



DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA

**ASOCIACIÓN DE LA FUNCIÓN VALVULAR CON LA  
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN  
SUJETOS CON ENFERMEDAD VALVULAR AÓRTICA  
DEGENERATIVA**

Tesis que presenta:

JIMENA RODRÍGUEZ CARBÓ

Matrícula: 2192803055

Para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Bajo la Dirección del

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Dra. Claudia Lerma González, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Jurado Calificador

Presidente: Dra. Nydia Ávila Vanzzini

Secretario: Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

Vocal: Dra. Gertrudis Hortensia González Gómez

*Iztapalapa, Ciudad de México, a 25 de febrero del 2022*

## TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN GENERAL.....	9
I - INTRODUCCIÓN.....	12
II – ANTECEDENTES.....	14
VFC Y AE.....	14
VFC Y EVA.....	17
VFC Y FUNCIÓN VALVULAR.....	23
VFC Y MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN.....	25
RECAPITULACIÓN.....	30
III - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
IV - JUSTIFICACIÓN.....	33
V - PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
VI – OBJETIVO GENERAL.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
VII - HIPÓTESIS.....	34
VIII - MARCO TEÓRICO DE LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS.....	35
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.....	35
PARÁMETROS EN EL TIEMPO.....	35
PARÁMETROS DE FRECUENCIA.....	36
PARÁMETROS NO LINEALES.....	37
IX - METODOLOGÍA.....	41
SUJETOS.....	41
REGISTRO DE ECG Y VFC.....	43
MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO Y MMPs.....	45
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	48
PARTICIÓN JERÁRQUICA.....	49
X – RESULTADOS.....	51
ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	53
$\Delta$ VFC.....	53
FUNCIÓN VALVULAR.....	54
FUNCIÓN VENTRICULAR.....	55
PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	56

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....	57
MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO .....	58
MMPs .....	60
<b>CORRELACIONES BIVARIADAS .....</b>	<b>61</b>
<b>SELECCIÓN DE VARIABLES (REGRESIÓN MÚLTIPLE ESCALONADA).....</b>	<b>61</b>
<b>PARTICIÓN JERÁRQUICA .....</b>	<b>64</b>
<b>FUNCIÓN VALVULAR.....</b>	<b>64</b>
<b>VALORES MÁXIMOS DE APORTACIÓN INDEPENDIENTE .....</b>	<b>66</b>
$\Delta pNN20$ .....	67
$\Delta pNN50$ .....	68
$\Delta RR_{medio}$ .....	68
$\Delta RMSSD$ .....	69
$\Delta SDNN$ .....	70
$\Delta LF$ .....	71
$\Delta HF$ .....	71
$\Delta LF/HF$ .....	72
$\Delta HF_n$ .....	73
$\Delta LF_n$ .....	74
$\Delta \alpha_1$ .....	75
$\Delta SampEn$ .....	76
<b>XI - DISCUSIÓN.....</b>	<b>78</b>
<b>PRINCIPALES HALLAZGOS .....</b>	<b>78</b>
<b>POSIBLES MECANISMOS FISOPATOLÓGICOS EN LOS HALLAZGOS.....</b>	<b>79</b>
<b>PARÁMETROS NO-LINEALES .....</b>	<b>82</b>
<b>XII – LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS .....</b>	<b>83</b>
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>83</b>
<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>84</b>
<b>XIII - CONCLUSIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>98</b>
<b>DESCRIPTIVO.....</b>	<b>98</b>
$\Delta VFC$ .....	98
<b>FUNCIÓN VALVULAR.....</b>	<b>98</b>
<b>FUNCIÓN VENTRICULAR .....</b>	<b>99</b>
<b>PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS .....</b>	<b>99</b>
<b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....</b>	<b>100</b>
<b>MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO .....</b>	<b>100</b>
<b>MMPs .....</b>	<b>101</b>

<b>CORRELACIONES BIVARIADAS .....</b>	<b>101</b>
<b>ΔRRMEDIO.....</b>	101
<b>FUNCIÓN VALVULAR.....</b>	102
<b>FUNCIÓN VENTRICULAR .....</b>	103
<b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....</b>	104
<b>PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS .....</b>	105
<b>MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO .....</b>	107
<b>MMPs .....</b>	109
<b>PARTICIÓN JERÁRQUICA .....</b>	<b>112</b>
<b>ΔpNN20 .....</b>	113
<b>ΔpNN50 .....</b>	115
<b>ΔRRmedio .....</b>	117
<b>ΔRMSSD .....</b>	120
<b>ΔSDNN .....</b>	122
<b>ΔLF .....</b>	124
<b>ΔHF .....</b>	126
<b>ΔLF/HF.....</b>	127
<b>ΔHF<sub>n</sub>.....</b>	129
<b>ΔLF<sub>n</sub>.....</b>	133
<b>Δα<sub>1</sub>.....</b>	137
<b>ΔSampEn.....</b>	142

## ABREVIATURAS

$\alpha_1$	--	Factor de escalamiento obtenido con el AFST
A	--	Velocidad pico atrial
AE	--	Aortoesclerosis o esclerosis valvular aórtica
AFST	--	Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia
Am	--	Velocidad anular mitral tardía diastólica
ApEn	--	Entropía aproximada
ASR	--	Arritmia sinusal respiratoria
AVA	--	Área de la válvula aórtica
AVAi	--	Área de la válvula aórtica indexada
BSA	--	Área de la superficie del cuerpo
CARDIA	--	Desarrollo de enfermedad coronaria en adultos jóvenes, <i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
$\Delta\alpha_1$	--	Diferencia entre el parámetro $\alpha_1$ en posición supina y el parámetro $\alpha_1$ en posición ortostática
$\Delta HF$	--	Diferencia entre el parámetro HF en posición supina y el parámetro HF en posición ortostática
$\Delta HF_n$	--	Diferencia entre el parámetro HF <sub>n</sub> en posición supina y el parámetro HF <sub>n</sub> en posición ortostática
$\Delta LF$	--	Diferencia entre el parámetro LF en posición supina y el parámetro LF en posición ortostática
$\Delta LF/HF$	--	Diferencia entre el parámetro LF/HF en posición supina y el parámetro LF/HF en posición ortostática
$\Delta LF_n$	--	Diferencia entre el parámetro LF <sub>n</sub> en posición supina y el parámetro LF <sub>n</sub> en posición ortostática
$\Delta pNN20$	--	Diferencia entre el parámetro pNN20 en posición supina y el parámetro pNN20 en posición ortostática
$\Delta pNN50$	--	Diferencia entre el parámetro pNN50 en posición supina y el parámetro pNN50 en posición ortostática

$\Delta$ RMSSD -- Diferencia entre el parámetro RMSSD en posición supina y el parámetro RMSSD en posición ortostática

$\Delta$ RRmedio -- Diferencia entre el parámetro RRmedio en posición supina y el parámetro RRmedio en posición ortostática

$\Delta$ SampEn -- Diferencia entre el parámetro SampEn en posición supina y el parámetro SampEn en posición ortostática

$\Delta$ SDNN -- Diferencia entre el parámetro SDNN en posición supina y el parámetro SDNN en posición ortostática

E -- Velocidad pico temprana

E/A -- Relación entre E y A

ECG -- Electrocardiograma

Em -- Velocidad anular mitral pico temprana diastólica

Em/Am-- Relación entre Em y Am

ET -- Tiempo de eyección

ET1 -- Endotelina 1

EVA -- Estenosis valvular aórtica

FEVI -- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FR -- Frecuencia respiratoria

GIA -- Grado de la insuficiencia aórtica

GPmedio -- Gradiente de presión medio de la válvula aórtica

GPmax -- Gradiente de presión máximo de la válvula aórtica

GPpp -- Gradiente de presión pico-pico

GRP -- Grosor relativo de la pared ventricular

HF -- Potencia de las frecuencias altas (entre 0.15 Hz y 0.40 Hz)

HF<sub>n</sub> -- Potencia de las frecuencias altas normalizadas

HR -- Latidos por minuto (del inglés *heart rate*)

IFN- $\gamma$  -- Interferón Gamma

IL-1 -- Interleucina 1

IL-10 -- Interleucina 10

IL-12 -- Interleucina 12

IL-2 -- Interleucina 2

IL-4 -- Interleucina 4

IL-6 -- Interleucina 6

IMC -- Índice de masa corporal

INCICH -- Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Intervalos NN -- Intervalos entre latidos normales

Intervalos RR -- Intervalos entre las curvas R del ECG

IVCT -- Tiempo de contracción isovolumétrico

IVRT -- Tiempo de relajación isovolumétrico

IVSD -- Diámetro del septo intraventricular

LF -- Potencia de las frecuencias bajas (entre 0.04 Hz y 0.15 Hz)

LF/HF -- Relación entre las potencias de LF y HF

LFn -- Potencia de las frecuencias bajas normalizadas

LTB4 -- Leucotrieno B4

LVEDD -- Diámetro del ventrículo izquierdo al fin de la diástole

LXA4 -- Lipoxina A4

MMP1 -- Metaloproteinasa de matriz 1

MMP2 -- Metaloproteinasa de matriz 2

MMP3 -- Metaloproteinasa de matriz 3

MMP9 -- Metaloproteinasa de matriz 9

MMP1/TIMP1 -- Relación entre la MMP1 y el TIMP1

MMP2/TIMP1 -- Relación entre la MMP2 y el TIMP1

MMP3/TIMP1 -- Relación entre la MMP3 y el TIMP1

MMP9/TIMP1 -- Relación entre la MMP9 y el TIMP1

MMPs	--	Metaloproteinasas de matriz
MMPs/TIMP1	--	Relación entre las MMPs y el TIMP1
MPI	--	Índice de rendimiento miocárdico
MVI	--	Masa ventricular izquierda
MVIi	--	Masa ventricular izquierda indexada
NN50	--	Conteo de intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 50 ms
NYHA	--	<i>New York Heart Association</i>
PAD	--	Presión arterial diastólica
PAS	--	Presión arterial sistólica
PcR	--	Proteína C Reactiva
PGE-2	--	Prostaglandina E2
pNN20	--	Porcentaje de los intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 20 ms
pNN50	--	Porcentaje de los intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 50 ms
PWD	--	Diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo durante la diástole
RMSSD	--	Raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN sucesivos
RRmedio	--	Media de las series de intervalos NN
RvD1	--	Resolvina D1
SampEn	--	Entropía Muestral
SDANN	--	Desviación estándar del promedio de periodos de 5 min de la serie NN
SDNN	--	Desviación estándar de las series de tiempo NN
SDNN-i	--	Media de las desviaciones estándar de periodos de 5 min de la serie NN
Series NN	--	Series de tiempo de intervalos NN
Sm	--	Velocidad anular mitral pico sistólica
SNA	--	Sistema Nervioso Autónomo
SNP	--	Sistema Nervioso Parasimpático
SNS	--	Sistema Nervioso Simpático

TGF- $\beta$	--	Factor de Crecimiento Tumoral Beta
TI	--	Índice triangular
TIMP1	--	Inhibidor tisular de Metaloproteinasa 1
TNF- $\alpha$	--	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
VFC	--	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
VLF	--	Potencia de las frecuencias muy bajas (potencia entre 0.003 Hz y 0.04 Hz)
V <sub>máx</sub>	--	Velocidad máxima transvalvular
VS	--	Válvula sana
WBC	--	Conteo de glóbulos blancos ( <i>white blood cells</i> )

## RESUMEN GENERAL

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se define como los cambios latido a latido del periodo cardiaco. Sus aplicaciones abarcan desde las investigaciones de la modulación autonómica cardiaca, los estudios de enlaces fundamentales entre procesos psicológicos y funciones fisiológicas, hasta la evaluación del desarrollo cognitivo y el riesgo clínico [1]. En los ejemplos de patologías en las que se ha utilizado al análisis de la VFC se encuentran la enfermedad coronaria, miocardiopatías, hipertensión arterial, infarto de miocardio, enfermedad valvular aórtica y diabetes, entre otras [2].

La aortoesclerosis (AE) y la estenosis valvular aórtica (EVA) son fases distintas de la enfermedad valvular aórtica [3], se encuentran entre las enfermedades valvulares más comunes, y se han relacionado con un pronóstico adverso [4] [5] [6]. Así un diagnóstico temprano de éstas es de gran importancia. El diagnóstico se hace normalmente mediante ecocardiografía [7] [8]. En la progresión de estas enfermedades se observan mecanismos compensatorios [9] [10] que presumiblemente involucra una disfunción autonómica cardiaca [11], la cual se ha observado a través de los cambios de los parámetros de la VFC (cambios en la respuesta cardiaca a la actividad parasimpática y simpática). Ya que el diagnóstico normalmente se hace mediante ecocardiografía [12], para el caso de EVA éste ocurre de manera habitual únicamente hasta que hay una presentación de síntomas [13] [14] y un peor pronóstico [4]. El diagnóstico se hace a través de la medición de parámetros de la función valvular: gradiente de presión medio de la válvula aórtica (GPmedio), el gradiente de presión máximo de la válvula aórtica (GPmax), la velocidad máxima aórtica transvalvular (V<sub>máx</sub>), el área de la válvula aórtica (AVA) y el área de la válvula aórtica indexada (AVA<sub>i</sub>); además de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como parámetro de la función ventricular. Aunque se ha considerado el uso de la VFC para un diagnóstico temprano de estas patologías de la válvula aórtica [15], aún es necesario conocer la asociación de los parámetros de la VFC con aquellos de la función valvular utilizados para el diagnóstico y la determinación del grado de severidad de la enfermedad [14].

El objetivo de este proyecto fue identificar si los mecanismos compensatorios autonómicos, explorados mediante la VFC, se asocian con el estado o nivel de deterioro de la función valvular observado por ecocardiografía en pacientes con AE y pacientes con EVA. Además, en ambas enfermedades se ha encontrado la presencia de inflamación [16] [5] y ésta a su vez se ha relacionado con la VFC, por lo que también se evaluó el efecto de la inflamación en dicha asociación. Para poder lograr este objetivo, se utilizaron series de tiempo a corto plazo de la VFC y los cambios ( $\Delta$ ) de

parámetros correspondientes ante un reto ortostático activo (pNN20, pNN50, RMSSD, RRmedio, SDNN, LF, HF, LFn, HFn, LF/HF, SampEn y el  $\alpha_1$  obtenido mediante el análisis de fluctuaciones sin tendencia) en sujetos con válvula sana (VS,  $n=22$ ), pacientes con AE ( $n=73$ ) y pacientes con EVA ( $n=32$ ) estudiados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Estos cambios se asociaron a los parámetros de la función valvular ( $V_{m\acute{a}x}$ , GPmedio, GPmax, AVA y AVAi), parámetros de la función ventricular (FEVI, la masa del ventrículo izquierdo, la masa del ventrículo izquierdo indexada y el grosor relativo de la pared ventricular) y marcadores del proceso inflamatorio (proteína C reactiva, PcR, interferón  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ , interleucina 6, IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , endotelina 1, ET1, interleucina 4, IL-4, interleucina 12, IL-12, interleucina 10, IL-10, factor de crecimiento tumoral  $\beta$ , TGF- $\beta$ , leucotrieno B4, LTB4, prostaglandina E2, PGE-2, lipoxina A4, LXA4 y resolvina D1, RvD1). Los  $\Delta$  se definieron como las diferencias de los parámetros obtenidos de las series de tiempo de la VFC en la posición supina menos los parámetros obtenidos de las series de tiempo en la posición ortostática (ej.  $\Delta RR_{medio} = RR_{medio}$  de la serie de tiempo en posición supina -  $RR_{medio}$  de la serie de tiempo en la posición ortostática). Se esperaba que en el caso de encontrarse una asociación de los parámetros de la VFC con los cambios de la función valvular se favorecería la comprensión de los mecanismos compensatorios autonómicos potenciales causados por la patología y la identificación de aquellos parámetros de la VFC que mostrarían el deterioro de la enfermedad valvular aórtica (de VS a AE y después a EVA).

En el análisis de los  $\Delta$  de los parámetros de la VFC se observó una disminución de los valores con el progreso de la enfermedad, indicando que los pacientes con AE y EVA tienen un menor ajuste al reto ortostático.

Mediante el uso de la partición jerárquica se encontró que 8 de los 12  $\Delta$  de los parámetros de la VFC ( $\Delta pNN20$ ,  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta HF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta \alpha_1$  y  $\Delta SampEn$ ) efectivamente tuvieron asociación con parámetros de la función valvular aórtica obtenidos con ecocardiografía. La variable que tuvo un mayor porcentaje de asociación (aportación independiente o porcentaje de la varianza total) fue el  $\alpha_1$  con el AVA con un 4.591%, pero el parámetro de función valvular que se identificó con mayor frecuencia fue el GPmedio (en 6 de los 8 índices de la VFC evaluados aquí). Con los modelos de partición jerárquica se pudieron encontrar otras covariables como lo son el  $\Delta RR_{medio}$ , la presión arterial sistólica, la ET1, entre otros, también con porcentajes de aportación relevantes. De hecho, los mayores porcentajes de aportación independiente se tuvieron específicamente con el  $\Delta RR_{medio}$ ; sus valores fueron 25.174%, 24.283% y 17.858% con  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta pNN50$  y  $\Delta HF$ , respectivamente.

Así, las covariables encontradas en la asociación de los parámetros de la VFC y la función valvular, mediante los modelos de partición jerárquica, permitieron además sugerir como aportación final los posibles mecanismos fisiopatológicos para explicar los cambios en los ajustes de la respuesta

autonómica cardíaca ante el reto ortostático en la enfermedad valvular aórtica. Esos mecanismos podrían ser: 1) la limitación intrínseca de la actividad simpática al presentar ésta una hiperactividad basal en los pacientes con enfermedad valvular aórtica, y 2) la restricción de la respuesta simpática para evitar un aumento de la presión arterial después del reto ortostático ya que los pacientes con enfermedad valvular aórtica (particularmente los pacientes con EVA) tienen un GPmedio transvalvular elevado.

## I - INTRODUCCIÓN

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se define como los cambios latido a latido del periodo cardiaco. Sus aplicaciones abarcan desde las investigaciones de la modulación autonómica cardiaca, los estudios de enlaces fundamentales entre procesos psicológicos y funciones fisiológicas, hasta la evaluación del desarrollo cognitivo y el riesgo clínico [1]. En los ejemplos de patologías en las que se ha utilizado al análisis de la VFC se encuentran la enfermedad coronaria, miocardiopatías, hipertensión arterial, infarto de miocardio, enfermedad valvular aórtica y diabetes, entre otras [2].

La enfermedad valvular aórtica degenerativa se identifica como el engrosamiento y calcificación de las valvas aórticas en la ausencia de enfermedad cardiaca reumática [17]. La aortoesclerosis (AE) y la estenosis valvular aórtica (EVA), son fases distintas de la enfermedad valvular aórtica [3] [18] [19], dividiéndolas con base a la limitación de la función que ocasionan; en la AE no hay obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo ya que no hay deformación de las valvas, mientras que en la EVA hay obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo [20] [17].

