



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y
de la Salud

CAMPO DEL CONOCIMIENTO
Epidemiología clínica

TESIS

“Asociación de la modulación autonómica cardiaca con el grado de
severidad de la enfermedad valvular aórtica calcificada”

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

PRESENTA:

Jose María Torres Arellano

COMITÉ TUTRAL:

Dra. Claudia Lerma González
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Nilda Gladys Espínola Zavaleta
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Armando Vázquez Rangel
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Ciudad Universitaria, CD.MX.

Diciembre, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice General

RESUMEN	6
1. Introducción.....	9
2. Antecedentes	10
2.1 Estenosis aórtica.....	10
2.2 Epidemiología	10
2.3 Etiología	11
2.4 Fisiopatología de la enfermedad valvular aórtica	12
2.5 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y sistema nervioso autónomo	17
3. Planteamiento del problema	25
4. Justificación.....	26
5. Hipótesis	26
6. Objetivos	26
6.1 Objetivo general	26
6.2 Objetivos particulares	26
7. Metodología.....	27
7.1 Diseño del estudio.....	27
7.2 Descripción de la población de estudio	27
7.2.1 Pacientes con estenosis valvular aórtica (EVA)	27
.....	28
7.3.2. Participantes con válvula sana o esclerosis valvular.....	28
7.4. Tamaño de la muestra	29
7.5. Procedimientos	29
7.5.1. Recolección de las muestras séricas.....	29
7.5.2. Registros de electrocardiograma	30
7.5.3 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	31
7.5.4 Ecocardiograma	31
7.6 Especificación de las variables del estudio	31
7.8. Análisis estadístico.....	35
8.- Consideraciones éticas	36
8.1.- Riesgos e inconvenientes	36

9.- Resultados	37
9.1 Características generales de la población.....	37
9.2 Parámetros ecocardiográficos.....	38
9.3 Parámetros bioquímicos.....	38
9.4 Marcadores inflamatorios	39
9.5 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	41
9.6 Magnitud de cambio en los índices de la VFC	41
9.7 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	43
9.8 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y la magnitud de cambio en los índices de la VFC	44
9.9 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores inflamatorios.....	45
9.10 Correlaciones entre los índices de la VFC y los marcadores inflamatorios.....	47
9.11 Comparación entre pacientes con estenosis valvular aórtica moderada y severa	48
10.- Discusión.....	50
10.1. Principales contribuciones de este proyecto	50
10.2. La modulación autonómica cardiaca en la enfermedad valvular aórtica	50
10.3. Asociaciones entre modulación autonómica cardiaca y el grado de severidad en la enfermedad valvular aórtica	54
10.4. Asociaciones entre marcadores de inflamación y la etapa de la enfermedad	55
10.5 Correlaciones entre los marcadores inflamatorios y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	59
10.6 Implicaciones clínicas.....	61
10.7. Limitaciones y perspectivas	62
11.- Conclusiones.....	63
12. Referencias	64
ANEXOS	78
ANEXO 1 Consentimiento Informado.....	79
ANEXO 2 Hoja de entrevista para los participantes.....	80
ANEXO 3. Artículo publicado con resultados parciales de la presente tesis.....	81
ANEXO 4. Artículo publicado con resultados parciales de la presente tesis.....	82

Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación de esclerosis aórtica [30] y estenosis valvular aórtica con base en parámetros estructurales y funcionales [34].....	13
Tabla 2 Parámetros obtenidos de la medición directa de los intervalos R-R (dominio del tiempo) [5].....	18
Tabla 3 Mediciones en el dominio de la frecuencia	19
Tabla 4 Parámetros obtenidos del análisis de fluctuaciones sin tendencia (índices de autosimilitud o de fractalidad) [53,54].	19
Tabla 5 Estudios de la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con estenosis aórtica.	23
Tabla 6 Descripción de las variables del estudio.....	33
Tabla 7 Características y factores de riesgo de los participantes.	37
Tabla 8 Parámetros evaluados a partir del ecocardiograma	38
Tabla 9 Parámetros bioquímicos de los participantes del estudio.	39
Tabla 10 Marcadores inflamatorios de los participantes del estudio.....	40
Tabla 11 Índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en decúbito supino y después del reto ortostático.	42
Tabla 12 Magnitud (Δ) del cambio en los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a la bipedestación activa.	43
Tabla 13 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y los índices de la VFC durante posición supina (N = 92).	44
Tabla 14 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y la magnitud de cambio en los índices de la VFC (N = 92).	45
Tabla 15 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores séricos de inflamación (N = 92).....	46
Tabla 16 Correlaciones de Spearman entre los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y los marcadores séricos de inflamación (N = 92).	47
Tabla 17 Características y factores de riesgo de los participantes con EVA moderada y severa.....	48
Tabla 18 Índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en decúbito supino y después del reto ortostático en pacientes con EVA moderada y severa.	49

Índice de figuras

Figura 1 Curva de supervivencia de la estenosis valvular aórtica	14
Figura 2 Vía colinérgica inflamatoria.....	16
Figura 3 Transformación del registro de latidos cardiacos en diferentes frecuencias	17
Figura 4 Diagrama del reclutamiento de la población de estudio.....	28
Figura 5 Procedimientos para obtención de datos de los participantes del estudio.....	30
Figura 6 Diagrama de las variables de estudio	32

RESUMEN

Introducción: La estenosis valvular aórtica (EVA) calcificada es una enfermedad en la que intervienen fenómenos de inflamación local, formación de cristales de calcio y acumulación de lípidos. Estos procesos causan lesiones endoteliales en la válvula aórtica que en un principio generan esclerosis de la válvula aórtica (AE), la etapa temprana de la enfermedad valvular aórtica, que se caracteriza por engrosamiento de las valvas sin alteración hemodinámica. En pacientes con EVA se han documentado alteraciones de la actividad autonómica mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) que es un método validado y no invasivo. Sin embargo, no se han evaluado los índices de la VFC en pacientes con enfermedad valvular aórtica (EVA o AE) durante situaciones no ambulatorias para verificar la respuesta autonómica cardíaca ante estímulos controlados como el reto ortostático. El objetivo del trabajo fue evaluar la asociación de la modulación autonómica cardíaca con el grado de severidad de la enfermedad valvular aórtica calcificada.

Métodos: Se invitó a participar a pacientes del INCICH previamente diagnosticados con EVAo que acuden al servicio de Consulta Externa. El diagnóstico fue realizado por un médico experto en ecocardiografía. Se incluyeron 25 pacientes que conformaron el grupo de estenosis valvular aórtica (EVA). Para buscar personas con el diagnóstico de válvula sana, se invitó a familiares de los pacientes o del personal del Instituto. Un total de 98 voluntarios acudieron al Instituto en donde se les realizó una historia clínica y un ecocardiograma. Se diagnosticaron a 22 personas con válvula sana (VS) y 45 participantes con aortoesclerosis (AE). A cada participante se le realizó una entrevista para conocer antecedentes clínicos, medidas antropométricas. Además, se le midieron los parámetros de función valvular: área valvular (AVA), área valvular indexada (AVAi), velocidad máxima (Vmax) gradiente medio (Gte med) y gradiente máximo (Gte max). Para la evaluación de la VFC a cada participante se le realizó un electrocardiograma en posición supina y de pie, para obtener 5 minutos de VFC en cada posición) y calcular los siguientes índices de la VFC: Valor medio de todos los intervalos NN (meanNN), desviación estándar de todos los intervalos R-R (SDNN), raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias a cuadrado entre intervalos R-R (RMSSD), porcentaje de intervalos NN sucesivos con diferencias mayores a 20 ms (pNN20), potencia en el rango de baja frecuencia (LF), potencia en el rango de alta frecuencia (HF), relación LF/HF (LF/HF) y los índices de escalamiento α_1 y α_{1sign} . Para evaluar el efecto del reto ortostático se calculó la magnitud de cambio (Δ) en cada índice de la VFC mediante la resta del índice en posición supina menos el índice en posición ortostática.

Se tomó una muestra de sangre para evaluar los marcadores del proceso inflamatorio: Metaloproteinasa de matriz (MMP), Inhibidor de la metalopeptidasa (TIMP), relación MMP/TIMP, Factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β), Endotelina-1 (ET-1), Prostaglandina-2 (PGE-2), Leucotrieno B4 (LTB4), Resolvin D1 (RvD1), Lipoxina A4 (LXA4), Adiponectina, Interleucina-6 (IL-6), Factor de necrosis

tumoral-alfa (TNF- α), Interferón-gama (IFN-g), Interleucina-12 (IL-12), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-4 (IL-4).

Para el análisis estadístico se tomó en cuenta la distribución de cada variable continua si era normal o no, se compararon medias o medianas entre los grupos y se evaluó la correlación bivariada con el método de Pearson o Spearman. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados: El grupo EVA es de mayor edad respecto a los grupos VS y de AE. Además, en el grupo de EVA la media de la glucosa en suero fue mayor respecto a los grupos de VS y AE. Los parámetros de función valvular tuvieron diferencias significativas del grupo EVA comparado con VS y AE, y no hubo diferencias significativas entre VS y AE. En cuanto a los marcadores inflamatorios, en el grupo AE, hubo diferencias significativas en MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, la relación MMP-3/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, TNF- α respecto al grupo VA y en el grupo EVA solo hubo diferencias en MMP-2 y ET-1. El grupo con aortoesclerosis presentó diferencias significativas en MMP-9, TIMP1, MMP-2/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, TGF- β , ET-1 e IL-12 respecto al grupo EVA.

En los tres grupos estudiados se encontraron diferencias significativas en los índices de la VFC en posición supina respecto al reto ortostático. En los índices espectrales en posición supina (LF, HF y LF/HF) se encontraron diferencias en los grupos AE y EVA con respecto al grupo de VS, mientras que, en los índices no lineales, solo el $\alpha_{1\text{sign}}$ en el grupo EVA fue diferente respecto al grupo VS. En los índices del tiempo, el índice RMSSD en el grupo EVA fue diferente respecto al grupo AE. Por otra parte, en el reto ortostático el grupo EVA en los índices LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ fueron diferentes significativamente respecto al grupo AE. Para la magnitud de cambio en comparación con el grupo VS, el grupo AE el cambio en SDNN, LF y LF/HF fue diferentes significativamente, mientras que en el grupo EVA fueron diferentes en meanNN, LF, HF, LF/HF, α_1 , $\alpha_{1\text{sign}}$. Las diferencias entre el grupo EVA y AE, se presentaron en ΔRMSSD , $\Delta(\text{LF}/\text{HF})$, $\Delta\alpha_1$ y $\Delta\alpha_{1\text{sign}}$.

En posición supina, el AVAi tuvo correlación con los índices LF, HF y LF/HF, mientras que el GTEmed se correlacionó con meanNN, pNN20 y RMSSD. En respuesta al reto ortostático se observaron más correlaciones significativas entre los parámetros ecocardiográficos y la magnitud de cambio de los índices de la VFC: (i) El Vmax, Gte medio y Gte max tuvieron correlación con el ΔmeanNN ; (ii) Vmax, AVA, GTEmed y GTEmax tuvieron correlación con ΔLF , ΔHF , $\Delta\text{LF}/\text{HF}$, $\Delta\alpha_1$ y $\Delta\alpha_{1\text{sign}}$; y (iii) AVAi mostró correlación con ΔLF , ΔHF , y $\Delta\alpha_1$.

La Vmax, el AVAi, Gte med y Gte max se correlacionaron significativamente con los marcadores inflamatorios MMP-2, MMP-2/TIMP-1 RATIO, ET-1. Mientras que, en los índices de la VFC, el meanNN se correlacionó con MMP-1y LXA4, LF, HF, LF/HF y α_1 tuvieron correlación con la ET-1. Mientras que $\alpha_{1\text{sign}}$ se correlaciono con el IFN-g.

Conclusiones: El grado de severidad de la enfermedad valvular aórtica (representado mediante los parámetros ecocardiográficos de función valvular) se asocia con predominio de la actividad simpática y menor actividad parasimpática. En condiciones basales (posición supina) la asociación se observó con el AVAi y GTEmed, pero el estímulo ortostático reveló asociaciones significativas también con los demás parámetros ecocardiográficos. Se encontraron varias correlaciones entre el grado de severidad de la enfermedad y los marcadores inflamatorios, así como entre los índices de la VFC y los marcadores inflamatorios.

Palabras clave: Variabilidad de la frecuencia cardiaca, Estenosis valvular aórtica, inflamación, parámetros ecocardiográficos.

1. Introducción

La estenosis valvular aórtica (EVA) es una enfermedad en la que se encuentran involucrados diversos mecanismos, así como diferentes factores de riesgo como fumar, la hiperlipidemia, el alcoholismo, la edad, el género y la genética [1]. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad son asintomáticos, por lo que el diagnóstico se establece tardíamente, haciendo que cuando las personas presenten síntomas se disminuya la esperanza de vida [2].

Uno de los procesos importantes en el desarrollo de la estenosis valvular aórtica es la inflamación, que mediante diferentes procesos lleva a la calcificación de la válvula [2], la cual genera adaptaciones a nivel del corazón como un aumento de la masa en el ventrículo izquierdo, un aumento de la presión en el ventrículo, una sobrecarga, entre otros. La respuesta inflamatoria está regulada por la actividad autonómica mediante un mecanismo llamado vía anti-inflamatoria colinérgica. Este mecanismo neural inhibe la activación de macrófagos a través de la actividad parasimpática y hay evidencia que la respuesta inflamatoria está inversamente relacionada con la actividad autonómica vagal [3].

Se ha demostrado que la actividad autonómica del corazón se afecta en varias patologías cardiovasculares [4]. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un método no invasivo y que ha sido validado como un marcador de la modulación autonómica en el corazón [5]. Estudios recientes epidemiológicos y experimentales han demostrado una relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la EVA sin embargo, estos estudios se han realizado mediante registros largos de 24 horas o en registros cortos en posición supina pero no con ortostatismo activo [6–9]. El ortostatismo activo es una maniobra fisiológica que permite evaluar la capacidad de ajuste en la actividad autonómica cardíaca, es decir un incremento en la actividad simpática y un decremento en la actividad parasimpática [10].

En este proyecto se evaluó la asociación entre los indicadores de la modulación autonómica y la severidad de la enfermedad valvular aórtica en pacientes adultos a quienes se les realizó un reto ortostático.

2. Antecedentes

2.1 Estenosis aórtica

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos y son la principal causa de muerte en el mundo [11]. Estas enfermedades tienen múltiples factores que predisponen como la edad, género y genética (factores no modificables) y el tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial y diabetes (factores modificables) [12]. Las enfermedades de las válvulas cardíacas son causadas por daños o defectos en cualquiera de las cuatro válvulas mitral, tricúspide, pulmonar y aórtica. Los defectos en estas válvulas pueden ser congénitos o adquiridos [13].

La estenosis valvular aórtica (EVA) es un desorden causado en sus etapas avanzadas por la acumulación de cristales de calcio en la válvula aórtica, lo que produce la obstrucción del flujo sanguíneo desde el corazón [14]. En una primera etapa se desarrolla esclerosis aórtica (EA), la cual ocasiona un engrosamiento leve en las valvas de la válvula hasta llevar a estenosis y deterioro en el movimiento de la válvula aórtica [13]. La calcificación de la válvula aórtica es un proceso complejo, de etiología sistémica en donde intervienen fenómenos de inflamación local, formación de cristales de calcio y acumulación de lípidos resultando ser parecido a la fisiopatología de la aterosclerosis [15].

2.2 Epidemiología

Se ha reportado la prevalencia de problemas en la válvula aórtica en hombres y mujeres de 55 a 86 años (n=501) seleccionados al azar y evaluados mediante un ecocardiograma. Los resultados mostraron que el 40% de los participantes tuvieron una calcificación moderada mientras que el 13% presentó una calcificación severa [16]. Se ha registrado un claro incremento de la EA con respecto a la edad. En personas de 65 a 75 años la prevalencia es del 20%, mientras que en personas de 75 a 85 años la prevalencia es del 35%. Y en personas mayores de 85 años se tiene una prevalencia del 48%. La prevalencia de la EVA para los mismos grupos de edad es de 1 a 3%, de 2 a 4% y de 4% respectivamente [17].

Se han realizado estudios prospectivos en los cuales se ha observado la evolución de la válvula sana a la EVA. Novaro y cols, [18] realizaron un ecocardiograma a 5621 participantes al inicio del estudio, de los cuales el 70% presentó una válvula sana, el 29% presentaron EA y el 2% EVA. Después de un promedio de 5 años de seguimiento, de los 3917 (70%) participantes que tenían válvula sana al inicio del estudio, 1716 (44%) desarrollaron EA, mientras que solo 44 personas (1%) evolucionaron a EVA. También se reporta que de 1091 participantes con EA 96 personas (9%) evolucionaron a EVA. Por otra parte, en el estudio "Cardiovascular Health Study" participaron hombres y mujeres mayores de 65 años (5201 personas) que fueron examinados, observando que el 26% de ellos padecían EA siendo

predominante en los hombres y solo 2% de los participantes padecían EVA. En personas mayores de 75 años, se observó que en el 37% de los participantes tenían EA y el 2% padecía EVA [19].

Por su parte Faggiano y cols, [20] evaluaron los factores que se asocian a la EA, el estudio incluyó a 400 participantes con un periodo de seguimiento de 44 meses. Durante el seguimiento, el 32.8% (131 personas) desarrollaron algún grado de estenosis aórtica y solo 10 personas desarrollaron EVA severa. Sugiriendo que la EA puede representar una enfermedad progresiva aproximadamente en 1 de cada 3 sujetos con engrosamiento de la válvula aórtica. Por su parte, Cosmi y cols [21] reclutaron 2131 personas con engrosamiento de la válvula aórtica, de los cuales 223 participantes desarrollaron EVA ligera; el 2.9 % evolucionó a EVA moderada y el 2.5% desarrollo una EVA severa. Encontrando que la EVA se desarrolló en un gran número de personas con engrosamiento de la válvula aórtica. Lo que sugiere que la EA y la EVA parecen ser parte del proceso continuo de la EVA. El engrosamiento de la válvula aórtica se ha considerado un factor de riesgo, así como la edad, el género, diabetes, el tabaquismo, etc. para enfermedades cardiovasculares y se ha asociado con un incremento en la mortalidad y morbilidad [21].

En México, la prevalencia de EVA en un grupo de 1,267 sujetos de 35 a 75 años fue de 20%. Esta condición aumentó con la edad y se presentó con mayor frecuencia en hombres (25%) que en mujeres (15%) [22].

Generalmente las prevalencias más altas son en las personas mayores de 65 años, pero hay diferencias entre los números que se reportan. Se puede atribuir a diferentes factores como son: los criterios de selección para cada estudio, la presencia de factores potenciales de riesgo como obesidad, hipertensión entre otros y principalmente en la edad de las poblaciones estudiadas, así como la ascendencia de éstas [22]. Se ha observado que la prevalencia de EVA es mayor en los caucásicos, seguida por los hispanoamericanos, afroamericanos y personas con ascendencia asiática [23].

2.3 Etiología

La etiología de la EVA es diversa, puede ser desde un padecimiento congénito, una estenosis degenerativa que está asociada a la edad de los individuos, hasta una estenosis causada por otras enfermedades, como endocarditis, así como por un padecimiento de fiebre reumática. La incidencia etiológica de la enfermedad en población general ha cambiado a través del tiempo, siendo actualmente la estenosis de origen degenerativo la más frecuente en el mundo con una prevalencia de 50 a 70%. Las cardiopatías congénitas tienen una frecuencia de 6 a 40% mientras que, para la estenosis por una cardiopatía reumática, la frecuencia es de 2 a 11%. Hay otros procesos que tienen una frecuencia menor al 1% como lo son la válvula aórtica unicúspide y los casos pos-endocarditis [15,24].

2.4 Fisiopatología de la enfermedad valvular aórtica

La válvula aórtica normal posee un área de 3 a 4 cm² a través de la cual es expulsado el volumen sistólico desde el VI hacia la aorta. Está compuesta por un anillo fibroso y tres valvas (coronaria derecha, coronaria izquierda y no coronaria). En su estructura se pueden distinguir cuatro tipos de células: células endoteliales valvulares, células intersticiales valvulares, células de músculo liso y células de músculo cardiaco. En la válvula sana la mayoría de las células en la capa fibrosa son fibroblastos. Debajo de la fibrosa se encuentra una capa de fibroblastos poco diferenciados, células mesenquimales y una matriz de tejido conectivo laxo [25,26]. En circunstancias normales durante la primera mitad de la sístole, existe un gradiente de presión pequeño de 1 a 3 mmHg entre el ventrículo izquierdo y la aorta, que se invierte durante la segunda mitad debido a la desaceleración de la sangre en la aorta, lo cual culmina con el cierre de la válvula aórtica [25]. Se ha observado que las alteraciones en la válvula, si bien tienen un factor iniciador como el estrés mecánico, también se deben a un proceso activo el cual causa lesiones subendoteliales en el lado aórtico de las valvas [27]. En un principio estas lesiones generan EA, que se caracteriza por una evaluación subjetiva del engrosamiento de la válvula focal o difusa con un aumento de la ecogenicidad, pero con una apertura relativamente libre de la válvula y sin efecto hemodinámico importante, que puede estar definido por una velocidad transvalvular máxima de 2 a 2.5 m/s [28]. Mientras que, a nivel molecular, hay una acumulación de proteínas focales de la matriz extracelular, de lipoproteínas y una escasa infiltración de macrófagos y linfocitos originados por un proceso inflamatorio crónico [26]. Existen similitudes en las lesiones iniciales de la EA y de EVA como la infiltración de células inflamatorias, especialmente macrófagos y linfocitos T, la acumulación de lipoproteínas, la oxidación de lipoproteínas que forman células espumosas y la expresión de metaloproteinasas [26,29]. También se presentan algunas diferencias entre los procesos, por ejemplo; en la EA las células de músculo liso son predominantes, mientras que en la EVA los fibroblastos son mayoría. Estos fibroblastos liberan citocinas, aumentan la expresión de metaloproteinasas y proteínas morfogenéticas óseas, lo que va a promover la acumulación de calcio. Por lo que se ha propuesto que la inflamación es el proceso distintivo entre las dos enfermedades [26,29]. En general las personas que padecen esclerosis aórtica son asintomáticas y se detecta en forma incidental al realizar un ecocardiograma que el médico solicita para la detección de padecimientos no relacionados. Esto puede incrementar el riesgo de padecer eventos cardiovasculares [26]. Se ha sugerido que la clasificación de la EA se puede hacer en escala de 0 a 3; siendo 0, normal (sin afectación); 1, afectación leve (menor de una valva); 2, moderada (afectación menor de dos valvas o afectación mayor en una valva); 3, grave (afectación extensa en dos valvas o afectación de las tres valvas) [30].

A medida que el área valvular disminuye, el ventrículo izquierdo debe desarrollar una mayor presión durante la sístole para poder expulsar el volumen. Esto genera un gradiente entre el ventrículo izquierdo y la aorta que resulta proporcional a la gravedad de la estenosis [31]. El aumento de la presión en el ventrículo izquierdo produce

hipertrofia concéntrica. El estrés que va aumentando por incremento de la presión se normaliza por el espesor de la pared mientras que la relación del aumento del volumen y el aumento de presión se reduce por el aumento de la rigidez de la pared y la dificultad del corazón para relajarse. Por lo anterior la aurícula izquierda debe contraerse con mayor fuerza por sobrecarga y también desarrolla una hipertrofia parietal [32]. Con el tiempo, la enfermedad evoluciona a una calcificación valvular con un incremento de la rigidez y un estrechamiento del orificio de la válvula aórtica que da como resultado un aumento en el gradiente de presión a través de la válvula [2,33].

La confirmación diagnóstica de la enfermedad se realiza mediante un ecocardiograma, que permite identificar varios parámetros que confirman la presencia de una z. La progresión de la estenosis moderada a severa y sintomática puede ser rápida. Sin embargo, hay personas que aun teniendo un área valvular de 1cm² no presentan síntomas [35].

Tabla 1 Clasificación de esclerosis aórtica [30] y estenosis valvular aórtica con base en parámetros estructurales y funcionales [34].

Esclerosis aórtica		Descripción		
Grado 0	Normal	Sin alteraciones		
Grado 1	Leve	Afectación menor de una valva		
Grado 2	Moderada	Afectación menor de dos valvas o afectación mayor en una valva		
Grado 3	Severa	Afectación mayor de dos o las tres valvas		
Estenosis valvular aórtica	Área Valvular Aórtica (AVA)	Gradiente medio (GTEmed)	Velocidad máxima (Vmax)	Características hemodinámicas
Leve	>1.5 cm ²	< 25 mmHg	< 3m/s	Disfunción diastólica temprana del VI. FEVI normal
Moderada	1 a 1.5 cm ²	24 a 40 mmHg	3 a 4 m/s	Disfunción diastólica del VI Ligera hipertrofia del VI FEVI normal
Severa	< 1 cm ²	> 40 mmHg	> 4m/s	FEVI <50%

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo

La EVA es una enfermedad de lenta evolución. La progresión de EA a estenosis moderada tiene una tasa de 16%, mientras que de moderada a severa la tasa de progresión es de 2.5% con una media de seguimiento de 7 años. Hay un incremento del gradiente medio de 7 mmHg y una disminución del área valvular promedio de 0.1 cm²/año. Sin embargo, la progresión es muy diferente entre individuos y raramente es lineal [36]. La aparición de síntomas como el ángor, síncope o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca indican que se han superado los mecanismos de compensación y marcan un punto de inflexión en el pronóstico, ya que el 75% de los pacientes fallecen

entre 3 y 5 años después de los primeros síntomas [37] (Figura 1). Las personas octogenarias con comorbilidades tienen una tasa de mortalidad de 40 a 50% en el primer año que pasan sin intervención médica. Los pacientes asintomáticos tienen un buen pronóstico, con una tasa de mortalidad menor a 1%. En cambio, en los pacientes con EVA severa, la velocidad del flujo aórtico es el principal predictor de supervivencia libre de síntomas [36]. Se ha observado que la carga hemodinámica es menor en las mujeres que en los hombres mientras que la estenosis progresa más rápido en hombres respecto a las mujeres, ya que la gravedad de la EVA está relacionada con la sobrecarga hemodinámica [38].

