumoral alfa fue el de mayor peso.

Tabla 4. Valores adiponectina según punto de corte establecido y su correlación con las variables en estudio.

Variable	ADP <9.4 ng/ml (n= 52)	ADP >9.4 ng/ml (n=37)	p
Género			
Hombre	33 (62.3%)	20 (37.7%)	0.390
Mujer	19 (52.8%)	17 (47.2%)	
Edad	44.7 ±11.60	46.70 ±12.58	0.466
Tabaquismo	8 (47.1%)	9 (52.9%)	0.412
Diabetes tipo 2	1 (50%)	1 (50%)	0.661
HAS	10 (71.4%)	4 (28.6%)	0.380
Dislipidemia	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1.000
IMC (kg/m ²)	27.86±3.80	26.56 ±3.34	0.706
Cadera (cm)	103.00±8.51	102.30±7.78	0.924
Muñeca (cm)	17.78±1.25	17.53±1.15	0.392
Cintura (cm)	96.22 ±9.42	94.97±10.78	0.423
Glucosa (mg/dl)	91.29±11.53	87.89±11.72	0.706
Albumina (g/dl)	4.36±0.48	4.51±0.30	0.309
CT (mg/dl)	181.22±34-36	192.63±40.92	0.228
HDL-c (mg/dl)	42.53±9.53	45.00±10.79	0.636
LDL-c (mg/dl)	118.57±30.53	124.42±35.49	0.416
TGL (mg/dl)	145.52±76.26	141.80±62.74	0.691
IL-6 (pg/ml)	1590.22±547.73	1535.93±719.03	0.106
TNF-α (pg/ml)	377.55±152.81	329.83 ±176.13	0.472
INF-γ (pg/ml)	206.19±163.53	161.62±128.83	0.491
PCR (mg/L)	4.63±11.37	4.10±5.17	0.329
IL-12 (pg/ml)	195.07±292.95	151.17±166.47	0.414
IL-10 (pg/ml)	32.99±11.23	29.21±10.57	0.541
IL-4 (pg/ml)	91.72±79.92	87.96±63.11	0.483
ADP (ng/dl)	7.19 ±1.40	12.92±2.76	0.002

GEP (cm)	0.50 ±0.20	0.48±0.18	0.117
Gte. medio (mmHg)	11.37 ± 16.56	17.44 ±29.39	0.002
Vmax (m/seg)	1.88 ± 1.25	2.14 ± 1.78	0.024
Area	3.27 ±1.4	3.25 ±1.52	0.865

HAS. Hipertensión arterial sistémica. CT; colesterol total. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: lipoproteínas de baja densidad. IL-6: interleucina 6. PCR: proteína C reactiva. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. IFN- γ : interferón gamma. IL-12: Interleucina 12. IL-10; interleucina 10. IL-4: interleucina 4. ADP: adiponectina. mg/dl: miligramos/decilitro, pg/ml (picogramos/mililitro), ng/ml: nanogramos/mililitro, mg/L miligramos/litro, g/dl: gramos/decilitro. mmHg: milímetros de mercurio. Kg/m²; kilogramos/metro al cuadrado, cm; centímetros. GEP. Grosor de grasa epicardica. Gte. Gradiente.Vmáx. Velocidad máxima. m/seg: metros/segundo.

VI. DISCUSIÓN.

Hasta el momento se ha investigado el rol protector de la adiponectina en las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, específicamente en la enfermedad valvular aortica solo existen tres estudios no mexicanos (2 hechos en Turquía y 1 realizado en Polonia) que evaluaron los valores séricos de adiponectina como predictor de inflamación, se tuvieron muestras de 74-82 pacientes, con comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, dislipidemia, tabaquismo y algunos pacientes tomaban medicamentos que pudieran alterar el desenlace, sus resultados fueron niveles séricos de adiponectina disminuidos en el grupo de enfermedad valvular, no así en uno de ellos donde no se observó correlación alguna, cabe destacar que en este estudio se comparó únicamente enfermedad valvular aórtica calcificada (leve, moderada y grave) (13, 15, 16).

Existen también correlaciones inversas con algunas variables respecto a los valores séricos de adiponectina, dependiendo la población de estudio, en nuestro caso, hubo una tendencia a la disminución de adiponectina en el grupo de enfermedad valvular aortica, así mismo en el punto de corte por edad (>47 años), en hombres, en pacientes con hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, con un índice de masa corporal mayor o igual a 27 kg/m², con un índice de cadera mayor o igual a 103 cm, muñeca mayor o igual a 17 cm y cintura mayor o

igual a 91. En cuanto a los parámetros ecocardiográficos observamos disminución del valor sérico de adiponectina en pacientes con grosor de grasa epicárdica mayor o igual a 0.50, un gradiente medio de 11.37 ± 16.56 , una velocidad máxima de 1.88 ± 1.25 y un área valvular aórtica de 3.27 ± 1.4 , es importante mencionar la mayor comorbilidad asociada a la enfermedad valvular aórtica, que aunque en control, era de esperarse, algunas de las características fenotípicas de nuestra población coinciden con lo ya reportado en la literatura (5, 6) sin embargo en la correlación de variables con los valores séricos de adiponectina con punto de corte de 9.4 ng/dl solo se observó diferencia estadísticamente significativa en el gradiente medio y la velocidad máxima.