La AE se define como el engrosamiento y calcificación de una o más valvas aórticas, aunque no hay restricción de flujo [21] [22]. La EVA se reconoce como un proceso activo de la enfermedad valvular que se caracteriza por acumulación de lípidos, inflamación y calcificación. La EVA puede ser también de origen reumática (por la fusión de las comisuras de las valvas con cicatrización y eventualmente calcificación), o por una deformación congénita (válvula bicúspide) y aquella provocada por una degeneración calcificante [21] [10]. La EVA originada por válvula bicúspide representa un 60% de los casos en personas menores a 70 años y disminuye a un 40% en aquellos mayores a 70 años [23]. Se ha visto la progresión de AE a EVA en un tercio de los pacientes con AE [24] [25]. Antes se creía que la AE, aunque resultara común, no era de gran importancia, pero fue considerada de mayor preocupación por la identificación de progresión de la AE a la EVA en aproximadamente un 30% de los sujetos [26] [20] [25] [22]. En la AE y la EVA la calcificación y la acumulación de lípidos parecen ser una característica determinante en las lesiones de la válvula aórtica [27] [17] [28] lo que cambió la forma en cómo se estudian, pasaron de ser vistas como consecuencia natural del envejecimiento a ser vistas como procesos activos [29] [18].

La enfermedad valvular aórtica se encuentra entre las enfermedades valvulares más comunes y éstas se han relacionado con un pronóstico adverso [4] [5] [6] [17], por lo que un diagnóstico temprano es de gran importancia; el diagnóstico se hace normalmente mediante ecocardiográfica [7] [8]. La AE tiene una prevalencia de entre 30-50 % en sujetos estadounidenses y europeos [26] y del 5% en sujetos mexicanos menores a 40 años al 52% en sujetos mexicanos mayores

a 70 años [30] dependiendo de la edad de los sujetos; mientras que la EVA tiene una prevalencia para personas mayores de 75 años de 2.8% en Estados Unidos [8] [31] y del 2% en México [32]. Además, se espera que la carga de la EVA aumente de 2.5 millones en 2000 a 4.5 millones en 2030 en los países desarrollados [3]. Entre las personas que tenían EVA en Japón, 48% fueron identificadas como asintomáticas [33].

Tanto en la AE como en la EVA se ha visto asociación con los factores de riesgo presentados en la aterosclerosis sugiriendo que ambas tienen procesos parecidos a esta enfermedad o que incluso es una manifestación de ella [17]. Se ha reportado que estas enfermedades comparten los factores de riesgo como son la hipertensión, fumar, diabetes, colesterol elevado, disfunción endotelial, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo [34] [27] [29] [18] [31] [17].

En la progresión de estas enfermedades se observan mecanismos compensatorios [9] [10], que presumiblemente involucra una disfunción autonómica cardíaca [11], la cual se han observado a través de los cambios de los parámetros de la VFC (cambios en la respuesta cardíaca a la actividad parasimpática y simpática) [35] [36]. El diagnóstico normalmente se hace mediante ecocardiografía [12] y en el caso de EVA de manera habitual hasta que hay una presentación de síntomas [20] [13] [14], cuando se tiene un peor pronóstico [4]. El diagnóstico se hace a través de la medición de parámetros de la función valvular gradiente de presión medio de la válvula aórtica (GPmedio), el gradiente de presión máximo de la válvula aórtica (GPmax), la velocidad máxima aórtica transvalvular (Vmáx), el área de la válvula aórtica (AVA) y el área de la válvula aórtica indexada (AVAi) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como parámetro de la función ventricular. La AE, aunque considerada asintomática, se ha asociado con un aumento en la mortalidad y morbilidad [37]. Ya se ha considerado el uso de la VFC para un diagnóstico temprano de estas patologías [15], pero para ello es necesario conocer la asociación de los parámetros de la VFC con aquellos de la función valvular que son utilizados para determinar el grado de severidad de la enfermedad [14]. Esto también se busca saber para conocer los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad valvular aórtica.

## II – ANTECEDENTES

Se han reportado diversos cambios en la VFC en diferentes enfermedades cardiovasculares que incluyeron pacientes con AE y EVA.

### VFC Y AE

En 2019 [36], Echeverría *et al.* compararon los índices de la VFC y de la inflamación entre sujetos con esclerosis en la válvula aórtica y sujetos sin esclerosis en las valvas de la válvula. Esto ya que se sabe que la esclerosis de la válvula aórtica está acompañada por una respuesta inflamatoria activa y se esperaba indagar la modulación autonómica cardiaca correspondiente.

El estudio fue transversal, descriptivo y analítico. Los sujetos fueron 61 voluntarios (30 mujeres) de las áreas urbanas de México, cuyas edades variaron desde los 32 hasta los 63 años (media de  $47 \pm 7$  años). Tuvieron un índice de masa corporal (IMC) con una media de  $29.3 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. Ninguno de los sujetos tenía diabetes o enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas o autoinmunes, no tenían enfermedades infecciosas o habían sido vacunados en los últimos 3 meses y no recibían medicamentos (beta bloqueadores, estatinas, u otros). Para la obtención de datos, los sujetos tuvieron un ayuno de al menos 8 horas, se les midió la presión sanguínea, medidas antropométricas y un electrocardiograma (ECG) en reposo de 12 electrodos. Luego se obtuvo un ECG usando una banda torácica con una frecuencia de 1000 muestras/segundo mientras los sujetos estaban en posición supina (10 min) y en posición de pie (10 min). Finalmente se obtuvo una muestra de sangre y una evaluación ecocardiográfica transtorácica en 2D convencional (por un experto que desconocía los resultados de los análisis de sangre y de la VFC).

Del registro del ecocardiograma se obtuvieron la  $V_{m\acute{a}x}$  de la válvula aórtica en m/s, el  $GP_{medio}$  en mmHg, la FEVI en %, la masa ventricular izquierda (MVI) en g, la masa ventricular izquierda indexada (MVIi) a con el área de la superficie del cuerpo (BSA) en g/m<sup>2</sup> y el grosor relativo de la pared ventricular (GRP).

La esclerosis de la válvula aórtica se identificó con áreas focales calcificadas de ecogenicidad aumentada en las valvas de la válvula aórtica engrosadas, pero sin ninguna restricción u obstrucción del tracto de salida o flujo anterógrado del ventrículo izquierdo; de los sujetos 26 se clasificaron con una válvula aórtica normal y 45 con AE. Todos los sujetos tuvieron una válvula aórtica con 3 valvas.

De los 10 min del registro del ECG en cada posición, se seleccionaron alrededor de 5 min para obtener 300 intervalos NN (intervalos entre latidos normales) para hacer las series de tiempo de la VFC. Ninguna de las series de tiempo necesitó más del 1% de reemplazo de latidos. De las dos series de tiempo NN de cada sujeto se obtuvieron los índices de la VFC: media (RRmedio), desviación estándar (SDNN), porcentaje de los intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 20 ms (pNN20), potencia de las frecuencias bajas normalizadas (LFn), potencia de las frecuencias altas normalizadas (HFn), relación entre LFn y HFn (LF/HF),  $\alpha_1$  y  $\alpha_1$  de signo (el  $\alpha_1$  cuantifica la presencia o falta de correlaciones y el  $\alpha_{1\text{signo}}$  la direccionalidad de las series de tiempo NN), los últimos dos mediante el análisis de fluctuaciones sin tendencia (AFST). Para todos los índices, se estimaron las diferencias entre la posición supina y la posición de pie.

De las muestras de sangre se obtuvieron las concentraciones en suero de los siguientes marcadores del proceso inflamatorio: interleucina 6 (IL-6), interleucina 12 (IL-12), interleucina 10 (IL-10), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), leucotrieno B4 (LTB4), lipoxina A4 (LXA4), endotelina 1 (ET1), prostaglandina E2 (PGE-2), proteína C reactiva (PcR) y resolvina D1 (RvD1).

Las variables nominales fueron reportadas por valores absolutas (porcentaje) y se compararon con una prueba  $\chi^2$ ; la normalidad de las variables numéricas se evaluó con la prueba Kolmogórov-Smirnov ( $p > 0.05$ ). Para las variables numéricas los resultados se mostraron como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon entre los grupos (con y sin esclerosis en la válvula aórtica) con una prueba de t de Student, en el caso de variables normales. Si las variables no cumplían con la normalidad, las variables fueron reportadas con su mediana y con los percentiles 25 y 75 y la comparación se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. La evaluación de la asociación entre la existencia de la esclerosis y otras variables representativas de la modulación autonómica (como la LF/HF), de la inflamación (como el TNF- $\alpha$ ) o del remodelamiento (como la masa ventricular izquierda indexada) ventricular se hizo con una regresión logística.

Todas las variables antropométricas mostraron que no había diferencias entre los grupos de estudio ( $p > 0.05$ ), pero la PcR y el IMC tuvieron rangos fuera de lo normal. De las variables obtenidas del ecocardiograma, los sujetos con esclerosis tuvieron una masa ventricular izquierda, una masa ventricular izquierda indexada y un grosor relativo de la pared más grande ( $p < 0.05$ ), mientras el resto de las variables no tuvieron diferencias significativas. De los marcadores de la inflamación, sólo la IL-6 y el TNF- $\alpha$  mostraron diferencias significativas entre los grupos, siendo mayores en el grupo con esclerosis.

En la posición supina, los parámetros de la VFC LFn, HFn, LF/HF,  $\alpha_1$  y  $\alpha_1$  de signo fueron diferentes entre los grupos siendo LFn, LF/HF, Ln (LF/HF),  $\alpha_1$  y  $\alpha_1$  de signo mayores en los grupos con AE. En la posición ortostática, en todos los parámetros no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Las diferencias entre las posiciones de SDNN, LFn, HFn y  $\alpha_1$  de signo fueron significativas y más pequeñas en el grupo con esclerosis.

La regresión logística múltiple, con índices representativos de la modulación autonómica (LF/HF), marcadores inflamatorios (TNF- $\alpha$  e IL-6) y remodelamiento ventricular (masa ventricular izquierda indexada y el grosor relativo de la pared), mostró que valores más altos de LF/HF, TNF- $\alpha$  y la masa del ventrículo izquierdo indexada fueron predictores significativos independientes para esclerosis de la válvula aórtica.

El mayor descubrimiento fueron las diferencias de la VFC en sujetos con esclerosis aórtica valvular y que es el primer estudio que documenta que las lesiones subclínicas funcionales de válvula aórtica están acompañadas con cambios en la VFC. Estas diferencias en la VFC en particular mostraron una reducción de la variabilidad mediada parasimpáticamente con una posible respuesta adrenérgica aumentada.

Aunque los sujetos con AE mostraron diferencias en la MVIi y el GRP, no hubo valores lo suficientemente grandes como para considerarlos con hipertrofia. No obstante que se han reportado índices de la VFC disminuidos debido a la hipertrofia, los sujetos utilizados en el estudio tuvieron una estructura ventricular normal, pero aun así mostraron cambios en la MVIi y el GRP. El cambio de posición en los sujetos con esclerosis introdujo un ajuste disminuido en la mayoría de los parámetros, sugiriendo una reducción de la variabilidad parasimpática en la esclerosis (con un aumento en el LFn, HFn reducido, una variabilidad más regular por los valores del  $\alpha_1$  y menos anti-correlacionada por los del  $\alpha_1$  de signo). De manera relevante, estas diferencias no fueron atribuidas o explicadas por diferencias de la media en los intervalos NN de las series de tiempo entre los grupos estudiados.

La esclerosis en la válvula aórtica parece tener un enlace patogénico con la aterosclerosis coronaria, pero implica otros mecanismos que resultan en una respuesta inflamatoria y ese estudio pareció mostrar más evidencia en ese sentido. Aunque los sujetos tuvieron un nivel de la PcR en plasma similar y más alta de lo normal y también el IMC, el grupo con esclerosis mostró niveles más altos de IL-6 y TNF- $\alpha$  que concuerdan con la respuesta inflamatoria activa.

## VFC Y EVA

En 2008 [38], el objetivo de Arslan *et al.* fue examinar la VFC y la turbulencia en pacientes con estenosis en la válvula aórtica leve y moderada y encontrar si existía una relación entre estos parámetros y los hallazgos ecocardiográficos.

Se tuvieron 43 pacientes con EVA asintomática (19 con leve, 24 con moderada) y 50 controles. Los pacientes se escogieron a partir de una base de datos del laboratorio de ecocardiografía (sujetos estudiados del 2004 hasta el 2007) que tuvieran EVA puro con grado leve o moderado. De los 43 pacientes, 24 tuvieron una aorta bicúspide, 10 tuvieron EVA reumática, y 9 EVA degenerativa. En estos pacientes, se obtuvieron parámetros ecocardiográficos y registros de ECG Holter de 24 h y se compararon con aquellos obtenidos de una población sin enfermedad cardiovascular que coincidió en edad y sexo. Los pacientes estuvieron en la clase I de la clasificación funcional NYHA (*New York Heart Association*) para insuficiencia cardíaca. Se excluyeron pacientes con: hipertensión, diabetes, fibrilación atrial, enfermedad arterial coronaria (>50% estrechamiento en al menos una arteria coronaria en un angiograma previo), historia de infarto de miocardio, síndrome coronario agudo o angina de pecho típica, hiper o hipotiroidismo, disfunción sistólica (FEVI <55%), enfermedades valvulares concomitantes (como estenosis mitra con un área mitral <2.5 cm<sup>2</sup>) y regurgitación aórtica o mitral de moderada a severa, medicamento antiarrítmicos incluyendo beta bloqueadores y bloqueadores de canales de calcio, una clasificación NYHA II o mayor y una edad mayor a 70 años. El grupo control consistió en una población pareada por edad y sexo sin enfermedades cardiovasculares (incluyendo hipertensión sistémica), pero que tuvieran al menos 5 latidos ventriculares prematuros en sus registros de 24 h; esto debido a que la turbulencia no puede ser medida en la ausencia de extrasístoles.

Los pacientes también recibieron una examinación ecocardiográfica transtorácica y se obtuvieron la FEVI, diámetro del ventrículo izquierdo al fin de la diástole (LVEDD), el diámetro del septo intraventricular (IVSD) y el diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo durante la diástole (PWD). Con estos parámetros se obtuvo la MVI estimada en gramos con la siguiente fórmula:  $1.04 \times [(LVEDD + IVSD + PWD)^3 - LVEDD^3] - 13.6$  con el diámetro en centímetros. Los parámetros fueron indexados al BSA, la cual fue calculada con la fórmula:  $0.0001 \times 71 - 84 \times \text{Masa (kg)}^{0.425} \times \text{Altura (cm)}^{0.725}$ . LA MVIi también se calculó dividiendo MVI entre BSA. Con el Doppler continuo, los gradientes medio y pico entre el ventrículo izquierdo y la aorta se calcularon y también el AVA, los cuales se tomaron para ver la severidad de la estenosis.

Del Doppler de pulso transmitral se calcularon las velocidades pico tempranas (E) y pico atrial (A), la relación entre E y A (E/A), el tiempo de relajación isovolumétrico (IVRT), el tiempo de contracción isovolumétrico (IVCT) y el tiempo de eyección (ET). Con estos parámetros se calculó el índice de rendimiento miocárdico (MPI):  $(IVRT + IVCT) / ET$ . Con el Doppler tisular, se calcularon las velocidades anulares mitrales: velocidad anular mitral pico sistólica (Sm), velocidad anular mitral pico temprana diastólica (Em) y velocidad anular mitral tardía diastólica (Am) y la relación entre Em y Am (Em/Am).

De los ECG se obtuvieron las series de tiempo NN y de ellas los parámetros de la VFC RMSSD, SDNN, media de las desviaciones estándar de periodos de 5 min de la serie NN (SDNN-i), desviación estándar del promedio de periodos de 5 min de la serie NN (SDANN), el porcentaje de los intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 50 ms (pNN50), el índice triangular (TI, número de total de intervalos NN dividido por la altura del histograma de todos los intervalos NN medidos en una escala discreta con intervalos de 7.8125 ms), el RRmedio, potencia de las frecuencias bajas (LF), potencia de las frecuencias altas (HF), LFn, HFn y LF/HF. La turbulencia, y sus dos componentes (el inicio y la pendiente), se calcularon con un método previamente publicado. Un valor menor de 0% para el inicio de la turbulencia indica una aceleración sinusal temprana y es considerada normal y una pendiente de turbulencia mayor a 2.5ms/R-R indica una desaceleración tardía normal.

Para el análisis estadístico se reportaron la media y desviación estándar para las variables continuas y los porcentajes para variables categóricas. La normalidad se probó con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Si la variable continua tenía una distribución normal se utilizó la prueba t y si no, la prueba U de Mann-Whitney; la  $\chi^2$  para variables categóricas. El análisis de correlación se hizo con el coeficiente de Pearson. Las variables de la VFC y de la turbulencia que mostraban diferencias entre los grupos fueron después sometidas a un análisis de covarianza para verificar la influencia de la disfunción diastólica en los resultados obtenidos en las pruebas paramétricas. Todas las pruebas tuvieron dos colas y su nivel de significancia fue de  $p < 0.05$ .

En los parámetros de la VFC, todos tuvieron diferencias significativas entre los grupos excepto en el RRmedio, pNN50 y el RMSSD. La SDNN, SDANN, SDNN-i, el TI y HFn fueron menores en los pacientes con estenosis; LFn y LF/HF fueron mayores. De los parámetros de la turbulencia, sólo el inicio fue significativo entre los grupos y fue menor en los pacientes con estenosis.

En los pacientes con EVA, los índices MV*i*, IVRT, MPI, Em/Am y E/Em tuvieron correlaciones significativas con algunos de los parámetros de la VFC y de la turbulencia; el gradiente medio, el gradiente máximo y AVA no tuvieron ninguna correlación significativa. SDNN presentó

correlación con IVRT, MPI, Em/Am y E/Em; SDANN con E/Em, TI con Em/Am y E/Em; SDNN indexada con MVIi. LFn con MPI; HFn con MVIi. LF/HF con LVMI; el inicio de la turbulencia con MVIi, IVRT, MPI y Em/Am; y la pendiente de la turbulencia con ninguno de los índices.

El análisis multivariado se realizó entre los dos grupos para los parámetros de la VFC y turbulencia cuando se ajustaron para las diferencias de MVIi; los parámetros SDNN indexada (menor en estenosis), TI (menor en estenosis), LFn (menor en estenosis), HFn (menor en estenosis) y LF/HF (mayor en estenosis) tuvieron diferencias significativas entre los grupos.

Estos resultados mostraron un balance simpato-vagal alterado que se correlacionó con los hallazgos ecocardiográficos de una disfunción diastólica como en MPI, Em/Am y MVIi, pero no en aquellos parámetros que muestran la severidad de la estenosis como AVA y el gradiente de presión transaórtico.

Los parámetros SDNN, SDANN y SDNN-i, que los autores consideraron influidos por el parasimpático, estaban disminuidos. Mientras que HFn y el inicio de la turbulencia, relacionados de manera similar con la actividad parasimpática, también estaban alterados. Estos desequilibrios pueden llevar a otras complicaciones como taquicardia ventricular. Sin embargo, RMSSD y pNN50, que se creen parámetros robustos, no fueron diferentes entre los grupos.