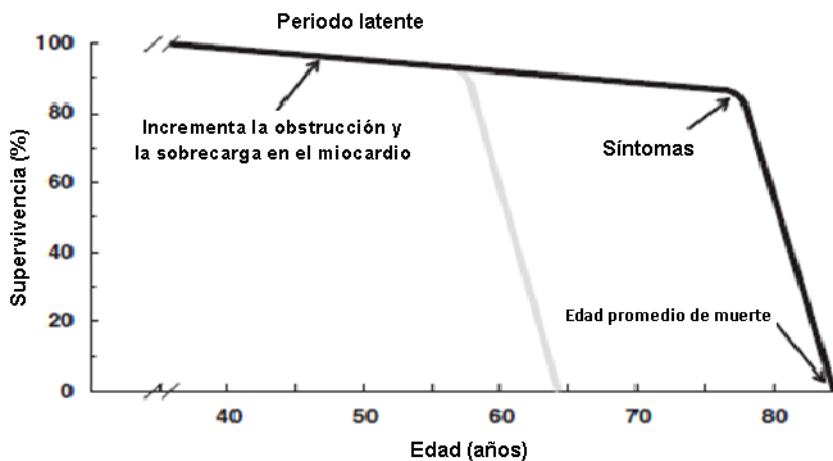


Figura 1 Curva de supervivencia de la estenosis valvular aórtica (Modificada de Carabello, 2013).

Por mucho tiempo, la EVA se consideró como un proceso pasivo y degenerativo relacionado con el envejecimiento. Sin embargo, toda la evidencia generada en las últimas dos décadas ha mostrado la participación de procesos moleculares en el desarrollo y en la progresión de la enfermedad. Se ha considerado a la infiltración de lípidos, a la inflamación y a la formación de cristales de calcio como procesos patogénicos que tienen mayor importancia en el desarrollo de la calificación valvular [22].

En la EVA, se ha evidenciado que la acumulación de calcio y el remodelamiento de la válvula está asociado a la activación de la vía de señalización NF- κ B, un factor de transcripción inflamatorio que se ha documentado que en diversas citocinas como, la interleucina (IL) 1, IL-4, IL-6, IL-8 y la IL-18 así como con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento transformante (TFG- β), tiene una actividad reguladora fundamental en funciones cardíacas fisiológicas y están involucradas en el desarrollo de varias patologías inflamatorias cardíacas [39].

La expresión de mediadores inflamatorios como la IL-6, TNF- α y la interleucina 1 β , se incrementa con la mineralización y desencadenan un proceso osteogénico, así como la mineralización de las células intersticiales de la válvula aórtica, que son las que

se encuentran en mayor cantidad de la válvula. Diferentes factores como la oxidación de lípidos activan la respuesta inmune innata mediante de los receptores tipo Toll (TLR) [40,41].

Así en histopatologías se ha mostrado que las lesiones tempranas contienen macrófagos y linfocitos, así como la acumulación de lípidos [42]. El mecanismo por el cual estas células parecen migrar a la válvula es mediante la vía inflamatoria de células de adhesión, que se caracteriza por un aumento en las moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), moléculas de adhesión vasculares (VCAM-1) y selectinas [25]. Se ha observado que en pacientes que no tienen antecedentes de enfermedad coronaria, pero si una estenosis valvular aórtica, los niveles de moléculas de adhesión son altos [43].

El sistema nervioso central (SNC) puede disminuir la producción de las citocinas proinflamatorias por medio de la vía parasimpática o actividad del nervio vago [44] por medio de un mecanismo llamado vía anti-inflamatorio colinérgica (Fig. 2). La actividad parasimpática ha sido asociada con una respuesta inflamatoria, la cual ha sido implicada en diversas patologías de diferentes enfermedades, incluidas las cardiovasculares. Para medir la actividad vagal o autónoma del corazón se ha utilizado la variabilidad de la frecuencia cardiaca [45].

Recientemente se ha establecido que existe una relación entre la actividad parasimpática y la respuesta inflamatoria. El brazo aferente del nervio vago puede percibir la inflamación periférica y manda la información al cerebro. Estudios experimentales han mostrado que la estimulación del nervio vago inhibe de manera significativa la producción de citocinas proinflamatorias [44].

En estudios epidemiológicos, se ha demostrado que la actividad vagal está relacionada inversamente con marcadores inflamatorios. En una población de trabajadores de una fábrica de aviones en Alemania, la actividad vagal, medida a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), estuvo relacionada inversamente con la proteína C reactiva (PCR) que fue utilizada como un marcador de inflamación [46]. Mientras que, en una población de trabajadores del sur de Alemania, se midió la relación entre la VFC y el fibrinógeno, que es una molécula que se relaciona con la aterosclerosis, se encontró que se tenía un aumento de 0.41 mg/dL de fibrinógeno en suero por cada milésima de segundo en la VFC [47]. Cooper y cols, [48] estudiaron la relación entre la VFC y seis marcadores inflamatorios, encontrando que la VFC se asociaba inversamente con fibrógeno, PCR e IL6.

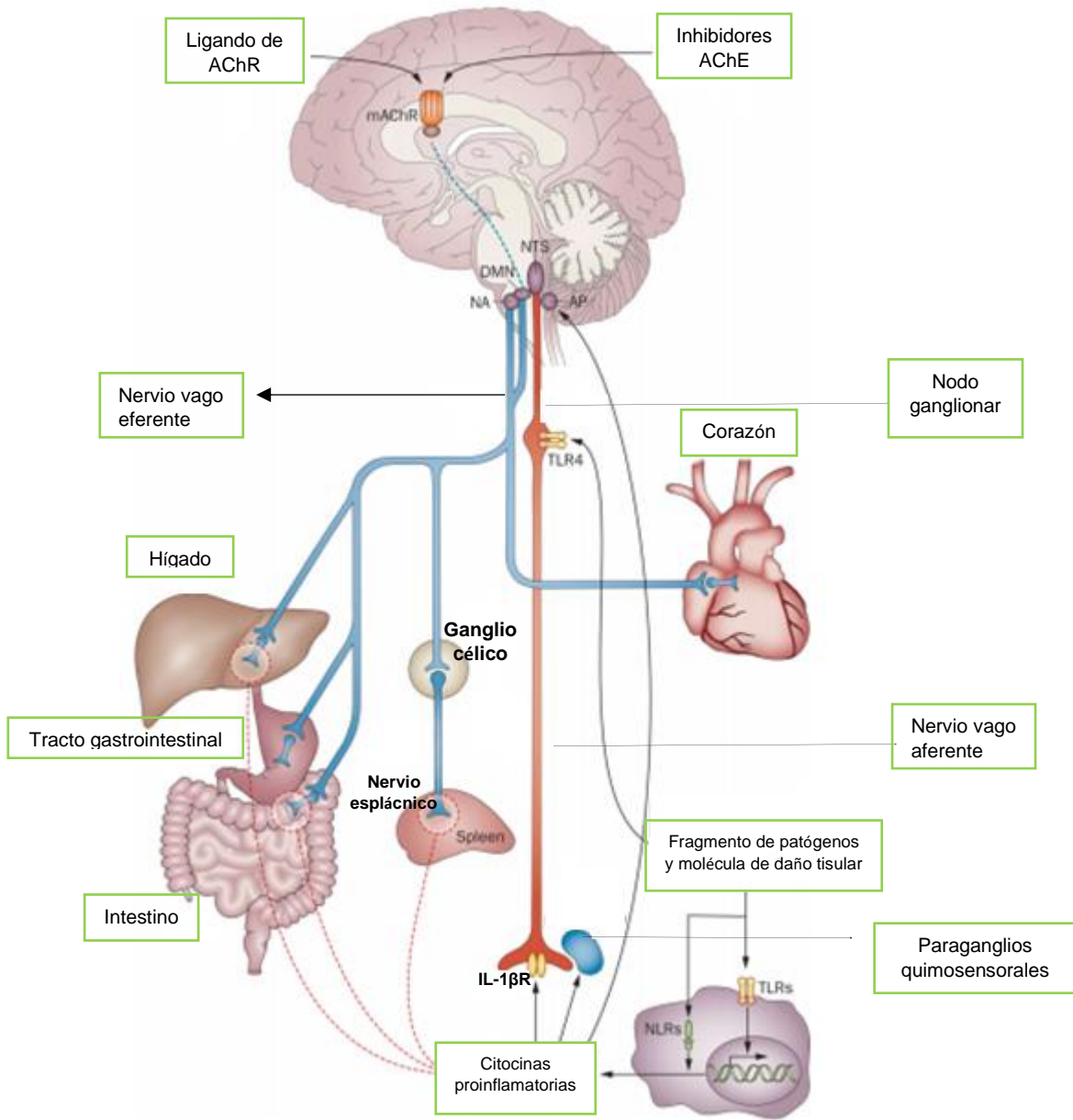


Figura 2 Vía colinérgica inflamatoria (Tomado de Pablov y Tracey, 2012).
 AChE: Acetilcolinesterasa; AChEr: receptor muscarínico de acetilcolina; NA:
 Núcleo ambiguo; DMN: Núcleo dorsal del nervio vago; NTS; AP: Área
 postrema ; TLR4: Receptor 4 tipo-Toll ; IL-1 β : Interleucina 1 β ; NLRs:
 Receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos; TLRs:
 Receptores tipo-Toll

2.5 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y sistema nervioso autónomo

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es uno de los métodos no-invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la modulación autonómica sobre la actividad cardiaca. En una persona sana, en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo entre dos latidos fluctúa latido a latido. Este aspecto representa el concepto de la VFC, que se define como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido, también se describe como las fluctuaciones de intervalo latido-latido o como la variabilidad del intervalo RR, que se refiere a las ondas R del electrocardiograma, referencias temporales que corresponden a la despolarización de los ventrículos [41,49] (Fig. 3). La VFC se basa en los intervalos RR entre latidos que se originan en el nodo sinusal, considerados latidos normales, por lo que a la serie de tiempo de intervalos RR se les denomina también intervalos NN (entre 2 latidos normales o "N"). A partir de la serie de tiempo de intervalos NN se pueden calcular medidas estadísticas del *dominio del tiempo* que se pueden dividir en dos clases: las que se derivan de las mediciones directas de los intervalos NN o de la frecuencia cardiaca instantánea y las derivadas de las diferencias entre los intervalos NN adyacentes [5]. Algunos de los índices se pueden calcular en el dominio del tiempo y se muestran en la Tabla 2.

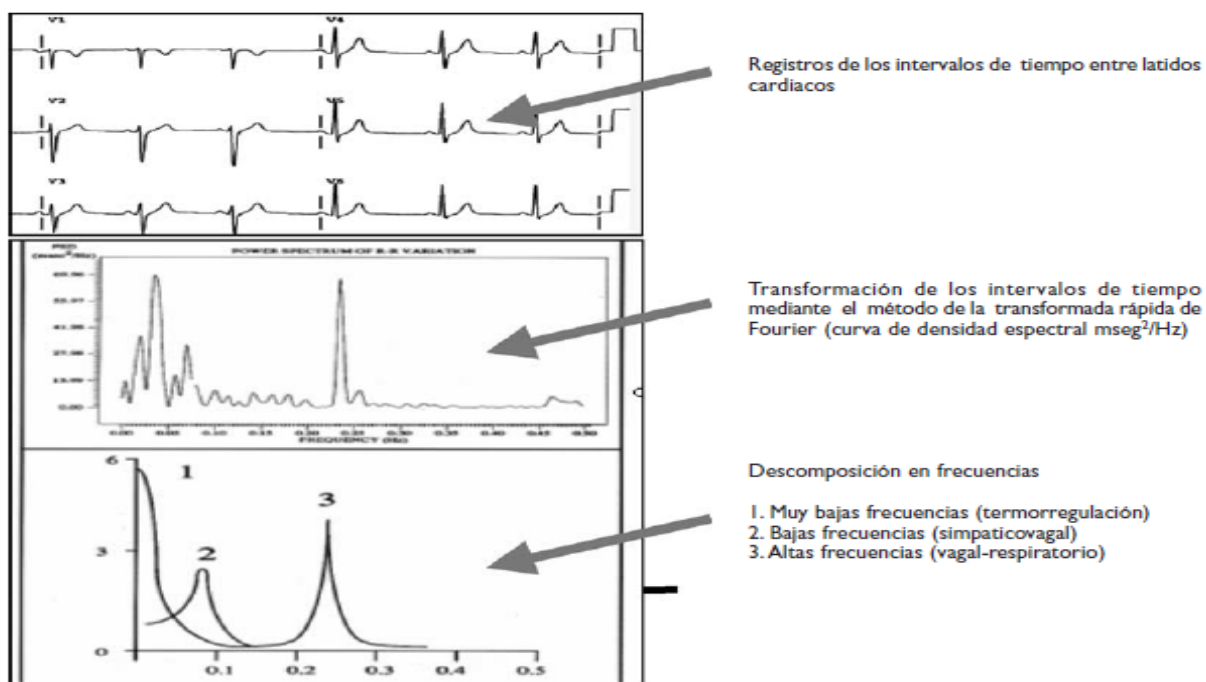


Figura 3 Transformación del registro de latidos cardiacos en diferentes frecuencias. Tomada de Riojas-Rodríguez y cols, 2006

Tabla 2 Parámetros obtenidos de la medición directa de los intervalos R-R (dominio del tiempo) [5].

Parámetro	Definición	unidades
<i>Derivadas del intervalo RR directamente</i>		
MeanNN	Valor medio de todos los intervalos NN	ms
SDNN	Desviaciones estándar de todos los intervalos R-R	ms
<i>Derivadas de las diferencias entre los intervalos adyacentes</i>		
RMSSD	Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias al cuadrado entre intervalos R-R adyacentes	ms
pNN20	Porcentaje de intervalos NN sucesivos con diferencias mayores de 20 ms	%
pNN50	Porcentaje total de las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes no mayores a 20 ms	%

ms: milisegundos

Otro de los métodos para analizar la VFC son las mediciones en el dominio *de la frecuencia*. Estos se obtienen a partir de una transformación matemática, que generalmente es la transformada de Fourier. Con esta se descompone la serie de tiempo original en la suma de componentes periódicos que oscilan en diferentes frecuencias y que tienen distintos valores de amplitud o potencia (a esta nueva representación de los datos se le llama espectro de potencia). Los componentes periódicos (o componentes espectrales) se correlacionan con los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo: la mayor parte de la potencia de la señal se encuentra en frecuencias entre 0 y 0.4 Hz, en la banda de frecuencias bajas (0.04 a 0.15 Hz) se observan oscilaciones relacionadas a la actividad simpática y parasimpática, mientras que en la banda de frecuencias altas (0.15 a 0.4 Hz) se observan oscilaciones relacionadas a la actividad parasimpática y la respiración [49,50] como se muestra en la figura 2. Algunos de los parámetros que se pueden calcular en el dominio de la frecuencia (Tabla 3).

Tabla 3 Mediciones en el dominio de la frecuencia

Parámetro	Descripción	Unidades
Potencial Total	Varianza de los intervalos R-R	ms ²
LF (componentes de baja frecuencia)	Potencia en el rango de baja frecuencia	ms ²
LF normalizada	Potencia LF en unidades normalizadas (LF/ (potencia total- VLF) x100)	Unidades normalizadas
HF (alta frecuencia)	Potencia en rango de alta frecuencia	ms ²
HF normalizada	Potencia HF en unidades normalizadas (LF/ (potencia total- VLF) x100)	Unidades normalizadas
LF/HF	Relación LF/ HF	

Adicionalmente a los índices del dominio del tiempo y del dominio de la frecuencia, existen muchos otros métodos denominados no lineales. Los índices de escalamiento α_1 y α_{1sign} cuantifican la irregularidad de forma fractal que ocurre en la VFC a través de diferentes escalas de tiempo, que están relacionadas con la presencia o ausencia de propiedades de correlación de escala en el caso de α_1 y mientras que α_{1sign} se relaciona con la direccionalidad de la serie de tiempo de la VFC (Tabla 4). Estos índices de escalamiento se consideran características dinámicas fiables para caracterizar las series de tiempo de la VFC [51,52] y muestran una correlación o covarianza constante con la frecuencia cardíaca media, tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad renal terminal.

Tabla 4 Parámetros obtenidos del análisis de fluctuaciones sin tendencia (índices de autosimilitud o de fractalidad) [53,54].

Métodos no lineales	Cuantifican la irregularidad de forma de fractal que ocurre en la VFC	unidades
α_1	Se relaciona con la presencia o ausencia de propiedades de correlación de escala de la serie de tiempo de la VFC	-
α_{1sign}	Está relacionado con la direccionalidad de la serie de tiempo de la VFC	-

El análisis de la VFC es útil para obtener los índices de la función autonómica del corazón, ya que el sistema nervioso autónomo (SNA) modula diferentes mecanismos del sistema cardiovascular. El corazón está regulado extrínsecamente por

fibras simpáticas y parasimpáticas del SNA provenientes del centro cardiovascular del tallo cerebral. La estimulación simpática actúa acelerando la despolarización del nodo sinusal, produciendo taquicardia y disminuyendo la VFC. En tanto que la estimulación parasimpática produce la liberación de acetilcolina haciendo que disminuya el ritmo de descarga del nodo sinusal, produciendo bradicardia y aumentando la VFC [50]. Se conoce que una alteración autonómica, en la cual el sistema simpático tenga una hiperactividad y el parasimpático tenga una actividad disminuida, está asociada con varias condiciones patológicas. En particular cuando la actividad simpática domina por largos periodos de tiempo, la demanda del gasto metabólico no se puede cumplir y eventualmente el desenlace es la muerte [55].

Las pruebas de reflejos cardiovasculares son un método no invasivo, que permite evaluar el SNA tanto en poblaciones sanas como en personas con alguna enfermedad. Se han descrito cinco pruebas por separado, entre las cuales se incluyen la respiración profunda, contracciones musculares isométricas y el reto ortostático [56]. Cuando las pruebas fueron realizadas en secuencia, se observó que se producían cambios predecibles tanto en la presión arterial como en la frecuencia cardíaca, siendo útiles para determinar una alteración subclínica en el nervio autonómico [57]. La regulación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca requieren una rapidez en los sistemas de reflejos mediados por los nervios. Como la red autonómica central que está formada por el *nucleus tractus solitarius*, la médula ventrolateral junto con los barorreceptores carotídeos y del arco aórtico del sistema nervioso periférico, todos involucrados en los procesos regulatorios [58]. Lo anterior, garantiza una respuesta compensatoria inmediata a todos los cambios que alteran la homeostasis por ejemplo en el ejercicio isométrico y el reto ortostático [59]. Los ajustes de los reflejos autónomos durante la transición a un reto ortostático se caracterizan por una señal aferente alterada de los barorreceptores cardiopulmonares de baja presión, así como de los barorreceptores arteriales de alta presión. Lo que normalmente da como resultado un aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento en la resistencia periférica total, debido a un balance entre la actividad simpática y parasimpática, por ejemplo, la taquicardia refleja la retirada de la actividad vagal y aumento en la actividad simpática [60,61]. Sin embargo, cuando la respuesta ante el reto es inadecuada o se altera, se pueden generar mareos o síncope [62]. Lo anterior porque en personas sanas la mitad de respuesta se da en los primeros 20 a 30 segundos para mantener la presión arterial y la acumulación del 10 al 15% (700 ml) de la sangre en las piernas por un efecto gravitacional [63,64]. El reto ortostático se puede utilizar para evaluar la modulación autonómica cardíaca comparando los índices de la VFC en una posición basal (supina) con los índices resultantes después de experimentar un estímulo hemodinámico [58,59,65]

La respuesta cardiovascular al reto ortostático en personas sanas ha sido estudiada por diferentes métodos, pero son pocos los estudios que lo hacen a través de la VFC. Por ejemplo, Barantke y cols.[66] con 362 voluntarios que estuvieron durante 5 min en posición supina y 5 min en posición de pie, encontró que, en posición supina, las mujeres tienen una alta frecuencia cardíaca en comparación con los hombres

mientras que, en una posición erguida, no se presentan diferencias significativas. En los índices de la VFC, se observó que la LF (n.u) es mayor en hombres que en mujeres tanto en posición supina como en posición de pie, pero la HF es mayor en mujeres en ambas posiciones. Mientras que el balance simpátovagal (LF/HF) es mayor en los hombres. Respecto a la edad se ha observado que el LF/HF disminuye con la edad mientras que HF (n.u) y LF (n.u) aumentan. Por otra parte, Sachse y cols, [67], en 10 mujeres (68.8+/-7.3) y diez hombres (64+/-7.2) que estuvieron 5 min sentados y 5 min de pie, observaron que LF (n.u) y el balance LF/HF fueron mayores, mientras que HF (n.u) disminuyó en mujeres al inicio del estudio. Sugiriendo que las mujeres de mayor edad tienen mayor actividad simpática en reposo en comparación con hombres de la misma edad.

El reto ortostático también se ha utilizado para estudiar la respuesta en diversas comorbilidades. En 70 pacientes (68+/-8 años) con antecedentes de síndrome coronario agudo, con medicación estable y que realizaron un reto ortostático, 5 min en posición supina y 5 min en posición de pie, se observó que a comparación con los valores en posición supina, después del reto ortostático hubo una disminución en RR-medio, RMSSD y HF mientras que hubo un incremento en LF y LF/HF [68]. En 17 pacientes (53+/- 13 años) con insuficiencia cardiaca congestiva y 17 voluntarios (52+/- 12 años) que realizaron respiración controlada en posición supina y de pie se observó que en los controles la respiración controlada en posición supina se asocia con un aumento en HF en comparación con la respiración espontánea. En la posición de pie, hubo cambios significativos en los índices LF, LF/HF en los sujetos controles, pero no en los pacientes. Sugiriendo que los cambios en la VFC se deban a una alteración en la función de los barorreceptores en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva [69]. Hasta antes de este proyecto, el reto ortostático no se había utilizado para evaluar la VFC en pacientes con enfermedad valvular aórtica.

Recientemente se ha demostrado que una mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS) está asociada con alteraciones metabólicas y hemodinámicas que contribuyen a una morbilidad y mortalidad cardiovascular, como la diabetes, síndrome metabólico y la hipertensión [70,71]. En el "Framingham Heart Study" se observó que tanto los índices de tiempo como los de frecuencia, fueron significativamente menores en las personas con hipertensión. Después de cuatro años de seguimiento 119 hombres que tenían una disminución en la VFC, desarrollaron hipertensión. Los autores sugieren una asociación entre la VFC y el padecimiento de hipertensión [72].

La extensión y consistencia de la disminución en las fluctuaciones en pacientes después de eventos coronarios agudos demostraron estar relacionados con disfunción cardiovascular y mortalidad [73]. Las personas que tienen antecedentes familiares de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y diabetes, presentan una actividad vagal disminuida, sugiriendo que la disminución de la actividad parasimpática se asocia con el desarrollo de estas enfermedades [74,75].

En el caso de la EVA moderada o severa, son escasos los estudios que hay en la literatura (Tabla 5) sin embargo, hay coincidencia en los hallazgos. Los resultados muestran que hay disminución en la VFC y aumento en la frecuencia cardiaca media [6–9], lo que se vincula a disminución del control vagal de la frecuencia cardiaca en estos pacientes [76]. Por lo que, los marcadores de la disfunción autonómica cardiaca podrían ser sensibles, reflejando la severidad de la enfermedad y podrían usarse como un predictor de riesgo. Los estudios anteriores se han realizado con registros en Holter de 24 horas, no hay estudios que hayan evaluado la VFC en EVA mediante registros cortos y un reto ortostático.

La estratificación del riesgo en pacientes con EVA es de suma importancia para la decisión sobre el tratamiento. En los últimos años, varios marcadores de riesgo han sido identificados como la fracción de eyección y biomarcadores, como los péptidos natriuréticos, troponinas y algunas moléculas inflamatorias y estos se han relacionado con la severidad de la EVA. Sin embargo, la evaluación precisa del riesgo y de la progresión de la estenosis valvular aórtica en los pacientes sigue siendo una necesidad particularmente en pacientes asintomáticos o pacientes que presenten síntomas leves [9].

La reducción en la VFC se ha utilizado como marcador de disfunción cardiaca, se ha asociado con un mal pronóstico para las personas que tienen una enfermedad cardiovascular, así como mayor riesgo de infarto al miocardio [77,78]. Además, la disminución de la VFC se ha observado en varias patologías asociadas con una inflamación sistémica y una mayor producción de citocinas pro-inflamatorias como son la diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, EVA pero en esta última, su significado pronóstico es desconocido [79], en gran parte debido a que los trabajos que han estudiado la VFC y la EA son muy escasos.

Tabla 5 Estudios de la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con estenosis aórtica.