VII. CONCLUSIONES.

En este estudio existió una mayor elevación de los valores séricos de los siguientes mediadores inflamatorios: PCR, INF- γ , TNF- α , sin embargo, el de mayor correlación inversa con la adiponectina fue el TNF- α , se demostró además un mayor aumento de IL-6, TNF- α y PCR en el grupo de esclerosis respecto a estenosis aórtica lo que sugiere un proceso inflamatorio activo en este grupo de pacientes.

En hombres de edad mayor a 47 años, con comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia y una glucosa sérica mayor a 100 mg/dl notamos una tendencia a la disminución de adiponectina, sin ser estadísticamente significativa en ambos grupos.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos observamos disminución de los niveles séricos de adiponectina sin ser estadísticamente significativo en pacientes con grosor de grasa epicárdica a partir de 5 mm, una correlación inversa con el gradiente medio y la velocidad máxima en el grupo de esclerosis respecto a estenosis aórtica.

Se decidió realizar un punto de corte del valor sérico de adiponectina de 9.4 ng/dl para controles y enfermedad valvular aórtica obteniendo significancia y correlación únicamente con el gradiente medio, lo que sugiere que la adiponectina tiene una relación con la progresión de la enfermedad aórtica en población mexicana, abriendo la interrogante de incluir posibles blancos terapéuticos y ampliar el campo de investigación para la predicción o prevención de degeneración de las bioprótesis valvulares.

Limitaciones del estudio: tamaño de la muestra y seguimiento.

No existen conflictos de interés.

VIII.BIBLIOGRAFIA.

1. Otto MC, Freeman RV. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111:3316–3326.
2. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GK, Luo EL, Baird A, Williams MC, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J* 2013 Jun;34(21):1567-1574.
3. Cossio-Aranda JE, Springall R, Bojalil R, Trevethan SA, Nilda E, Verdejo-Paris J, et al. Association of matrix metalloproteinases and markers of inflammation to atherosclerosis and cardiovascular events in a Mexican cohort with calcific aortic valve disease. *Global Heart J* 2016;11(2S): e177.
4. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26 (2005) pp. 439-51

5. Wayne Bond Lau, MD; Koji Ohashi, MD, PhD; Yajing Wang, MD, PhD; Hayato Ogawa, MD; Toyooki Murohara, MD, PhD; Xin-Liang Ma, MD, PhD y Noriyuki Ouchi, MD, PhD. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J* 2017; 81: 920 – 928 doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458
6. Fernández Muñoz, M. J., Basurto Acevedo, L., Córdova Pérez, N., Vázquez Martínez, A. L., Tepach Gutiérrez, N., Vega García, S., Rocha Cruz, A., Díaz Martínez, A., Saucedo García, R., Treviño, A. Z., González Escudero, E. A., & Degollado Córdova, J. A. (2014). La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas. *Revista Española de Cardiología*, 67(6), 436-441.
7. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Vol. 52, European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017. 616–664 p
8. Boo JFG. *Cardiología*. Séptima ed. Méndez F, editor. México: Méndez Editores; 2012. 689–690 p.
9. Douglas P. Zipes & Peter Libby & Robert O. Bonow & Douglas L. Mann & Gordon F Tomaselli. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 11th Edition. 11th ed. Mann DL, editor. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018. 1389–1398 p.
10. Ying Liu, Vivian Vu y Gary Sweeney. Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol.* (2019); 10: 842.
11. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:E1190. doi: 10.3390/ijms20051190
12. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:E1321. doi: 10.3390/ijms18061321
13. Gizem C, abuk, Umit Guray, Habibe Kafes, Yesim Guray, Ali Kemal Cabuk, Pinar T. Bayir y Lale D. Asarcikli. Aortic valve sclerosis is associated with lower serum adiponectin levels. *J Cardiovasc Med* 2015, 16:451–455
14. Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H1655–H1663.
15. Ipek, E., Guray, U., Guray, Y., & Kisacik, H. (2013). Relationship between serum adiponectin levels and calcific aortic valve disease. *Kardiologia Polska*, 241-246. doi: 10.5603/kp.2013.0035
16. Kolasa-Trela, R., Miszałski-Jamka, T., Grudzień, G., Wypasek, E., & Kostkiewicz, M. (2011). Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease. *Polish Archives of Internal Medicine*, 121(10), 352-360. <https://doi.org/10.20452/pamw.1091>