Debido al análisis multivariado (SDNN, SDANN y el inicio de la turbulencia fueron similares entre los grupos después de haber quitado la relación con MVIi), los autores pudieron concluir que SDNN, SDANN y el inicio de la turbulencia fueron principalmente influidos por la disfunción diastólica evolutiva. Pero los parámetros de frecuencia de la VFC y la pendiente de la turbulencia estuvieron alterados independientemente de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En otro estudio publicado en el año 2021 [35], Arellano et al. tuvieron como objetivo evaluar la respuesta autonómica durante el ortostatismo en sujetos sanos (que tuvieran una válvula aórtica sana) y en pacientes con EVA.

Se estudiaron 22 sujetos sanos y 25 pacientes con EVA diagnosticados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) con un rango de edad de 30 a 80 años. Sus criterios de exclusión fueron enfermedades isquémicas, renales inflamatorias o autoinmunes o daños moderados o significantes en las válvulas mitrales o tricúspides. Los sujetos sanos fueron considerados así por falta de comorbilidades (mediante un cribado) y no tomaban medicamentos; también excluyeron de los sujetos sanos a aquellos que tuvieran AE (calcificación focal y

engrosamiento en las cúspides de la válvula aórtica). Para la selección de pacientes enfermos se excluyeron a aquellos pacientes con otras enfermedades valvulares y que tuvieran diabetes mellitus.

De los sujetos sanos y los pacientes con EVA obtuvieron sus medidas antropométricas, presión sanguínea y un ECG exploratorio. Después también obtuvieron un segundo ECG registrado a 1000 Hz durante 10 minutos mientras los sujetos o pacientes estaban en posición supina y 10 minutos posteriores en posición ortostática; utilizando un ultrasonido Doppler, un especialista midió los parámetros ecocardiográficos (Vmax, AVA, FEVI, GPmedio y GPmax).

A partir de los 2 registros de ECG (en posición supina y ortostática) se identificaron los complejos QRS y se identificaron los intervalos entre las ondas R (intervalos RR o intervalos NN), quitando aquellos obtenidos entre latidos ectópicos. De las series de tiempo (de los intervalos NN) en cada posición se escogieron 300 intervalos NN o un poco más para que cumplieran con 5 minutos. Para estas series de tiempo, los autores aplicaron el análisis de la VFC con los parámetros: RRmedio, SDNN, la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN sucesivos (RMSSD), pNN20, LF, HF, LF/HF, LFn y HF<sub>n</sub>; también utilizaron los parámetros de escalamiento  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  obtenidos del AFST. Para todos los parámetros de la VFC, también se obtuvo una magnitud de cambio ( $\Delta$ ) en éstos con la diferencia entre los valores en posición supina y aquellos en posición ortostática.

Para saber si las variables continuas tenían una distribución normal, usaron la prueba Kolmogórov-Smirnov; si las variables tenían una distribución normal, los resultados fueron reportados como media $\pm$ desviación estándar y la comparación entre grupos se hizo con la prueba t de Student (para la comparación entre grupos de sujetos) o con el análisis de varianza para muestras repetidas (para la comparación entre cambio de posición); y, si las variables no tenían una distribución normal, utilizaron una prueba u de Mann-Whitney, prueba de rangos de Wilcoxon o la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables nominales fueron reportadas como el valor absoluto y su porcentaje y fueron comparadas con la prueba  $\chi^2$ . Los autores realizaron modelos múltiples de regresión escalonada sin interacciones para evaluar si había relación entre los cambios ( $\Delta$ ) de cada parámetro de la VFC con el cambio del RRmedio ( $\Delta$ RRmedio), edad, presión arterial sistólica (PAS) y la condición de estenosis (como variables independientes). También analizaron modelos en los que la PAS fue sustituida con una variable categórica relacionada con el uso de estatinas o aspirinas. Por último, hicieron un análisis de regresión lineal para todos los parámetros de la VFC con el  $\Delta$ RRmedio y el puntaje de propensión como variables independientes. El puntaje de propensión se calcula usando

el análisis de regresión logística binaria, como la probabilidad condicional de la presencia de EVA, teniendo las covariables edad, PAS, uso de estatinas, uso de aspirina y la glucosa en suero.

Los autores observaron en sus resultados que los pacientes con EVA tenían una edad y PAS más altas que los sanos y que tenían un porcentaje más alto de hipertensión, dislipidemia y consumo de medicamentos con prescripción.

Los parámetros ecocardiográficos fueron consistentes con los criterios de selección para los pacientes con EVA; los sujetos sanos tuvieron un AVA, AVAi y FEVI mayor y una Vmáx, GPmedio y GPmax más bajos. Conforme a estos resultados se supo que tenían pacientes con EVA moderada ( $n=11$ ) y severa ( $n=14$ ). De los parámetros bioquímicos, los pacientes con EVA tuvieron niveles de glucosa en suero más altos.

Entre los parámetros de la VFC en la posición supina, el RMSSD, LFn, HFn, LF/HF y  $\alpha_{\text{signo}}$  tuvieron diferencias entre los grupos de sujetos; el RMSSD y HFn disminuyeron en el grupo de EVA, mientras el LFn, LF/HF y  $\alpha_{1\text{signo}}$  aumentaron. En la posición ortostática, RMSSD,  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  fueron diferentes entre los grupos de sujetos, los tres disminuyeron en el grupo con EVA.

Al cambiar de posición supina a ortostática, los parámetros RRmedio, pNN20, RMSSD, LFn, HFn, LF/HF,  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  cambiaron en los sujetos sin EVA (sólo SDNN no cambió). El RRmedio, pNN20, RMSSD y HFn disminuyeron mientras que LFn, LF/HF,  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  subieron cuando los sujetos cambiaron de posición. En los pacientes con EVA, el RRmedio, SDNN, pNN20, RMSSD, LFn y HFn también cambiaron durante el cambio de posición; RRmedio, SDNN, pNN20, RMSSD y HFn disminuyeron mientras que LFn aumentó.

En los cambios de parámetros ( $\Delta$ ) entre posiciones el RRmedio, LFn, HFn, LF/HF,  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  tuvieron diferencias entre los sujetos sin EVA y los pacientes con EVA. En estos parámetros, las magnitudes de cambio fueron menores en los pacientes con EVA.

De acuerdo con el análisis de regresión lineal múltiple, el  $\Delta$ RRmedio fue un factor asociado con las diferencias  $\Delta$ pNN20 y  $\Delta$ RMSSD; y al mismo tiempo tanto el  $\Delta$ RRmedio como si se tenía la condición de EVA fueron factores independientes asociados con las diferencias  $\Delta$ LFn,  $\Delta$ HFn y  $\Delta\alpha_1$ . Sin embargo, el uso de estatinas y aspirina no tuvieron alguna contribución con algún parámetro de la VFC. En los modelos de regresión múltiple escalonada (que consideran el  $\Delta$ RRmedio y el puntaje de propensión) también sólo se identificó como factor al  $\Delta$ RRmedio.

Al comparar pacientes con EVA moderada y pacientes con EVA severa, éstos tuvieron valores parecidos en sus características y factores de riesgo; en los parámetros bioquímicos, sólo el índice aterogénico fue diferente, siendo mayor en pacientes con EVA severa. En los parámetros de la VFC en posición supina, el SDNN, LFn, HFn y LF/HF fueron diferentes entre EVA moderada y severa; SDNN y HFn fueron menores en pacientes con EVA severa mientras que LFn y LF/HF fueron mayores. En la posición ortostática, sólo el RMSSD fue diferente entre los dos grupos, siendo mayor en pacientes con EVA severa. Los cambios ( $\Delta$ ) en los parámetros de la VFC no tuvieron diferencias entre la EVA severa y moderada.

De acuerdo con los resultados de la VFC en ese estudio, los pacientes con EVA en posición supina mostraron una respuesta a la modulación parasimpática menor que la de los sujetos sanos. Los autores también observaron que en la VFC de pacientes con EVA en posición supina hay una dinámica con menor anti-correlación (un  $\alpha_{1\text{signo}}$  mayor). La maniobra ortostática introdujo un aumento en la frecuencia cardíaca (disminución del RRmedio) y un predominio de la respuesta cardíaca a la modulación simpática, pero sólo en los sujetos sin EVA hubo cambios en los parámetros relacionados con el comportamiento dinámico ( $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$ ). Después del cambio de posición, ambos grupos alcanzaron un predominio simpático similar (valores del LF/HF). Cuando compararon los cambios de los parámetros ( $\Delta$ ), la respuesta de la regulación cardíaca autonómica al cambio de posición (de supina a ortostática) fue menor en pacientes con EVA. Esto pareciera sugerir que, ante el ortostatismo, los pacientes muestran un ajuste autonómico restringido. Los autores sugirieron que estas restricciones se deben una actividad autonómica modificada por el remodelamiento ventricular e hipertrofia que se presentan en los pacientes con EVA, todo esto para posiblemente evitar un aumento en la presión sanguínea durante el ortostatismo. Los pacientes con EVA tuvieron una PAS más alta y más casos con hipertensión. Aunque hay otros estudios que han relacionado la hipertensión esencial con menores cambios en el RRmedio debido al cambio de posición, en los modelos de regresión lineal múltiple que reportan los autores ni la edad ni la PAS se asociaron con los cambios de los parámetros de la VFC.

Una aportación adicional del estudio fue que los parámetros  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1\text{signo}}$  no habían sido utilizados al analizar datos de pacientes con EVA. Los autores usaron estos parámetros para identificar modificaciones en el comportamiento dinámico de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca. El  $\alpha_{1\text{signo}}$  les mostró que sujetos sin EVA tienen un comportamiento anti-correlacionado mayor (tenían valores de  $\alpha_{1\text{signo}}$  menores) en la posición supina y sólo en estos sujetos encontraron un

aumento significativo tanto en  $\alpha_1$  como en  $\alpha_{1\text{signo}}$  (eso significa mayor regularidad y menor anti-correlación) por el cambio de posición.

## VFC Y FUNCIÓN VALVULAR

Aunque en la mayoría de los estudios que exploran la VFC para la enfermedad valvular aórtica se reportan los parámetros ecocardiográficos valvulares con la finalidad de describir a los grupos de sujetos y pacientes, en pocos de éstos se ha estudiado la relación entre la VFC y esos parámetros ecocardiográficos.

Por ejemplo, en [38], los índices de los pacientes con EVA: MVIi, IVRT, MPI, Em/Am y E/Em tuvieron correlaciones significativas con algunos de los parámetros de la VFC y de la turbulencia. Pero el gradiente de presión medio, el gradiente de presión máximo y AVA no tuvieron ninguna correlación significativa. SDNN también se correlacionó significativamente con IVRT, MPI, Em/Am y E/Em; mientras que SDANN con E/Em, TI con Em/Am y E/Em y SDNN indexada únicamente con MVIi. Con respecto a parámetros espectrales, LFn mostró correlaciones con MPI, HFn con MVIi y LF/HF con MVIi y LVMI. El inicio de la turbulencia se correlacionó con MVIi, IVRT, MPI y Em/Am; pero la pendiente de la turbulencia con ninguno de estos. Cabe notarse que AVA, aunque podría considerarse como un parámetro conveniente para evaluar la progresión de la estenosis de la válvula aórtica, no tuvo alguna correlación significativa con la VFC y la turbulencia. Sin embargo, un hallazgo importante fue la correlación de la disfunción diastólica, mostrada por los parámetros ecocardiográficos (MVIi, MPI y Em/Am), y los parámetros de la VFC y de la turbulencia. Pero dado que no se encontraron relaciones entre los índices ecocardiográficos que muestran la severidad de la estenosis y los parámetros de la VFC o la turbulencia, esto sugirió a los autores que es el desarrollo y el grado de la disfunción diastólica, sin importar la severidad de la estenosis, se encuentran correlacionados con la disfunción autonómica en los pacientes con estenosis; aunque esto no mostró necesariamente una relación causo-efecto.

En Jung *et al.* [15], el objetivo de los autores fue examinar la VFC y sus correlatos con pacientes con enfermedad valvular aórtica severa. Este fue un estudio prospectivo en el que evaluaron los parámetros de la VFC de sujetos con enfermedad valvular aórtica severa antes y después de la primera semana del reemplazo de la válvula aórtica.

Los sujetos que tenían fibrilación atrial, diabetes, un marcapasos y que estaban en terapia con beta bloqueadores fueron excluidos por lo que se quedaron con 36 sujetos. Se obtuvieron los

datos de edad, sexo, medicación y la clase funcional de la insuficiencia cardiaca (NYHA). Se determinó la MVI por ecocardiografía y fue indexada por el área de la superficie corporal (MVIi). De las evaluaciones angiográficas se obtuvieron el gradiente de presión pico-pico (GPpp), el grado de la insuficiencia cardiaca (GIA) y la FEVI; para evaluar la enfermedad arterial coronaria concomitante, se hizo una angiografía coronaria. Se registró un ECG de 24 h ambulatorio con electrodos bipolares en V1 y V5, se eliminaron los latidos ectópicos y artefactos para obtener las series NN. De las series NN se obtuvieron los parámetros SDNN, SDANN, SDNN-i y RMSSD. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre los parámetros de la VFC y la edad, el GPpp, la FEVI, la MVI y la MVIi. Las variables continuas se compararon con una prueba t no pareada y si eran parámetros sin distribución normal, la prueba U de Mann-Whitney. Los autores escogieron una  $p < 0.05$  como significativa.

Todos los sujetos fueron sintomáticos con una edad promedio de 62 años; 24 tuvieron episodios recurrentes de disnea, 17 de dolor de pecho, 10 de insuficiencia cardiaca aguda y 9 con síncope o presíncope; 82% de los sujetos tuvieron hipertrofia ventricular izquierda. De los medicamentos utilizados, 31% de los pacientes estaban con digitalis, 11% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 19% con antagonistas de calcio, 58% con diuréticos y 47% con nitratos.

El coeficiente de correlación de Pearson no mostró evidencia de asociación lineal entre los parámetros de VFC con la edad, FEVI, GPpp, MVI y MVIi.

No hubo influencia del sexo, medicación, la fracción de la regurgitación aórtica o la presencia de la enfermedad arterial coronaria concomitante en los resultados del análisis de la VFC. Los parámetros de la VFC no eran diferentes en los pacientes con estenosis aórtica pura, regurgitación aórtica pura o enfermedad valvular aórtica combinada. Los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada con NYHA clase III o IV tuvieron valores más bajos de SDNN y SDANN que aquellos con NYHA de clase I o II.

De los 36 sujetos, 17 tuvieron seguimiento una semana después del reemplazo de la válvula aórtica exitoso; 19 se excluyeron: 4 desarrollaron fibrilación atrial, a 2 se les colocó un marcapaso, 5 se rehusaron y 8 fueron referidos a otro hospital. De los 17 sujetos, hubo una disminución significativa de los parámetros SDNN, SDNN-i y SDANN.

Los valores reducidos de la VFC pueden reflejar una estimulación predominantemente simpática al corazón enfermo. Aunque se ha encontrado relación entre los valores de la VFC disminuidos e hipertrofia del ventrículo izquierdo, en este estudio no se encontró correlación entre la

extensión de la masa ventricular y los parámetros de la VFC. No se encontró una correlación detectable entre la VFC y la FEVI en contraste con un estudio anterior en el cual se encontró una correlación significativa entre el SDANN y la FEVI en pacientes con regurgitación mitral severa. También mencionan los autores que, aunque se ha visto previamente que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen una influencia en el tono autonómico en pacientes con insuficiencia cardíaca, en este estudio no se encontró ningún efecto en los parámetros de la VFC.

Su principal hallazgo fue que los parámetros de la VFC se correlacionan con la severidad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca como se pudo observar por la relación con la clase NYHA.

## VFC Y MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

La asociación de la VFC y los parámetros de la función valvular se puede ver afectada por otras asociaciones que se han encontrado entre los marcadores de inflamación y la VFC.

En 2007 [39], Sloan *et al.* quisieron probar la hipótesis de que los índices de la VFC que se asocian a la actividad vagal están inversamente relacionados con los niveles de IL-6 y Pcr.

Los sujetos de este estudio fueron obtenidos del estudio Desarrollo de enfermedad coronaria en adultos jóvenes (CARDIA, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* en inglés); el estudio comenzó entre los años 1985 y 1986 para el que 5155 sujetos, entre las edades de 18 y 30 años, fueron reclutados de las ciudades de Birmingham, Alabama, Chicago, Illinois, Mineápolis, Minnesota y Oakland, California. Esto con el propósito de tener un balance entre la etnicidad, sexo, nivel de educación y edad. Los sujetos fueron examinados al principio del estudio y con seguimiento a los 2, 5, 7, 10 y 15 años con porcentajes de seguimiento de 90.5%, 85.7%, 80.6%, 78.5% y 73.5%, respectivamente. De los sujetos de CARDIA, se escogieron sujetos de Oakland (721 sujetos) y Chicago (615 sujetos) y que vivieran a un máximo de 50 millas de la clínica, para participar en este estudio; de estos 1336 sujetos, 789 de ellos sí aceptaron.

Para la recolección de datos, los sujetos llegaron a la clínica habiendo comido un desayuno y nada de bebidas con cafeína. El registro del ECG se hizo primero por 10 minutos después de que los sujetos se encontrarán en descanso en posición sentada por 2 minutos sin hablar o moverse. En caso de que las épocas de 5 minutos de los registros se vieran comprometidos por artefactos electrónicos, movimiento del sujeto o latidos ectópicos, donde las ondas R no podían ser detectadas,

se corrigieron y si no se podía, se excluyeron. De las series NN se obtuvieron el RRmedio y la SDNN; también se obtuvieron las potencias espectrales (LF y HF).

Los marcadores de inflamación fueron PcR e IL-6. Las covariables que se incluyeron fueron la presión sistólica, IMC, actividad física y si fumaban, tomadas al año 15 del seguimiento. La presión sistólica fue medida durante el descanso y con los sujetos sentados, siendo ésta la media de tres medidas con un esfigmomanómetro; la actividad física fue reportada por los sujetos como intensidad fuerte o moderada; el estatus de fumador fue no fumador, exfumador o fumador actual. La diabetes fue definida con glucosa mayor a 126 mg/dl o si tomaban medicamento para tratarla y la hipertensión fue definida como una presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg, una presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg o si tomaban medicamentos antihipertensivos. También se preguntó si tomaban medicamento para el asma o colesterol alto. Estas variables se decidieron incluir ya que se había reportado que la VFC está reducida en pacientes con hipertensión y diabetes.

Las variables PcR, IL-6, HF y LF se transformaron con la función logarítmica para aproximar una distribución normal y para controlar la influencia de la frecuencia respiratoria (FR) sobre HF. Los autores realizaron una regresión con la potencia de HF en la FR y usaron los residuos en lugar de la HF no ajustada. Utilizaron la regresión lineal para evaluar la relación de 3 parámetros (HF, LF y SDNN) y RRmedio a cada marcador de la inflamación; primero solos y después con covariables (etnicidad fijada como afroamericano, sexo fijado como mujer, edad, educación fijada en nivel mayor a la preparatoria, estatus de fumador separando actual o antiguo, puntuación de actividad física e IMC). La condición médica y uso de medicamentos fueron reportados por los sujetos y se agregaron al modelo.