Referencia	Año	Población	Tiempo de registro	Resultado
Oliveira Moraes y cols, 2016	[7]	Pacientes con estenosis valvular aortica (n=125)		Aumento en la frecuencia cardiaca en reposo se asoció con una mayor tasa de progresión de la EVA.
Vukasovic y cols,	[80]	Pacientes con EVA severa (n=5 hombres y 7 mujeres; 63± 13 años)	Mañana 6 a 8 am Tarde 2 a 4 pm Noche 2 a 4 am	Comparado con los controles, las personas con EVA tienen disminuida la VFC: VLF 5.0 +/- 1.5 versus 7.9 +/- 1.4 ln (ms) ² , LF 4.9 +/- 1.7 versus 7.5 +/- 1.8 ln (ms) ² , HF 5.3 +/- 1.4 versus 7.5 +/- 1.8 ln (ms) ²
Jung y cols	[8]	Pacientes con EVA sintomáticos que requieren cirugía (n=23 hombres y 13 mujeres, con una media de edad de 62 ±11 años)	Monitoreo con Holter 24 hrs	Los pacientes con EVA que necesitan cirugía tienen una disminución de la VFC y ésta se hace más pronunciada con una insuficiencia cardiaca.
Werner y cols	[81]	Niños con EVA (n=44 niños y 16 niñas; 12.78±3.73 años) niños sanos (n=60)	Monitoreo de 24 hrs con Holter	Los parámetros de la VFC estuvieron disminuidos en los niños con EVA respecto a los niños sanos: SDNN 127.8 ±28.2 ms; 162.6 ±38.0 ms; SDANN 112.2 ±27.7 ms; 142.4 ±34.6; SDNNi 62.2 ±16.2 ms; 75.9 ±21.6; pNN50 16.4 ±9.5%; 23.5 ±11.7%. En niños con EVA y arritmia el SDNN se disminuye significativamente respecto a los niños que no presentan arritmias (94.9 ±22.1 ms vs. 109.3 ±22.5 ms)

Arslan y cols	[6]	Pacientes asintomáticos con EVA moderada (n=19) y severa (n=24) con una media de 51.8±8.3 años Sujetos control (n=50)	Holter durante 24 horas	Los índices de la VFC estuvieron disminuidos significativamente en pacientes con EVA respecto a los controles: SDNN 125.7 ± 24.8 vs 141.6 ± 17.7, SDANN 110 ± 23.8 vs 126.1 ± 15.4, Índice SDNN 47.2 ± 12.4 vs 59.8 ± 11.6, HF 8.8 ± 2.2 vs 13.1 ± 3.1, LF 27.5 ± 7.9 vs 20.7 ± 4.7, LF/HF 3.7 ± 1.3 vs 2 ± 0.7
Valencia y cols	[82]	Sujetos sanos (n=42 hombres y 23 mujeres; con una media de edad de 38.4 ± 12.2 años). Pacientes con EVA (n=86 hombres y 62 mujeres; con una media de edad de 60.8 ± 9.9 años)	Monitoreo con Holter 24 horas	La VFC es más alta en sujetos sanos que en los pacientes con EVA.
Zuern y cols	[9]	Pacientes con EVA y severa (n=100 hombres y 74 mujeres; con una media de edad de 76 ± 9.3 años)	Monitoreo con Holter 24 horas	Pacientes que tiene una falla autonómica severa, presentan una disminución en la FEVI (48.1 vs. 54.8%) disminución del gradiente máximo (55 vs. 67 mmHg), del gradiente medio (28 vs. 34 mmHg) así como altos niveles de BNP (905 vs 219 ng/l) y troponina 1(0.65 vs 0.21 µg/l) respecto a los que no presentan falla autonómica severa

FE: Fracción de eyección, BNP: Péptido Natriurético tipo-B.

3. Planteamiento del problema

En estudios epidemiológicos se han determinado que una de cada 8 personas mayores a 75 años padece EVA moderada o severa. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, por lo que no acuden al médico para un diagnóstico temprano. Sin embargo, una vez que los síntomas aparecen, las personas reducen su esperanza de vida, ya que el 50% tiene una sobrevivencia de 2 años, mientras que solo el 20% tiene una esperanza de vida de cinco años [83].

En la etiopatogenia de diversas enfermedades cardiovasculares participan alteraciones en la función autonómica, en muchos casos con aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática. Esto se traduce en una disminución en la liberación de acetilcolina, aumento en la frecuencia cardíaca y a una alteración en la respuesta anti-inflamatoria colinérgica, que es una vía importante para contrarrestar la inflamación que se da en el desarrollo de la EVA.

La VFC permite evaluar la modulación del SNA sobre el nodo sinusal. Existen pocas investigaciones respecto a la relación entre la VFC y la severidad de la EVA y éstas se enfocan en evaluar estados moderados, severos o ligeros contra sanos y muy pocas veces son evaluados las personas con EA que se considera una etapa previa a la EVA. Sin embargo, no se ha establecido si en la severidad de la EVA hay alteraciones en la modulación autonómica cardíaca evaluadas mediante los índices de la VFC.

Por lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre los indicadores de la modulación autonómica cardíaca y la severidad de la estenosis valvular aórtica calcificada en pacientes adultos?

4. Justificación

Dado que la mayoría de las personas que padecen EVA son asintomáticos la mayor parte de la enfermedad y conforme progresa a un estadio más severo disminuye la esperanza de vida. Es de relevancia médica entender la participación de la modulación autonómica cardíaca en la severidad de la EVA, para mejorar el conocimiento de la fisiopatología y para identificar mejores métodos para evaluar la etapa de la enfermedad para establecer un tratamiento óptimo y oportuno. Al evaluar la modulación autonómica cardíaca mediante el análisis de la VFC en pacientes sometidos a un reto ortostático, se podrá explorar si hay relación entre la actividad parasimpática cardíaca y diversos marcadores séricos del proceso inflamatorio que son modulados por el reflejo anti-inflamatorio colinérgico.

5. Hipótesis

La enfermedad valvular aórtica calcificada se asocia inversamente con los indicadores de la modulación autonómica parasimpática de la frecuencia cardíaca en los pacientes con enfermedad valvular aórtica.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Evaluar la asociación de la modulación autonómica de la frecuencia cardíaca con la enfermedad valvular aórtica calcificada en pacientes adultos del INCICH.

6.2 Objetivos particulares

- Estimar los indicadores de la modulación autonómica meanRR, RMSSD, pNN20, LF, HF, LF/HF, $\alpha-1$, $\alpha-1_{sing}$ en los pacientes con enfermedad valvular aórtica durante un reto ortostático
- Determinar las concentraciones de los marcadores inflamatorios (MMP, TIMP, MMP/TIMP, TGF- β , ET-1, PGE-2, LTB4, RvD1, LXA4, IL-6, TNF- α , IFN-g, IL-12, 1L-10, IL-4) en suero de pacientes con enfermedad valvular aórtica.
- Evaluar la magnitud de cambio en los indicadores de la modulación autonómica en respuesta a un reto ortostático.
- Evaluar la relación entre la enfermedad valvular aórtica y los indicadores de la modulación autonómica en respuesta a un reto ortostático.
- Evaluar la relación entre la enfermedad valvular aórtica y los niveles de los marcadores inflamatorios.

7. Metodología

7.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH) en los Departamentos de Consulta Externa, de Instrumentación y Electromecánica y de Inmunología. Los participantes en el estudio fueron informados sobre la naturaleza del estudio y una vez que aceptaron participar firmaron una carta de consentimiento informado. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por los Comités de Investigación y Ética del INCICH el 20 octubre de 2018 (número de protocolo 18-1090). El reclutamiento se realizó de noviembre de 2018 a enero de 2020. Con los participantes incluidos en el estudio se formaron tres grupos de estudio, Válvula sana, Aortoesclerosis y Estenosis valvular aórtica.

7.2 Descripción de la población de estudio

El reclutamiento se realizó con muestreo por conveniencia en dos tipos de participantes: pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica (para conformar el grupo de estenosis) y voluntarios sin comorbilidad conocida (para conformar los grupos de válvula sana y esclerosis valvular aórtica) (Figura 4).

7.2.1 Pacientes con estenosis valvular aórtica (EVA)

Se invitó a participar a pacientes del INCICH previamente diagnosticados con EVA que acuden al servicio de Consulta Externa. El diagnóstico fue realizado por un especialista en ecocardiografía. La clasificación de la EVA se hizo con base en las Guías del Colegio y de la Sociedad Americana de Cardiología [34], como se describe en la Tabla 1. Un total de 39 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales ocho fueron excluidos por presentar otra valvulopatía al momento de realizarles el ecocardiograma. Cinco participantes fueron excluidos por presentar diagnóstico de diabetes mellitus. Por lo que se obtuvo un total de 25 pacientes para el grupo de EVA (11 con estenosis valvular aórtica moderada y 14 con estenosis valvular aórtica severa, clasificados de acuerdo con la Tabla 1)

Criterios de inclusión: Edad de 50 a 80 años, ambos géneros, que fueran pacientes del INCICH, no estar en tratamiento médico con beta-bloqueadores.

Criterios de exclusión: Que presentaran alguna valvulopatía mitral y/o tricúspide moderada o severa. Que padeciera alguna enfermedad isquémica, renal, hepática, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias sistémicas, que haya padecido fiebre reumática, y que haya tenido enfermedades infecciosas en el último mes.

Criterios de eliminación: Casos donde haya incapacidad por cualquier motivo para realizar la toma de muestras o haya pérdida de información. En los casos donde no se pudo realizar el registro de la VFC, que el registro de la VFC tuviera mucho ruido o arritmias.

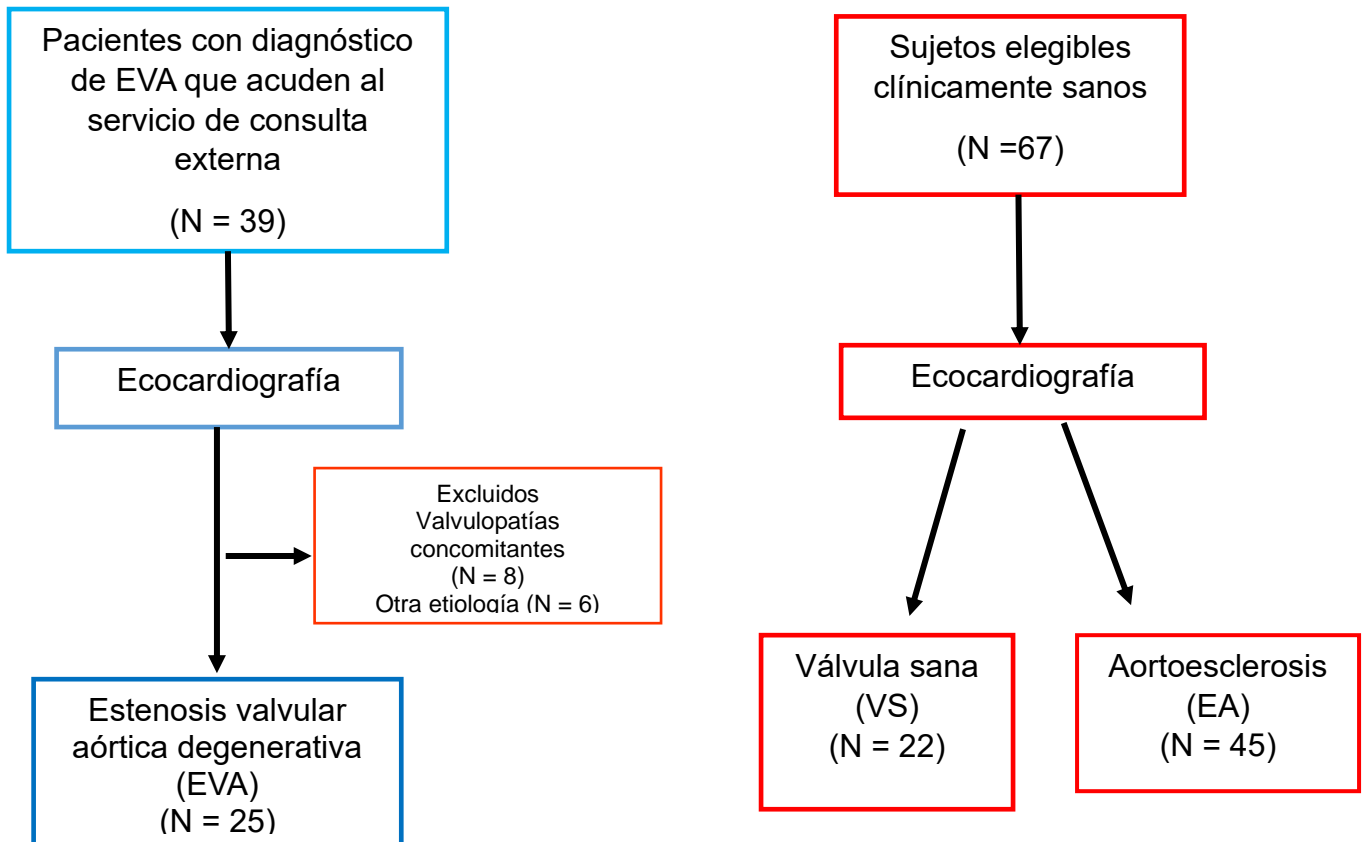


Figura 4 Diagrama del reclutamiento de la población de estudio.

7.3.2. Participantes con válvula sana o esclerosis valvular

En la búsqueda de participantes que tuvieran el diagnóstico de válvula aórtica sana, se invitó a personas a participar al estudio por medio del personal y/o familiares de los pacientes. Un total de 98 voluntarios acudieron al INCICH. Se les realizó una historia clínica para descartar la presencia de comorbilidades y posteriormente se les realizó un ecocardiograma. Se diagnosticaron 22 personas con válvula aórtica sana (VS) (sin alteraciones o grado 0 [30]) y que no tomaban ningún tipo de medicamento. Cuarenta y cinco voluntarios tuvieron esclerosis aórtica (grado 1 o 2 de acuerdo con Chandra y cols [30], Tabla 1) y que conformaron el grupo de esclerosis valvular aórtica (EA).

Criterios de inclusión: Edad de 30 a 80 años, de ambos géneros y que no estuvieron en tratamiento de betabloqueadores.

Criterios de exclusión: Que presentaran alguna valvulopatía mitral y/o tricúspide moderada o severa. Que padeciera alguna enfermedad isquémica, renal, hepática, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias sistémicas, que haya padecido fiebre reumática, y que haya tenido enfermedades infecciosas en el último mes.

Criterios de eliminación: Casos donde haya incapacidad por cualquier motivo para realizar la toma de muestras o haya pérdida de información. En los casos donde no se pudo realizar el registro de la VFC, que el registro de la VFC tuviera mucho ruido o arritmias.

7.4. Tamaño de la muestra

Para evaluar la asociación entre la modulación colinérgica de la frecuencia cardiaca y el grado de avance de la enfermedad valvular aórtica se encontró una referencia que reporta una correlación $r = -0.3$ entre el índice RMSSD que está relacionado con la modulación colinérgica cardiaca y el gradiente de presión aórtica [8]. Suponiendo un error alfa de 5% con prueba bilateral y una potencia del 80%, se estima que el tamaño de muestra necesario es de 85 sujetos [84]. Sin embargo, no se encontraron referencias que reporten valores de correlación entre la velocidad del flujo valvular aórtico y los índices de la VFC, por lo que si se considera el mismo error alfa con prueba unilateral y la misma potencia, y se propone un valor de correlación esperado de 0.35 el tamaño de muestra necesario es de 62 sujetos, y si se propone un valor de correlación esperado de 0.40 el tamaño de muestra necesario es de 47 sujetos [84]. Estos valores de correlación esperados pueden ser positivos o negativos.

7.5. Procedimientos

La Figura 5 muestra el diagrama de flujo de los procedimientos realizados a cada participante del estudio y el departamento encargado de realizar dichos estudios.

7.5.1. Recolección de las muestras séricas

Las muestras de los pacientes fueron recolectadas al momento de su visita a la consulta externa del INCICH en ayunas. Se extrajeron 15 ml de sangre periférica en tubos sin anticoagulante. Se obtuvo el suero y se almacenó en alícuotas de 500 μ L que se congelaron a -75 °C hasta su uso. Se determinaron las concentraciones de los marcadores inflamatorios y antiinflamatorios: Metaloproteinasa de matriz (MMP), Inhibidor de la metalopeptidasa (TIMP), relación MMP/TIMP, Factor de crecimiento transformador-beta ($TGF-\beta$), Endotelina-1 (ET-1), Prostaglandina-2 (PGE-2), Leucotrieno B4 (LTB4), Resolvina D1 (RvD1), Lipoxina A4 (LXA4), Adiponectina, Interleucina-6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), Interferón-gama (IFN-g),

Interleucina-12 (IL-12), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-4 (IL-4). Mediante la técnica de ELISA con el uso de kits comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante.

7.5.2. Registros de electrocardiograma

Los estudios de electrocardiografía se realizaron en el Departamento de Consulta Externa. Primero, un técnico especializado tomó un electrocardiograma convencional (en reposo) y posteriormente un investigador entrenado en estudios de la VFC colocó en el paciente una banda Zephyr (BH3-BTLE Integrator kit-LG) para obtener un registro de electrocardiograma continuo durante 10 minutos en posición supina (decúbito dorsal) seguido de 10 min durante ortostatismo activo (de pie).

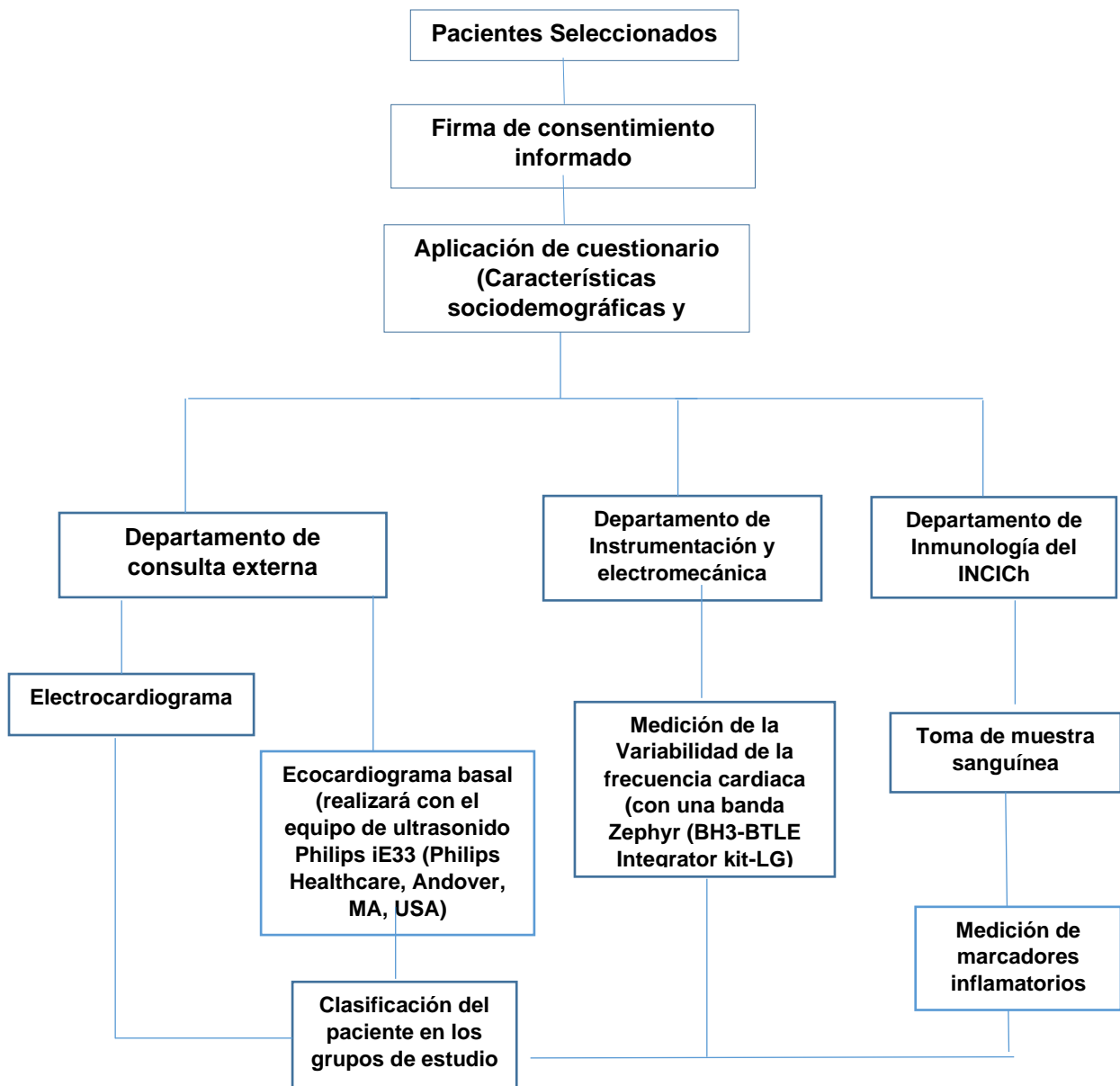


Figura 5 Procedimientos para obtención de datos de los participantes del estudio.

7.5.3 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

En cada registro de electrocardiograma continuo se aplicó un programa de computadora desarrollado y validado previamente para identificar la ocurrencia de cada complejo QRS y así obtener la serie de tiempo de intervalos RR, es decir la VFC (Lerma C y cols, 2000). A partir de los intervalos RR, se obtuvieron los siguientes parámetros vinculados con la modulación colinérgica de la frecuencia cardiaca [5]

Intervalo RR medio (meanRR): es el valor promedio de la serie de intervalos RR.

RMSSD y pNN20: parámetros relacionados con la sensibilidad cardiaca a la regulación autonómica parasimpática [85].

Parámetros de frecuencia: cada serie de tiempo se volvió a muestrear con un método de interpolación lineal a tres muestras por segundo y la densidad del espectro de potencia se estimó mediante el método de periodograma de Welch. La potencia espectral media se obtuvo para la banda de baja frecuencia (LF) (0.04 a 0.15 Hz) y la banda de alta frecuencia (HF) (0.15 a 0.4 Hz). Los índices LF y HF se transformaron en unidades normalizadas (n.u).

α_{1signo} : es un parámetro de escalamiento de tipo fractal estimado a partir de la dinámica en los incrementos y disminuciones en la serie de los intervalos RR [86].

7.5.4 Ecocardiograma

La evaluación de los parámetros cardíacos se realizó por un médico especialista en ecocardiografía del INCICH. Se aplicó el gel conductor en el transductor, y se colocó en la superficie torácica a lo largo del borde esternal izquierdo y el haz ultrasónico abarcó el ventrículo izquierdo. La técnica usual del ecocardiograma permitió la exploración de la estructura cardiaca, obteniendo información fisiopatológica, tanto de las características como del área valvular, velocidad del flujo valvular aórtico y gradiente de presión trans-aórtico. El ecocardiograma se realizó con el equipo de ultrasonido Philips iE33 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). La esclerosis valvular aórtica se definió de acuerdo con la Tabla 1. La estenosis aórtica se definió con una velocidad de flujo mayor a 2.5 m/s y un gradiente de presión mayor a 25 mmHg. Además, se midieron los principales parámetros hemodinámicos de la EVA: velocidad máxima (Vmax), gradiente medio (Gte medio), gradiente máximo (Gte máximo), área valvular aórtica (AVA) y área valvular aórtica indexada (AVAi).

7.6 Especificación de las variables del estudio

La Figura 6 muestra el diagrama conceptual de las variables del estudio. Las variables que se consideraron como *independientes*, fueron los parámetros ecocardiográficos de la función valvular: la velocidad del flujo valvular aórtico, el área valvular aórtica y el gradiente máximo y medio trans-aórtico.

Como variables *dependientes* se consideraron a los índices de modulación colinérgica de la frecuencia cardiaca (índices de la VFC).

Las variables de *confusión* que se tuvieron en cuenta fueron la edad, el género, el índice de masa corporal, el tabaquismo y los medicamentos. La Tabla 6 muestra la descripción detallada de las variables del estudio.

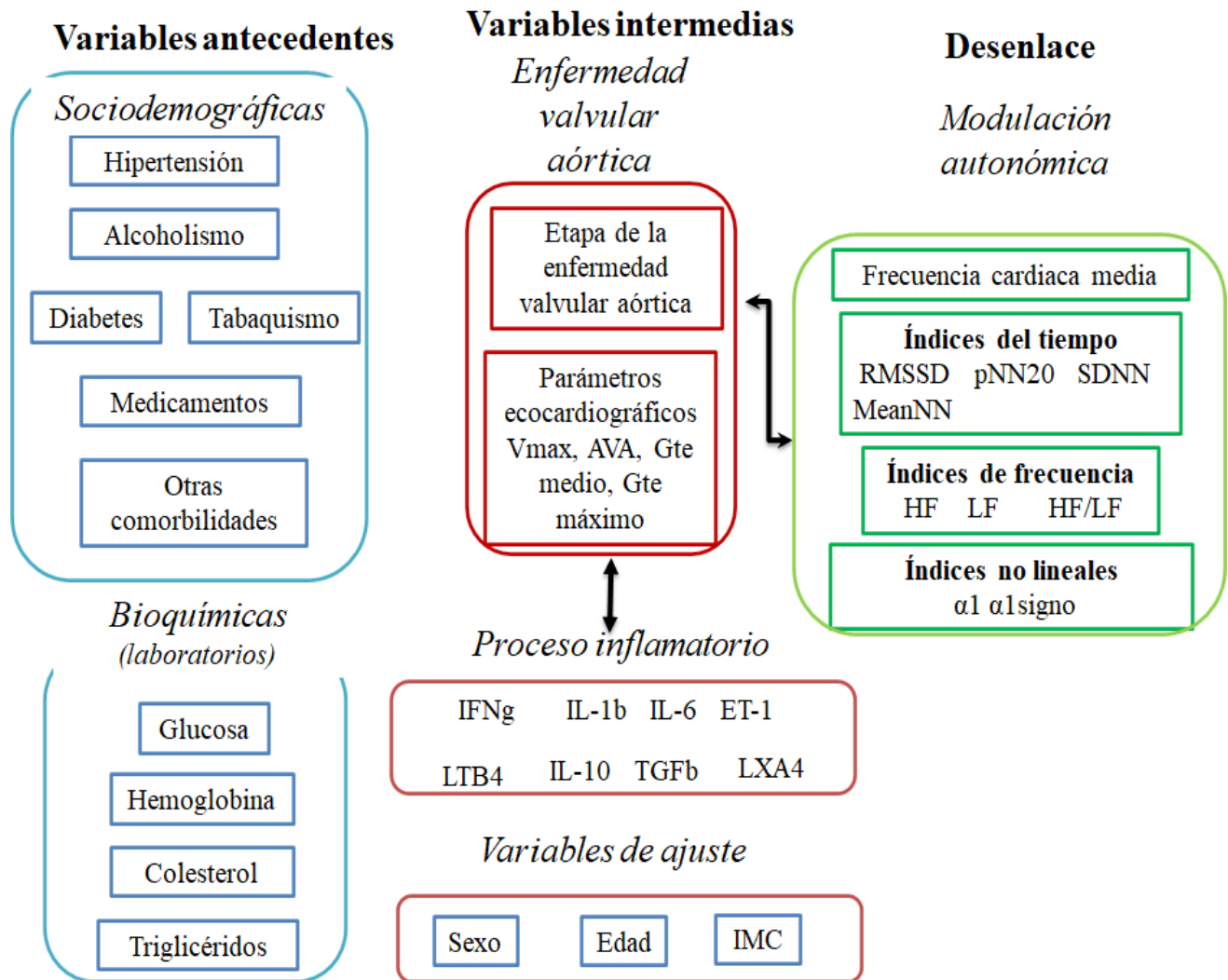


Figura 6. Diagrama de las variables de estudio. Vmax: velocidad máxima; AVA: área valvular aórtica; Gte medio: gradiente medio; gte máximo: gradiente máximo

Tabla 6 Descripción de las variables del estudio.

Variable	Definición	Unidades y/o categorías	Tipo de Variable
Estenosis valvular aórtica	Grado de severidad de la EVA	-	
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de consulta	Años	Cuantitativa continua
Sexo	El hecho de ser hombre o mujer	Femenino Masculino	Cualitativa/dicotómica
Peso	Masa del cuerpo	Kg	Cuantitativa continua
Talla	Estatura del paciente medida en cm	Cm	Cuantitativa continua
IMC	Índice de masa corporal, expresado como =peso (Kg)/talla (m) ²	12 a 45 Kg/m ²	Cuantitativa continua
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	mmHg	continua
Clasificación del IMC	Clasificación del peso de acuerdo con el IMC según la OMS	Peso bajo < 18.5 Peso normal 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29 Obesidad>30	Cualitativa ordinal
Frecuencia cardiaca media	Promedio de la frecuencia cardiaca instantánea evaluada en un intervalo de cinco minutos	LPM	Cuantitativa continua
Intervalo RR promedio	Promedio del tiempo transcurrido entre los complejos QRS de latidos consecutivos en el total del registro	-	Cuantitativa continua
meanNN	Valor medio de todos los intervalos NN	ms ²	Cuantitativa continua
SDNN	Promedio de las desviaciones estándar de los intervalos R-R de segmentos de 5 min.	ms ²	Cuantitativa continua
RMSSD	Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias al cuadrado entre intervalos R-R adyacentes	ms ²	Cuantitativa continua

NN20	Numero de diferencias entre intervalos R-R adyacentes mayores de 20 ms	Número entero mayor o igual a 0	Cuantitativa continua
pNN20	Porcentaje total de las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes no mayores a 20 ms	%	Cuantitativa discreta
Potencia total	Varianza de los intervalos R-R	ms ²	Cuantitativa continua
LF	Potencia en el rango de baja frecuencia	ms ²	Cuantitativa continua
LF n.u	Potencia LF en unidades normalizadas (LF/(potencia total- VLF)x100	Unidades normalizadas (n.u)	Cuantitativa continua
HF	Potencia en rango de alta frecuencia	ms ²	Cuantitativa continua
HF n.u	Potencia HF en unidades normalizadas (LF/(potencia total- VLF)x100	Unidades normalizadas (n.u)	Cuantitativa continua
LF/HF	Relación LF(ms ²)/ HF (ms ²)		Cuantitativa continua
Área valvular aórtica	La superficie de apertura valvular	cm	Cuantitativa continua
Velocidad máxima	Es la señal de velocidad sistólica anterógrada a través de la válvula aórtica medida mediante un Doppler continuo	m/s	Cuantitativa continua
Gradiente medio	Es el promedio del gradiente instantáneo durante todo el período sistólico de eyección.	mmHg	Cuantitativa continua
Gradiente máximo	Diferencia de presión entre la Aorta y el ventrículo izquierdo durante la sístole. El valor que más presenta a lo largo de la sístole.	mmHg	Cuantitativa continua
FEVI	cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia fuera con cada contracción	%	Cuantitativa continua
Mediadores inflamatorios	Citocinas producidas por células del sistema inmune	Las marcadas en el kit comercial	Cuantitativa continua

7.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS versión 2.10 (IBM Corp., Armonk NY). Se llevó a cabo un análisis descriptivo y de asociación y se tomó como valores significativos <0.05 .

Para el análisis estadístico se consideraron medidas de tendencia central (medias o medianas) de acuerdo con los resultados de las pruebas de normalidad. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias relativas. Dependiendo de los resultados de la prueba de normalidad, se realizaron comparaciones paramétricas (prueba T o ANOVA de un factor para muestras repetidas) o no paramétricas (U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis) 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 compararon mediante pruebas χ^2 o exacta de Fisher. Para las correlaciones bivariadas se utilizó el coeficiente de Pearson o Spearman según la distribución de los datos obtenidos.

8.- Consideraciones éticas

El protocolo fue sometido a la evaluación y aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Así mismo se solicitó la firma del consentimiento informado a cada uno de los participantes del estudio explicando en dicho documento las pruebas y procedimientos a realizar. El consentimiento informado (Anexo 1) cumplió con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Cumplió con los ordenamientos de la Norma Oficial Mexicana Nom-012-Ssa3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los voluntarios en este estudio conlleva un riesgo mayor mínimo.

Las participantes fueron libres de abandonar el estudio si así lo deseaban. Además, se suspendería la investigación si se llegase a advertir algún riesgo o daño a la salud de las participantes y se les notificaría de manera individual sobre lo sucedido.

8.1.- Riesgos e inconvenientes

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud, se trató de una investigación de riesgo mínimo. Ya que se realizaron extracciones de sangre por punción venosa en adultos, pruebas de electrocardiograma y ecocardiograma.

Los datos acerca de la identidad del paciente y su información médica no fueron revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos el paciente no enfrentó riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de la información del paciente.

9.- Resultados

9.1 Características generales de la población

El total de participación que se tuvo en el estudio fue de 92 personas divididos en tres grupos. El 24% se encontró en el grupo de válvula sana (VS), el 49% estuvo en el grupo de Aortoescclerosis (EA), mientras que en el grupo de estenosis valvular aórtica (EVA) estuvo el 27%. Se observó que el grupo EA tiene significativamente más edad que el grupo de VS y para el grupo EVA la media de edad es significativamente mayor que en los grupos VS y AE (Tabla 7). En cuanto a la presión arterial, el grupo EA tiene elevada la presión de manera significativa respecto al grupo VS, mientras que el grupo EVA tiene una media de la presión arterial significativamente mayor que ambos grupos (Tabla 7).

Dentro de los grupos hubo personas que presentaron alguna comorbilidad, en el grupo de EVA se encontró que el 44% de los pacientes tenían hipertensión siendo diferente significativamente a lo encontrado en los grupos VS y EA. El 28% de los pacientes del grupo EVA tuvieron dislipidemias siendo significativa la diferencia respecto al grupo VS (Tabla 7).

Se consideró como tratamiento médico que tomaran estatinas y aspirinas. Para ambos medicamentos, el grupo EVA fue significativamente diferente a los grupos de VS y EA.

Tabla 7 Características y factores de riesgo de los participantes.

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
Edad (años)	41 ± 8	48 ± 8 †	62 ± 6 †, &
Mujer	10 (55%)	19 (46 %)	8 (32%)
Hombre	12 (45%)	26 (54 %)	17 (68%)
Índice de masa corporal	27.35 ± 3.69	29.30 ± 5.00	28.34 ± 3.56
Frecuencia cardiaca (lpm)	60.8 ± 9.7	60.8 ± 8.5	62.2 ± 11.3
Presión arterial sistólica	110 (110 – 118)	120 (110 – 125) †	140 (120 – 160) †, &
Presión arterial diastólica	78 (70 – 80)	80 (70 – 80)	80 (76 – 90)
Hipertensión	2 (9%)	3 (7%)	11 (44%) †, &
Dislipidemia	0 (0%)	4 (9%)	7 (28%) †
Consumo de alcohol	10 (45%)	15 (35%)	13 (52%)
Consumo de tabaco	6 (27%)	15 (35%)	8 (32%)
Estatinas	0 (0%)	0 (0%)	5 (20%) †, &
Aspirina	0 (0%)	0 (0%)	10 (40%) †, &

† = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoescclerosis

Los datos se muestran como valor absoluto (porcentaje), media ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75).

9.2 Parámetros ecocardiográficos

En la tabla 8 se muestran los parámetros ecocardiográficos que se obtuvieron en la población de estudio. El grupo de EVA es diferente significativamente en todos los parámetros respecto a los grupos VS y EA. Mientras que entre los grupos de válvula sana y aortoescrosis no hay diferencias significativas.

Tabla 8 Parámetros evaluados a partir del ecocardiograma

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
AVA (cm ²)	4.20 (4.03 – 4.20)	4.10 (4.00 – 4.20)	0.60 (0.41 – 1.21) ¶, &
AVAi (cm ² /m ²)	2.17 (2.06 – 2.38)	2.25 (1.96 – 2.42)	0.36 (0.25 – 0.71) ¶, &
Velocidad máxima (m/s)	1.20 (1.02 – 1.37)	1.30 (1.10 – 1.40)	4.30 (3.18 – 5.37) ¶, &
Gradiente medio (mmHg)	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	43 (23 – 70) ¶, &
Gradiente máximo (mmHg)	5 (4 – 7)	6 (4 – 7)	74 (38 – 115) ¶, &
LVEF (%)	61.9 ± 6.4	60.5 ± 5.86	54.0 ± 8.9 ¶, &

¶ = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoescrosis

Los datos se muestran como mediana (percentil 25 - percentil 75)

9.3 Parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos que se cuantificaron en los tres grupos del estudio están descritos en la Tabla 9. Se observó que los niveles de glucosa en el grupo EVA son mayores respecto al grupo de VS y el grupo EA. Mientras que, en los niveles de plaquetas, el grupo EA tiene menor niveles de plaquetas respecto al grupo VS. El grupo EVA tuvo menor nivel de plaquetas comprado con el grupo VS y respecto al grupo EA. Para los demás parámetros medidos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 9 Parámetros bioquímicos de los participantes del estudio.

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
Glucosa en suero (mg/dL)	87.7 ± 12.1	89.5 ± 9.2	97.6 ± 11.3 †, &
Albumina (mg/dL)	4.39 ± 0.22	4.41 ± 0.25	4.48 ± 0.32
Colesterol (mg/dL)	191.76 ± 34.25	195.86 ± 42.09	182.08 ± 37.37
Lípidos de alta densidad (mg/dL)	41.59 ± 10.54	43.11 ± 9.26	42.82 ± 11.69
Lípidos de baja densidad (mg /dL)	125 ± 32	124 ± 36	107 ± 36
Triglicéridos (mg/dL)	139 (113.1 – 162.6)	153.9 (100 – 192.9)	151.3 (105.6 –188.8)
Índice aterogénico	3.21 ± 1.19	2.94 ± 0.87	2.72 ± 1.35
Proteína C-reactiva (mg/dL)	2.60 (1.33 – 3.44)	1.94 (1.15 – 4.79)	2.00 (0.89 – 4.17)
Hemoglobina (mg/dL)	15.0 ± 1.7	15.1 ± 1.9	14.7 ± 1.5
Hematocrito (%)	45.1 ± 4.3	44.9 ± 4.9	43.6 ± 4.6
Leucocitos (WBC)	7.0 ± 2.2	6.7 ± 1.6	6.9 ± 1.8
Neutrófilos (#)	3.93 ± 1.22	3.83 ± 1.29	4.41 ± 1.38
Monocitos (#)	0.50 (0.40 – 0.50)	0.40 (0.30 – 0.50)	0.47 (-0.30 – 0.60)
Plaquetas	245.45 ± 64.59	240.43 ± 53.11 †	197.96 ± 51.11 †, &

† = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoesclerosis

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75).

9.4 Marcadores inflamatorios

Los valores de los marcadores inflamatorios se muestran en la tabla 10. La media de la metaloproteinasa (MMP) 2 en los grupos EA y EVA fue significativamente mayor respecto al grupo VS, sin embargo entre el grupo AE y EVA no hubo diferencias. En el grupo EA, la MMP-3, MMP-9 y para el inhibidor de la metalopeptidasa (TIMP-1) fueron diferentes respecto al grupo VS, mientras que solo para MMP-9 y TIMP-1 hubo diferencias significativas entre las personas con aortoesclerosis y los pacientes con estenosis valvular aórtica. En cuanto a la relación MMP-2/TIMP-1 solo hubo diferencias entre el grupo EA y el grupo EVA. En el caso de la relación MMP-3/TIMP-1 la mediana en el grupo EA es mayor respecto al grupo EVA. La relación MMP-9/TIMP-1 fue mayor en personas del grupo EA respecto a las personas con la válvula sana y en el grupo de EVA la mediana fue significativamente menor respecto al grupo de aortoesclerosis.

Para los marcadores inflamatorios, el TGF-β fue diferente entre los grupos EA y EVA. Para la endotelina 1 (ET-1) la media de los pacientes con estenosis valvular aórtica fue mayor respecto a las personas sanas y al grupo EA.

Para el TNF- α , la media en personas con aortoesclerosis fue diferente respecto a las personas con válvula sana. Mientras que la mediana de IL-12 en el grupo EVA fue menor respecto al grupo EA. Para los demás marcadores inflamatorios no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 10 Marcadores inflamatorios de los participantes del estudio.

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
MMP-1 (pg/mL)	492 (202.3 – 792.4)	438.4 (223.8 – 1189.3)	416.9 (50 - 1457)
MMP-2 (pg/mL)	1094.75 (729.1 -1306.3)	635.8 (400.8 – 863.9) ¶	407.7(248.8 – 919.2) ¶
MMP-3 (pg/mL)	1625 ± 737	2381 ± 1443 ¶	2187 ± 1533
MMP-9 (pg/mL)	1924.3 ± 544.4	2292.1 ± 272.9 ¶	2075 ± 430.2&
TIMP-1 (pg/mL)	339.25 (245.4 – 472.7)	212 (151.3 – 278.8) ¶	285.4 (199.9 – 517.9) &
MMP-1/TIMP-1 RATIO	1.15 (0.40 – 2.60)	2.30 (0.70 – 6.50)	1.20 (0.10 – 6.80)
MMP-2/TIMP-1 RATIO	2.73 (1.58 – 4.86)	2.83 (1.46 – 5.55)	1.29 (0.85 – 3.00) &
MMP-3/TIMP-1 RATIO	4.86 (2.33 – 7.88)	10.30 (5.57 – 16.85) ¶	6.63 (2.27 – 10.76)
MMP-9/TIMP-1 RATIO	5.83 (2.39 – 9.21)	11.13 (7.80 – 14.27) ¶	7.92 (3.33 – 11.66) &
TGF- β pg/mL	759.9 (607.9 – 1182.5)	644.4 (559.3 – 753.8)	753.8 (620.1 – 1572.3) &
ET-1 pg/mL	51.64 ± 13.34	51.54 ± 8.61	64.34 ± 16.60 ¶.&
PGES-2 (pg/mL)	594.40 ± 287.90	633.75 ± 259.03	759.71 ± 427.77
LTB4	1381.36 ± 298.54	1339.94 ± 326.57	1005.62 ± 397.19
RvD1 (pg/mL)	75.24 ± 6.04	75.91 ± 7.86	76.82 ± 6.53
LXA4 (ng/mL)	7.08 (1.91 – 21.29)	3.24 (0.19 – 17.92)	1.12 (0.18 – 14.33)
Adiponectina (ng/mnL)	40.70 ± 14.84	39.27 ± 14.49	37.03 ± 9.47
IL-6 (pg/mL)	162.91 ± 88.29	200.09 ± 81.76	200.23 ± 108.90
TNF- α (pg/mL)	275.71 ± 171.65	369.76 ± 185.45 ¶	320.23 ± 173.38
IFN-g (pg/mL)	132.68 ± 122.31	175.68 ± 148.43	117.88 ± 148.40
IL-12 (pg/mL)	150.70 (91.85 – 536.6)	154.10 (63.50 – 287.60)	88.40 (0.00 – 149.50) &
IL-10 (pg/mL)	322.58 ± 92.96	323.42 ± 87.16	290.10 ± 136.48
IL-4 (pg/mL)	69.85 (0.00 – 172.30)	19.60 (0.00 – 71.80)	46.70 (0.00 – 75.60)

¶ = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoesclerosis

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75).

9.5 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

En la Tabla 11 se muestran los índices de la VFC en ambas posiciones, decúbito supino y después del reto ortostático, así como las diferencias entre los grupos. Para el grupo VS se observa que a excepción del SDNN, todos los índices son diferentes estadísticamente con respecto al reto ortostático. En las personas del grupo EA, solo el LF/HF no fue estadísticamente diferente entre las posiciones. Y en el grupo EVA los índices meanNN, pNN20, RMSSD, LF y HF fueron diferentes estadísticamente significativas respecto al reto ortostático.

Para las diferencias entre grupos en posición supina, se encontró que el índice RMSSD en el grupo EVA es diferente estadísticamente respecto al grupo VS y al grupo EA, mientras que entre VS y EA no hubo diferencias significativas. Para los índices LF, HF y LF/HF se encontró que el grupo EA y el grupo EVA son diferentes significativamente respecto al grupo de VS. En los índices no lineales, solo en el índice α -signo se observó que en el grupo EVA es diferente estadísticamente respecto al grupo VS.

En cuanto a las diferencias en los grupos por posición en el reto ortostático, se observó que en el grupo EVA hay diferencias significativas en los índices LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ respecto al grupo EA.

9.6 Magnitud de cambio en los índices de la VFC

La magnitud de cambio (Δ) en los índices de la VFC se muestra en la tabla 12. Observamos que en el grupo de EVA los cambios en ΔMeanNN , ΔLF , ΔHF , $\Delta(\text{LF}/\text{HF})$, $\Delta\alpha_1$, $\Delta\alpha_{1\text{sign}}$ fueron significativamente diferentes respecto al grupo de válvula sana. Mientras que en el grupo EA el ΔSDNN , ΔLF , $\Delta(\text{LF}/\text{HF})$ tuvieron diferencias significativas respecto al grupo VS. Para el ΔRMSSD la media fue menor en el grupo EVA respecto al grupo de EA. Los valores para el $\Delta(\text{LF}/\text{HF})$, $\Delta\alpha_1$, $\Delta\alpha_{1\text{sign}}$ en el grupo EVA fueron diferentes significativamente comparados con el EA.

Tabla 11 Índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en decúbito supino y después del reto ortostático.

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
<i>Supine position</i>			
MeanNN (s)	0.994 ± 0.180*	1.00 ± 0.137*	0.987 ± 0.167*
SDNN (ms)	54.3 ± 23.5	63.2 ± 30.1*	50.3 ± 26.3
pNN20 (%)	59.0 ± 31.2*	54.36 ± 20.1*	41.2 ± 31.5*
RMSSD (ms)	36.9 (26.5 – 41.6) *	35.3 (22.9 – 50.5) *	26.1 (16.1 – 38.1) *, †, &
LF (n.u.)	54.91 ± 14.84*	68.17 ± 15.85 *, †	69.80 ± 18.4 *, †
HF (n.u.)	45.13 ± 14.90 *	32.04 ± 15.9 *, †	30.24 ± 18.4 *, †
LF/HF	1.31 (0.78 – 2.17) *	2.46 (1.54 – 3.36) †	3.29 (1.18 – 5.53) †
α ₁	0.993 ± 0.21*	1.16 ± 0.26 *	1.16 ± 0.42
α _{1sign}	0.171 ± 0.14 *	0.27 ± 0.19 *	0.33 ± 0.23 †
<i>Active standing</i>			
MeanNN (s)	0.825 ± 0.15	0.849 ± 0.09	0.888 ± 0.12
SDNN (ms)	53.3 ± 30.6	45.4 ± 13.9	41.8 ± 18.4
pNN20 (%)	40.5 ± 26.9	32.8 ± 17.9	28.9 ± 20.4
RMSSD (ms)	23.3(17.14 – 34.7)	20.54 (15.51 – 28.54)	17.72 (13.87 – 27.26)
LF (n.u.)	81.4 ± 11.7	83.8 ± 9.3	76.8 ± 15.0
HF (n.u.)	18.6 ± 11.7	16.2 ± 9.3	23.2 ± 15.1
LF/HF	5.83 (2.73 – 7.74)	6.3 (3.46 – 8.67)	4.60 (2.42 – 6.92) &
α ₁	1.40 ± 0.21	1.44 ± 0.20	1.24 ± 0.32 &
α _{1sign}	0.466 ± 0.14	0.469 ± 0.151	0.366 ± 0.13 &

* = p < 0.05 comparado con reto ortostático (mismo grupo)

† = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana (misma posición)

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoesclerosis (misma posición)

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75).

Tabla 12 Magnitud (Δ) del cambio en los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a la bipedestación activa.

Variable	VS (n = 22)	EA (n = 45)	EVA (n = 25)
Δ MeanNN (s)	0.170 \pm 0.070	0.150 \pm 0.08	0.100 \pm 0.110 ¶
Δ SDNN (ms)	1.0 \pm 18	17.3 \pm 29.42 ¶	8.0 \pm 23
Δ pNN20 (%)	18.53 \pm 12.55	21.92 \pm 16.90	12.28 \pm 23.17
Δ RMSSD (ms)	12.48 \pm 10.06	19.52 \pm 23.64	7.24 \pm 11.47 &
Δ LF (n.u.)	-26.48 \pm 18.03	-16.17 \pm 15.14 ¶	-7.03 \pm 15.92 ¶
Δ HF (n.u.)	26.52 \pm 18.06	16.34 \pm 15.18	7.05 \pm 15.91 ¶
Δ (LF/HF)	-4.87 (-7.10 – -1.73)	-3.40 (-6.33 – -1.04) ¶	-0.72 (-2.32 – 0.45) &, ¶
$\Delta\alpha_1$	-0.42 \pm 0.23	-0.29 \pm 0.29	-0.07 \pm 0.32 &, ¶
$\Delta\alpha_{1\text{sign}}$	-0.29 \pm 0.20	-0.20 \pm 0.20	-0.03 \pm 0.22 &, ¶

¶ = p < 0.05 comparado con grupo de válvula sana

& = p < 0.05 comparado con grupo de aortoescrosis

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar y se compararon entre grupos mediante una prueba t de Student para grupos independientes

9.7 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Para observar la relación que hay entre los parámetros ecocardiográficos y los índices de la VFC, se realizaron correlaciones de Spearman (Tabla 13). EL AVAi presenta una correlación negativa con el índice LF y LF/HF, mientras que con el índice HF la correlación se presentó de manera positiva. El gradiente medio presentó correlaciones negativas con los índices del tiempo (meanNN, SDNN y pNN20). Mientras que para los demás índices y parámetros ecocardiográficos no hubo correlaciones significativas.

Tabla 13 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y los índices de la VFC durante posición supina (N = 92).

	Vmax (m/s)	AVAo (cm²)	AVAi (cm²/m²)	Gte medio (mmHg)	Gte maximo (mmHg)
MeanNN	-0.63	-0.043	0.002	-0.215*	-0.098
SDNN	-0.174	0.026	0.045	-0.183	-0.115
pNN20	-0.200	0.161	0.114	-0.241*	-0.182
RMSSD	-0.201	0.163	0.195	-0.252*	-0.162
LF	0.126	-0.194	-0.272*	0.177	0.167
HF	-0.125	0.194	0.273*	-0.175	-0.166
LF/HF	0.126	-0.195	-0.274*	0.178	0.168
α₁	0.022	-0.100	-0.204	0.100	0.050
α₁sign	0.133	-0.186	-0.103	0.151	0.174

*p < 0.05

**p < 0.01

9.8 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y la magnitud de cambio en los índices de la VFC

Los valores de las correlaciones que se encontraron entre los parámetros obtenidos del ecocardiograma y la magnitud de cambio de la VFC se muestran en la Tabla 14. EL cambio en el meanNN se correlacionó negativamente con la velocidad máxima y con el gradiente máximo, mientras que con el AVA la correlación fue positiva. El cambio en el índice LF tuvo correlaciones positivas con la velocidad máxima, el gradiente medio y el gradiente máximo, y correlaciones negativas con el AVA y el AVAi. Resultados similares se observaron en el cambio en LF/HF en Alfa. Contrario a los cambios anteriores, en HF se presentaron correlaciones positivas con el AVA y el AVAi, mientras que las correlaciones negativas se observaron con la velocidad máxima y los gradientes tanto medio como máximo. El cambio en α-signo tuvo correlación negativa con el AVA, mientras que, con la velocidad máxima, el gradiente medio y máximo las correlaciones fueron positivas.