De los 789 sujetos, sólo 757 tenían datos adecuado para hacer el análisis; 734 y 678 tenían medidas aceptables de IL-6 y PcR, respectivamente.

El análisis univariado mostró que todos los índices de la VFC estaban correlacionados indirecta y fuertemente con los niveles de IL-6 y PcR ( $p < 0.001$ ), excepto el RRmedio ya que no presentó una relación indirecta. En el modelo multivariado, esta relación se mantuvo significativa pero atenuada. Al agregar la presencia de hipertensión, diabetes, asma o colesterol alto como covariables, las relaciones entre la VFC, la IL-6 y la PcR se mantuvieron estadísticamente significativas, excepto para la relación HF-IL-6. Estos resultados son consistentes con la relación entre una mayor actividad del nervio vago y menores niveles en suero de los marcadores inflamatorios en sujetos sanos.

En 2019 [40], Williams *et al.* hicieron una recolección de artículos alrededor de la relación entre los índices de la VFC y la inflamación. Estos artículos incluían investigaciones de mediciones realizadas en humanos en las cuales se midieron un índice de la VFC y se llevaron a cabo después de 1996 (año en que se publicaron las pautas o estandarización sobre la obtención, análisis e interpretación de la VFC [41]). Los artículos se obtuvieron de los sitios *PubMed*, *Cinahal*, *PSYCHINFO* y *Web of Science*. Se incluyeron investigaciones empíricas, resúmenes de conferencias y reportes completos; se excluyeron revisiones, meta-análisis, comentarios o reportes de un solo caso. Se extrajo información de los artículos (cuando fue posible) del título, autor, país, tamaño de muestra, estatus de salud de la muestra, edad media en años, rango de edad en años, sexo en porcentaje de mujeres de la muestra total, la longitud de los registros de la VFC y si las asociaciones fueron ajustadas con covariables. El estatus de salud se registró como saludable o no saludable y también el porcentaje de sujetos no saludables. Los registros de corto plazo se definieron como aquellos con duración de entre 3 min y 1 h, los de largo plazo como aquellos entre 1 h y 24 h. Se utilizaron sólo registros que no tuvieron manipulación o correcciones. Los índices de la VFC fueron aquellos del dominio del tiempo: SDNN, conteo de intervalos NN consecutivos con una diferencia de más de 50 ms (NN50), pNN50, RMSSD y latidos por minuto (HR, *heart rate* en inglés) además de los del dominio de la frecuencia: potencia de las frecuencias muy bajas (VLF, potencia entre 0.003 Hz y 0.04 Hz), LF, HF y LF/HF. Como indicadores de inflamación se utilizaron los marcadores de interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 4 (IL-4), IL-6, IL-10, PRC, conteo de glóbulos blancos (WBC), IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y fibrinógeno.

Cuando fue posible se obtuvieron los coeficientes de correlación ( $r$ ), los coeficientes de correlación parciales (ajustados) y betas estandarizadas. Para agrupar los datos y examinar las relaciones en la mayor cantidad de estudios posibles, las betas estandarizadas se transformaron a coeficientes de correlación usando una fórmula de imputación simple propuesta por Peterson y Brown donde  $r = \beta + 0.05\lambda$ .  $\lambda$  es un indicador variable que es igual a 1 cuando  $\beta$  es no negativa y 0 cuando  $\beta$  es negativa. Se utilizó el método Hedges-Olkin (modelo de efectos aleatorios, REML), y los coeficientes de correlación de cada estudio fueron transformados con la Z de Fisher. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% y los promedios de los coeficientes de correlación transformados por Fisher se convirtieron al valor “real” de los coeficientes de correlación. La heterogeneidad se evaluó usando los índices estándar Q e  $I^2$ . La heterogeneidad substancial se asumió si  $I^2$  fue mayor de 50% (indicando que el 50% de la variabilidad en el resultado no puede ser explicado por una simple variación). Para obtener una meta-regresión, los autores probaron el impacto directo de covariables en las relaciones entre la VFC y la inflamación; esas relaciones fueron incluidas en la meta-regresión si las

comparaciones disponibles (k) eran mayores o iguales a 10. Los índices que se incluyeron en la meta-regresión fueron IL-6 con SDNN, LF y HF, Pcr con SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF y LF/HF. Las covariables continuas fueron la edad media de la muestra, sexo (% de mujeres), el estatus de salud (% de sujetos no saludables) y la longitud del registro de la VFC. Las pruebas de regresión nominal se utilizaron para probar el impacto que las covariables dicotómicas podrían tener en las relaciones VFC-inflamación. Las covariables dicotómicas fueron la longitud de los registros de la VFC (más largos de 1 h o menores de 1 h), si el estudio incluía covariables y si el estudio incluía individuos no saludables. Todas las pruebas fueron de 2 colas con un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

Encontraron 2283 publicaciones y resúmenes de los cuales se eliminaron 373 por ser duplicados, pero al final se quedaron con 159 estudios (se excluyeron los artículos si no eran la investigación original, si no incluían al menos un marcador de inflamación, si no incluía al menos un índice de la VFC y si los sujetos no eran humanos). 43 de los estudios incluían el índice estadístico del grado de relación entre el índice de la VFC y el de la inflamación; se obtuvieron los datos de 8 posibles artículos obteniendo un total de 51 estudios elegibles. 3 de los estudios reportaron la información demográfica y estadística dividida por la muestra (ej., sujetos sanos vs sujetos no saludables) por lo que en esos estudios cada muestra se consideró como su propia investigación.

La prueba de heterogeneidad mostró valores de Q e  $I^2$  mayores de 50% (en promedio), en particular en relaciones que incluyeron más de 10 estudios, por lo que se pudo asumir una heterogeneidad substancial de las publicaciones. Esta heterogeneidad indicó que el 50 % de la variabilidad en el resultado no podía ser explicada por una variación del muestreo.

En los resultados no se observaron relaciones significativas entre la TNF- $\alpha$  y SDNN, RMSSD, LF, HF o LF/HF ( $p > 0.05$ ); los tamaños de efecto fueron de magnitud similar a otros marcadores de inflamación; sin embargo, los tamaños de muestra fueron más pequeños. No obstante, no hubo suficientes estudios para hacer un meta-análisis entre TNF- $\alpha$  y HR y pNN50. La IL-1 no mostró asociaciones significativas con SDNN, LF o HF; no hubo suficientes estudios para mostrar asociaciones entre IL-1 y HR, pNN20, RMSSD, VLF y LF/HF. Pero IL-6 sí mostró una asociación significativa positiva con HR, y negativa con SDNN, VLF, LF y HF; no se encontraron asociaciones entre IL-6 y pNN50, RMSSD o LF/HF. WBC mostró asociaciones negativas significativas con SDNN, pNN50, RMSSD, LF y HF; también mostró asociación positiva significativa con HR, pero no hubo suficientes estudios para ver una relación con VLF y LF/HF. El fibrinógeno mostró asociaciones negativas significativas con RMSSD y HF; no se encontró ninguna asociación entre fibrinógeno y VLF, LF y LF/HF y, no hubo suficientes asociaciones con HR, SDNN y pNN50 para

hacer un meta-análisis. La PcR mostró una asociación positiva significativa con HR y asociaciones negativas con SDNN, pNN50, RMSSD, VLF, LF y HF; no hubo asociación significativa con LF/HF. No hubo suficientes estudios para tener estadísticas en las relaciones entre los índices de la VFC y IL-2, IL-4, IL-10 y TNF- $\alpha$ .

Se encontró que la media de la edad de la muestra moderaba significativamente la asociación negativa entre PcR y RMSSD (mientras aumentaba la edad, la asociación negativa se volvía más débil). El sexo fue un moderador significativo para la asociación negativa entre PcR y VLF (entre más mujeres, había una asociación más débil). Ninguna otra regresión con las covariables fue significativa; no hubo resultados significativos con las variables dicotómicas.

En la discusión los autores enfatizan que hay una relación negativa entre los índices de la VFC (en especial aquellos mediados por el vago) con los de inflamación, esto siendo contrario a lo reportado en algunos otros artículos (entre más alta la VFC, mayor inflamación). Entre los índices de inflamación, la PcR y el WBC mostraron las asociaciones negativas más consistentes y robustas con los de VFC. De los índices de VFC del dominio del tiempo, la SDNN (que refleja la contribución de tanto el sistema parasimpático como el simpático) mostró las asociaciones negativas más robustas y consistentes con los marcadores de la inflamación; de los índices de la frecuencia, HF mostró la asociación negativa más fuerte y consistente.

Las covariables sexo, estado de la salud, edad media, longitud del registro de la VFC y el ajuste estadístico no fueron covariables significativas, pero la edad media y sexo afectaron la asociación PcR-RMSSD y PcR-VLF. Los autores mencionaron que había dos estudios previos que reportaron diferencias significativas en las asociaciones de los índices de la VFC y de la inflamación debido al sexo (sugirieron que el efecto fue mayor en las mujeres).

Así, los parámetros HF y RMSSD fueron relacionados con la inflamación (ya que son índices mediados por la actividad vagal) excepto con WBC. Entre todos los índices de la VFC, la SDNN mostró una asociación más fuerte y consistente con la inflamación; los resultados del SDNN fueron robustos y éstos se encuentran relacionados con la influencia del sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso simpático (SNS) en comparación con RMSSD y HF que tienen una influencia primaria del SNP. Entre los artículos revisados por los autores, sólo en uno se había examinado la relación VFC-inflamación mientras se controlaba la actividad del SNS y sus resultados mostraron una asociación independiente mediada por la actividad vagal. Los autores recalcan que, aunque varios índices de la VFC reflejan actividad de varios mecanismos autonómicos,

cada uno incluye una ruta en común, el vago. Por esto deducen que el vago es el mecanismo en común para explicar la relación negativa consistente entre la VFC y la inflamación.

Su interpretación fisiológica fue que el SNS, actuando de forma lenta (vía la epinefrina y norepinefrina), sí tiene de cualquier manera una influencia sobre los marcadores IL-6 y Pcr. Las respuestas inflamatorias iniciales (por el retiro del SNP vía la acetilcolina) y prolongadas (por medio de la hiperactividad del SNS) pueden ser mejor capturadas vía la SDNN (índice que se considera que refleja la actividad de tanto el SNP como el SNS). Los autores sugirieron entonces investigar más para entender la relación entre la VFC y los marcadores de la inflamación que son los primeros en responder, aquellos que promueven la inflamación sistémica (como el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ ). EL SDNN está más estrechamente relacionado con el Pcr, IL-6 y WBC como marcadores sistémicos, mientras que HF y RMSSD pueden estar más relacionados con marcadores que son específicos para un sitio, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1.

Es posible que los índices de la VFC mediados por actividad vagal pueden estar más estrechamente relacionados con los marcadores que son los primeros en responder como el TNF- $\alpha$ ; pero los autores mencionan la necesidad profundizar más en esta área. Al final, los autores recomiendan y enfatizan la necesidad de realizar más investigaciones de manera controlada y más detallada para comprender la respuesta inflamatoria/inmune.

## RECAPITULACIÓN

Como se identifica en los artículos previamente referidos, aunque sí se ha investigado la relación de los parámetros de la función valvular y ventricular con diversos parámetros de la VFC, la búsqueda de la asociación entre la función valvular aórtica y la VFC no ha sido el objetivo principal en la mayoría de los estudios y se identifican discrepancias en los resultados, por lo que se consideró que una investigación más detallada como la que se planteó aquí resultaba conveniente.

Además, los registros de ECG que habían sido utilizados en dichos estudios eran en general registros Holter de 24 h, excepto en [36], [39], [35] y [40]. En este último los registros fueron separados por su longitud, por lo que las interpretaciones de los resultados no podían atribuirse únicamente a cambios en la actividad autonómica; es decir, que los pacientes presentaban diferencias con relación al estrés, ciclos circadianos y la actividad física, entre otros factores, que no son controlados en los estudios ambulatorios como el Holter. Es por esto que se consideró para esta tesis

que el análisis de registros con menor longitud y con un ambiente o estímulo controlado (como un reto ortostático que se muestra en [36] y [35]) ayudaría a tener una interpretación más específica a la modulación autonómica en la enfermedad valvular aórtica.

En el artículo [36] los autores realizaron una investigación sólo con sujetos sanos y pacientes con AE, pero su objetivo principal fue comparar los índices de la VFC con los marcadores de la inflamación sin considerar los parámetros de la función valvular aórtica. En [35] los autores tuvieron un objetivo de evaluar la respuesta autonómica al reto ortostático activo usando la VFC de pacientes con EVA y comparándola con la de sujetos sanos, pero sin relacionar esta variabilidad a los parámetros de la función valvular en específico.

En los artículos mencionados en esta sección, se identifican una gran variedad de parámetros de la VFC que se pueden utilizar para analizar las series, pero no todos los parámetros son representativos o correspondientes al análisis de la VFC (turbulencia) y algunos resultarían redundantes (por ejemplo, el NN50 con el pNN50). Pero aun en dicha diversidad de parámetros, han faltado por considerarse inclusive aquellos parámetros que también pueden ser representativos de la irregularidad en la dinámica de las series de la VFC, como son la entropía aproximada (ApEn) o la entropía muestral (SampEn); entre estos dos parámetros, se ha reportado que la SampEn tiene menor dependencia de la longitud de las series de datos para su estimación [42] [43].

### **III - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo, representan aproximadamente un 15.5% del total de muertes, lo cual significa que, por cada 100,000 personas, 119.2 mueren por enfermedades cardiovasculares. Esta tasa aumenta con la edad [44]. Entre las enfermedades cardiovasculares, se encuentra la enfermedad valvular aórtica degenerativa, que se manifiesta clínicamente como AE y EVA [3]. La enfermedad valvular aórtica es un tipo de enfermedad valvular muy común. La AE tiene una prevalencia de entre 20-50 % en sujetos estadounidenses y europeos [26] y en sujetos mexicanos se ha reportado desde el 5 % hasta el 52% dependiendo de la edad de los sujetos [30]. Mientras que la EVA tiene una prevalencia para personas mayores de 75 años de 2.8% en Estados Unidos [8] [31] y de un 2% en mayores de 65 años en México [32]. Además, se espera que la carga de esta enfermedad aumente de 2.5 millones en 2000 a 4.5

millones en 2030 en los países desarrollados [3] y se ha reportado en Japón que, en las personas que tienen EVA, 48% son asintomáticas [33].

La EVA es el resultado de un proceso inicialmente inflamatorio causado por daño endotelial debido a estrés mecánico, penetración de lípidos a través del endotelio que conduce a fibrosis, engrosamiento de las cúspides y, finalmente, calcificación. Esto provoca un aumento de la rigidez de las cúspides y un orificio de la válvula aórtica más estrecho que aumenta el gradiente de presión a través de la válvula [45]. La enfermedad valvular aórtica tiene un período subclínico prolongado identificado como AE, durante el cual puede haber calcificación en la válvula [22], pero no se incrementa el gradiente transvalvular; un tercio de los pacientes con AE desarrollan EVA [24]. El estrechamiento progresivo de la válvula aórtica con una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo concomitante y la hipertrofia ventricular izquierda resultante conducen posteriormente a la clásica tríada de síntomas de la EVA: insuficiencia cardíaca, síncope y angina [45]. Se sabe que pacientes con EVA tienen una recurrencia más alta de arritmias, en la mayoría ventriculares [46] [47] [48] [49], aunque también hay casos con arritmias auriculares [50].

La presencia de AE, aunque considerada asintomática, se ha asociado con un aumento en la mortalidad y morbilidad [37].

En el pasado, muchos adultos con EVA no eran diagnosticados sino hasta una etapa tardía en el curso de la enfermedad y aunque la habilidad para diagnosticar la enfermedad y asegurar una intervención correcta, antes de que haya un mayor deterioro, ha mejorado considerablemente en los últimos años, todavía se debe procurar el poder realizarla de manera más temprana [13].

Se ha visto que el pronóstico de pacientes con EVA [4] y AE [5] [6] no es favorable, por lo que un diagnóstico temprano, y las herramientas adecuadas para lograrlo aún son necesarias. En particular, los pacientes con EVA asintomáticos tienen un pronóstico favorable, pero en el momento que los pacientes muestran síntomas tienen una supervivencia únicamente de 2 a 3 años, con un riesgo alto de presentar una muerte súbita si no se tiene un tratamiento adecuado [21] [23] [51]. Otro problema en pacientes con EVA es que no se puede predecir la velocidad de la progresión individual [10], y por ello es necesario una forma de evaluarla tempranamente.

Así, con el fin de ampliar el conocimiento de la participación de la función autonómica en la enfermedad valvular aórtica, en este proyecto se planteó la pregunta de investigación: ¿cuál es la asociación entre los índices de la VFC (como marcadores de función autonómica cardíaca) y la fase o severidad de la enfermedad valvular aórtica que es evaluada a través de los parámetros de la función

valvular? Adicionalmente se identificó la necesidad de evaluar la participación de marcadores del proceso inflamatorio y la respiración como posibles variables moduladoras en dicha relación potencial entre los índices de la VFC y los parámetros de función valvular.

## **IV - JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad valvular aórtica degenerativa es de gran interés clínico debido a la alta prevalencia de la enfermedad [8] [31] [26], la cual aumenta el riesgo de mortalidad [52] y suele tener un diagnóstico tardío que, a su vez, está relacionado con un peor pronóstico.

El diagnóstico y valoración de AE y EVA se realiza principalmente mediante un estudio de ecocardiografía [12]. Para ello se ha considerado también utilizar al análisis de la VFC (que se obtiene mediante el método no invasivo del ECG y que se podría obtener en un examen físico rutinario) para ampliar el conocimiento de la condición autonómica en la enfermedad valvular aórtica y eventualmente encontrar una forma no invasiva de contribuir a detectarla tempranamente [15] [53], o inclusive antes de que los pacientes muestren síntomas.

Así, con esta investigación se esperaba conocer la asociación entre los parámetros de la función valvular obtenidos mediante ecocardiografía y los de la VFC tomando en cuenta los efectos de los marcadores de la inflamación. Además, en caso de encontrarse asociaciones significativas, se buscaba poder utilizar los resultados para inferir qué mecanismos de compensación autonómica ocurren debido a los cambios de la función valvular y con esto ayudar al conocimiento de la enfermedad, lo que podría ser útil en estudios posteriores para identificar marcadores que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad.

## **V - PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre los índices de la VFC (como marcadores de función autonómica cardíaca) y la fase o severidad de la enfermedad valvular aórtica que es evaluada a través de los parámetros de la función valvular?