Tabla 14 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y la magnitud de cambio en los índices de la VFC (N = 92).

	Vmax (m/s)	AVAo (cm²)	AVAi (cm²/m²)	GTE medio (mmHg)	Gte max (mmHg)
ΔmeanNN(s)	-0.350**	0.262*	0.211	-0.399**	-0.316**
ΔSDNN (ms)	-0.127	0.060	0.100	-0.103	-0.055
ΔpNN20 (%)	-0.206	0.147	0.051	-0.146	-0.172
ΔRMSSD (ms)	-0.181	0.180	0.195	-0.202	-0.140
ΔLF (n.u)	0.309**	-0.307**	-0.300**	0.316**	0.355**
ΔHF (n.u)	-0.307**	0.305**	0.297**	-0.316**	-0.353**
ΔLF/HF	0.384**	-0.253*	-0.203	0.334**	0.405**
Δα₁	0.339**	-0.365**	-0.317**	0.341**	0.359**
Δα₁sign	0.355**	-0.319**	-0.173	0.299**	0.392**

*p < 0.05

**p < 0.01

9.9 Correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores inflamatorios

En la Tabla 15 se muestran los valores de las correlaciones que se observaron entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores inflamatorios. La metaloproteinasa-2 tuvo correlaciones negativas con los parámetros de velocidad máxima, gradiente medio y gradiente máximo, mientras que con el AVAi la correlación fue positiva. En la metaloproteinasa-9 solo se presentó correlación con el AVA. Para la relación MMP-2/TIMP-1 se tuvieron correlaciones negativas con la velocidad máxima, el gradiente medio y máximo, y para el AVAi se encontró una correlación positiva.

Con la ET-1 se encontraron correlaciones negativas con el AVA y el AVAi, y positivas con los parámetros de velocidad máxima, gradiente medio y gradiente máximo. Para el marcador Leucotrieno B4 (LTB4) con velocidad máxima y con el gradiente máximo se observaron correlaciones negativas mientras que con el AVA y AVAi fueron positivas. La Lipoxina (LXA4), solo presentó una correlación negativa con el AVAo.

En cuanto a las citocinas, el interferón gama presentó una correlación negativa con la velocidad máxima. Para la interleucina 12 (IL-12) se observaron correlaciones negativas con la velocidad máxima y el gradiente mientras que para los parámetros del AVA y AVAi las correlaciones que se observaron fueron positivas.

Tabla 15 Correlaciones de Spearman entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores séricos de inflamación (N = 92).

	Vmax (m/s)	AVA (cm²)	AVAi (cm²/m²)	Gte medio (mmHg)	Gte max (mmHg)
MMP-1 (pg/mL)	-0.093	0.036	0.036	-0.147	-0.070
MMP-2 (pg/mL)	-0.296**	0.204	0.245*	-0.211*	-0.209*
MMP-3 (pg/mL)	0.012	0.052	-0.002	-0.031	-0.051
MMP-9 (pg/mL)	0.013	0.220*	0.074	-0.051	-0.018
TIMP-1 (pg/mL)	0.119	-0.030	-0.126	0.158	0.057
MMP-1/TIMP-1	-0.102	-0.002	0.050	-0.183	-0.073
MMP-2/TIMP-1	-0.342**	0.173	0.281**	-0.308**	-0.239*
MMP-3/TIMP-1	-0.084	0.029	0.082	-0.143	-0.086
MMP-9/TIMP-1	-0.096	0.054	0.114	-0.139	-0.032
TGF-β pg/mL	0.162	-0.174	-0.036	0.233*	0.250*
ET-1 pg/mL	0.253*	-0.269*	-0.282*	0.287*	0.281*
PGES-2 (pg/mL)	0.009	-0.148	-0.082	0.013	0.052
LTB4	-0.213*	0.341**	0.364**	-0.197	-0.264*
RvD1 (pg/mL)	0.129	0.004	0.117	0.161	0.165
LXA4 pg/mL	-0.054	-0.218*	-0.169	-0.047	-0.014
Adiponectina (ng/mnL)	0.088	-0.025	-0.097	0.047	0.021
IL-6 (pg/mL)	-0.034	-0.085	0.049	0.032	-0.073
TNF-α (pg/mL)	0.014	0.043	0.176	0.049	0.002
IFN-g (pg/mL)	-0.213*	0.079	0.082	-0.168	-0.132
IL-12 (pg/mL)	-0.235*	0.363**	0.339**	-0.304**	-0.228
IL-10 (pg/mL)	-0.090	0.150	0.275*	-0.097	-0.074
IL-4 (pg/mL)	0.019	0.044	0.058	0.060	0.034

*p < 0.05

**p < 0.01

9.10 Correlaciones entre los índices de la VFC y los marcadores inflamatorios

Los valores de las correlaciones que se observaron entre los índices de la VFC y los marcadores inflamatorios se presentan en la Tabla 16. La MMP-1 tuvo correlación positiva con el meanNN. Mientras que la para la ET-1 se observaron correlaciones positivas con los índices espectrales LF y LF/HF y con el índice no línea α_1 y una correlación negativa con el índice HF. Para las citocinas, solo el interferón gama tuvo una correlación positiva con el índice α_{1sign} . Para los demás marcadores inflamatorios no se observaron correlaciones significativas.

Tabla 16 Correlaciones de Spearman entre los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y los marcadores séricos de inflamación (N = 92).

	NNmean (s)	SDNN (ms)	pNN20 (%)	RMSSD (ms)	LF (n.u)	HF (n.u)	LF/HF	α_1	α_{1sign}
MMP-1 (pg/mL)	0.223*	0.052	0.187	0.088	-0.116	0.117	-0.116	-0.091	-0.075
MMP-2 (pg/mL)	-0.044	-0.106	0.030	0.004	-0.124	0.118	-0.120	-0.060	-0.134
MMP-3 (pg/mL)	-0.019	0.032	0.079	0.055	-0.011	0.011	-0.013	0.034	0.035
MMP-9 (pg/mL)	-0.130	-0.186	-0.031	-0.026	-0.035	0.041	-0.041	-0.023	-0.008
TIMP-1 (pg/mL)	-0.094	-0.119	-0.094	-0.106	-0.138	0.137	-0.136	-0.162	0.093
MMP-1/TIMP-1	0.186	0.001	0.125	0.060	-0.079	0.081	-0.081	-0.076	-0.059
MMP-2/TIMP-1	0.024	0.005	0.069	0.074	0.002	-0.006	0.004	0.044	-0.010
MMP-3/TIMP-1	0.054	0.088	0.088	0.095	0.081	-0.080	0.079	0.094	0.089
MMP-9/TIMP-1	0.040	0.061	0.075	0.091	0.119	-0.116	0.115	0.138	0.088
TGF- β pg/mL	-0.105	-0.035	-0.041	0.095	-0.145	0.148	-0.146	-0.170	-0.017
ET-1 pg/mL	0.087	0.165	-0.025	-0.054	0.274*	-0.270*	0.272*	0.256*	0.192
PGES-2(pg/mL)	-0.157	-0.022	-0.144	-0.053	0.114	-0.115	0.106	0.003	0.181
LTB4	-0.007	0.107	0.074	0.099	-0.107	0.112	-0.112	-0.078	-0.003
RvD1 (pg/mL)	-0.032	0.070	0.088	0.043	-0.108	0.102	-0.103	-0.025	-0.039
LXA4 pg/mL	0.226*	0.171	0.053	0.047	0.170	-0.175	0.174	0.181	0.093
Adiponectina (ng/mL)	0.061	0.069	0.212	0.180	-0.187	0.180	-0.180	-0.176	-0.247
IL-6 (pg/mL)	0.078	0.093	0.030	0.067	0.030	-0.028	0.030	0.014	0.113
TNF- α (pg/mL)	0.057	0.126	0.112	0.142	0.036	-0.036	0.036	-0.077	0.100
IFN-g (pg/mL)	0.099	0.161	0.084	0.160	0.190	-0.190	0.189	0.185	0.222*
IL-12 (pg/mL)	-0.106	-0.057	-0.004	0.049	-0.137	0.133	-0.136	-0.129	-0.044
IL-10 (pg/mL)	-0.106	-0.001	0.087	0.100	-0.175	0.177	-0.176	-0.199	0.024
IL-4 (pg/mL)	0.092	0.053	0.001	0.108	-0.072	0.070	-0.069	-0.115	0.016

*p < 0.05

**p < 0.01

9.11 Comparación entre pacientes con estenosis valvular aórtica moderada y severa

En la tabla 17 se muestran las características generales de los pacientes con EVA. Se dividieron en EVA moderada y severa. Los pacientes con EVA severa tienen una disminución significativa en la FEVI respecto a los pacientes con EVA moderada. Para el resto de las variables no se observaron diferencias significativas.

Tabla 17 Características y factores de riesgo de los participantes con EVA moderada y severa.

Variable	EVA moderada (n = 11)	EVA severa (n = 14)	Valor de p
Edad	60 ± 7	63 ± 5	0.190
Género			
Femenino	3 (73%)	5 (36%)	1.00
Masculino	8 (27%)	9 (64%)	
IMC	27.54 ± 2.59	28.98 ± 4.15	0.301
Presión arterial sistólica (mmHg)	137.2 ± 21.0	135.2 ± 20.6	0.828
Presión arterial diastólica (mmHg)	79.6 ± 10.5	81.4 ± 9.0	0.667
Frecuencia cardiaca (lpm)	62.6 ± 14.6	61.9 ± 8.3	0.887
FEVI (%)	57.9 ± 6.1	50.9 ± 9.6	0.036
Alcoholismo	5 (45%)	8 (57%)	0.695
Tabaquismo	4 (36%)	4 (29%)	1.00
Hipertensión	7 (64%)	4 (28%)	0.116
Dislipidemia	4 (36%)	3 (21%)	0.656

Los datos se muestran como valor absoluto (porcentaje), media ± desviación estándar

Los índices de la VFC para los pacientes con EVA moderada y severa se muestran en la Tabla 18. En posición supina los pacientes con EVA severa tienen un valor mayor en los índices LF, en la relación LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{signo}}$ con respecto a los pacientes con estenosis moderada. Mientras que en el índice HF el promedio es mayor en los pacientes con EVA moderada con respecto a los pacientes con EVA severa. En reto ortostático no hubo diferencias significativas entre los grupos. En el grupo con EVA moderada en respuesta al ortostatismo disminuyeron los índices meanNN, pNN20, RMSSD y HF, mientras que aumentaron los índices LF y LF/HF. En contraste, el grupo con EVA severa solo tuvo cambio significativo en el meanNN en respuesta al ortostatismo.

Tabla 18 Índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en decúbito supino y después del reto ortostático en pacientes con EVA moderada y severa.

Variable	EVA moderada (n = 11)	EVA severa (n = 14)	Valor de p
<i>Posición supina</i>			
MeanNN (s)	1.022 ± 0.18*	0.960 ± 0.15*	0.370
SDNN (s)	0.056 ± 0.33	0.050 ± 0.19	0.963
pNN20 (%)	46.30 ± 40.49*	37.23 ± 23.17	0.487
RMSSD (ms)	26.91 ± 12.51*	25.87 ± 14.36	0.852
LF (n.u.)	54.16 (47.7 – 81.1)*	79.66 (74.4 – 87.6)	0.018
HF (n.u.)	45.83 (18.8 – 52.2)*	20.33 (12.3 – 25.5)	0.018
LF/HF	1.18 (0.91 – 4.3) *	3.93 (2.9 – 7.1)	0.018
α_1	0.96 ± 0.44	1.32 ± 0.34	0.032
$\alpha_{1\text{sign}}$	0.21 ± 0.25	0.42 ± 0.17	0.028
<i>Reto ortostático</i>			
MeanNN (s)	0.910 ± 0.150	0.872 ± 0.111	0.478
SDNN (s)	0.037 ± 0.019	0.046 ± 0.018	0.244
pNN20 (%)	30.15 ± 26.3	27.9 ± 15.2	0.799
RMSSD (ms)	17.8 ± 12.1	20.1 ± 6.7	0.569
LF (n.u.)	75.8 (65.8 – 85.9)	83.2 (75.1 – 87.3)	0.344
HF (n.u.)	24.1 (14.0 – 34.1)	16.7 (12.6 – 24.8)	0.344
LF/HF	3.1 (1.9 – 6.1)	5.0 (3.0 – 6.9)	0.344
α_1	1.1 ± 0.37	1.3 ± 0.24	0.072
$\alpha_{1\text{sign}}$	0.32 ± 0.15	0.40 ± 0.11	0.158

*p<0.05 comparado con ortostatismo activo

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75)

10.- Discusión

10.1. Principales contribuciones de este proyecto

Este trabajo es uno de los primeros en evaluar la modulación autonómica cardiaca, a través del análisis de la VFC, en pacientes con EVA y con aortoesclerosis. Al medir la actividad autonómica en condiciones controladas y con registros cortos de 10 min, confirmamos lo que se había observado en estudios previos donde en pacientes con EVAo se evalúa la VFC sin condiciones controladas y registros más largos. En posición supina mostramos que las personas con EA y EVA tienen una disminución de la actividad parasimpática en comparación con el grupo de válvula sana, siendo nuestro trabajo el primero en documentar que, en la etapa previa a la estenosis (personas con EA), ya se observan alteraciones en la VFC [87]. De este trabajo se han publicado resultados parciales, en donde se evaluó la VFC en personas con válvula sana y pacientes con EVA (Anexo 3) y la VFC de personas con válvula sana y pacientes con EA (Anexo 4). Otro resultado relevante es que la correlación entre índices de la VFC y algunos parámetros de la función valvular, que confirman que un aumento en el predominio simpático (o disminución de la actividad parasimpática) se asocia con el avance en etapa de la enfermedad valvular. También observamos que asociaciones entre la etapa de la enfermedad (Vmax, AVA, AVAi, Gte medio y Gte máximo) y algunos marcadores de inflamación (MMP-2/MMP2/TIMP-1, TGF- β , ET-1, LTB4, LXA4, IFN-g e IL-12). Finalmente encontramos correlaciones entre índices de la VFC (meanNN, LF, HF, LF/HF, α_1 , α_{1sign}) y marcadores séricos (MMP-1, ET-1, IFN-g).

10.2. La modulación autonómica cardiaca en la enfermedad valvular aórtica

Anteriormente se habían realizado diferentes estudios en donde se evaluó la VFC en pacientes con EVA. Sin embargo, estos estudios se realizaron mediante Holter de 24 horas sin una actividad controlada. Vukasovic y cols, reportaron que en un grupo de doce pacientes con EVAo severa sintomática hubo un aumento en LF (7.5 ± 1.8 ms) respecto a controles (4.7 ± 1.4 ms). Por otra parte, Arslan y cols,[6] observaron en 43 pacientes con EVA de ligera a moderada asintomática y con 50 personas en el grupo control, que el índice RMSDD en el grupo de EVA estaba disminuido respecto al grupo control (127.5 ± 24.8 vs 141.6 ± 17.7 ms). Para los índices espectrales, LF era mayor en el grupo con EVA respecto a los controles (27.5 ± 7.9 vs 20.7 ± 4.7 n.u), mismo caso para la relación LF-HF (3.7 ± 1.3 vs 2.0 ± 0.7 n.u), mientras que el índice HF, relacionada con la actividad parasimpática estaba disminuido en los personas con EVA (8.8 ± 2.2 vs $13.13.1$ n.u). Lo anterior los llevó a concluir que hay una alteración en el equilibrio simpato-vagal. En poblaciones infantiles también se ha evaluado la VFC. En niños (5 a 18 años), se han observado resultados similares, 60 niños con EVA fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la presión del gradiente. El grupo 1 se formó por 21 niños con EVA ligera, el grupo 2 con 27 niños con EVA moderada y el grupo 3 con 12 niños con EVA severa. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos. Sin embargo,

al comparar los 60 niños con EVA con los 60 niños controles se encontró que los parámetros del tiempo estaban disminuidos en los niños con EVA respecto a los sanos (SDNN: 127.8 ± 28.2 vs 162.2 ± 38.0 ; RMSSD: 39.6 ± 12.1 vs 50.3 ± 16.7). Con esto concluyeron que en los niños con EVA el balance del sistema nervioso autónomo está alterado, es decir hay un aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática [81]. En niños con EVA también se han realizado registros cortos en pruebas de inclinación, observándose al inicio de la prueba un aumento en LF y una disminución en HF hasta la segunda fase de la prueba, mientras que en el grupo control estos cambios ocurren en la primera fase de la prueba. Este desfase sugiere que en los niños con la enfermedad valvular se refleja una respuesta tardía de la respuesta cardíaca a la modulación simpática [88].

En nuestro trabajo mediante registros cortos y con actividad controlada confirmamos lo que habían encontrado autores previos con Holter de 24 horas y sin actividad controlada: que hay una disminución de la actividad parasimpática en personas que padecen EVA. En posición supina observamos que los índices de tiempo, como RMSSD (ms) los pacientes con EVA (26.1 ; $16.1 - 38.1$) tienen una disminución respecto al grupo VS (36.9 ; $26.5 - 41.6$) y al grupo EA (35.3 ; $22.9 - 50.5$). Mientras que los índices de frecuencia, observamos que LF es mayor en el grupo EVA (69.80 ± 18.4) y en el grupo EA (68.17 ± 15.85) que en el grupo VS (54.91 ± 14.84). Mismo caso para la relación LF/HF, es mayor en personas del grupo EVA (3.29 ; $1.18 - 5.53$) y grupo EA (2.46 ; $1.54 - 3.36$) que en el grupo control (1.31 ; $0.78 - 2.17$). Caso contrario con el índice HF que en personas del grupo VS (45.13 ± 14.90) fue mayor respecto al grupo EA (32.04 ± 15.9) y al grupo EVA (30.24 ± 18.4). Por otra parte, en posición de reto ortostático, solo encontramos diferencias la relación LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ entre el grupo EA y el grupo EVA (6.3 : $3.36 - 8.67$ vs 4.60 : $2.42 - 6.92$; 1.44 ± 0.20 vs 1.24 ± 0.32 ; 0.469 ± 0.151 vs 0.366 ± 0.13 , respectivamente). La VFC ha sido utilizada ampliamente como un método no invasivo para evaluar la actividad autonómica hacia el corazón. En el presente trabajo encontramos valores disminuidos de los índices de la VFC en los pacientes con EVA lo que podría traducirse en una estimulación simpática predominante. Ya que en pacientes con EVA se presenta una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, se compromete la función cardíaca teniendo como consecuencia el desarrollo de una hipertrofia ventricular [8]. Se ha propuesto que para compensar estas alteraciones ocurre una respuesta mediada por epinefrina y norepinefrina que están involucradas en aumentar la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio. Esta es una respuesta que está asociada a la influencia de la actividad simpática [89,90]. Nuestros hallazgos concuerdan con esta propuesta de un predominio en la actividad simpática y menor actividad parasimpática en posición supina, sin aumento en la frecuencia cardíaca, manifestada en los índices de la VFC (RMSSD, LF, HF y LF/HF). Cabe enfatizar que nuestros resultados mostraron mayor predominio simpático sin aumento en la frecuencia cardíaca incluso en la etapa más temprana de la enfermedad (grupo EA), en donde la función valvular está conservada, pero se observa un engrosamiento de la pared ventricular [87].

La aplicación de un estímulo fisiológico mediante el reto ortostático activo nos permitió identificar más diferencias en la modulación autonómica cardiaca de los pacientes con EVA comparados con el grupo de válvula sana. Dentro del grupo VS observamos una disminución significativa del MeanNN, pNN20, RMSSD y HF, con aumento en LF y la relación LF/HF después de realizar el reto ortostático. Esta es la respuesta fisiológica esperada (aumento de la frecuencia cardiaca y la actividad simpática con disminución de la actividad parasimpática) para compensar los cambios hemodinámicos inducidos por la fuerza de gravedad como el secuestro venoso [63,64]. Tanto en el grupo EA como en el grupo EVA presentaron una reducción en la capacidad de ajuste en los índices de la VFC en respuesta al ortostatismo activo. En el grupo EA el índice del tiempo Δ SDNN fue mayor respecto al grupo VS y los cambios en los índices de frecuencia Δ LF (n.u.) y el Δ (LF/HF) fueron mayor en las personas con aortoesclerosis que en las personas de válvula sana. Mientras que en las personas del grupo EVA el tuvieron una menor capacidad de ajuste en Δ meanNN respecto a las personas de válvula sana y en Δ RMSSD respecto a las personas del grupo EA. Para el cambio en Δ LF y Δ HF fueron diferentes significativamente respecto a los del grupo EA, y el cambio en Δ (LF/HF) fue diferente con respecto al grupo VS y al grupo EA. Este mismo resultado se presenta en el cambio en los índices no lineales, donde $\Delta\alpha_1$ y $\Delta\alpha_{1sign}$ fueron estadísticamente diferentes respecto a los grupos VS y EA. La realización del reto ortostático produjo un predominio de la actividad simpática que se ve reflejado en el aumento de los índices LF y LF/HF. Al comparar la magnitud de cambio en los índices entre las posiciones, la respuesta al ortostatismo en la regulación autonómica cardiaca fue claramente menor en el grupo EA y EVA. Lo que sugiere que, al realizar el reto ortostático ambos grupos muestran ajustes autonómicos restringidos. La razón de esta restricción autonómica puede identificarse a través de una actividad autonómica modificada [9] que da como resultado una remodelación e hipertrofia del ventrículo izquierdo, pero también en otras adaptaciones que podrían ser necesarias para evitar un aumento de la presión arterial una vez que las personas están de pie [91]. Cabe mencionar que nuestro grupo con estenosis valvular aórtica y con aortoesclerosis presentaron un aumento de presión arterial con respecto al grupo VS. Algunos estudios en pacientes hipertensos han documentado que hay una asociación con cambios pequeños en el meanNN provocados por un reto ortostático [92,93].

Otros autores han evaluado alteraciones autonómicas por diferentes métodos a la VFC, como lo es la turbulencia de la frecuencia cardiaca (HRT por sus siglas en ingles) que cuantifica la oscilación a corto plazo mediada por el barorreflejo de la duración del ciclo después de las contracciones ventriculares prematuras; así como la capacidad de desaceleración (DC) que cuantifica la amplitud media de todas las oscilaciones de la frecuencia cardiaca relacionadas con la desaceleración observadas en el periodo de registro [9] En nuestro trabajo no se evaluaron estos métodos ya que se deben presentar extrasístoles y evaluarlo en nuestro estudio sería una limitante usarlo en personas solo con ritmo sinusal. Zuern y cols [9] realizaron un estudio en donde participaron 174 personas con EVA moderada a severa y se les evaluó la HRT

y DC por medio de un holter de 24 horas. En este estudio se consideró que una falla autonómica severa se definiría por alteración en los parámetros HRT y DC. Los investigadores observaron que el 44 (25.3%) personas de las 174 tenían signos de una falla autonómica severa, mientras que 92 (52.9%) participantes presentaron una falla autonómica ligera, que se definió como la alteración de HRT o DC, y 38 (21.8%) no tuvieron signos de falla autonómica. Concluyendo que hay una alta prevalencia de falla autonómica severa en pacientes con EVA.

Con respecto al aumento de los índices de escalamiento (α_1 , $\alpha_{1\text{signo}}$) en respuesta al reto ortostático, si bien no se han estudiado en la estenosis aórtica, nosotros observamos que el grupo VS en posición supina tiene un aumento significativo en el α_1 después del reto ortostático (0.933 ± 0.21 vs 1.40 ± 0.21), el mismo comportamiento se presentó en las personas del grupo EA (1.16 ± 0.26 vs 1.44 ± 0.20), sin embargo, en el grupo EVA no hubo un aumento significativo. En cuanto al índice $\alpha_{1\text{signo}}$ dentro del grupo de VS en posición supina se obtuvo un valor de 0.171 ± 0.14 y tras realizar el reto ortostático se vio un aumento significativo a 0.466 ± 0.14 . En el grupo EA al momento de estar en posición supina los participantes tuvieron un valor medio de 0.27 ± 0.19 y después del reto ortostático hubo un cambio significativo 0.469 ± 0.151 . Y mientras que en el grupo EVA si bien se observó un aumento después del reto ortostático, este cambio no fue significativo. Resultados similares se han observado en personas que tienen esclerosis aórtica, mostrando diferencias respecto a personas sin alteraciones de la válvula aórtica en posición supina (1.16 ± 0.27 vs 0.998 ± 0.23 ; para α_1 y para $\alpha_{1\text{signo}}$ 0.27 ± 0.20 vs 0.154 ± 0.14) [87]. En pacientes con enfermedad renal (ERC), también se evaluó α_1 y $\alpha_{1\text{signo}}$ para identificar el efecto del ortostatismo antes y después de la hemodiálisis. Para el índice α_1 hubo un aumento en personas sanas después de realizar el reto ortostático (0.88 ± 0.28 vs 1.29 ± 0.26) mientras que en pacientes con enfermedad renal después de la hemodiálisis se también observó un ligero aumento después de la realización del reto ortostático (1.16 ± 0.30 vs 1.33 ± 0.30). En cuanto al segundo índice no lineal, $\alpha_{1\text{signo}}$, las personas sanas presentaron un aumento después de realizar el reto ortostático con respecto a la posición supina (0.12 ± 0.15 vs 0.36 ± 0.24). En las personas con ERC se observó que hubo un incremento antes (0.26 ± 0.14 vs 0.403 ± 0.18) y después de la hemodiálisis y tras el reto ortostático con respecto a la posición supina [94]. En nuestro trabajo observamos que el α_1 no fue distinto entre los grupos en posición supina, lo que indica que el predominio simpático de la respuesta cardiaca a la modulación sugerida por los otros índices no alcanzó a reflejarse en un comportamiento dinámico de mayor regularidad los pacientes con estenosis de la válvula aórtica [95]. Mientras que por otra parte, en las personas del grupo VS mostraron en posición supina una mayor anticorrelación que aquí estaría vinculada a la influencia de un factor dominante de la respuesta cardiaca a la modulación, posiblemente relacionada con una mayor influencia la modulación parasimpática [94,95]. Mientras que los cambios en los pacientes del grupo EVA podrían deberse a que el comportamiento dinámico de las fluctuaciones de la VFC está siendo modificado en las personas del grupo EVA. Un comportamiento menos anti-correlacionado de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca puede atribuirse a una regulación autonómica

con varios factores involucrados sin que alguno de éstos resulte dominante [96,97]. Los índices de escalamiento se consideran características dinámicas fiables para caracterizar las series de tiempo de la VFC y muestran una correlación o covarianza constante con la frecuencia cardíaca media, así como direccionalidad de las series de tiempo, que están influenciadas por la interacción cardíaca-autónoma [98]. El índice α_1 se han estudiado en personas que sobreviven a un infarto agudo al miocardio, como pronóstico para mortalidad [99], así como para diferenciar cambios patológicos o adaptaciones por modificaciones de la frecuencia cardíaca [95].

10.3. Asociaciones entre modulación autonómica cardíaca y el grado de severidad en la enfermedad valvular aórtica

Hay pocos estudios que han evaluado la correlación de la VFC con la severidad de la EVA o con alguno de los parámetros ecocardiográficos hemodinámicos importantes de la enfermedad. En nuestro trabajo encontramos que existe una correlación entre los índices del tiempo (NNmean, pNN20 y RMSDD) con el gradiente medio. Mientras que los índices de frecuencia LF, HF y la relación LF/HF tuvieron una correlación con el AVAi. Sin embargo, hay estudios en los que los resultados son distintos a los observados en nuestro trabajo. Jung y cols, [8] observaron que en 36 pacientes con EVA en un estado severo no había correlación entre los índices del tiempo (SDNN y RMSSD) de la VFC y el gradiente máximo, la FEVI y la masa del ventrículo izquierdo. Mientras que en un estado ligero a moderado y asintomáticos de EVA, no observó correlación entre los índices del tiempo (SDNN) y el gradiente máximo, el gradiente medio, el AVA pero si con la masa del ventrículo izquierdo [6]. Esta misma correlación fue observada por Alter y cols, [90] en 33 pacientes con EVA donde la edad y la masa ventricular izquierda se correlaciono con el SDNN. En niños con EVA, también se ha observado que no hay correlación entre el gradiente máximo y los índices de la VFC (SDNN, RMSSD, pNN50) [81]. Todos los estudios fueron realizados con Holter ambulatorio de 24 horas, por lo que es probable que la evaluación en registros de larga duración y en donde no se controla la actividad física no permitieran identificar correlaciones entre los índices de la VFC y los parámetros ecocardiográficos de la enfermedad valvular aórtica. Otros factores que pudieron influir el uso de betabloqueadores [8] en algunos pacientes y que solo se hayan considerado pacientes con EVA [6,8,80], mientras que en nuestro estudio evaluamos la correlación con sujetos en diferentes etapas de la enfermedad (válvula sana, esclerosis valvular aortica y estenosis valvular aórtica).

Por otra parte, mediante otros análisis de la VFC como la capacidad de desaceleración o la turbulencia de la VFC se han observado correlaciones con algunos parámetros ecocardiográficos. Zuern y cols, [9] encontraron correlaciones entre el gradiente medio y la turbulencia de la VFC, así como con la capacidad de desaceleración en pacientes con EVA moderada. Con el gradiente máximo observó que solo se correlaciona con la turbulencia de la VFC. También se han evaluado correlaciones con los índices de frecuencia en personas con un grado ligero o

moderado de EVA y se observó que los índices LF, HF y LF/HF no tenían correlación con AVA, el gradiente medio y el gradiente máximo [6]. Cabe destacar que el análisis de la capacidad de desaceleración y turbulencia de la VFC requieren la ocurrencia de extrasístoles ventriculares, lo cual no aplica en la mayoría de nuestros participantes porque no presentaron extrasístoles.

10.4. Asociaciones entre marcadores de inflamación y la etapa de la enfermedad

Se sabe que la EVA se genera mediante un proceso activo, principalmente causada por una respuesta inflamatoria crónica, así como también la participación de otras moléculas, como enzimas encargadas de la remodelación en la matriz extracelular. [100]. En nuestro trabajo, medimos varias enzimas de la familia MMP encontrado una relación con los parámetros ecocardiográficos. Al igual que en este trabajo, Zhou y cols,[101] observaron que existe una correlación entre la severidad de la EVA y las metaloproteasas de matriz, en este caso la MMP-28. En el trabajo participaron 79 pacientes con EVA que fueron divididos en tres grupos; grupo con EVA ligera con 24 personas, con EVA moderada se conformó de 31 personas y en el grupo de EVA severa estuvieron 24 personas. La mediana de MMP-28 en suero (ng/ml) fue más alto en el grupo con EVA severa (4.13, 1.54 – 6.18) respecto al grupo con EVA ligera (0.74, 0.25 – 2.23) y moderada (1.46, 0.50 – 3.22). También observaron que la concentración en suero de MMP-28 correlaciona positivamente con la Vmax, con el gradiente medio y con el área valvular aórtica. Si bien no es una proteína que medimos en este trabajo, la MMP-28 es una proteína de la familia de las metaloproteasas y se relaciona con la inflamación miocárdica y las respuestas de la matriz extracelular en el tejido cardíaco de la misma manera que las MMP que se midieron en este trabajo [102].

En otro estudio, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre las MMP, TIMP y diferentes grados de severidad de EVA, se formaron tres grupos: EVA ligera (n = 18), EVA moderada (n = 19) y EVA severa (n = 15) además de un grupo control (n = 50). Se observó que la MMP-1 en suero fue mayor en los pacientes con EVA que en el grupo control, aunque el 20% de los pacientes con EVA ligera no mostraron un incremento. La expresión de MMP-1 en especial en los pacientes con EVA moderada. Sugiriendo con base en sus resultados que la mayor remodelación de la matriz extracelular ocurre en los pacientes EVA moderada y que el nivel de MMP1 sérico aumenta a partir de una EVA ligera alcanzando los mayores niveles en un estado moderado y disminuyendo en pacientes con EVA severa. En el caso de MMP-9 no se encontró diferencias entre el grupo con EVA y el grupo control [103]. Sin embargo, Perrotta y cols, [104] observaron en 18 válvulas de personas con EVA que fueron sometidas a un cambio valvular. Encontrando que la expresión de MMP-9 estaba principalmente en las zonas donde había una mayor calcificación o cerca de ellas, concluyendo que la MMP-9 está involucrada en la remodelación fibrótica y en la regulación de la calcificación ya que está relacionada con la formación del hueso y la reabsorción ósea. Por otra parte, Kaden y cols, [105] observaron en cortes histológicos de pacientes con y sin EVA que

la expresión de MMP-2 en las válvulas de las personas control era débil y que en las válvulas de las personas con EVA la expresión fue mayor (1.8 ± 0.2 vs 0.4 ± 0.2), la expresión de MMP-9 mínima solo en las válvulas estenóticas, sugiriendo que MMP-2 juega un rol en la remodelación en la estenosis vascular calcificada. Por otro lado, Kapelouzou y cols,[106] observaron que el promedio de MMP-2 en suero de pacientes con EVA era mayor en que en personas sanas (193.6 ± 48.49 vs 169.3 ± 15.39), además se observó que hay diferencias fuertes en los niveles de la relación MMP-2/TIMP1 y MMP-9/TIMP1 entre los pacientes y el grupo control. Se ha sugerido el rol que tienen la familia de las MMP en el remodelamiento en el tejido cardiaco como consecuencia de un desequilibrio entre las MMP y sus inhibidores TIMP [107]. Dentro de la familia de las MMP se ha considerado que MMP-2, MMP-3 y MMP-9 tiene un papel fundamental en la disminución de la elasticidad en el tejido cardiaco [108]. Y si bien no hay muchos estudios en donde se evalúe una correlación con la severidad de la enfermedad, son una familia de proteínas que están altamente relacionadas con el desarrollo de la EVA [109].

En nuestro trabajo encontramos que hay una asociación entre las moléculas que participan en la respuesta inflamatoria y la severidad de la EVA medida por los parámetros ecocardiográficos. Hay una gran variedad de moléculas que participan en la calcificación de la válvula aórtica, una de ellas es el TGF- β que está involucrado en diversos procesos como desarrollo embrionario, proliferación celular, fibrosis y regulación de la respuesta inflamatoria. También se ha visto que inhibe la síntesis de proteínas MMP para una mejor conservación de la matriz extracelular [110]. Podolec y cols, [111] realizaron un estudio con 40 pacientes diagnosticados con EVA moderada y severa, y se observó que no hay diferencias significativas en los niveles en suero de TGF- β entre el grupo con EVA moderada y severa. También no encontró correlación entre TGF- β y los principales parámetros hemodinámicos de EVA, los cuales son Vmax, AVA y el gradiente valvular) sin embargo, si encontró correlación con la fracción de eyección. Estos resultados difieren a los que encontramos en nuestro trabajo, ya que si observamos una correlación positiva con el Gte medio y el Gte máximo. Resultados similares al nuestro se observaron en 39 pacientes operados de EVA una correlación positiva entre los niveles en suero de TGF- β y el gradiente medio valvular, incluso después de haberles realizado un cambio valvular la correlación aún se mantenía positiva entre los niveles de TFG- β y el Gte medio. Una observación que destacar, es que antes de la cirugía los niveles de TGF- β fueron proporcional al grado de estrés al que estaba sometido el ventrículo izquierdo, sugiriendo que una relación entre la severidad de la enfermedad y la cantidad de TGF- β liberado en el plasma [112]. Si bien en los estudios no se han encontrado correlaciones con los mismos parámetros ecocardiográficos, si está claro que el TGF- β está presente y participa en la modulación y progresión de la EVA [113,114].

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor que se produce en diferentes tejidos principalmente en el endotelio, induciendo crecimiento y contracciones del musculo liso además de mantener el tono vascular y la presión

arterial [115]. En estudios epidemiológicos se ha observado que hay altos niveles de ET-1 en varias patologías como hipertensión, falla renal, hipertrofia cardiaca y EVA [116,117]. En nuestro trabajo observamos que la ET-1 está correlacionada los principales parámetros hemodinámicos de la EVA (V_{max} , AVA, AVAi, Gte medio y Gte máximo) y hay altos niveles de ET-1 en el grupo EVA respecto al grupo VS y EA. Son pocos o nulos los estudios que han evaluado los niveles de ET-1 en suero de paciente con EVA y su correlación con la severidad de la enfermedad. En uno de los pocos estudios que mide la correlación entre EVA y ET-1, se obtuvieron resultados distintos a los observados en nuestro trabajo, ya que, en 18 muestras de válvulas con EVA, los autores observaron que no hubo correlación significativa entre el gradiente máximo y la ET-1 [118]. Estas diferencias pueden deberse a que, en el estudio solo se midió la ET-1 a diez pacientes mientras que en nuestro trabajo se les realizó a más del doble de personas. Sin embargo, observaron que la expresión de ET-1 estaba en todas las etapas de la EVA y que las células positivas para ET-1 fueron mayor en EVA que en los controles. Gastone y cols, [119] estudiaron si algunos factores de crecimiento, incluida la ET-1, estaban presentes en pacientes con hipertrofia cardiaca debido a la EVA. Participaron 26 pacientes con EVA, en los cuales se encontró altos niveles de ET-1 comparados con el grupo control. Después de realizar un análisis multivariado, observaron que solo el grosor relativo de la pared se asoció con el incremento en los niveles de ET-1 ($r = 0.82$, $p = 0.001$). Sugiriendo que algunos factores de crecimiento son específicos a la carga hemodinámica, como por ejemplo la ET-1 se relaciona con una sobrecarga de presión. Por otro lado, contrario los resultados anteriores Majak y cols, [120] observaron que los niveles de ET-1 en pacientes con EVA, que se someterían a un reemplazo valvular, no eran diferentes significativamente de los sujetos control ($0.61: 0.40 - 0.86$ vs $0.53: 0.43 - 0.67$). Sin embargo, observaron que los niveles de ET-1 en el ventrículo izquierdo de los pacientes con EVA, era 2.1 veces más alto que en los sujetos controles, además de observar una sobrecarga de presión en el corazón. Por su parte Báz y cols, [121] en 94 pacientes con EVA severa y utilizando un nuevo método de clasificación, que se divide en 4 niveles basados en el daño cardiaco (0: sin daño; 1: daño en el VI; 2: daño en aurícula izquierda o mitral; 3: vasculatura pulmonar o daño tricúspide; 4: daño en el ventrículo derecho) observaron que en el grupo con EVA las concentraciones de ET-1 (ng/ml) en suero eran más altas que en el grupo control (2.49 ± 1.19 vs 1.35 ± 0.38). También hubo diferencias significativas en los niveles de ET-1 del nivel 3 respecto al nivel 1 (3.40 ± 1.28 vs 2.20 ± 1.24) y 2 (3.40 ± 1.28 vs 2.74 ± 1.06).

Si bien, hay algunas contradicciones en los resultados respecto a los niveles de ET-1 en suero entre personas con EVA y personas sin la enfermedad. Posiblemente las diferencias pueden deberse a algunas comorbilidades que se presentan en las poblaciones que han sido estudiadas, como la hipertensión, que en este trabajo en el grupo EVA hubo más personas con esta enfermedad, o la hipertrofia en el ventrículo izquierdo, ya que se ha observado que pueden influir en los niveles séricos de los biomarcadores [115,121,122]. Sin embargo, en las válvulas con estenosis la expresión de ET-1 es mayor que en las válvulas de personas sin EVA [115], lo que podría

interpretarse como un rol importante de la ET-1 durante la enfermedad valvular aórtica calcificada.

Recientemente se ha demostrado que la vía de los leucotrienos está presente en el desarrollo de la EVA. La producción local de los leucotrienos aumenta la cantidad de especies reactivas de oxígeno y las vías de señalización osteogénicas estimulando la calcificación en la válvula aórtica [123]. En nuestro trabajo observamos que el LTB₄ se asocia con la severidad de la enfermedad medida por los principales parámetros ecocardiográficos. Hay pocos estudios en los cuales se haya evaluado la concentración de LTB₄ en suero de pacientes con EVA. Sin embargo, hay estudios en donde se usan las válvulas calcificadas para evaluar los marcadores inflamatorios. Como el realizado por Kochtebane y cols, [124] en donde se colectaron 105 válvulas de personas con EVA y se incubaron en medio cultivo por 24 horas y observaron que en el medio las concentraciones de LTB₄ fueron mayores que en los medios de las válvulas con regurgitación aórtica. Además, las concentraciones de LTB₄ correlacionaban con la concentración de calcio que contenían las válvulas calcificadas. Sugiriendo que la respuesta inflamatoria a través de los leucotrienos está más relacionada con la calcificación de la válvula aórtica. En células intersticiales valvulares inducidas farmacológicamente, se observó un incremento en la expresión de la enzima 5-lipooxigenasa (5-LO) y un aumento en la producción de LTB₄, lo que podría indicar que en las células intersticiales el incremento de 5-LO lleva a la producción del mediador proinflamatorio LTB₄ [125].

Por otra parte, Nagy y cols, [126] con el objetivo de evaluar el papel de la vía de leucotrienos en la EVA, realizaron un estudio con 12 voluntarios y 68 pacientes que fueron sometidos a un reemplazo valvular, se tomaron muestras de las válvulas calcificadas que fueron divididas en 3 grupos: 1) área normal; 2) válvula engrosada; 3) válvula calcificada. Se cuantificó la expresión del leucotrieno C₄ (LTC₄), 5-LO y la proteína activadora de la 5-lipoxigenas (FLAP) y observaron que la expresión de estos genes aumentaba gradualmente en las áreas engrosadas de las válvulas calcificadas en comparación con las válvulas de los sujetos control. La expresión de los marcadores no se correlacionó con los parámetros ecocardiográficos medidos (AVA, V_{max} y GTE medio). Sin embargo, se observó una alta correlación positiva entre los componentes de la vía de los leucotrienos (5-LO, LTC₄ y FLAP) y la severidad de la EVA, así como una alta expresión de los receptores BTL₁R. Surgiendo que los leucotrienos juegan un rol importante en la EVA. De estos dos trabajos se puede inferir que el LTB₄ está presente las válvulas calcificadas ya que se ha observado que es un agonista de alta afinidad al receptor BTL₁R y un potente quimiotáctico de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos, células que están involucradas en la respuesta inflamatoria. [127,128]. Y debido a que los neutrófilos representan una fuente importante de 5-LO, que es la enzima que se carga de producir los leucotrienos, el reclutamiento de monocitos por LTB₄ puede incrementar la respuesta inflamatoria [128]. Por lo que, con base en las correlaciones observadas en nuestro trabajo, podemos sugerir que el LTB₄ no solo está

presente en las valvular aórticas de pacientes con EVA si no también en el suero de los pacientes.

10.5 Correlaciones entre los marcadores inflamatorios y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

La respuesta inflamatoria es la principal defensa contra infecciones y se ha relacionado con varias enfermedades cardiovasculares. La magnitud de la respuesta es fundamental, ya que si es insuficiente o extrema puede ser dañina para el individuo [129]. Hay evidencia que sugiere que la respuesta inflamatoria está regulada por el sistema nervioso autónomo (SNA) [130]. El SNA, mediante la presencia de pequeños barorreceptores y quimiorreceptores que sensan cambios humorales y hemodinámicos responden activando los reflejos autónomos transmitidos por las vías neurales simpática y parasimpática [4]. Después de una respuesta inflamatoria activa señales aferentes que viajan a través del nervio vago hasta el núcleo del tracto solitario, posteriormente una señal eferente a través del nervio vago inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias mediante la liberación de acetilcolina y la unión de esta a su receptor (α -7 nicotínico) [47]. En lo que respecta al sistema nervioso simpático (SNS), este puede aumentar y disminuir la inflamación; sin embargo, los efectos a menudo dependen del contexto y son más lentos en comparación con el SNP. Por lo tanto, el nervio vago se considera la interfaz principal entre la inflamación local y la acción del SNC [131].

Dada la relación fisiológica entre la actividad del nervio vago y la respuesta inflamatoria, en condiciones sin enfermedades, se esperaría encontrar una VFC más alta, especialmente los índices de la VFC asociados a la actividad vagal (SDNN, pNN20), asociada con niveles reducidos de inflamación a través de la vía antiinflamatoria colinérgica. Sin embargo, hay estudios que han observado una asociación positiva entre los índices de VFC y los marcadores de inflamación [129]. En el presente trabajo, se observó que existe una correlación entre el índice meanNN y el MMP-1, así como la LXA4. La familia de las MMP's se ha asociado con el desarrollo de la EVA [109], mientras que las lipoxinas están involucradas en la mediación de los lípidos y se ha observado que en ratones que son vagotomizados, los niveles de mediadores como la LXA4 se ven disminuidos, ya que se ha observado que el nervio vago puede activar moléculas mediadoras pro-resolutivas como la LXA4 [132]. Lo que podría sugerir que la LXA4 podría estar participando en las etapas iniciales de la enfermedad valvular aórtica.

Por otra parte, el α ₁sign tuvo una correlación positiva con el IFN-g, que se ha visto incrementado en válvulas de pacientes con EVA que fueron sometidos a un cambio valvular, así como las concentraciones en suero de cultivos de estas válvulas también esta aumentada [133]. Las células T secretan el IFN-g que es uno de los principales inductores del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) y puede llevar al desarrollo de la calcificación [134], ya que las células T, tienen receptores a

catecolaminas (epinefrina, noradrenalina) y estas hormonas han sido asociadas al aumento de citocinas proinflamatorias como el TNF mediante el SNS [47,135], además de que el IFN- γ es un potente activador de macrófagos, lo que hace que estas células secreten citocinas proinflamatorias [136]. Lo que podría sugerir que el aumento del interferón gama se da en etapas medio o avanzadas de la EVA.

Los índices de frecuencia (LF y LF/HF) tuvieron una correlación positiva con la ET-1 mientras que el índice HF presentó una correlación negativa. En cuanto a los índices no lineales, el α_1 se correlacionó con la ET-1. Si bien es cierto son pocos los estudios que han evaluado la relación entre la VFC y los marcadores inflamatorios en pacientes con EVA. Se ha observado que hay expresión de la ET-1 en válvulas de los pacientes con EVA y que el número de células que son positivas para ET-1 fue mayor en los pacientes con EVA en comparación con las válvulas control [137]. En pacientes con EVA severa y sintomática se han evaluado los niveles plasmáticos de ET-1 antes y después del remplazo valvular aórtico, observando que los niveles plasmáticos de ET-1 post-operatorios no fueron diferentes significativamente respecto a las personas sanas (0.61: 0.40 – 0.86 vs 0.53: 0.43-0.67 pg/ml) sin embargo los niveles de la proteína antes de la operación fueron 2.1 veces mayor en las personas con EVA respecto a los controles [120]. Raffa y cols, [138] observaron el mismo comportamiento, donde los niveles de ET-1 y del péptido natriurético B fueron similares en pacientes con EVA y otras patologías cardíacas. Sin embargo, en pacientes con flujo coronario lento los niveles de ET-1 son mayores que en personas sanas (28.7 ± 17.4 vs 6.0 ± 5.7), además que se los parámetros de la VFC como el SDNN ($r=-0.52$, $p=0.001$) y el RMSSD ($r=-0.39$, $p=0.004$) correlacionan negativamente con los niveles de ET-1 [139].

En cuanto a correlaciones con la VFC, en pacientes con síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva se ha observado que existe una correlación negativa entre los niveles séricos de ET-1 y el SDNN. Utilizando otros índices espectrales, como los índices espectrales de largo plazo, se observó una correlación negativa con la ET-1 y el espectro de potencia total. Así como también con el índice de muy baja frecuencia, pero con los índices de frecuencia (LF o LF/HF) no se observó alguna correlación, pero sí una correlación negativa con HF (-0.25 , $p=0.048$) [140]. Este último resultado, concuerda con lo que se encontró en el presente trabajo (-0.270 , $p<0.05$). Se sugiere que puede haber una relación al menos parcial entre ET-1 y la modulación autónoma de la frecuencia cardíaca. Varios estudios han demostrado interacciones directas entre ET-1 y el sistema nervioso autónomo. La ET-1 participa en el control autónomo central y la homeostasis cardiorrespiratoria y puede actuar como un neuromodulador central del flujo simpático [141,142]. Además, la ET-1 se expresa en neuronas simpáticas posganglionares donde puede modular la liberación de neurotransmisores simpáticos e inducir directamente la secreción de catecolaminas de la glándula suprarrenal [143,144]. La ET-1 también puede modular la función del nervio vago mediante la reducción de la liberación de acetilcolina (Henry y cols, 1996) e inhibiendo el canal de acetilcolina en los cardiomiocitos auriculares [145].

10.6 Implicaciones clínicas

En nuestro trabajo, observamos diferencias de personas que padecen hipertensión y dislipidemia en el grupo con EVA respecto al grupo VS y AE. En personas hipertensas se ha observado que los índices de VFC asociados a la actividad parasimpática están disminuidos respecto a los controles [77,146], sugiriendo que las personas hipertensas tienen una disfunción autonómica con un aumento de la actividad autonómica simpática y una disminución de la actividad del nervio vago [146]. Por otra parte, Greiser et al, [77] observaron una relación inversa entre el nivel de triglicéridos y LDL con los índices de VFC, proponiendo la VFC como un marcador de salud a corto plazo. La VFC se ha explorado como un posible indicador de enfermedad y de mortalidad que se ha asociado a la disfunción inmune, inflamación, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad [147–149]. Estos padecimientos también se han relacionado con la prevalencia y la progresión de la estenosis aórtica [149–151].

Haciendo una comparación entre los pacientes que tienen EVA moderada respecto a los que tienen severa, observamos que en la etapa moderada ya se observa un cambio (un predominio de la actividad simpática) en los índices de la VFC mientras que en la etapa severa el cambio se hace mayor (mayor predominio de la actividad simpática). En personas con aortoesclerosis se ha observado que ya hay una alteración en la VFC cuando se compara con personas que tienen una válvula aórtica sana [87]. Esto nos hace suponer que el aumento en la actividad simpática podría ser un cambio gradual conforme se avanza la EVA. Lo que nos lleva a pensar ¿La hiperactividad simpática juega un rol en la progresión de la EVA y por lo tanto hubiera maniobras para mejorar la actividad simpática y disminuir la velocidad de progresión? Pero se requieren más estudios para evaluar si la modulación autonómica influye en la progresión de la EVA.

En nuestro trabajo observamos alteraciones de la actividad autonómica asociadas a las etapas de la EVA y fue mediante el uso de registros cortos y en situación controlada lo que podría ser una ventaja para la evaluación de estos fenómenos en el ambiente clínico. Mientras que la mayoría de los estudios en donde evalúan la VFC lo hacen mediante Holter de 24 horas sin actividad controlada. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar el potencial valor de la VFC obtenida con este enfoque para el diagnóstico (e.g. neuropatía subclínica) y pronóstico (e.g. progresión de la enfermedad y mortalidad)

La regulación autonómica está implicada en los mecanismos fisiopatológicos de diversas enfermedades cardiovasculares (Hipertensión, falla cardiaca), interactuando con los mecanismos regulatorios de la respuesta inflamatoria [4]. Esto concuerda con las correlaciones que hallamos entre la VFC y los marcadores inflamatorios sin poder aún dilucidar bien estas interacciones. Pero los hallazgos de este trabajo son un precedente para estudiar qué mecanismos fisiopatológicos que involucran al sistema autonómico con el desarrollo de la enfermedad.