## VI – OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre los parámetros de la función valvular aórtica ( $V_{\text{máx}}$ ,  $GP_{\text{medio}}$ ,  $GP_{\text{max}}$ ,  $AVA$  y el  $AVA_i$ ) y los parámetros representativos de la VFC considerando el efecto en esta asociación de los marcadores de inflamación y otras covariables.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Comparar las características clínicas generales de 3 grupos de sujetos seleccionados para el estudio (con válvula sana, pacientes con AE y pacientes EVA).
- 2) Estimar los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC del dominio del tiempo ( $pNN20$ ,  $pNN50$ ,  $RMSSD$ ,  $RR_{\text{medio}}$  y  $SDNN$ ), dominio de la frecuencia ( $LF$ ,  $HF$ ,  $LF_n$ ,  $HF_n$  y  $LF/HF$ ), y no-lineales ( $SampEn$  y el exponente de escalamiento  $\alpha_1$ ) ante un reto ortostático activo realizado por los sujetos.
- 3) Estimar la asociación y su nivel de significancia entre los parámetros de la función valvular (la  $V_{\text{máx}}$ , el  $GP_{\text{medio}}$ , el  $GP_{\text{max}}$ , el  $AVA$  y el  $AVA_i$ ) y los cambios de los parámetros de la VFC ( $\Delta pNN20$ ,  $\Delta pNN50$ ,  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta RR_{\text{medio}}$ ,  $\Delta SDNN$ ,  $\Delta LF$ ,  $\Delta HF$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta SampEn$  y  $\Delta \alpha_1$ ) considerando el efecto en esta asociación de los parámetros de la función ventricular, los marcadores de inflamación y otras covariables de interés.

## VII - HIPÓTESIS

En la enfermedad valvular aórtica, los parámetros de la VFC en el dominio de la frecuencia, además de  $SDNN$  y  $RMSSD$ , se asocian con los parámetros de la función valvular ( $V_{\text{máx}}$ ,  $GP_{\text{medio}}$ ,  $GP_{\text{max}}$ ,  $AVA$  o  $AVA_i$ ) identificando a  $MVI$ ,  $FEVI$ , edad,  $IL-6$ ,  $PcR$ ,  $TNF-\alpha$  y  $FR$  media como covariables.

## VIII - MARCO TEÓRICO DE LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS

### VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La VFC se considera como un marcador no invasivo que refleja la actividad de los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo (SNA) en el nodo sinusal de corazón. La VFC analiza la función autonómica basal. En un corazón normal con un SNA sin alteraciones, habrá variaciones fisiológicas continuas de los ciclos sinusales que reflejan una interacción simpatovagal y una VFC normal. En un corazón dañado, los cambios de actividad en las fibras aferentes y eferentes en el SNA y en la regulación neural local contribuirán en un desequilibrio simpatovagal reflejado por una VFC disminuida.

El análisis de la VFC consiste en una serie de mediciones de las variaciones de los intervalos NN sucesivos que proveen información sobre el tono autonómico. Hay muchos factores que pueden influenciar a la VFC como la edad, sexo, respiración y la posición del cuerpo. Las mediciones de la VFC se pueden realizar en registros de 24 h o de periodos cortos de 0.5 a 5 minutos [54].

La VFC se puede evaluar mediante diferentes parámetros: parámetros en el dominio del tiempo, parámetros en el dominio de la frecuencia y parámetros no lineales.

### PARÁMETROS EN EL TIEMPO

En el dominio del tiempo, los intervalos entre ondas normales R adyacentes (intervalos NN) son medidos durante los periodos de monitoreo. Los índices de la VFC en dominio del tiempo cuantifican la VFC observada durante periodos de monitoreo que pueden ser de 1 minuto a 24 horas. Una variedad de variables estadísticas puede ser calculadas directamente de los intervalos y otras pueden derivarse de las diferencias entre los intervalos. Los índices que se utilizarán son el pNN20, pNN50, RRmedio, RMSSD y SDNN.

El pNN20 es el porcentaje de los intervalos NN consecutivos que discrepan en más de 20 ms entre sí. Se obtiene utilizando la siguiente ecuación (1) [55]:

$$pNN20 = \frac{\text{pares de intervalos con diferencia entre sí mayor a 20 ms}}{\text{número de intervalos NN totales}} \times 100 \quad (1)$$

El pNN50 es el porcentaje de los intervalos NN consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí. Se obtiene utilizando la siguiente ecuación (2) [55]:

$$pNN50 = \frac{\text{pares de intervalos con diferencia entre sí mayor a 50 ms}}{\text{número de intervalos NN totales}} \times 100 \quad (2)$$

El RRmedio es la media de la serie de tiempo (3):

$$RRmedio = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N x_i \quad (3)$$

Donde N es el número total de intervalos NN y  $x_i$  es el i-ésimo valor de la serie de tiempo de intervalos NN.

El RMSSD es la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN sucesivos y se obtiene con la siguiente ecuación (4):

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2} \quad (4)$$

Donde N es el número total de intervalos NN y  $x_i$  es el i-ésimo valor de la serie de tiempo de intervalos NN. La RMSSD refleja la varianza latido a latido y es usada para estimar los cambios mediados por el nervio vago y está fuertemente correlacionada con HF [55].

El SDNN es la desviación estándar de los intervalos NN normales. Tanto el sistema simpático como el parasimpático contribuyen a la SDNN; está altamente correlacionada con la banda de frecuencia LF y la potencia total. En registros de corto plazo, la fuente primaria de la variación es la arritmia sinusal respiratoria mediada por el parasimpático; en registros de 24 h, la banda LF tiene una contribución significativa en SDNN [55]. Se obtiene con la siguiente ecuación (5) [56]:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (5)$$

Donde N es el número total de intervalos NN,  $\bar{x}$  es la media del número total de intervalos NN y  $x_i$  es el i-ésimo valor de la serie de tiempo de intervalos NN.

## PARÁMETROS DE FRECUENCIA

Para evaluar la VFC en el dominio de la frecuencia se puede utilizar la Transformada Rápida de Fourier para separar a la VFC en sus componentes de LF (baja frecuencia), que va desde 0.04 Hz hasta 0.15 Hz, de HF (alta frecuencia), que va desde 0.15 Hz hasta 0.40 Hz; y después obtener la potencia en cada rango. El último parámetro es LF/HF que se obtiene de la siguiente ecuación (6) [55]:

$$\frac{LF}{HF} = \frac{\text{potencia LF}}{\text{potencia HF}} \quad (6)$$

Para reducir el efecto de la extensa variación entre sujetos, se pueden obtener las potencias relativas en unidades normalizadas (u.n.). Para obtenerlas se necesita la potencia de la banda deseada dividida entre la resta de la potencia total (PT) y los componentes de muy baja frecuencia (VLF) y multiplicada por 100, como se muestra a en las ecuaciones a continuación (7) (8):

$$LFn = \frac{LF}{PT - VLF} \times 100 \quad (7)$$

$$HF_n = \frac{HF}{PT - VLF} \times 100 \quad (8)$$

Las variaciones de potencia en el rango de HF son principalmente debido a la influencia de la fase respiratoria y la modulación vagal, por lo que es afectada por la frecuencia respiratoria. Las frecuencias bajas, LF, son producidas por circuitos de retroalimentación del barorreflejo, afectados tanto por la modulación simpática del corazón como la parasimpática. La relación LF/HF en una medida indirecta del equilibrio simpátovagal [57].

## PARÁMETROS NO LINEALES

Entre los índices de no-linealidad se encuentra el análisis de fluctuaciones sin tendencia (AFST) y la entropía muestral (SampEn).

### AFST

Un problema inmediato que se encuentra al aplicar el análisis de tiempo a las series de tiempo de intervalos NN es que comúnmente son altamente no estacionarias. Esto lleva a cuestionarse si la estructura heterogénea surge trivialmente de cambios en condiciones ambientales teniendo que ver poco con las dinámicas intrínsecas del sistema mismo. Alternativamente, estas fluctuaciones pueden surgir de un sistema dinámico complejo no-lineal en vez de ser un epifenómeno de un estímulo ambiental [58].

Si las fluctuaciones impulsadas por estímulos no correlacionados pueden ser descompuestas de fluctuaciones intrínsecas generadas por el sistema dinámico, entonces estas dos clases de fluctuaciones pueden mostrar propiedades de correlación muy diferentes. Si ese es el caso, entonces una consideración plausible es que solamente las fluctuaciones que surgen de las dinámicas del sistema complejo y con múltiples componentes pueden mostrar correlaciones de largo alcance. Otras respuestas pueden dar surgimiento a un tipo de fluctuación diferente (aunque altamente no estacionario) teniendo escalas de tiempo características (ej. frecuencias relacionadas al estímulo). Este tipo de “ruido” aunque puede ser fisiológicamente importante, se le puede considerar como una “tendencia” y distinguirse de las otras fluctuaciones más sutiles que muestran propiedades de correlaciones intrínsecas de las dinámicas. Por lo que en 1995 Peng *et al.* [58] propusieron un método llamado AFST cuya ventaja es que permite la detección de correlaciones de largo alcance incorporadas en una serie aparentemente no estacionaria.

Para obtener el AFST [58] primero se integra la serie de tiempo con longitud  $N$  como se muestra a continuación (9):

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - B_{prom}] \quad (9)$$

Donde  $B(i)$  es el  $i$ -ésimo intervalo NN y  $B_{prom}$  es el promedio de los intervalos NN. Luego la serie integrada es dividida en cajas de misma longitud  $n$ , y una línea de mínimos cuadrados es ajustada a los datos (representando la tendencia en esa caja). La coordenada  $y$  de los segmentos de la línea es denotada como  $y_n(k)$ . Luego se elimina la tendencia de la serie integrada  $y(k)$ , restando la tendencia local  $y_n(k)$  en cada caja. La fluctuación de la raíz cuadrática media de esta serie de tiempo integrada y sin tendencia se calcula mediante la siguiente ecuación (10):

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (10)$$

Este cálculo es repetido en todas las escalas de tiempo (tamaño de cajas) para proveer una relación entre  $F(n)$ , la fluctuación promedio como una función del tamaño de la caja y el tamaño de la caja  $n$ . Típicamente,  $F(n)$  incrementará con el tamaño de la caja  $n$ . Una relación lineal en una gráfica logarítmica doble indica la presencia de escalamiento. Bajo dichas condiciones, las fluctuaciones pueden ser caracterizadas por un exponente de escalamiento  $\alpha_1$ , la pendiente de la línea que relaciona  $\log F(n)$  y  $\log n$ .

Un ejemplo es considerar un proceso donde el valor de un intervalo NN no tiene correlación ninguno de los valores previos, como lo es el ruido blanco. Esto se puede lograr al aleatorizar el orden de los puntos en una serie de tiempo. Para este tipo de datos sin correlación, el valor integrado,  $y(k)$ , corresponde a un camino aleatorio; y por lo tanto  $\alpha_1 = 0.5$ . Si sólo hay correlaciones a corto plazo, la pendiente inicial puede ser diferente de 0.5, pero  $\alpha_1$  se acercará a 0.5 para tamaños grandes de ventanas. Una  $\alpha_1$  mayor a 0.5 y menor o igual a 1 indica correlaciones persistentes de ley potencial de largo alcance, de tal manera que un intervalo NN grande (comparado con la media) tiene más probabilidad de ser seguido por un intervalo grande y viceversa. En contraste,  $0 < \alpha_1 < 0.5$  indica un tipo de correlación de ley potencial diferente tal que valores pequeños y grandes de las series de tiempo son más propensos a alternar. Los casos especiales con  $\alpha_1 = 1$  y  $\alpha_1 = 1.5$  corresponden a ruido  $1/f$  y movimiento Browniano respectivamente. Para  $\alpha_1 \geq 1$ , las correlaciones existen, pero dejan de ser una forma de ley de potencia. El exponente  $\alpha_1$  puede también ser visto como un indicador que describe la “aspereza” de las series de tiempo originales; entre más grande sea  $\alpha_1$ , más suave es la serie de tiempo.

Debido a lo anterior, el ruido  $1/f$  puede ser interpretado como un “compromiso” entre la completa impredecibilidad del ruido blanco y (un paisaje muy duro) y el pasaje muy suave del ruido Browniano.

En este trabajo se estimará el  $\alpha_1$  a corto plazo entre 4 y 11 latidos.

## **SampEn**

El análisis dinámico no-lineal es un acercamiento poderoso para entender los sistemas biológicos. El problema es que los cálculos requieren normalmente conjuntos largos de datos que son difíciles o casi imposibles de obtener. Por eso se creó la familia de estadística llamada entropía aproximada que se ha utilizado en muchos estudios clínicos cardiovasculares. Sin embargo, la entropía aproximada muestra dos problemas. El primero es que depende fuertemente de la longitud de las series y es uniformemente menor que lo esperado en series cortas. Segundo, le falta consistencia relativa; si el valor de la entropía aproximada es mayor en una serie que en otra no se mantiene mayor si se cambian las condiciones. Por eso, Richman *et al.* [42] desarrollaron otra familia de estadística llamada entropía muestral (SampEn por su nombre en inglés). El algoritmo para obtenerla es más sencillo que para la entropía aproximada, es en gran parte independiente de la longitud de las series

de tiempo y muestra consistencia bajo diferentes condiciones. Por eso se escogió utilizar la SampEn, que se calcula de la siguiente manera [59]:

Dada una serie de tiempo de  $N$  muestras,  $U_N = \{u_1, u_2, \dots, u_N\}$ , sean  $x_m(i)$  y  $x_m(j)$  dos conjuntos de  $U_N$ , los dos de longitud  $m$ . En  $x_m(i)$ , el conjunto empieza en el elemento  $u_i$  de la serie y  $x_m(j)$  en el elemento  $u_j$ . Se define la distancia  $d[x_m(i), x_m(j)]$  como la diferencia máxima entre sus respectivos componentes ( $x_m(i)$  y  $x_m(j)$ ), de forma que los dos conjuntos serán similares si  $d[x_m(i), x_m(j)] < r$ , siendo  $r$  el parámetro que define el criterio de similitud. Consideramos ahora  $X_m$  como el conjunto de todos los patrones de longitud  $m$  dentro de  $U_N$ , es decir,  $x_m(1), x_m(2), \dots, x_m(N-m+1)$ . Dado un patrón  $x_m(i)$ , se cuenta el número de patrones  $x_m(j)$ , donde  $1 \leq j \leq N - m$ , tales que  $d[x_m(i), x_m(j)] < r$ . A ese número lo denominamos  $B_i$ . Así para  $1 \leq i \leq N - m$  (11):

$$B_m(i) = \frac{B_i}{N - m} \quad (11)$$

La probabilidad de que dos patrones de  $m$  puntos coincidan será (12):

$$B_m = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_m(i) \quad (12)$$

Se repite el procedimiento para  $m+1$  y obtenemos  $A_m(i)$  y  $A_m$ .

Y definimos SampEn como (13):

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[ \frac{A_m}{B_m} \right] \right\} \quad (13)$$

Lo que resulta en (14):

$$SampEn(m, r) = -\ln \left[ \frac{A_m}{B_m} \right] \quad (14)$$

Los parámetros que se escogerán para obtener el valor de SampEn serán  $m=2$  y  $r=0.15$ .

Según los autores lo ideal sería cambiarlos hasta encontrar los óptimos de acuerdo con las series de tiempo que se van a utilizar, pero ese no era el objetivo de este trabajo y esos valores se encuentran en los intervalos óptimos para esos parámetros [60] aunque no sean los mismos sujetos de estudio. También se ha encontrado en otros trabajos que usan esos valores [61] [62].

## IX - METODOLOGÍA

### SUJETOS

Para este proyecto se utilizaron registros de ECG previamente obtenidos. Los registros de ECG fueron recolectados en sujetos y pacientes del INCICH. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por los Comités de Investigación y Bioética del Instituto (número de protocolo 16-993). Se utilizaron registros de sujetos con válvula aórtica sana (VS, n=22), de pacientes con AE (n=73) y de pacientes con EVA (n=32); en total fueron 127 registros. Se incluyeron estos 3 grupos para considerar diferentes etapas de deterioro y calcificación de la válvula ya que se ha visto que la EVA es una manifestación subsecuente de un proceso aortoesclerótico [63] [24]. Los pacientes con EVA ya se encontraban como pacientes en el INCICH; se reclutaron voluntarios que se consideraban saludables y después de un estudio de ecocardiografía se identificaron los sujetos con AE y los sujetos con VS. Los criterios de inclusión para estudiar a estos sujetos fueron: tener un diagnóstico con ecocardiografía en el Departamento de Consulta Externa del INCICH, tener entre 35 y 80 años y pertenecer a cualquier sexo. El criterio de inclusión para los pacientes con EVA fue que la etiología valvular fuera degenerativa sin antecedentes reumáticos, tampoco se incluyeron a pacientes con válvula aórtica bicúspide. Se excluyeron pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas, enfermedades infecciosas en el último mes, enfermedades autoinmunes, neoplasias, enfermedad hepática, enfermedad renal, otra enfermedad cardíaca valvular (que no fuera AE o EVA) y si habían recibido una vacuna en los 6 meses anteriores a las evaluaciones presentadas a continuación. Se eliminaron sujetos para los que no se pudo realizar la toma de muestra, como se describirá más adelante, o si hubo pérdida de información.

En los mismos sujetos, los parámetros de la función valvular ( $V_{m\acute{a}x}$ , el  $GP_{medio}$ , el  $GP_{max}$ ,  $AVA$  y  $AVA_i$ ) y los parámetros de función ventricular (la FEVI, la MVI, la  $MVI_i$ , el GRP) fueron obtenidos a partir de un ecocardiograma transtorácico [13] [10]. A continuación, se muestra cómo se dividieron los grupos de sujetos y pacientes entre VS, con AE y con EVA con los parámetros de la función valvular y de la función ventricular, también se mostrará los grados de severidad de la EVA de acuerdo con los criterios clínicos vigentes.

La estenosis aórtica se estadifica de acuerdo con la anatomía valvular, la hemodinámica valvular, sus consecuencias hemodinámicas y sus síntomas [7]:

- En el estadio A se consideran a los pacientes con anomalías congénitas de la válvula aórtica (p. ej. aorta bivalva) o con esclerosis aórtica, que no presentan síntomas, pero están en riesgo de desarrollar estenosis. La  $V_{m\acute{a}x}$  es  $<2$  m/s.

- En el estadio B los pacientes tienen estenosis aórtica progresiva con calcificación leve a moderada de las valvas, cuya movilidad está reducida de manera leve a moderada, y estenosis también leve a moderada, sin síntomas. La estenosis leve se identifica por una  $V_{m\acute{a}x}$  de 2.0 a 2.9 m/s o  $GP_{medio}$  transvalvular  $<20$  mmHg. La estenosis moderada se identifica por una  $V_{m\acute{a}x}$  de 3.0 a 3.9 m/s o  $GP_{medio}$  de 20 a 39 mmHg.

- En los estadios C y D se ubican los pacientes con una grave reducción de la apertura valvular con calcificación severa de las valvas o estenosis congénita, y estenosis valvular grave.

- En el estadio C, los pacientes están asintomáticos con una  $V_{m\acute{a}x} \geq 4$  m/s o  $GP_{medio} \geq 40$  mmHg. El AVA típicamente es  $\leq 1.0$   $cm^2$ .

-En C1, la FEVI es normal.

-En C2, la FEVI es  $< 50\%$ .

- En el estadio D, los pacientes son sintomáticos.

-En D1 la  $V_{m\acute{a}x}$  es  $\geq 4$  m/s o  $GP_{medio} \geq 40$  mmHg. El AVA típicamente es  $\leq 1.0$   $cm^2$ .

-En D2 los pacientes tienen una estenosis grave con bajo flujo/bajo gradiente con FEVI  $<50\%$ . El AVA es  $\leq 1.0$   $cm^2$  con  $V_{m\acute{a}x}$  en reposo  $<4$  m/s o  $GP_{medio} <40$  mmHg. Pero con dobutamina la  $V_{m\acute{a}x}$  puede ser  $\geq 4$  m/s.

-En D3 los pacientes tienen una FEVI normal (lo que corresponde a una estenosis grave con un paradójico bajo flujo). El AVA es  $\leq 1.0$   $cm^2$  con  $V_{m\acute{a}x} <4$  m/s o  $GP_{medio} <40$  mmHg. La cámara del ventrículo izquierdo es pequeña con un índice de volumen/latido  $<35$  ml/ $m^2$ .

Los pacientes de este estudio con AE fueron definidos como aquellos que se encontraban en el estadio A y los pacientes con EVA como aquellos que se encontraban en los estadios B, C o D.

En el grupo de 32 pacientes con EVA de este proyecto se estudiaron pacientes en los estadios C y D1.

Una síntesis del progreso de la enfermedad valvular aórtica de acuerdo con los diferentes estadios se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1. Progreso y estadios de la enfermedad valvular aórtica con los respectivos parámetros ecocardiográficos que se utilizan para su diagnóstico y clasificación [7].

Estadio	A	B	B	C1	C2	D1	D2	D3
Enfermedad	AS	EA leve	EA moderada	EA severa	EA severa	EA severa	EA severa	EA severa
Síntomas	Asintomático					Sintomático		
V <sub>máx</sub> (m/s)	<2.0	2.0-2.9	3.0-3.9	4.0-5.0	≥4.0	≥4.0	<4	<4
GP <sub>medio</sub> (mmHg)		<20	20-39	≥40	≥40	≥40	<40	40
AVA <sub>i</sub> (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )		>0.85	0.60-0.85	≤0.60	≤0.60	≤0.60	≤0.60	≤0.60
AVA (cm <sup>2</sup> )		>1.5	1.0-1.5	≤1.0	≤1.0	≤1.0	≤1.0	≤1.0
FEVI<50%					X	X	X	

## REGISTRO DE ECG Y VFC

Para la recolección de los registros de ECG y los movimientos respiratorios a nivel torácico se utilizó la banda ambulatoria BioHarness 3.0 de Zephyr Technology [64]. Se obtuvo un registro de ECG (frecuencia de muestreo de 250 Hz) para cada sujeto en posición supina (durante 10 minutos) seguido de posición ortostática (durante 10 minutos); el cambio de posición fue para considerar un estímulo autonómico controlado. Y a partir de estos registros se obtuvieron las series de tiempo de intervalos NN consecutivos mediante un algoritmo que utiliza la segunda derivada [65]. Las series de tiempo se corrigieron con inspección visual utilizando una interfaz gráfica desarrollada y validada previamente [66]. Se seleccionaron segmentos de las series de tiempo con 300 latidos o intervalos NN en cada posición (supina y ortostática). De cada una de las series de tiempo se obtuvieron los parámetros de la VFC (ver marco teórico de las técnicas analíticas) en el dominio del tiempo (RR<sub>medio</sub>, pNN50, pNN20, RMSSD, SDNN), en el dominio de la frecuencia (LF, HF y LF/HF) y aquellos que algunos autores vinculan a un análisis no lineal (exponente de escalamiento y SampEn). Los parámetros RR<sub>medio</sub>, pNN50, pNN20, RMSSD y SDNN se obtuvieron con funciones que se implementaron en Matlab, los parámetros de LF, HF, LF/HF, LFn y HF<sub>n</sub> con funciones previamente implementadas y validadas en el INCICH para Matlab; y el exponente de escalamiento ( $\alpha_1$ ) y la SampEn con funciones de Physionet [67] para Matlab.

En lugar de analizar de manera independiente el par de valores de los parámetros de la VFC (derivados de las posiciones supina y ortostática), se decidió usar los cambios de los parámetros causado por el cambio de posición para observar los ajustes en la respuesta autonómica ante el estímulo ortostático. Se ha observado que el cambio en los parámetros de la VFC es diferente entre sujetos sanos y pacientes son AE y EVA [36] [35]. Este cambio ( $\Delta$ ) se definió y calculó como el parámetro en la posición supina menos el parámetro en la posición ortostática. En la Figura 1 se muestran los pasos para obtener el  $\Delta$  de cada uno de los parámetros de la VFC considerados.

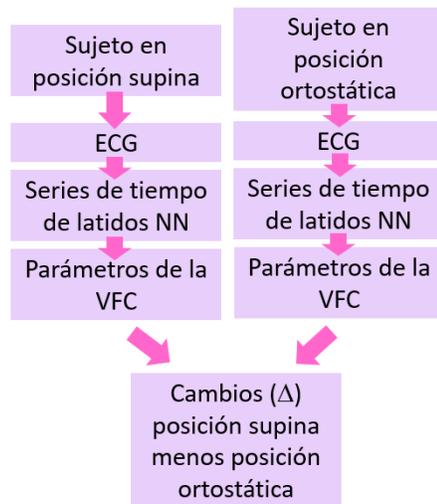


Figura 1. Pasos para conseguir los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC.

Se ha visto que la frecuencia cardiaca afecta los valores de los parámetros de la VFC [68], por lo cual también se decidió incluir el cambio de ese punto de operación ( $\Delta RR_{medio}$ ) como otra covariable [68].

La FR y la VFC se vinculan a través de la arritmia sinusal respiratoria (ASR) [69] [70], por lo que se decidió calcular la frecuencia respiratoria media de cada sujeto en posición supina. Ésta se obtuvo con los registros de movimientos respiratorios (expansión de la caja torácica) que se incluyen en la banda ambulatoria utilizada para el ECG; la frecuencia de muestreo fue de 25 Hz. Sin embargo, debido al ruido que estos registros tuvieron, se utilizaron segmentos de diferente longitud para cada sujeto; a estos segmentos se les aplicó la Transformada de Fourier y se obtuvo la frecuencia en la que se identificaba la mayor potencia espectral y cuyo valor fue el que se utilizó como frecuencia respiratoria media.

## MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO Y MMPs

En los sujetos de los tres grupos de estudio, se obtuvieron muestras de sangre para obtener marcadores de procesos inflamatorios. Las muestras de los sujetos y pacientes se tomaron al momento de su primera visita a la Consulta Externa del INCICH con diagnóstico de enfermedad valvular aórtica declarado y después de realizarles los registros de ECG. Las muestras sanguíneas de los sujetos control se tomaron posterior a la realización del historial y exploración clínica para verificar que eran individuos sanos (sin otras patologías en la válvula aórtica) y nuevamente después de obtener los registros de ECG. Para obtener el suero, se extrajeron 10 ml de sangre periférica en tubos, sin anticoagulante, con retracción de coágulo para cada paciente o sujeto control. La muestra sanguínea se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos. Se obtuvo el suero y se almacenó en alícuotas de 500  $\mu$ L y se congelaron a  $-76^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. Se determinaron las concentraciones de mediadores inflamatorios (PcR, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ET1 y IL-12), mediadores antiinflamatorios (IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ ), mediadores lipídicos inflamatorios (LTB4 y PGE-2) y mediadores lipídicos resolutivos (LXA4 y RvD1), mediante inmuno-ensayos (ELISA-Sandwich), con el uso de reactivos comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante. De las muestras también se obtuvieron las MMPs (MMP1, MMP2, MMP3 y MMP9) y su inhibidor TIMP1 y las relaciones entre ellas (MMP1/TIMP1, MMP2/TIMP1, MMP3/TIMP1 y MMP9/TIMP1).

En las tablas 2 a 6 se encuentran las referencias que relacionan los marcadores inflamatorios, MMPs, TIMP1 y MMPs/TIMP1 con la enfermedad valvular aórtica y/o otras enfermedades cardiovasculares.

Tabla 2. Referencias que relacionan los mediadores inflamatorios (PcR, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ET1 y IL-12) con la enfermedad valvular aórtica y otras enfermedades cardiovasculares.

Mediadores inflamatorios	Referencias
PcR	[71] [72] [5]
IFN- $\gamma$	[73] [74]
IL-6	[73] [75] [76] [77] [74]
TNF- $\alpha$	[29] [73] [77] [78]
ET1	[74] [79]
IL-12	[80]

Tabla 3. Referencias que relacionan los marcadores antiinflamatorios (IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ ) con la enfermedad valvular aórtica y otras enfermedades cardiovasculares.

Mediadores antiinflamatorios	Referencias
IL-4	[81]
IL-10	[73] [74] [82]
TGF- $\beta$	[29] [75] [77]

Tabla 4. Referencias que relacionan los mediadores lipídicos inflamatorios (LTB4 y PGE-2) con la enfermedad valvular aórtica y otras enfermedades cardiovasculares.

Mediadores lipídicos inflamatorios	Referencias
LTB4	[74] [83]
PGE-2	[84]

Tabla 5. Referencias que relacionan los mediadores lipídicos resolutivos (LXA4 y RvD1) con la enfermedad valvular aórtica y otras enfermedades cardiovasculares.

Mediadores lipídicos resolutivos	Referencias
LXA4	[85] [86]
RvD1	[86]

Tabla 6. Referencias que relacionan las MMPs y el TIMP1 con la enfermedad valvular aórtica y otras enfermedades cardiovasculares.

MMPs y TIMP1	Referencias
MMP1	[29] [87] [78] [74]
MMP2	[29] [88] [87] [74]
MMP3	[29] [89] [87]
MMP9	[29] [88] [89] [87] [75] [74]
TIMP1	[88] [89] [78] [74]

## PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS

De las muestras de sangre también se obtuvieron los valores de glucosa, hemoglobina, triglicéridos y colesterol de cada uno de los sujetos o pacientes.

De los sujetos y pacientes se obtuvo información sobre la edad, IMC, sexo, PAS y presión arterial diastólica (PAD). También se registró la información sobre tabaquismo, hipertensión, diabetes y si tomaban medicamentos para ser consideradas como variables dicotómicas.

En la Figura 2 muestra el diagrama de la relación conceptual de las variables del estudio. Se consideraron como variables dependientes a los índices la modulación autonómica cardíaca (índices de la VFC) y como variables independientes a los parámetros de función valvular, considerando como covariables los 12 grupos previamente.

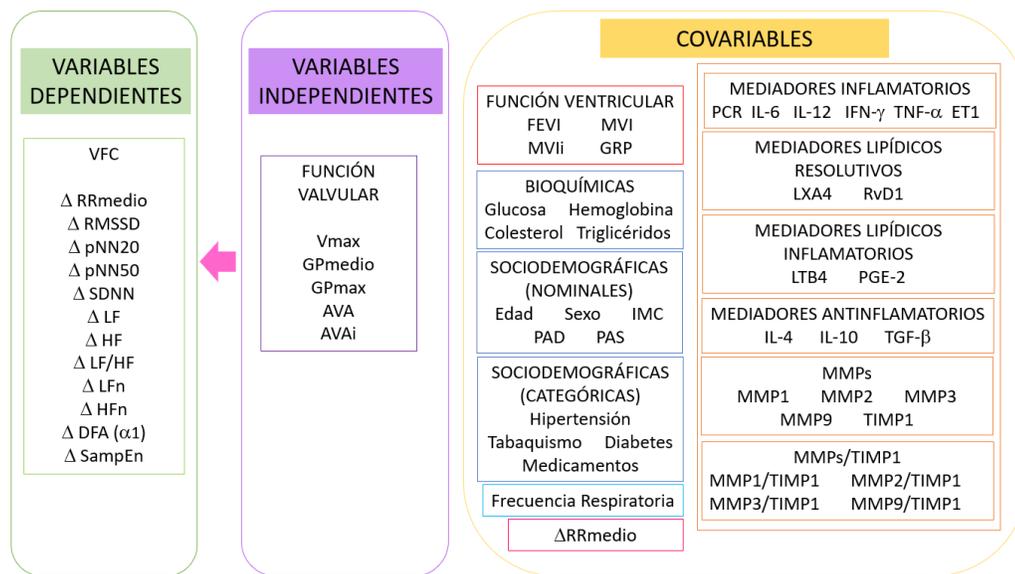


Figura 2. Diagrama de relación conceptual de las variables del estudio. Las abreviaturas están definidas en el texto.

## TAMAÑO MUESTRAL

Bajo una consideración de análisis bivariado, para evaluar la asociación entre la modulación colinérgica de la frecuencia cardíaca (mediante la VFC) 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 cardíaca) y el GPmedio [15]. Tomando en cuenta dicho estudio y suponiendo un error alfa de 5% con prueba unilateral y una potencia del 80%, se estimó que el tamaño de muestra necesario era de 68 sujetos [90]. 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 también 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 resultaría en 49 sujetos. Al proponer un valor de correlación esperado de 0.4 el tamaño de muestra necesario sería de 37 sujetos [90].

Dadas estas estimaciones, el número total de sujetos y pacientes estudiados ( $n=127$ ) y el tamaño de los grupos considerados (VS,  $n=22$ ; AE,  $n=73$ ; EVA  $n=32$ ) en esta investigación se identificaron como adecuados.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo de cada parámetro se mostrará mediante la media $\pm$ desviación estándar en caso de los datos tengan una distribución normal (prueba Anderson-Darling [91] [92], con la prueba Anderson-Darling (*adtest*) de MATLAB [93], con un nivel de significancia de 0.05), si no tienen una distribución normal se utilizará la mediana y los percentiles 25 y 75. Para las variables categóricas se utilizó las cantidades y las frecuencias relativas. Las frecuencias relativas de las variables antecedentes se compararon mediante pruebas  $\chi^2$  o exacta de Fisher.

El análisis comparativo de cada parámetro (siendo una variable numérica) entre los 3 grupos de sujetos se hizo mediante la prueba de ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis, dependiendo de la normalidad en la distribución de los datos; también se usó la prueba de  $\chi^2$  cuando se hizo la comparación en variables categóricas, todas con un nivel de significancia de 0.05. Además, se hizo un análisis comparativo de forma bivariada entre grupos de sujetos (VS vs AE, VS vs EVA y AE vs EVA) con una prueba t no pareada o con la prueba U de Mann-Whitney (en variables numéricas) y la prueba de  $\chi^2$  en variables categóricas; se ajustó el nivel de significancia con la corrección de Bonferroni [94] dividiendo el valor de significancia de 0.05 entre 3 (el nuevo valor fue 0.017) a la que se llamó  $p$  ajustada ( $p_a$ ).

El análisis bivariado con los parámetros de la VFC se realizó mediante correlación Pearson o Spearman (dependiendo de la normalidad) entre variables numéricas y con la correlación Biserial [95] [96] en las variables categóricas, con un valor de significancia de 0.05. Se referirá al valor de correlación como  $\rho$  (rho).

## PARTICIÓN JERÁRQUICA

Se utilizó la partición jerárquica con la finalidad de estimar la capacidad explicativa de cada variable independiente (función valvular) y las covariables sobre las variables dependientes (las obtenidas a partir del análisis de la VFC). El proceso para realizar la partición jerárquica involucra el cálculo del aumento en la bondad de ajuste ( $R^2$ ) de todos los modelos con una variable particular en comparación con el modelo equivalente sin esa variable y promediando la mejora en el ajuste en todos los modelos posibles con ese predictor. Así con la partición jerárquica se estiman las contribuciones independientes y se conjunta cada factor explicativo con todos los otros factores por separado. Este acercamiento se ha utilizado exitosamente para tratar con la multicolinealidad entre variables explicativas [97] [98] [99].

Como resultado de la partición jerárquica se tiene la aportación independiente y conjunta de todas las variables independientes (VI) para una variable dependiente (VD). Así, si se tienen 3 variables independientes (en este ejemplo X, Y y Z), la aportación independiente de una variable (X) se calcula *primero*, obteniendo la  $R^2$  de los modelos de todas las posibles combinaciones de variables independientes con esa variable. Estos modelos se ordenan en niveles dependiendo de la cantidad de variables (nivel 1 sería sólo X, nivel 2 X+Y y X+Z y el nivel 3 X+Y+Z); *segundo*, en cada nivel se obtiene la diferencia entre el modelo con la variable de la que se quiere obtener la aportación independiente y el modelo sin esa variable (nivel 0 sería el modelo X contra el modelo de una constante, nivel 1 sería el modelo X+Y contra el modelo Y y el modelo X+Z contra el modelo Z y nivel 2 sería el modelo X+Y+Z contra el modelo Y+Z); *tercero*, se obtiene el promedio de esas diferencias por nivel (en este ejemplo se tienen 3 promedios en total, 1 por cada nivel, aunque los promedios en los niveles 0 y 3 son los mismo valores de las diferencias); y, *cuarto*, se promedian los promedios de cada nivel (se promedian los 3 promedios obtenidos en el paso anterior). Este proceso se repite con las otras variables independientes (Y y Z). Para obtener la aportación conjunta de cada variable, se resta a la  $R^2$  del modelo con sólo esa variable independiente el valor de su aportación independiente; en este ejemplo sería la  $R^2$  del modelo X menos su valor de aportación independiente. Los otros valores de las variables independientes se obtienen de la misma manera. La suma de las aportaciones independientes de las variables independientes es la  $R^2$  del modelo con todas las variables (X+Y+Z). Los pasos a seguir en la partición jerárquica para tres variables independientes se esquematizan en la Figura 3.

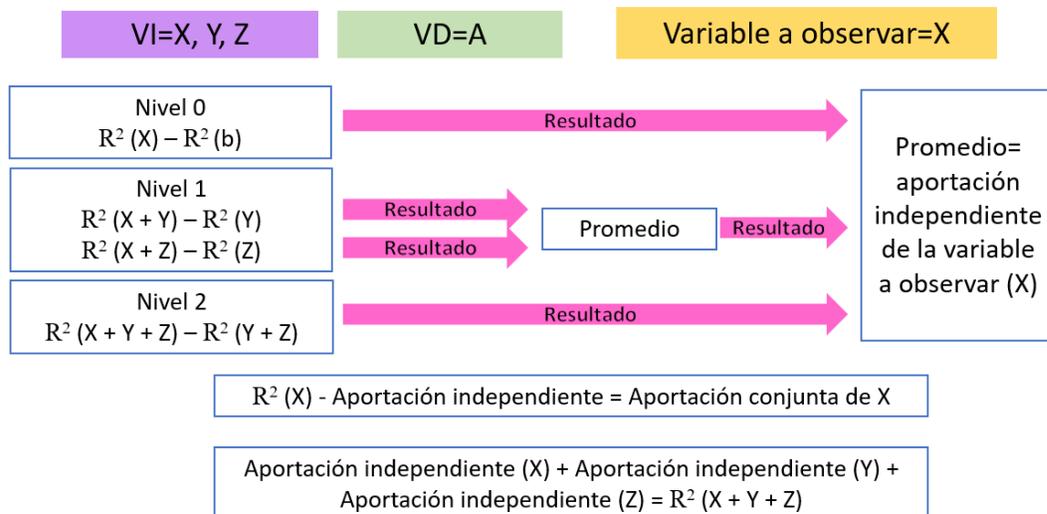


Figura 3. Pasos para seguir para obtener la partición jerárquica de un modelo con variables independientes (VI) X, Y y Z y con variable dependiente (VD) A.