10.7. Limitaciones y perspectivas

Una de las limitaciones del estudio es la diferencia de edad entre los grupos, esta diferencia es resultado del diseño del estudio, el cual se enfocó en encontrar sujetos con válvula aórtica sana para el grupo control. Debido a que la incidencia de aortoesclerosis está asociada con la edad [152], es poco probable encontrar personas de edad mayor a 50 años sin comorbilidades de riesgo para estenosis valvular aórtica, incluyendo aortoesclerosis [152,153]. Es un aspecto que tendría que abordarse en estudios futuros para evitar que la edad sea un factor de confusión en la interpretación de los resultados y en los posibles cambios de la VFC. También encontramos más personas con hipertensión y dislipidemia en el grupo de estenosis aórtica y se sabe que ambos padecimientos pueden modificar por sí mismo la VFC. Además, no se hizo una valoración para identificar a pacientes intolerantes a la glucosa. Sin embargo, se excluyeron a los pacientes diabéticos y personas que tomaban betabloqueadores. De esta manera eliminamos un factor modificador del resultado como podría ser la toma de betabloqueadores, ya que se ha observado que el uso de estos medicamentos mejora y ayuda a mantener el balance autonómico con respecto a pacientes que no consumen los medicamentos [154].

11.- Conclusiones

Nuestro trabajo es el primero en evaluar la VFC con registros cortos (5 min), en condiciones controladas y realizando un reto ortostático en pacientes con diferentes etapas de la EVA. Y también en explorar la relación entre las etapas de la enfermedad, la VFC con los marcadores inflamatorios.

El grado de severidad de la enfermedad valvular aórtica (representado mediante los parámetros ecocardiográficos de función valvular) se asocia con predominio de la actividad simpática y menor actividad parasimpática.

En condiciones basales (posición supina) la asociación se observó con el AVAi y Gte medio, pero el estímulo ortostático también reveló asociaciones significativas del predominio simpático con los demás parámetros ecocardiográficos.

Los pacientes con estenosis durante el reposo en posición supina tenían una clara predominancia de la respuesta cardiaca a la modulación simpática, sin que esto involucre un aumento en la frecuencia cardiaca media. Además, hay una disminución de la actividad vagal de personas en etapas tempranas de la enfermedad (aortoesclerosis).

El reto ortostático produjo en todos los grupos un aumento en la frecuencia cardiaca y en la predominancia de la respuesta cardiaca a la modulación simpática, pero sólo en los grupos VS y EA se observaron cambios significativos en el comportamiento dinámico, con aumento en α_1 and $\alpha_{\text{sign}1}$.

Al comparar la magnitud de las diferencias en los índices de la VFC entre las dos posiciones, la respuesta al ortostatismo en la regulación autonómica cardiaca fue claramente menor en los pacientes con estenosis con diferencias significativas en: meanNN, RMSSDD, LF, HF, LF/HF, α_1 and $\alpha_{\text{sign}1}$.

Identificamos un comportamiento dinámico de la VFC que refleja mayor anticorrelación en los pacientes con EVA (i.e., tiene mayor $\alpha_{\text{sign}1}$) comparado con el grupo de válvula sana en posición supina.

Existe una correlación entre el grado de severidad de la enfermedad y los marcadores inflamatorios, así como entre los índices de la VFC y los marcadores inflamatorios.

12. Referencias

1. Chambers, J.B. Aortic stenosis. *Eur. J. Echocardiogr.* **2009**, *10*, i11–i19, doi:10.1093/ejechocard/jen240.
2. Joseph, J.; Naqvi, S.Y.; Giri, J.; Goldberg, S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am. J. Med.* **2017**, *130*, 253–263, doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005.
3. Tracey, K.J. The inflammatory reflex. *Nature* **2002**, *420*, 853–859, doi:10.1038/nature01321.
4. Abboud, F.M.; Singh, M. V. Autonomic regulation of the immune system in cardiovascular diseases. *Adv. Physiol. Educ.* **2017**, *41*, 578–593, doi:10.1152/ADVAN.00061.2017.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* **1996**, *93*, 1043–1065, doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
6. Arslan, U.; Ozdemir, M.; Kocaman, S.A.; Balcioglu, S.; Cemri, M.; Cengel, A. Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis. *Europace* **2008**, *10*, 1434–1441, doi:10.1093/europace/eun251.
7. de Oliveira Moraes, A.B.; Stähli, B.E.; Arsenault, B.J.; Busseuil, D.; Merlet, N.; Gebhard, C.; Fortier, A.; Rhainds, D.; Dubé, M.-P.; Guertin, M.-C.; et al. Resting heart rate as a predictor of aortic valve stenosis progression. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *204*, 149–151, doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.166.
8. Jung, J.; Heisel, A.; Butz, B.; Fries, R.; Schieffer, H.; Tscholl, D.; Schäfers, H.-J. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin. Cardiol.* **1997**, *20*, 341–344, doi:10.1002/clc.4960200408.
9. Zuern, C.S.; Eick, C.; Rizas, K.D.; Stoleriu, C.; Barthel, P.; Scherer, C.; Müller, K.A.L.; Gawaz, M.; Bauer, A. Severe autonomic failure in moderate to severe aortic stenosis: prevalence and association with hemodynamics and biomarkers. *Clin. Res. Cardiol.* **2012**, *101*, 565–572, doi:10.1007/s00392-012-0427-3.
10. Lerma, C.; González, H.; Pérez-Grovas, H.; José, M. V.; Infante, O. Preserved autonomic heart rate modulation in chronic renal failure patients in response to hemodialysis and orthostatism. *Clin. Exp. Nephrol.* **2015**, *19*, 309–318, doi:10.1007/s10157-014-0990-1.
11. Van Camp, G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin. Belg.* **2014**, *69*, 407–411, doi:10.1179/2295333714Y.0000000069.
12. Baena Díez, J.M.; del Val García, J.L.; Tomàs Pelegrina, J.; Martínez Martínez, J.L.; Martín Peñacoba, R.; González Tejón, I.; Raidó Quintana, E.M.; Pomares Sajkiewicz, M.; Altés Boronat, A.; Álvarez Pérez, B.; et al. Cardiovascular Disease Epidemiology and Risk Factors in Primary Care. *Rev. Española Cardiol. (English*

Ed. **2005**, *58*, 367–373, doi:10.1016/s1885-5857(06)60667-1.

13. ZENG, Y.; SUN, R.; LI, X.; LIU, M.; CHEN, S.; ZHANG, P. Pathophysiology of valvular heart disease. *Exp. Ther. Med.* **2016**, *11*, 1184–1188, doi:10.3892/etm.2016.3048.
14. Wald, D.S.; Bangash, F.A.; Morris, J.K.; Wald, N.J. Mortality from aortic stenosis: prospective study of serum calcium and phosphate. *J. Intern. Med.* **2017**, *281*, 407–411, doi:10.1111/joim.12593.
15. Velasco, G.R.; Manuel, J.; Legaspi, O.; Juan, J.; Cerda, O. Historia natural de la estenosis aórtica. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Médica Grup. Ángeles* **2012**, *10*, 200–206.
16. Lindroos, M.; Kupari, M.; Heikkilä, J.; Tilvis, R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1993**, *21*, 1220–1225, doi:10.1016/0735-1097(93)90249-Z.
17. Carabello, B.A.; Paulus, W.J. Aortic stenosis. *Lancet* **2009**, *373*, 956–966, doi:10.1016/S0140-6736(09)60211-7.
18. Novaro, G.M.; Katz, R.; Aviles, R.J.; Gottdiener, J.S.; Cushman, M.; Psaty, B.M.; Otto, C.M.; Griffin, B.P. Clinical Factors, But Not C-Reactive Protein, Predict Progression of Calcific Aortic-Valve Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2007**, *50*, 1992–1998, doi:10.1016/j.jacc.2007.07.064.
19. Stewart, B.F.; Siscovick, D.; Lind, B.K.; Gardin, J.M.; Gottdiener, J.S.; Smith, V.E.; Kitzman, D.W.; Otto, C.M. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease
This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1997**, *29*, 630–634, doi:10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
20. Faggiano, P.; Antonini-Canterin, F.; Erlicher, A.; Romeo, C.; Cervesato, E.; Pavan, D.; Piazza, R.; Huang, G.; Nicolosi, G.L. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* **2003**, *91*, 99–101, doi:10.1016/S0002-9149(02)03011-4.
21. Cosmi, J.E.; Kort, S.; Tunick, P.A.; Rosenzweig, B.P.; Freedberg, R.S.; Katz, E.S.; Applebaum, R.M.; Kronzon, I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch. Intern. Med.* **2002**, *162*, 2345–2347, doi:10.1001/archinte.162.20.2345.
22. Acuña-Valerio, J.; Rodas-Díaz, M.A.; Macías-Garrido, E.; Posadas-Sánchez, R.; Juárez-Rojas, J.G.; Medina-Urrutia, A.X.; Cardoso-Saldaña, G.C.; Joge-Galarza, E.; Torres-Tamayo, M.; Vargas-Alarcón, G.; et al. Prevalencia y asociación de la calcificación valvular aórtica con factores de riesgo y aterosclerosis coronaria en población mexicana. *Arch. Cardiol. México* **2017**, *87*, 108–115, doi:10.1016/j.acmx.2016.05.013.

23. Nasir, K.; Katz, R.; Al-Mallah, M.; Takasu, J.; Shavelle, D.M.; Carr, J.J.; Kronmal, R.; Blumenthal, R.S.; O'Brien, K.; Budoff, M.J. Relationship of aortic valve calcification with coronary artery calcium severity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **2010**, *4*, 41–46, doi:10.1016/j.jcct.2009.12.002.
24. Sverdlov, A.L.; Ngo, D.T.; Chapman, M.J.; Ali, O.A.; Chirkov, Y.Y.; Horowitz, J.D. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *1*, 185–99.
25. Li, C.; Xu, S.; Gotlieb, A.I. The progression of calcific aortic valve disease through injury, cell dysfunction, and disruptive biologic and physical force feedback loops. *Cardiovasc. Pathol.* **2013**, *22*, 1–8, doi:10.1016/j.carpath.2012.06.005.
26. Branch, K.R.; O'Brien, K.D.; Otto, C.M. Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Curr. Cardiol. Rep.* **2002**, *4*, 111–117, doi:10.1007/s11886-002-0022-8.
27. Prasad, Y.; Bhalodkar, N.C. Aortic sclerosis-a marker of coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* **2004**, *27*, 671–673, doi:10.1002/clc.4960271202.
28. Coffey, S.; Cox, B.; Williams, M.J.A. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *63*, 2852–2861, doi:10.1016/j.jacc.2014.04.018.
29. Milin, A.C.; Vorobiof, G.; Aksoy, O.; Ardehali, R. Insights Into Aortic Sclerosis and Its Relationship With Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.* **2014**, *3*, doi:10.1161/JAHA.114.001111.
30. Chandra, H.R.; Goldstein, J.A.; Choudhary, N.; O'Neill, C.S.; George, P.B.; Gangasani, S.R.; Cronin, L.; Marcovitz, P.A.; Hauser, A.M.; O'Neill, W.W. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 169–175, doi:10.1016/j.jacc.2003.08.036.
31. Migliore R, A.M. Estenosis aórtica. *Prosac* **2009**, *3*, 63–76.
32. Tavaella N, Barreiro D, Cura C, V.C. Estenosis valvular aórtica (parte I). *Rev.Urug.Cardiol* **2004**, *19*, 99–121.
33. Lindman, B.R.; Clavel, M.-A.; Mathieu, P.; Lung, B.; Lancellotti, P.; Otto, C.M.; Pibarot, P. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2016**, *2*, 16006, doi:10.1038/nrdp.2016.6.
34. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P.; Guyton, R.A.; O'Gara, P.T.; Ruiz, C.E.; Skubas, N.J.; Sorajja, P.; et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *63*, 2438–2488, doi:10.1016/j.jacc.2014.02.537.
35. Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Chatterjee, K.; de Leon, A.C.; Faxon, D.P.; Freed, M.D.; Gaasch, W.H.; Lytle, B.W.; Nishimura, R.A.; O'Gara, P.T.; et al. ACC/AHA

- 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *48*, e1–e148, doi:10.1016/j.jacc.2006.05.021.
36. Iung, B.; Vahanian, A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can. J. Cardiol.* **2014**, *30*, 962–970, doi:10.1016/j.cjca.2014.03.022.
 37. Otto, C.M. AORTIC STENOSIS. *Cardiol. Clin.* **1998**, *16*, 353–373, doi:10.1016/S0733-8651(05)70020-5.
 38. Nguyen, V.; Mathieu, T.; Melissopoulou, M.; Cimadevilla, C.; Codogno, I.; Huart, V.; Duval, X.; Vahanian, A.; Messika-Zeitoun, D. Sex Differences in the Progression of Aortic Stenosis and Prognostic Implication. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2016**, *9*, 499–501, doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.006.
 39. Bartekova, M.; Radosinska, J.; Jelemensky, M.; Dhalla, N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.* **2018**, *23*, 733–758, doi:10.1007/s10741-018-9716-x.
 40. Mathieu, P.; Bouchareb, R.; Boulanger, M.-C. Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease. *J. Immunol. Res.* **2015**, *2015*, 1–11, doi:10.1155/2015/851945.
 41. Huston, J.M.; Tracey, K.J. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J. Intern. Med.* **2011**, *269*, 45–53, doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02321.x.
 42. Helske, S.; Kupari, M.; Lindstedt, K.A.; Kovanen, P.T. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr. Opin. Lipidol.* **2007**, *18*, 483–491, doi:10.1097/MOL.0b013e3282a66099.
 43. Alexopoulos, A.; Kaoukis, A.; Papadaki, H.; Pyrgakis, V. Pathophysiologic mechanisms of calcific aortic stenosis. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* **2012**, *6*, 71–80, doi:10.1177/1753944712439337.
 44. Haensel, A.; Mills, P.J.; Nelesen, R.A.; Ziegler, M.G.; Dimsdale, J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology* **2008**, *33*, 1305–1312, doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.007.
 45. Thayer, J.F.; Yamamoto, S.S.; Brosschot, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* **2010**, *141*, 122–131, doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
 46. Thayer, J.F.; Fischer, J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J. Intern. Med.* **2009**, *265*, 439–447, doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02023.x.
 47. Thayer, J.F. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleve. Clin. J. Med.* **2009**, *76*, 23–26, doi:10.3949/ccjm.76.s2.05.
 48. Cooper, T.M.; McKinley, P.S.; Seeman, T.E.; Choo, T.-H.; Lee, S.; Sloan, R.P.

- Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain. Behav. Immun.* **2015**, *49*, 94–100, doi:10.1016/j.bbi.2014.12.017.
49. Rodas G, Carbadillo C, Ramos J, C.L. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA: CONCEPTO, MEDIDAS Y RELACIÓN CON ASPECTOS CLÍNICOS (I). *Arch. Med. del Deport.* **2008**, *25*, 41–47.
 50. Gallo, J.A.; Farbiarz, J.; Álvarez, D.L. Analisis espectral de la variabilidad de frecuencia cardíaca. **1999**, *12*, 61–71.
 51. Huikuri, H. V; Perkiömäki, J.S.; Maestri, R.; Pinna, G.D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **2009**, *367*, 1223–1238, doi:10.1098/rsta.2008.0294.
 52. Sassi, R.; Cerutti, S.; Lombardi, F.; Malik, M.; Huikuri, H. V.; Peng, C.-K.; Schmidt, G.; Yamamoto, Y.; Gorenek, B.; Lip, G.Y.H.; et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **2015**, *17*, 1341–1353, doi:10.1093/europace/euv015.
 53. Peng, C. -K.; Havlin, S.; Stanley, H.E.; Goldberger, A.L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* **1995**, *5*, 82–87, doi:10.1063/1.166141.
 54. Ashkenazy, Y.; Ivanov, P.C.; Havlin, S.; Peng, C.-K.; Goldberger, A.L.; Stanley, H.E. Magnitude and Sign Correlations in Heartbeat Fluctuations. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 1900–1903, doi:10.1103/PhysRevLett.86.1900.
 55. Malliani, A.; Pagani, M.; Lombardi, F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am. J. Cardiol.* **1994**, *73*, C3–C9, doi:10.1016/0002-9149(94)90617-3.
 56. Ewing, D.J.; Clarke, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* **1982**, *285*, 916–918, doi:10.1136/bmj.285.6346.916.
 57. Macartney, M.J.; McLennan, P.L.; Peoples, G.E. Heart rate variability during cardiovascular reflex testing: the importance of underlying heart rate. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **2021**, *32*, 145–153, doi:10.1515/jbcpp-2020-0245.
 58. Rodriguez, J.; Blaber, A.P.; Kneihsl, M.; Trozic, I.; Ruedl, R.; Green, D.A.; Broadbent, J.; Xu, D.; Rössler, A.; Hinghofer-Szalkay, H.; et al. Poststroke alterations in heart rate variability during orthostatic challenge. *Medicine (Baltimore)*. **2017**, *96*, e5989, doi:10.1097/MD.0000000000005989.
 59. Nygaard, S.; Christensen, A.H.; Rolid, K.; Nytrøen, K.; Gullestad, L.; Fiane, A.; Thaulow, E.; Døhlen, G.; Godang, K.; Saul, J.P.; et al. Autonomic cardiovascular control changes in recent heart transplant recipients lead to physiological limitations in response to orthostatic challenge and isometric exercise. *Eur. J.*

Appl. Physiol. **2019**, *119*, 2225–2236, doi:10.1007/s00421-019-04207-5.

60. Kamiya, A.; Michikami, D.; Fu, Q.; Niimi, Y.; Iwase, S. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) during high-intensity, isometric leg exercise in humans. *Environ. Med.* **2000**, *44*, 49–52.
61. Goswami, N.; Blaber, A.P.; Hinghofer-Szalkay, H.; Montani, J.-P. Orthostatic Intolerance in Older Persons: Etiology and Countermeasures. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, doi:10.3389/fphys.2017.00803.
62. Vallejo, M.; Hermosillo, A.G.; Infante, O.; Cárdenas, M.; Lerma, C. Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Adults With Vasovagal Syncope. *J. Clin. Neurophysiol.* **2015**, *32*, 434–439, doi:10.1097/WNP.000000000000204.
63. Naschitz, J.E.; Rosner, I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad. Med. J.* **2007**, *83*, 568–574, doi:10.1136/pgmj.2007.058198.
64. Toska, K.; Walløe, L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position. *J. Appl. Physiol.* **2002**, *92*, 1671–1676, doi:10.1152/jappphysiol.00465.2000.
65. Dunn, C.E.; Monroe, D.C.; Crouzet, C.; Hicks, J.W.; Choi, B. Speckleplethysmographic (SPG) Estimation of Heart Rate Variability During an Orthostatic Challenge. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 14079, doi:10.1038/s41598-019-50526-0.
66. BARANTKE, M.; KRAUSS, T.; ORTAK, J.; LIEB, W.; REPEL, M.; BURGDORF, C.; PRAMSTALLER, P.P.; SCHUNKERT, H.; BONNEMEIER, H. Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2008**, *19*, 1296–1303, doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01257.x.
67. Sachse, C.; Trozic, I.; Brix, B.; Roessler, A.; Goswami, N. Sex differences in cardiovascular responses to orthostatic challenge in healthy older persons: A pilot study. *Physiol. Int.* **2019**, *106*, 236–249, doi:10.1556/2060.106.2019.16.
68. Schäfer, D.; Nil, M.; Herzig, D.; Eser, P.; Saner, H.; Wilhelm, M. Good reproducibility of heart rate variability after orthostatic challenge in patients with a history of acute coronary syndrome. *J. Electrocardiol.* **2015**, *48*, 696–702, doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.04.004.
69. Desai, N.; D.S., R.; Mallavarapu, M.; Berger, R.D.; Yeragani, V.K. Beat-to-Beat Heart Rate and QT Variability in Patients with Congestive Cardiac Failure: Blunted Response to Orthostatic Challenge. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2004**, *9*, 323–329, doi:10.1111/j.1542-474X.2004.94559.x.
70. Thayer, J.F.; Lane, R.D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol. Psychol.* **2007**, *74*, 224–242, doi:10.1016/j.biopsycho.2005.11.013.
71. Stuckey, M.I.; Kiviniemi, A.M.; Petrella, R.J. Diabetes and Technology for Increased Activity Study: The Effects of Exercise and Technology on Heart Rate

- Variability and Metabolic Syndrome Risk Factors. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **2013**, *4*, doi:10.3389/fendo.2013.00121.
72. Singh, J.P.; Larson, M.G.; Tsuji, H.; Evans, J.C.; O'Donnell, C.J.; Levy, D. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension. *Hypertension* **1998**, *32*, 293–297, doi:10.1161/01.HYP.32.2.293.
 73. Omerbegovic, M. Analysis of heart rate variability and clinical implications. *Med. Arh.* **2009**, *63*, 102–5.
 74. Piccirillo, G.; Viola, E.; Nocco, M.; Durante, M.; Tarantini, S.; Marigliano, V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J. Lab. Clin. Med.* **2000**, *135*, 145–152, doi:10.1067/mlc.2000.103428.
 75. De Angelis, C.; Perelli, P.; Trezza, R.; Casagrande, M.; Biselli, R.; Pannitteri, G.; Marino, B.; Farrace, S. Modified autonomic balance in offsprings of diabetics detected by spectral analysis of heart rate variability. *Metabolism* **2001**, *50*, 1270–1274, doi:10.1053/meta.2001.27225.
 76. Airaksinen, K.E.J.; Ikäheimo, M.J.; Koistinen, M.J.; Takkunen, J.T. Impaired vagal heart rate control in aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **1988**, *9*, 1126–1130, doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062409.
 77. Greiser, K.H.; Kluttig, A.; Schumann, B.; Swenne, C.A.; Kors, J.A.; Kuss, O.; Haerting, J.; Schmidt, H.; Thiery, J.; Werdan, K. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. *Eur. J. Epidemiol.* **2009**, *24*, 123–142, doi:10.1007/s10654-009-9317-z.
 78. von Känel, R.; Carney, R.M.; Zhao, S.; Whooley, M.A. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin. Res. Cardiol.* **2011**, *100*, 241–247, doi:10.1007/s00392-010-0236-5.
 79. Zuern, C.S.; Rizas, K.D.; Eick, C.; Vogtt, M.-I.; Bigalke, B.; Gawaz, M.; Bauer, A. Severe autonomic failure as a predictor of mortality in aortic valve stenosis. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *176*, 782–787, doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.088.
 80. Vukasovic, J.L.; Florenzano, F.; Adriazola, P.; Escobar, E. Heart rate variability in severe aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* **1999**, *8*, 143–8.
 81. Werner, B.; Piorecka-Makula, A.; Bobkowski, W. Heart rate variability in children with aortic valve stenosis - A pilot study. *Arch. Med. Sci.* **2013**, *9*, 535–539, doi:10.5114/aoms.2013.34880.
 82. Valencia, J.F.; Porta, A.; Vallverdu, M.; Claria, F.; Baranowski, R.; Orłowska-Baranowska, E.; Caminal, P. Multiscale sample entropy in heart rate variability of aortic stenosis patients. In Proceedings of the 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; IEEE, 2008; pp. 2000–2003.