Para realizar la partición jerárquica se utilizó el paquete ‘*hier.part*’ de R [100] que se ha utilizado con anterioridad [101] [102] [103] [104].

Debido a la gran cantidad de variables independientes y de covariables que se tenían (46 en total), y que eso significaba obtener  $2^{46}-1$  posibles modelos en la partición jerárquica, se decidió utilizar la regresión múltiple escalonada [105] [106] con las funciones *stepwiselm* y *stepwisefit* [106] de MATLAB [93] para recuperar todos los parámetros de la regresión múltiple escalonada para el grupo de variables independientes (función valvular) y los grupos de covariables (sociodemográficas, función ventricular, etc.) para así reducir su cantidad. Para hacer esto en cada una de las variables dependientes (VFC), en cada grupo de variables (ej. X, Y y Z) se hicieron todos los posibles modelos con ellas (X, Y, Z, X+Y, X+Z, Y+Z y X+Y+Z) y cada posible combinación se usó como entrada en el modelo de regresión múltiple escalonada para así tener una  $R^2$  para cada combinación. Al tener las  $R^2$  de todos los posibles modelos, se escogió la combinación de variables que tuvieran el valor de  $R^2$  más alto. Este proceso se realizó en el grupo de variables independientes (función valvular) y para cada uno de los grupos de covariables, 13 grupos en total a considerar (Figura 2).

Los 12 grupos de covariables que se consideraron en la investigación fueron: función ventricular; bioquímico; mediadores inflamatorios; mediadores antiinflamatorios; mediadores lipídicos inflamatorios; mediadores lipídicos resolutivos; MMPs y TIMP1 además de la relación MMPs/TIMP1; sociodemográficos (cuantitativos); sociodemográficos (categóricos), frecuencia respiratoria y  $\Delta RR$  medio.

Cuando se identificaron las variables relevantes de cada uno de los 13 grupos de variables de acuerdo con la regresión múltiple escalonada (en algunos casos no se tuvo ninguna variable y en algunos se obtuvo más de una), éstas fueron aquellas que se utilizaron para la partición jerárquica con cada variable dependiente.

De los resultados de la partición jerárquica, se obtuvieron las varianzas de cada variable independiente para cada variable dependiente (también llamada o referida como el porcentaje de aportación independiente).

Ya que el programa '*hier.part*' de R generaba un error cuando se consideraban más de 9 variables independientes (los valores cambiaban dependiendo del orden en que se introducían las variables al programa), cuando la variable dependiente tenía más de 9 variables independientes se hicieron 10 corridas con diferente orden en cada de ellas (se cambió el orden de forma aleatoria) y de esos 10 resultados se obtuvieron los promedios de los valores de aportación independiente.

En síntesis, primero se utilizó el análisis de regresión múltiple escalonada para reducir el número de variables en cada grupo de variables independientes y covariables (13 grupos en total, 1 de variables independientes y 12 de covariables, Figura 2). Posteriormente, estas variables seleccionadas fueron las que se utilizaron en la partición jerárquica para encontrar sus aportaciones independientes para cada variable dependiente.

## **X – RESULTADOS**

En la Figura 4 se muestran ejemplos representativos de cada uno de los grupos del estudio (VS, AE y EVA). Los paneles superiores corresponden a las gráficas de las series de tiempo NN, los espectros de potencia y los  $\alpha_1$  en posición supina y los paneles inferiores las mismas gráficas en posición ortostática.

El sujeto ejemplo con VS en dicha figura es un hombre de 31 años con un IMC de 24.7 kg/m<sup>2</sup>, una V<sub>máx</sub> de 0.92 m/s, AVA de 4.1 cm<sup>2</sup>, AVA<sub>i</sub> de 2.16 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, GP<sub>medio</sub> de 3 mmHg, GP<sub>max</sub> de 4 mmHg y una FEVI de 67%. El paciente ejemplo con AE es un hombre con 30 años con un IMC de 26.3 kg/m<sup>2</sup>, una V<sub>máx</sub> de 1.05 m/s, AVA de 4.2 cm<sup>2</sup>, AVA<sub>i</sub> de 2.22 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, GP<sub>medio</sub> de 2 mmHg, GP<sub>max</sub> de 4 mmHg y una FEVI de 68%. Y el paciente ejemplo con EVA es un hombre de 53 años

con IMC de 30.19 kg/m<sup>2</sup>, una Vmáx de 5.62 m/s, AVA de 0.5 cm<sup>2</sup>, un AVAi de 0.25 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, GPmedio de 57 mmHg, GPmax de 97 mmHg y una FEVI de 55%.

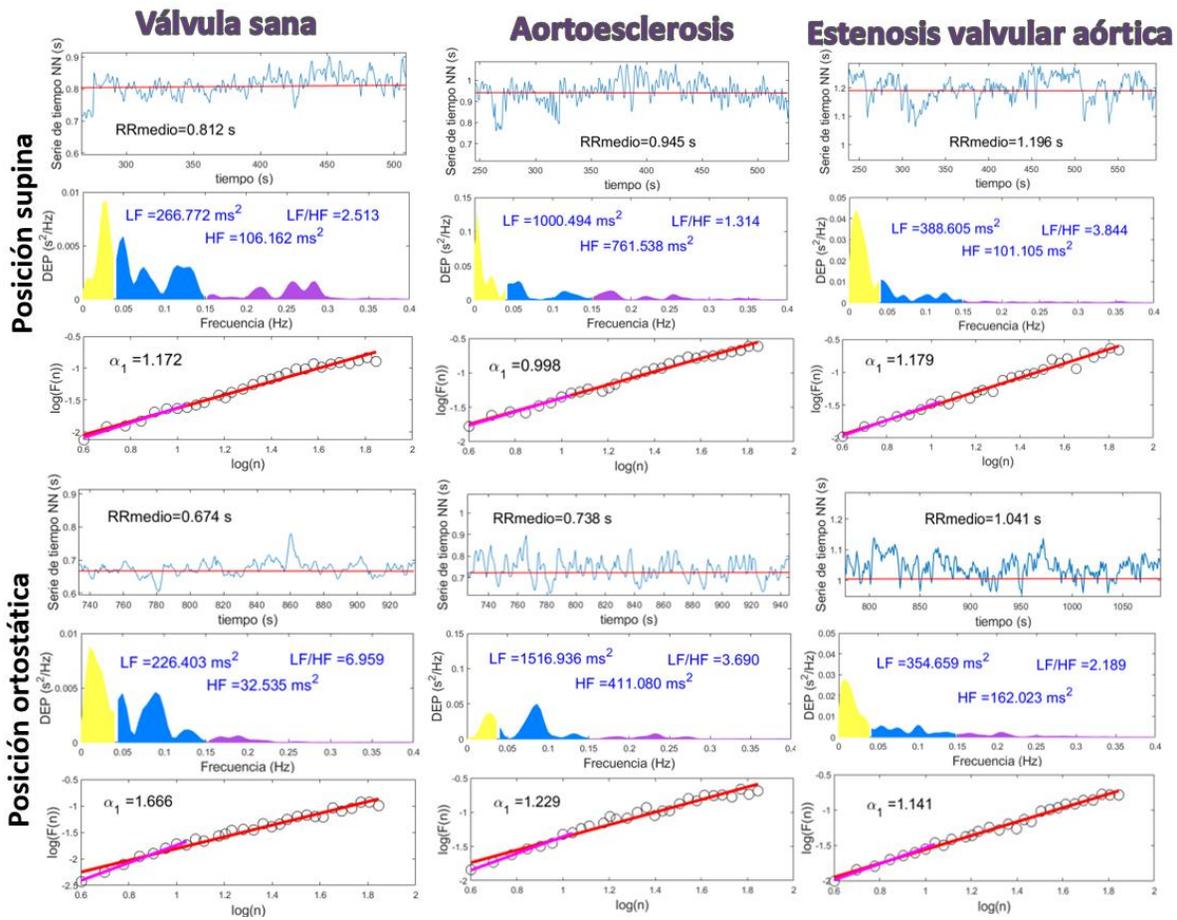


Figura 4. Ejemplos representativos de las series de tiempo NN, espectro y  $\alpha_1$  de un sujeto con VS, uno con AE y uno con EVA. En los paneles superiores se encuentran las gráficas de las series de tiempo, espectro de potencia y  $\alpha_1$  en la posición supina y en los paneles inferiores las mismas gráficas, pero en posición ortostática. Los cambios de la VFC ( $\Delta$ ) obtenidos al restar los valores en la posición supina de los valores correspondientes en la posición ortostática son los siguientes: en el sujeto de VS, el  $\Delta$ RRmedio es 0.138 s,  $\Delta$ LF es 40.369 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ HF 73.627 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ LF/HF es -4.446 y  $\Delta\alpha_1$  es -0.494; en el paciente con AE, el  $\Delta$ RRmedio es 0.207 s,  $\Delta$ LF es -516.442 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ HF es 350.458 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ LF/HF es -2.376 y  $\Delta\alpha_1$  es -0.231; y, en el paciente con EVA, el  $\Delta$ RRmedio es 0.155 s,  $\Delta$ LF es 33.946 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ HF -60.918 ms<sup>2</sup>,  $\Delta$ LF/HF es 1.655 y  $\Delta\alpha_1$  es 0.038.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### $\Delta$ VFC

En la Tabla 7 se encuentran los datos descriptivos de los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC en los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. De ellos, el  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ RMMSD,  $\Delta$ LF,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub> y  $\Delta\alpha_1$  tienen diferencias significativas entre los 3 grupos de sujetos ( $p < 0.05$ , prueba Kruskal-Wallis o prueba ANOVA). Aunque  $\Delta$ RMSSD tendría diferencias entre los grupos ( $p < 0.05$ , prueba Kruskal-Wallis), la diferencia entre los grupos ya no fue significativa después de ajustar el nivel de significancia por las comparaciones múltiples.

Para el  $\Delta$ RRmedio, el grupo de EVA tuvo diferencias con los grupos de VS y AE. En  $\Delta$ LF, los grupos EVA y AE tuvieron diferencias con el grupo de VS. Para el  $\Delta$ HF, el grupo de EVA tuvo diferencias significativas con los grupos VS y AE. Para el  $\Delta$ LF/HF, el grupo AE tuvo diferencias con los VS y el grupo EVA con los VS y con AE. Para el  $\Delta$ HF<sub>n</sub>, el grupo EVA tuvo diferencias significativas con AE y VS. Para el  $\Delta$ LF<sub>n</sub>, AE tuvo diferencias significativas con VS; EVA tuvo diferencias significativas con AE y VS. Y para el  $\Delta\alpha_1$ , EVA tuvo diferencias significativas con AE y VS.

Para  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ pNN50,  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn se observan una disminución del valor absoluto de los cambios ( $\Delta$ ) con la severidad de la enfermedad; los  $\Delta$  son positivos, lo cual significa que hay una disminución de su valor cuando se cambia de posición (de supina a ortostática). Sin embargo, no todas las diferencias de los  $\Delta$  entre los grupos son significativas (como en el caso del  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ pNN50 y  $\Delta$ SampEn). En  $\Delta$ LF/HF y  $\Delta$ LF<sub>n</sub> se observa una disminución del valor absoluto del  $\Delta$  con la severidad de la enfermedad, pero las diferencias tienen un valor negativo, que significa que su valor aumenta con el cambio de posición (de supina a ortostática). En  $\Delta$ LF el valor absoluto disminuye cuando se compara VS con AE, en estos dos casos las diferencias son negativas (el cambio de posición aumenta los valores del parámetro), pero en el caso de EVA estas diferencias se vuelven positivas (el cambio de posición disminuye el valor del parámetro).

En  $\Delta$ SDNN y  $\Delta$ RMSSD hay un aumento de los  $\Delta$  del grupo de VS al grupo de AE, pero después disminuyen en comparación con el grupo de EVA; sin embargo, no muestra diferencias significativas entre los grupos de sujetos.

Tabla 7. Datos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA). El cambio se calcula por la diferencia de los valores en la posición supina menos los valores correspondientes en la posición ortostática de los 127 sujetos. La  $n$  especifica el número de muestras en cada grupo.

VFC	VS ( $n=22$ )	AE ( $n=73$ )	EVA ( $n=32$ )	Grupos
$\Delta pNN20$ (%)	$8.951 \pm 7.277$	$9.947 \pm 9.004$	$5.354 \pm 10.179$	0.060
$\Delta pNN50$ (%)	2.833 [1.667, 7]	3.667 [0.25, 10.5]	1 [0, 5.667]	0.185
$\Delta RR_{medio}$ (s)	$0.170 \pm 0.070$	$0.156 \pm 0.084$	0.074 [0.043, 0.140] $^{\circ}$	<b>0.001</b>
$\Delta RMSSD$ (ms)	10.900 [7.002, 16.826]	14.393 [4.250, 27.519]	6.650 [-2.666, 18.650]	0.049
$\Delta SDNN$ (ms)	1.665 [-5.882, 13.868]	6.667 [-6.902, 23.654]	4.699 [-7.051, 18.646]	0.499
$\Delta LF$ (ms <sup>2</sup> )	-612.48 [-827.22, -93.28]	-26.14 [-433.43, 249.35] $^{\wedge}$	22.21 [-118.19, 181.88] $^{\wedge}$	<b>0.001</b>
$\Delta HF$ (ms <sup>2</sup> )	130.52 [36.71, 311.49]	151.95 [58.60, 406.15]	48.02 [-14.02, 90.06] $^{\wedge \circ}$	<b>0.003</b>
$\Delta LF/HF$	$-5.819 \pm 4.918$	-3.009 [-6.553, -0.972] $^{\wedge}$	-0.718 [-3.694, 0.538] $^{\wedge \circ}$	<b>0.001</b>
$\Delta HF_n$ (u.n.)	$29.988 \pm 19.306$	$19.639 \pm 17.060$	5.282 [-2.288, 13.965] $^{\wedge \circ}$	<b>&lt;0.001</b>
$\Delta LF_n$ (u.n.)	$-30.152 \pm 19.342$	$-19.529 \pm 17.078$ $^{\wedge}$	-5.148 [-13.965, 2.288] $^{\wedge \circ}$	<b>&lt;0.001</b>
$\Delta \alpha_1$	$-0.416 \pm 0.233$	$-0.338 \pm 0.290$	$-0.110 \pm 0.311$ $^{\wedge \circ}$	<b>&lt;0.001</b>
$\Delta SampEn$	$0.271 \pm 0.464$	$0.280 \pm 0.379$	$0.112 \pm 0.425$	0.139

$^{\wedge}$  Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ );  $^{\circ}$  Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

En la Tabla A1 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de los cambios de la VFC de todos los sujetos evaluados en conjunto.

## FUNCIÓN VALVULAR

En la Tabla 8 se encuentran los datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función valvular de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. Todos los parámetros de la función valvular tuvieron diferencias significativas entre los grupos de sujetos ( $p < 0.05$ , prueba Kruskal-Wallis) en consistencia con el diagnóstico y clasificación. Particularmente, los parámetros de la función valvular tuvieron diferencias entre los grupos de EVA y AE y entre EVA y VS. Los parámetros  $V_{m\acute{a}x}$ ,  $GP_{medio}$  y  $GP_{max}$  aumentan con la severidad de la enfermedad, mientras que  $AVA$  y  $AVA_i$  disminuyen. Esto coincide nuevamente en cómo se evalúan los parámetros de la función valvular para poder diagnosticar la AE y la EVA.

En la Tabla A2 en el Anexo se encuentran los datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función valvular de todos los sujetos evaluados en conjunto.

Tabla 8. Datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función valvular en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA). La *n* especifica el número muestras por grupo.

Función valvular	VS	AE	EVA	Grupos
V <sub>máx</sub> (ms) <i>n</i> =126	1.189 ± 0.254 <i>n</i> =22	1.295 ± 0.215 <i>n</i> =72	4.379 ± 1.246 <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
GP <sub>medio</sub> (mmHg) <i>n</i> =126	3 [2, 3] <i>n</i> =22	3 [2, 4] <i>n</i> =72	41 [23, 71] <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
GP <sub>max</sub> (mmHg) <i>n</i> =126	5.284 ± 2.184 <i>n</i> =22	6 [4, 7.025] <i>n</i> =73	69 [37.25, 114.75] <sup>^°</sup> <i>n</i> =31	<0.001
AVA (cm <sup>2</sup> ) <i>n</i> =125	4.125 ± 0.211 <i>n</i> =21	4.1 [3.955, 4.255] <i>n</i> =72	0.6 [0.405, 1.255] <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
AVA-i (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) <i>n</i> =122	2.229 ± 0.235 <i>n</i> =21	2.262 ± 0.267 <i>n</i> =72	0.36 [0.275, 0.719] <sup>^°</sup> <i>n</i> =29	<0.001

<sup>^</sup> Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); <sup>°</sup> Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a$  → valor ajustado de *p*.

## FUNCIÓN VENTRICULAR

En la Tabla 9 se encuentran los datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. Todos los parámetros de la función ventricular tuvieron diferencias significativas entre los grupos de sujetos ( $p < 0.05$ , prueba Kruskal-Wallis). Particularmente, los parámetros de la función valvular tuvieron diferencias entre los grupos de EVA y AE y entre EVA y VS; también en el parámetro MVIi hubo diferencias entre los grupos AE y VS. MVI, MVIi y GRP aumentaron con la severidad de la enfermedad, pero FEVI disminuyó.

En la Tabla A3 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular de todos los sujetos evaluados en conjunto

Tabla 9. Datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA). El cambio se refiere a la diferencia de la posición supina menos la posición ortostática. La *n* especifica el número de muestras por grupo.

Función ventricular	VS	AE	EVA	Grupos
FEVI (%) <i>n</i> =127	61.909 ± 6.354 <i>n</i> = 22	62.260 ± 6.627 <i>n</i> = 73	55 [51, 60] <sup>^°</sup> <i>n</i> = 32	< <b>0.001</b>
MVI (g) <i>n</i> =76	98 [86, 105] <i>n</i> =16	117 [96, 155.75] <i>n</i> =45	216.924 ± 67.132 <sup>^°</sup> <i>n</i> =15	< <b>0.001</b>
MVIi (g/m <sup>2</sup> ) <i>n</i> =76	54.75 ± 12.146 <i>n</i> =16	65 [56.75, 77] <sup>^</sup> <i>n</i> =45	119.8 ± 34.740 <sup>^°</sup> <i>n</i> =15	< <b>0.001</b>
GRP <i>n</i> =76	0.366 ± 0.059 <i>n</i> =16	0.412 ± 0.091 <i>n</i> =45	0.516 ± 0.1524 <sup>^°</sup> <i>n</i> =15	< <b>0.001</b>

<sup>^</sup> Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); <sup>°</sup> Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

## PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS

En la Tabla 10 se encuentran los datos descriptivos de parámetros sociodemográficos de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. Hubo diferencias significativas entre los grupos de sujetos en los parámetros de edad, FR y PAS ( $p < 0.05$ , prueba Kruskal-Wallis o ANOVA). En estos tres parámetros el grupo EVA tuvo diferencias con los grupos AE y VS. Los 3 parámetros aumentaron con la severidad de la enfermedad. Aunque IMC y PAD no tuvieron diferencias significativas, los valores también parecen aumentar con la severidad de la enfermedad.