83. Thaden, J.J.; Nkomo, V.T.; Enriquez-Sarano, M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2014**, *56*, 565–571, doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006.
84. Argimon Pallás, J.M. (Josep M.; Jiménez Villa, J. Tamaño de la muestra. In *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*; Elsevier, Ed.; Elsevier Espana S.L.: Barcelona, 2013; pp. 142–154 ISBN 9788480869416.
85. Mietus, J.E. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart* **2002**, *88*, 378–380, doi:10.1136/heart.88.4.378.
86. Reyes-Lagos, J.J.; Echeverría-Arjonilla, J.C.; Peña-Castillo, M.Á.; García-González, M.T.; Ortiz-Pedroza, M. del R.; Pacheco-López, G.; Vargas-García, C.; Camal-Ugarte, S.; González-Camarena, R. A comparison of heart rate variability in women at the third trimester of pregnancy and during low-risk labour. *Physiol. Behav.* **2015**, *149*, 255–261, doi:10.1016/j.physbeh.2015.05.041.
87. Echeverría, J.C.; Ávila-Vanzzini, N.; Springall, R.; Torres-Arellano, J.M.; Toledo, A.; Infante, O.; Bojalil, R.; Cossío, J.; Fajardo, E.; Lerma, C. Inflammation and Reduced Parasympathetic Cardiac Modulation in Aortic-Valve Sclerosis. *Appl. Sci.* **2019**, *9*, 4020, doi:10.3390/app9194020.
88. Küçükosmanoğlu, O.; Ozbarlas, N.; Birand, A.; Kudaiberdieva, G.Z. Power spectral analysis of heart rate variability in children with aortic stenosis. *Turk. J. Pediatr.* **2002**, *44*, 109–115.
89. William Tank, A.; Lee Wong, D. Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In *Comprehensive Physiology*; Wiley, 2014; pp. 1–15.
90. Alter, P.; Grimm, W.; Vollrath, A.; Czerny, F.; Maisch, B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy—Relation to left ventricular mass and etiology. *Am. Heart J.* **2006**, *151*, 829–836, doi:10.1016/j.ahj.2005.06.016.
91. Gerard P, Aurigemma; Colleen M, H. Left Ventricular Systolic Function and Outcome in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2020**, *13*, 370–373, doi:10.1016/j.jcmg.2019.03.010.
92. Pagani, M.; Lucini, D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: Insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **2001**, *90*, 76–82, doi:10.1016/S1566-0702(01)00270-3.
93. Pavithran, P.; Madanmohan, T.; Nandeesh, H. Sex differences in short-term heart rate variability in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J. Clin. Hypertens.* **2008**, *10*, 904–910, doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00052.x.
94. Lerma, C.; Echeverría, J.C.; Infante, O.; Pérez-Grovas, H.; González-Gómez, H. Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with end-stage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? *Chaos* **2017**, *27*, 093906, doi:10.1063/1.4999470.
95. Echeverría, J.C.; Infante, O.; Pérez-Grovas, H.; González, H.; José, M. V.; Lerma, C. Effects of Orthostatism and Hemodialysis on Mean Heart Period and Fractal

- Heart Rate Properties of Chronic Renal Failure Patients. *Artif. Organs* **2017**, *41*, 1026–1034, doi:10.1111/aor.12887.
96. Karasik, R.; Sapir, N.; Ashkenazy, Y.; Ivanov, P.C.; Dvir, I.; Lavie, P.; Havlin, S. Correlation differences in heartbeat fluctuations during rest and exercise. *Phys. Rev. E - Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* **2002**, *66*, 4, doi:10.1103/PhysRevE.66.062902.
 97. Ivanov, P.; Nunes, L.; Goldberger, A.; Havlin, S.; Rosenblum, M.; Struzik, Z.; Stanley, E. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* **1999**, *399*, 461–465, doi:10.1007/978-3-642-15431-7_14.
 98. Sassi, R.; Cerutti, S.; Lombardi, F.; Malik, M.; Huikuri, H. V.; Peng, C.K.; Schmidt, G.; Yamamoto, Y. Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* **2015**, *17*, 1341–1353, doi:10.1093/europace/euv015.
 99. Tapanainen, J.M.; Thomsen, P.E.B.; Køber, L.; Torp-Pedersen, C.; Mäkikallio, T.H.; Still, A.-M.; Lindgren, K.S.; Huikuri, H. V Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **2002**, *90*, 347–352, doi:10.1016/S0002-9149(02)02488-8.
 100. Conte, M.; Petraglia, L.; Campana, P.; Gerundo, G.; Caruso, A.; Grimaldi, M.G.; Russo, V.; Attena, E.; Leosco, D.; Parisi, V. The role of inflammation and metabolic risk factors in the pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, *33*, 1765–1770, doi:10.1007/s40520-020-01681-2.
 101. Zhou, K.; Guo, T.; Xu, Y.; Guo, R. Correlation between plasma matrix metalloproteinase-28 levels and severity of calcific aortic valve stenosis. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, 1–8, doi:10.12659/MSM.925260.
 102. Cui, N.; Hu, M.; Khalil, R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. In; 2017; pp. 1–73.
 103. Lurins, J.; Lurina, D.; Svirskis, S.; Nora-Krukle, Z.; Tretjakovs, P.; Mackevics, V.; Lejnicks, A.; Rapisarda, V.; Baylon, V. Impact of several proinflammatory and cell degradation factors in patients with aortic valve stenosis. *Exp. Ther. Med.* **2019**, 2433–2442, doi:10.3892/etm.2019.7254.
 104. Perrotta, I.; Sciangula, A.; Aquila, S.; Mazzulla, S. Matrix metalloproteinase-9 expression in calcified human aortic valves: A histopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* **2016**, *24*, 128–137, doi:10.1097/PAI.000000000000144.
 105. Kaden, J.J.; Vocke, D.C.; Fischer, C.S.; Grobholz, R.; Brueckmann, M.; Vahl, C.F.; Hagl, S.; Haase, K.K.; Dempfle, C.E.; Borggrefe, M. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis. *Z. Kardiol.* **2004**, *93*, 124–130, doi:10.1007/s00392-004-1021-0.
 106. Kapelouzou, A.; Tsourelis, L.; Kaklamanis, L.; Degiannis, D.; Kogerakis, N.;

- Cokkinos, D. V. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2015**, 2015, 49, doi:10.5339/gcsp.2015.49.
107. Helske, S.; Kupari, M.; Lindstedt, K.A.; Kovanen, P.T. Aortic valve stenosis: An active atheroinflammatory process. *Curr. Opin. Lipidol.* **2007**, 18, 483–491, doi:10.1097/MOL.0b013e3282a66099.
 108. Satta, J.; Oiva, J.; Salo, T.; Eriksen, H.; Ohtonen, P.; Biancari, F.; Juvonen, T.S.; Soini, Y. Evidence for an altered balance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitors in calcific aortic stenosis. *Ann. Thorac. Surg.* **2003**, 76, 681–688, doi:10.1016/S0003-4975(03)00529-0.
 109. Edep, M.E.; Shirani, J.; Wolf, P.; Brown, D.L. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc. Pathol.* **2000**, 9, 281–286, doi:10.1016/S1054-8807(00)00043-0.
 110. Dobaczewski, M.; Chen, W.; Frangogiannis, N.G. Transforming Growth Factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling Introduction: The biology of TGF- β . *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011, 51, 600–606.
 111. Podolec, J.; Baran, J.; Siedlinski, M.; Urbanczyk, M.; Krupinski, M.; Bartus, K.; Niewiara, L.; Podolec, M.; Guzik, T.; Tomkiewicz-Pajak, L.; et al. Serum rantes, transforming growth factor- β 1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J. Physiol. Pharmacol.* **2018**, 69, 615–623, doi:10.26402/jpp.2018.4.12.
 112. Villar, A. V.; Cobo, M.; Llano, M.; Montalvo, C.; González-Vílchez, F.; Martín-Durán, R.; Hurlé, M.A.; Francisco Nistal, J. Plasma levels of transforming growth factor- β 1 reflect left ventricular remodeling in aortic stenosis. *PLoS One* **2009**, 4, doi:10.1371/journal.pone.0008476.
 113. Jian, B.; Narula, N.; Li, Q.Y.; Mohler, E.R.; Levy, R.J. Progression of aortic valve stenosis: TGF- β 1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann. Thorac. Surg.* **2003**, 75, 457–465, doi:10.1016/S0003-4975(02)04312-6.
 114. Xu, S.; Liu, A.C.; Gotlieb, A.I. Common pathogenic features of atherosclerosis and calcific aortic stenosis: Role of transforming growth factor- β . *Cardiovasc. Pathol.* **2010**, 19, 236–247, doi:10.1016/j.carpath.2009.09.007.
 115. Dhaun, N.; Webb, D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat. Rev. Cardiol.* **2019**, 16, 491–502, doi:10.1038/s41569-019-0176-3.
 116. Hasegawa, K.; Fujiwara, H.; Koshiji, M.; Inada, T.; Ohtani, S.; Doyama, K.; Tanaka, M.; Matsumori, A.; Fujiwara, T.; Shirakami, G.; et al. Endothelin-1 and Its Receptor in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hypertension* **1996**, 27, 259–264, doi:10.1161/01.HYP.27.2.259.
 117. Gustafsson, D.; Elg, M.; Hedner, T.; Johnsson, E.; Sohtell, M.; Svensson, L.; Fyhrquist, F. Raised plasma concentrations of endothelin-1 and -3 in marmosets with acute aortic stenosis: No relation to the renin-angiotensin system. *Blood*

Press. **1992**, *1*, 50–56, doi:10.3109/08037059209065124.

118. Peltonen, T.; Taskinen, P.; Napankangas, J.; Leskinen, H.; Ohtonen, P.; Soini, Y.; Juvonen, T.; Satta, J.; Vuolteenaho, O.; Ruskoaho, H. Increase in tissue endothelin-1 and ETA receptor levels in human aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **2008**, *30*, 242–249, doi:10.1093/eurheartj/ehn482.
119. Serneri, G.G.N.; Modesti, P.A.; Boddi, M.; Cecioni, I.; Paniccchia, R.; Coppo, M.; Galanti, G.; Simonetti, I.; Vanni, S.; Papa, L.; et al. Cardiac growth factors in human hypertrophy: Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ. Res.* **1999**, *85*, 57–67, doi:10.1161/01.RES.85.1.57.
120. Majak, P.; Bjørnstad, J.L.; Braathen, B.; Lunde, I.G.; Husebye, T.; Christensen, G.; Tønnessen, T. Endothelin-1 in the Human Myocardium and Circulating Plasma: Evaluation before, during and after Correction of Aortic Stenosis with Aortic Valve Replacement. *Cardiology* **2012**, *123*, 1–10, doi:10.1159/000339756.
121. Bätz, L.; Dannberg, G.; Grün, K.; Westphal, J.; Möbius-Winkler, S.; Jung, C.; Pfeil, A.; Schulze, P.C.; Franz, M. Serum biomarkers of cardiovascular remodelling reflect extra-valvular cardiac damage in patients with severe aortic stenosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1–17, doi:10.3390/ijms21114174.
122. Russell, F.D.; Molenaar, P. The human heart endothelin system: ET-1 synthesis, storage, release and effect. *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 353–359, doi:10.1016/S0165-6147(00)01524-8.
123. Bäck, M.; Yin, L.; Nagy, E.; Ingelsson, E. The leukotriene receptor antagonist montelukast and aortic stenosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *75*, 280–281, doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04338.x.
124. Kochtebane, N.; Passefort, S.; Choqueux, C.; Ainoun, F.; Achour, L.; Michel, J.-B.; Bäck, M.; Jacob, M.-P. Release of leukotriene B4, transforming growth factor-beta1 and microparticles in relation to aortic valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* **2013**, *22*, 782–8.
125. Nagy, E.; Bäck, M. Epigenetic regulation of 5-lipoxygenase in the phenotypic plasticity of valvular interstitial cells associated with aortic valve stenosis. *FEBS Lett.* **2012**, *586*, 1325–1329, doi:10.1016/j.febslet.2012.03.039.
126. Nagy, E.; Andersson, D.C.; Caidahl, K.; Eriksson, M.J.; Eriksson, P.; Franco-Cereceda, A.; Hansson, G.K.; Bäck, M. Upregulation of the 5-lipoxygenase pathway in human aortic valves correlates with severity of stenosis and leads to leukotriene-induced effects on valvular myofibroblasts. *Circulation* **2011**, *123*, 1316–1325, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966846.
127. Hyun, S.M.C.; Lee, J.D.; A.; Puyó, A.M.H.P.; . El Ácido Araquidónico Y. *Cienc. E Investig. - Tomo 67 N° 4 - 2017* **2017**.
128. Bäck, M. Inflammatory signaling through leukotriene receptors in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2008**, *10*, 244–251, doi:10.1007/s11883-008-0038-7.
129. Williams, D.P.; Koenig, J.; Carnevali, L.; Sgoifo, A.; Jarczok, M.N.; Sternberg,

- E.M.; Thayer, J.F. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain. Behav. Immun.* **2019**, *80*, 219–226, doi:10.1016/j.bbi.2019.03.009.
130. Tracey, K.J. The inflammatory reflex. *Nature* **2002**, *420*, 853–859, doi:10.1038/nature01321.
 131. ZILA, I.; MOKRA, D.; KOPINCOVA, J.; KOLOMAZNIK, M.; JAVORKA, M.; CALKOVSKA, A. Vagal-Immune Interactions Involved in Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *Physiol. Res.* **2017**, S139–S145, doi:10.33549/physiolres.933671.
 132. Mirakaj, V.; Dalli, J.; Granja, T.; Rosenberger, P.; Serhan, C.N. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J. Exp. Med.* **2014**, *211*, 1037–1048, doi:10.1084/jem.20132103.
 133. Nagy, E.; Lei, Y.; Martínez-Martínez, E.; Body, S.C.; Schlotter, F.; Creager, M.; Assmann, A.; Khabbaz, K.; Libby, P.; Hansson, G.K.; et al. Interferon- γ Released by Activated CD8+ T Lymphocytes Impairs the Calcium Resorption Potential of Osteoclasts in Calcified Human Aortic Valves. *Am. J. Pathol.* **2017**, *187*, 1413–1425, doi:10.1016/j.ajpath.2017.02.012.
 134. Jonasson, L.; Holm, J.; Skalli, O.; Bondjers, G.; Hansson, G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arterioscler. An Off. J. Am. Hear. Assoc. Inc.* **1986**, *6*, 131–138, doi:10.1161/01.ATV.6.2.131.
 135. Solano R, Liseti; Velásquez V., E. Efecto inmunomodulador del estrés psicológico. *Salus* **2012**, *16*, 51–57.
 136. X García-Moll, J.K. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev. española Cardiol.* **1999**, *52*, 990–1003.
 137. Peltonen, T.; Taskinen, P.; Näpänkangas, J.; Leskinen, H.; Ohtonen, P.; Soini, Y.; Juvonen, T.; Satta, J.; Vuolteenaho, O.; Ruskoaho, H. Increase in tissue endothelin-1 and ETA receptor levels in human aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **2009**, *30*, 242–249, doi:10.1093/eurheartj/ehn482.
 138. Raffa, G.M.; Jackson, V.; Liska, J.; Eriksson, M.J.; Caidahl, K.; Eriksson, P.; Franco-Cereceda, A. Endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma levels decrease after aortic surgery. *J. Heart Valve Dis.* **2010**, *19*, 724–30.
 139. Pekdemir, H.; Cicek, D.; Camsari, A.; Akkus, M.N.; Cin, V.G.; Doven, O.; Parmaksiz, H.T.; Katircibasi, M.T.; Ozcan, I.T. The Relationship between Plasma Endothelin-1, Nitric Oxide Levels, and Heart Rate Variability in Patients with Coronary Slow Flow. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2004**, *9*, 24–33, doi:10.1111/j.1542-474X.2004.91522.x.
 140. Aronson, D.; Mittleman, M.A.; Burger, A.J. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.* **2001**, *24*, 1607–1615, doi:10.1046/j.1460-

9592.2001.01607.x.

141. KUWAKI, T.; KURIHARA, H.; CAO, W.H.; KURIHARA, Y.; UNEKAWA, M.; YAZAKI, Y.; KUMADA, M. PHYSIOLOGICAL ROLE OF BRAIN ENDOTHELIN IN THE CENTRAL AUTONOMIC CONTROL: FROM NEURON TO KNOCKOUT MOUSE. *Prog. Neurobiol.* **1997**, *51*, 545–579, doi:10.1016/S0301-0082(96)00063-9.
142. Nakamura, K.; Sasaki, S.; Moriguchi, J.; Morimoto, S.; Miki, S.; Kawa, T.; Itoh, H.; Nakata, T.; Takeda, K.; Nakagawa, M. Central Effects of Endothelin and Its Antagonists on Sympathetic and Cardiovascular Regulation in SHR-SP. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1999**, *33*, 876–882, doi:10.1097/00005344-199906000-00007.
143. Damon, D.H. Postganglionic sympathetic neurons express endothelin. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **1998**, *274*, R873–R878, doi:10.1152/ajpregu.1998.274.3.R873.
144. Yamaguchi, N. Role of ET(A) and ET(B) receptors in endothelin-1-induced adrenal catecholamine secretion in vivo. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **1997**, *272*, R1290–R1297, doi:10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1290.
145. Spiers, J.P.; Kelso, E.J.; McDermott, B.J.; Scholfield, C.N.; Silke, B. Endothelin-1 mediated inhibition of the acetylcholine-activated potassium current from rabbit isolated atrial cardiomyocytes. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *119*, 1427–1437, doi:10.1111/j.1476-5381.1996.tb16055.x.
146. Yue, W.; Yin, J.; Chen, B.; Zhang, X.; Wang, G.; Li, H.; Chen, H.; Jia, R. Analysis of Heart Rate Variability in Masked Hypertension. *Cell Biochem. Biophys.* **2014**, *70*, 201–204, doi:10.1007/s12013-014-9882-y.
147. Thayer, J.F.; Yamamoto, S.S.; Brosschot, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* **2010**, *141*, 122–131, doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
148. Fang, S.C.; Wu, Y.L.; Tsai, P.S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol. Res. Nurs.* **2020**, *22*, 45–56, doi:10.1177/1099800419877442.
149. Kontogeorgos, S.; Thunström, E.; Basic, C.; Hansson, P.O.; Zhong, Y.; Ergatoudes, C.; Morales, D.; Mandalenakis, Z.; Rosengren, A.; Caidahl, K.; et al. Prevalence and risk factors of aortic stenosis and aortic sclerosis: a 21-year follow-up of middle-aged men. *Scand. Cardiovasc. J.* **2020**, *54*, 115–123, doi:10.1080/14017431.2019.1685126.
150. Stewart, B.F.; Siscovick, D.; Lind, B.K.; Gardin, J.M.; Gottdiener, J.S.; Smith, V.E.; Kitzman, D.W.; Otto, C.M. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1997**, *29*, 630–634, doi:10.1016/S0735-1097(96)00563-3.

151. Ferreira-González, I.; Pinar-Sopena, J.; Ribera, A.; Marsal, J. r.; Cascant, P.; González-Alujas, T.; Evangelista, A.; Brotons, C.; Moral, I.; Permanyer-Miralda, G.; et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a Mediterranean area. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2013**, *20*, 1022–1030, doi:10.1177/2047487312451238.
152. Gharacholou, S.M.; Karon, B.L.; Shub, C.; Pellikka, P.A. Aortic Valve Sclerosis and Clinical Outcomes: Moving Toward a Definition. *Am. J. Med.* **2011**, *124*, 103–110, doi:10.1016/j.amjmed.2010.10.012.
153. Di Minno, M.N.D.; Di Minno, A.; Ambrosino, P.; Songia, P.; Pepi, M.; Tremoli, E.; Poggio, P. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *260*, 138–144, doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.054.
154. Aronson, D.; Burger, A.J. Effect of Beta-Blockade on Autonomic Modulation of Heart Rate and Neurohormonal Profile in Decompensated Heart Failure. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2001**, *6*, 98–106, doi:10.1111/j.1542-474X.2001.tb00093.x.

ANEXOS

ANEXO 1 Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: “***Asociación de la modulación autonómica cardiaca con el grado de severidad de la enfermedad valvular aórtica calcificada***”

Actualmente en el Instituto Nacional de Cardiología (INCICH) se está llevando a cabo un estudio de investigación que tiene como objetivo conocer la influencia de ciertas moléculas inflamatorias sobre la condición y evolución de la enfermedad valvular aórtica calcificada. Este proyecto está registrado ante el Comité de Investigación del INC con el número **18-1090**.

Se me ha explicado que mi participación en este estudio consiste en:

- 1) permitir una sola toma de muestra de mi sangre (15 mL)
- 2) permitir la realización de un electrocardiograma
- 3) permitir la realización de un ecocardiograma
- 4) permitir la realización del reto ortostático activo

Todas las pruebas anteriormente mencionadas serán realizadas al inicio del proyecto por personal capacitado del Instituto. En suero de la muestra de sangre se determinarán las concentraciones de las moléculas de interés para el estudio.

Se me ha explicado que mi participación en este estudio no conlleva ningún riesgo para mi salud y no implica ningún costo para mí o en su caso mi compañía de seguros. Así mismo, mi participación no afecta en ninguna forma el tratamiento que pueda necesitar o la atención que recibo por parte del Instituto.

Se me ha explicado que mi participación en este estudio es anónima y voluntaria y que tengo el derecho de retirarme del estudio si así lo deseara.

Para cualquier duda o aclaración que tenga puedo dirigirme con el Dr. Rafael Bojalil Parra, jefe del Departamento de Inmunología al teléfono 55732911 extensión 1255.

Con fecha _____ declaro que de manera libre acepto participar en el estudio estipulado en esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante _____

Dirección y teléfono _____

Nombre y firma del investigador _____

Dirección y teléfono _____

ANEXO 2 Hoja de entrevista para los participantes



Proyecto de investigación

Asociación de la modulación autonómica cardíaca con la progresión de la enfermedad valvular aórtica degenerativa

Fecha _____ Fecha de nacimiento _____ Número de registro: _____

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Casa: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ PA: _____

Cadera: _____ Cintura: _____ Muñeca: _____

QRSd: _____ QT: _____ QTc: _____ PR: _____ FC: _____

Antecedentes:

¿Tiene alguna enfermedad? Especifique _____

¿Se ha vacunado en los últimos 8 meses? _____

¿Se encuentra en ayuno? _____ ¿A qué hora fue su último alimento? _____

¿Está tomando algún medicamento? _____

¿Ha sido operado recientemente? Especifique _____

¿Ha padecido fiebre reumática? _____

¿Es o fue fumador? _____ ¿Hace cuanto tiempo fuma? _____ ¿Hace cuanto dejó de fumar? _____

¿Consume o consumió alcohol? _____ ¿Hace cuanto tiempo consume? _____

¿Hace cuanto tiempo dejó de consumir? _____

¿Ha estado expuesto a humo de leña? _____ ¿Cuánto tiempo estuvo expuesto? _____

¿Padece dislipidemia? _____ ¿Hace cuanto la padece? _____

¿Padece hipertensión? _____ ¿Hace cuanto la padece? _____

¿Padece algún tipo de diabetes? _____ ¿Hace cuanto la padece? _____

¿Padece hipotiroidismo? _____ ¿Padece enfermedades respiratorias? _____

ANEXO 3. Artículo publicado con resultados parciales de la presente tesis

Article

Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis

José M. Torres-Arellano ^{1,2}, Juan C. Echeverría ^{3,*}, Nydia Ávila-Vazzini ⁴, Rashidi Springall ⁵, Andrea Toledo ⁵, Oscar Infante ¹, Rafael Bojalil ⁶, Jorge E. Cossío-Aranda ⁴, Erika Fajardo ⁴ and Claudia Lerma ^{1,*}

- ¹ Department of Electromechanical Instrumentation, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico; jose190288@live.com.mx (J.M.T.-A.); osinfa@yahoo.com (O.I.)
 - ² Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City 04510, Mexico
 - ³ Department of Electrical Engineering, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico City 09340, Mexico
 - ⁴ Department of Outpatients Clinic, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico; vazzny74@yahoo.com (N.Á.-V.); doctorjorgecossio@yahoo.es (J.E.C.-A.); fajardoerikaf@yahoo.com (E.F.)
 - ⁵ Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico; raspringall@yahoo.com (R.S.); andtole@gmail.com (A.T.)
 - ⁶ Department of Health Care, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Mexico City 04960, Mexico; rafaelbojalil@gmail.com
- * Correspondence: josa@xanum.uam.mx (J.C.E.); lermag@unam.mx or dr.claudialerma@gmail.com (C.L.); Tel: +52-(55)-58044600 (ext. 1008) (J.C.E.); +52-(55)-55732911 (ext. 26202) (C.L.)



Citation: Torres-Arellano, J.M.; Echeverría, J.C.; Ávila-Vazzini, N.; Springall, R.; Toledo, A.; Infante, O.; Bojalil, R.; Cossío-Aranda, J.E.; Fajardo, E.; Lerma, C. Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2004. <https://doi.org/10.3390/jcm10092004>

Academic Editors: Nandu Goswami



Abstract: Aortic stenosis is a progressive heart valve disorder characterized by calcification of the leaflets. Heart rate variability (HRV) analysis has been proposed for assessing the heart response to autonomic activity, which is documented to be altered in different cardiac diseases. The objective of the study was to evaluate changes of HRV in patients with aortic stenosis by an active standing challenge. Twenty-two volunteers without alterations in the aortic valve (NAV) and twenty-five patients diagnosed with moderate and severe calcific aortic valve stenosis (AVS) participated in this cross-sectional study. Ten minute electrocardiograms were performed in a supine position and in active standing positions afterwards, to obtain temporal, spectral, and scaling HRV indices: mean value of all NN intervals (meanNN), low-frequency (LF) and high-frequency (HF) bands spectral power, and the short-term scaling indices (α_1 and $\alpha_{0.5\text{min}}$). The AVS group showed higher values of LF,

ANEXO 4. Artículo publicado con resultados parciales de la presente tesis



Article

Inflammation and Reduced Parasympathetic Cardiac Modulation in Aortic-Valve Sclerosis

Juan C. Echeverría ¹, Nydia Ávila-Vanzzini ² , Rashidi Springall ³, José M. Torres-Arellano ⁴, Andrea Toledo ³, Oscar Infante ⁴, Rafael Bojalil ⁵, Jorge Cossío ², Erika Fajardo ² and Claudia Lerma ^{4,*} 

¹ Department of Electrical Engineering, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico City 09340, Mexico

² Department of Outpatients Clinic, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico

³ Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico

⁴ Department of Electromechanical Instrumentation, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico

⁵ Department of Health Care, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Mexico City 04960, Mexico

* Correspondence: dr.claudialerma@gmail.com; Tel.: +52-55-55732911 (ext. 26202)

Received: 30 August 2019; Accepted: 23 September 2019; Published: 26 September 2019



Abstract: Aortic-valve sclerosis increases cardiovascular mortality risk and precedes aortic-valve stenosis, but its mechanisms are not well understood. The purpose of this study was to compare the cardiac autonomic modulation and inflammation markers between subjects with aortic-valve normal leaflets and subjects with aortic-valve sclerosis. According to 2-D transthoracic echocardiograms, 61 middle-aged volunteers without chronic or acute illnesses were classified in two groups: with no aortic-valve sclerosis (NAVS, N = 16) and with aortic-valve sclerosis (AVS, N = 45). An electrocardiogram at the supine position and active standing was collected to estimate heart rate variability (HRV) indices. A blood sample was obtained to quantify markers of inflammation. Compared to NAVS, AVS subjects showed higher levels of IL-6 (1619 ± 650 vs. 1169 ± 676 pg/mL, $p = 0.044$) as well as TNF α (370.8 ± 182.0 vs. 247.3 ± 188.2 pg/mL, $p = 0.032$), and larger low-frequency (LF) to high-frequency (HF) ratio during supine position ($\ln(\text{LF}/\text{HF}) = 0.85 \pm 0.85$