En las variables categóricas hubo diferencias significativas entre los grupos de sujetos en los parámetros relacionados con la toma de medicamentos y la presencia de hipertensión o diabetes ( $p < 0.05$ ). En estos tres parámetros los casos (o porcentaje) en el grupo EVA tuvieron diferencias con el grupo AE, pero sólo la presencia de hipertensión y la toma de medicamentos en EVA tuvo diferencias con VS. El porcentaje de personas tomando medicamentos, con hipertensión y con diabetes aumentó con la severidad de la enfermedad.

En la Tabla A4 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de los parámetros sociodemográficos de todos los sujetos evaluados en conjunto.

Tabla 10. Datos descriptivos de los parámetros sociodemográficos en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA). La *n* especifica el número muestras por grupo.

Sociodemográfico	VS	AE	EVA	Grupos
Edad (años) <i>n</i> =127	41.273 ± 7.929 <i>n</i> =22	45.342 ± 9.283 <i>n</i> =73	63.281 ± 6.610 <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
Sexo femenino <i>n</i> =127	10 (45.454 %) <i>n</i> =22	40 (54.794 %) <i>n</i> =73	11 (34.375 %) <i>n</i> =32	0.150
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <i>n</i> =127	25.940 [24.9, 29.41] <i>n</i> =22	27.010 [24.917, 30.32] <i>n</i> =73	28.205 [26.675, 32.2] <i>n</i> =32	0.141
PAD (mmHg) <i>n</i> =107	78 [70, 80] <i>n</i> =21	78 [70, 81.25] <i>n</i> =57	80 [70, 82.5] <i>n</i> =29	0.478
PAS (mmHg) <i>n</i> =107	110 [107.5, 118] <i>n</i> =21	116 [109.5, 122.75] <i>n</i> =57	135.621 ± 21.392 <sup>^°</sup> <i>n</i> =29	<0.001
FR (Hz) <i>n</i> =127	0.268 ± 0.046	0.2741 [0.225, 0.306] <i>n</i> =73	0.327 ± 0.082 <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	0.002
Medicamentos (con) <i>n</i> =125	6 (27.273 %) <i>n</i> =22	18 (25.352 %) <i>n</i> =71	24 (75 %) <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
Hipertensión (con) <i>n</i> =127	2 (9.091 %) <i>n</i> =22	4 (5.479 %) <i>n</i> =73	16 (50 %) <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<0.001
Tabaquismo <i>n</i> =127	6 (27.273 %) <i>n</i> =22	26 (35.616 %) <i>n</i> =73	12 (37.5 %) <i>n</i> =32	0.714
Diabetes (con) <i>n</i> =127	0 (0 %) <i>n</i> =22	2 (2.740 %) <i>n</i> =73	7 (21.875 %) <sup>°</sup> <i>n</i> =32	<0.001

<sup>^</sup> Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); <sup>°</sup> Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En la Tabla 11 se encuentran los datos descriptivos de los parámetros bioquímicos de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. Sólo la glucosa tuvo diferencias significativas entre los 3 grupos; el grupo EVA tuvo diferencias con los grupos AE y VS; los sujetos con EVA tuvieron valores de glucosa más altos que los otros dos grupos.

En la Tabla A5 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de los parámetros bioquímicos de todos los sujetos juntos.

Tabla 11. Datos descriptivos de los parámetros bioquímicos en los 3 grupos de sujetos (SS, AE y EVA). La *n* especifica el número muestras.

Bioquímico	VS	AE	EVA	Grupos
Albúmina (g/dl) <i>n</i> =105	4.455 [4.24, 4.515] <i>n</i> =20	4.436 ± 0.256 <i>n</i> =69	4.502 ± 0.31 <i>n</i> =16	0.552
Triglicéridos (mg/L) <i>n</i> =127	139 [113.1, 162.6] <i>n</i> =22	132.5 [93.7, 188.15] <i>n</i> =73	143.9 [101.95, 188.2] <i>n</i> =32	0.926
Colesterol (mg/dl) <i>n</i> =127	191.764 ± 34.248 <i>n</i> =22	192.386 ± 38.211 <i>n</i> =73	177.289 ± 37.184 <i>n</i> =32	0.150
Hemoglobina (g/dl) <i>n</i> =122	15.4 [14.2, 15.9] <i>n</i> =22	14.8 [13.6, 15.95] <i>n</i> =72	14.375 ± 1.564 <i>n</i> =28	0.227
Glucosa (mg/dl) <i>n</i> =124	89.5 [84, 95.5] <i>n</i> =20	89.5 [82, 94] <i>n</i> =72	99 [92, 109] <sup>^°</sup> <i>n</i> =32	<b>&lt;0.001</b>

<sup>^</sup> Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); <sup>°</sup> Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

## MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO

En la Tabla 12 se encuentran los datos descriptivos de los marcadores del proceso inflamatorio de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos.

Los marcadores LXA4 (mediador lipídico resolutivo), LTB4 (mediador lipídico inflamatorio), ET1 e IL-12 (mediadores inflamatorios) tuvieron diferencias significativas entre los 3 grupos.

En los mediadores antiinflamatorios, ninguno tuvo diferencias entre los 3 grupos de sujetos. Aun así, con IL-4 e IL-10 se vio una disminución de los valores con la severidad de la enfermedad y un aumento en TGF-  $\beta$  (en especial comparando el grupo de VS con el de EVA). En los mediadores lipídicos resolutivos, LXA4 tuvo diferencias significativas del grupo EVA con el grupo VS, pero no con AE. Sus valores aumentaron con la severidad de la enfermedad. En los mediadores lipídicos inflamatorios, LTB4 tuvo diferencias entre los 3 grupos ya que las concentraciones del grupo EVA se diferenciaron de las de los grupos AE y VS. Así, los valores disminuyeron con la severidad de la enfermedad. En los mediadores inflamatorios, la ET1 y la IL-12 tuvieron diferencias significativas entre los 3 grupos de sujetos. Para ambos marcadores, el grupo de EVA tuvo diferencias con AE. Aunque en ambos casos se ve un aumento (en el caso de la ET1) o disminución (en la IL-12) con la severidad, EVA parece no tener diferencias con VS, pero sí con AE ya que el grupo de VS tiene una mayor varianza o mayor rango intercuartil que los sujetos con AE.

Tabla 12. Datos descriptivos de los marcadores del proceso inflamatorio (mediadores antiinflamatorios, mediadores lipídicos resolutivos, mediadores lipídicos inflamatorios y mediadores inflamatorios) en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA).

Marcadores	VS	AE	EVA	Grupos
Mediadores antiinflamatorios				
IL-4 (pg/ml) <i>n</i> =122	69.826 [0, 172.278] <i>n</i> =22	71.729 [9.934, 134.594] <i>n</i> =73	46.666 [0, 85.784] <i>n</i> =27	0.351
IL-10 (pg/ml) <i>n</i> =122	322.5806 ± 92.9695 <i>n</i> =22	305.744 [251.365, 375.006] <i>n</i> =73	261.229 [226.763, 360.201] <i>n</i> =27	0.176
TGF-β (pg/ml) <i>n</i> =123	759.924 [607.941, 1182.579] <i>n</i> =22	741.686 [568.425, 1397.764] <i>n</i> =73	808.558 [620.099, 1884.312] <i>n</i> =28	0.427
Mediadores lipídicos resolutivos				
LXA4 (pg/ml) <i>n</i> =120	1817.606 [859.933, 2107.670] <i>n</i> =22	2080.045 [1585.094, 2328.672] <i>n</i> =73	2268.817 [1869.403, 2362.052] ^ <i>n</i> =25	<b>0.008</b>
RvD1 (pg/ml) <i>n</i> =78	75.243 ± 6.046 <i>n</i> =16	75.789 ± 7.706 <i>n</i> =45	75.962 ± 6.668 <i>n</i> =17	0.954
Mediadores lipídicos inflamatorios				
LTB4 (pg/ml) <i>n</i> =122	1381.358 ± 298.538 <i>n</i> =22	1366.173 [1090.619, 1447.821] <i>n</i> =73	1037.175 ± 382.229 ^° <i>n</i> =27	<b>0.002</b>
PGE-2 (pg/ml) <i>n</i> =78	492.625 [352.329, 809.528] <i>n</i> =16	578.637 [457.613, 778.123] <i>n</i> =45	691.158 [438.939, 839.275] <i>n</i> =17	0.529
Mediadores inflamatorios				
ET1 (pg/ml) <i>n</i> =78	51.646 ± 13.344 <i>n</i> =16	51.615 ± 8.643 <i>n</i> =45	63.628 ± 15.667 ° <i>n</i> =17	<b>0.001</b>
IFN-γ (pg/ml) <i>n</i> =120	132.687 ± 122.313 <i>n</i> =22	137.4879 [50.371, 206.317] <i>n</i> =73	59.366 [0, 234.710] <i>n</i> =25	0.391
PcR (mg/ml) <i>n</i> =109	2.6 [1.33, 3.44] <i>n</i> =22	1.86 [1.02, 3.685] <i>n</i> =73	1.635 [0.84, 4.17] <i>n</i> =14	0.846
IL-6 (pg/ml) <i>n</i> =122	186.126 [89.997, 239.234] <i>n</i> =22	216.635 [182.185, 255.419] <i>n</i> =73	225.813 [113.836, 245.249] <i>n</i> =27	0.106
IL-12 (pg/ml) <i>n</i> =78	150.681 [91.834, 536.579] <i>n</i> =16	154.076 [82.214, 290.444] <i>n</i> =45	88.439 [15.403, 144.457] ° <i>n</i> =17	<b>0.035</b>
TNF-α (pg/ml) <i>n</i> =122	423.076 ± 263.703 <i>n</i> =22	366.293 [308.520, 419.718] <i>n</i> =73	375.158 ± 246.674 <i>n</i> =27	0.053

^ Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); ° Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

En la Tabla A6 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de los marcadores de proceso inflamatorio de todos los sujetos evaluados en conjunto.

## MMPs

En la Tabla 13 se encuentran los datos descriptivos de las MMPs, el TIMP1 y las relaciones entre las MMPs y el TIMP1 de los 3 grupos de sujetos y las comparaciones entre los grupos. Los parámetros MMP2, MMP9, TIMP1, MMP2/TIMP1, MMP3/TIMP1 y MMP9/TIMP1 tuvieron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 13. Datos descriptivos las MMPs, el TIMP1 y las relaciones entre las MMPs y TIMP1 en los 3 grupos de sujetos (VS, AE y EVA).

MMPs	VS	AE	EVA	Grupos
MMP1 (pg/ml) <i>n</i> =123	492.000 [202.347, 792.381] <i>n</i> =22	363.265 [156.753, 990.846] <i>n</i> =73	561.731 [73.612, 1607.700] <i>n</i> =28	0.827
MMP2 (pg/ml) <i>n</i> =123	1035.037 ± 429.354 <i>n</i> =22	739.509 [471.666, 1057.448] <i>n</i> =73	380.080 [241.839, 919.223] ° <i>n</i> =28	<0.001
MMP3 (pg/ml) <i>n</i> =123	1625.453 ± 737.233 <i>n</i> =22	1802.01 [1358.045, 2507.111] <i>n</i> =73	1935.278 [1145.053, 2802.871] <i>n</i> =28	0.347
MMP9 (pg/ml) <i>n</i> =123	1924.287 ± 544.416 <i>n</i> =22	2331.150 [2165.646, 2663.309] ^ <i>n</i> =73	2071.870 ± 419.630 ° <i>n</i> =28	0.001
TIMP1 (pg/ml) <i>n</i> =123	339.235 [245.411, 472.664] <i>n</i> =22	227.192 [162.666, 311.790] ^ <i>n</i> =73	294.950 [204.418, 530.468] ° <i>n</i> =28	0.001
MMP1/TIMP1 <i>n</i> =123	1.15 [0.4, 2.6] <i>n</i> =22	1.7 [0.5, 3.7] <i>n</i> =73	1.25 [0.3, 7.5] <i>n</i> =28	0.701
MMP2/TIMP1 <i>n</i> =123	3.424 ± 2.310 <i>n</i> =22	3.57 [1.6, 5.0625] <i>n</i> =73	1.285 [0.72, 2.605] ° <i>n</i> =28	0.001
MMP3/TIMP1 <i>n</i> =123	5.029 ± 2.922 <i>n</i> =22	7.8 [4.887, 12.997] ^ <i>n</i> =73	6.455 [2.505, 10.68] <i>n</i> =28	0.011
MMP9/TIMP1 <i>n</i> =123	6.179 ± 3.543 <i>n</i> =22	10.85 [7.117, 14.465] ^ <i>n</i> =73	7.575 [3.425, 11.37] ° <i>n</i> =28	<0.001

^ Comparación con VS ( $p_a < 0.017$ ); ° Comparación con AE ( $p_a < 0.017$ ).  $p_a \rightarrow$  valor ajustado de  $p$ .

En la MMP2, el grupo EVA tuvo diferencias significativas con AE y VS; lo valores disminuyen con la severidad de la enfermedad. En la MMP9, el TIMP1 y MMP9/TIMP1 el grupo EVA tuvo diferencias con AE y AE con SS. La MMP9 y la MMP9/TIMP1 aumentaron del grupo de VS al grupo de AE y disminuyeron después al grupo de EVA, mientras que la TIMP1 se comportó al

revés, disminuye del grupo de VS al grupo de AE y después aumenta con el grupo EVA. En MMP2/TIMP1, el grupo EVA tuvo diferencias con AE; aunque los valores de los grupos VS y AE son parecidos y los valores en el grupo EVA son mucho más pequeños. EVA no tiene diferencias con VS ya que los valores en grupo VS son lo suficientemente más pequeños que en el grupo AE. En el MMP3/TIMP1, el grupo AE tuvo diferencias con el grupo VS, pero no EVA y esto se debe a que sus valores suben del grupo VS al AE y después disminuyen para el grupo EVA.

En la Tabla A7 del Anexo se encuentran los datos descriptivos de las MMPs, el TIMP1 y las relaciones entre las MMPs y el TIMP1 de todos los sujetos evaluados en conjuntos.

## **CORRELACIONES BIVARIADAS**

Las correlaciones bivariadas fueron una primera exploración de la relación entre las variables del estudio (variables independientes y covariables). En el Anexo se incluyen las tablas (tablas A14- A17) que contienen estas correlaciones bivariadas y sus descripciones.

## **SELECCIÓN DE VARIABLES (REGRESIÓN MÚLTIPLE ESCALONADA)**

Se tuvieron 13 grupos de variables (tanto independientes como covariables) que se buscaron asociar con cada variable dependiente (siendo estas últimas los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC).

De esta manera, con base a la regresión múltiple escalonada y los criterios planteados en la página 50, se seleccionaron de cada grupo de variables a las que se muestran en la Tabla 14 (para los parámetros en el dominio del tiempo), Tabla 15 (para los parámetros en el dominio de la frecuencia) y Tabla 16 (para los parámetros no-lineales).

Así, para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta p_{NN20}$ , las variables seleccionadas fueron GPmedio, albúmina, PcR, edad, toma de medicamentos y  $\Delta RR$ medio. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta p_{NN50}$ , las variables seleccionadas fueron albúmina, toma de medicamentos y  $\Delta RR$ medio. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta RR$ medio, las variables seleccionadas fueron GPmedio, MVIi, glucosa, triglicéridos, ET1, edad, toma de medicamentos y FR. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta RMSSD$ , las variables seleccionadas fueron edad, toma de medicamentos y  $\Delta RR$ medio. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta SDNN$ , las variables seleccionadas fueron PcR, IFN- $\gamma$ , IMC y toma de medicamentos.

Tabla 14. Variables seleccionadas en cada grupo de variables por los modelos de regresión múltiple escalonada para cada cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC del dominio en el tiempo. Las líneas punteadas indican que no se identificaron variables en ese grupo de variables mediante los modelos de regresión múltiple escalonada.

Grupo de variables	$\Delta pNN20$	$\Delta pNN50$	$\Delta RR_{medio}$	$\Delta RMSSD$	$\Delta SDNN$
Función valvular	GPmedio	-----	GPmedio	-----	-----
Función ventricular	-----	-----	MVIi	-----	-----
Bioquímicos	Albúmina	Albúmina	Glucosa, Triglicéridos	-----	-----
Mediadores inflamatorios	PcR	-----	ET1	-----	PcR, IFN- $\gamma$
Mediadores antiinflamatorios	-----	-----	-----	-----	-----
Mediadores lipídicos inflamatorios	-----	-----	-----	-----	-----
Mediadores lipídicos resolutivos	-----	-----	-----	-----	-----
MMPs	-----	-----	-----	-----	-----
MMPs/TIMP1	-----	-----	-----	-----	-----
Sociodemográficas-Cuantitativos	Edad	-----	Edad	Edad	IMC
Sociodemográficas-Catagóricos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos
Frecuencia Respiratoria	-----	-----	FR	-----	-----
$\Delta RR_{medio}$	$\Delta RR_{medio}$	$\Delta RR_{medio}$	-----	$\Delta RR_{medio}$	-----

Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta LF$ , las variables seleccionadas fueron GRP, PcR, TIMP1 e IMC. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta HF$ , las variables seleccionadas fueron GPmedio, PAS y  $\Delta RR_{medio}$ . Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta LF/HF$ , las variables seleccionadas fueron GPmax, GRP, PAS, toma de medicamentos, FR y

$\Delta$ RRmedio. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta$ LFn, las variables seleccionadas fueron GPmedio, MVI, glucosa, triglicéridos, ET1, PAS, PAD, FR y  $\Delta$ RRmedio. Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta$ HF<sub>n</sub>, las variables seleccionadas fueron GPmedio, MVI, glucosa, triglicéridos, ET1, PAS, PAD, FR y  $\Delta$ RRmedio.

Tabla 15. Variables seleccionadas en cada grupo de variables por los modelos de regresión múltiple escalonada para cada cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC del dominio de la frecuencia. Las líneas punteadas indican que no se identificaron variables en ese grupo de variables mediante los modelos de regresión múltiple escalonada.

Grupo de variables	$\Delta$ LF	$\Delta$ HF	$\Delta$ LF/HF	$\Delta$ HF <sub>n</sub>	$\Delta$ LF <sub>n</sub>
Función valvular	-----	GPmedio	GPmax	GPmedio	GPmedio
Función ventricular	GRP	-----	GRP	MVI	MVI
Bioquímico	-----	-----	-----	Glucosa, Triglicéridos	Glucosa, Triglicéridos
Mediadores inflamatorios	PcR	-----	-----	ET1	ET1
Mediadores antiinflamatorios	-----	-----	-----	-----	-----
Mediadores lipídicos inflamatorios	-----	-----	-----	-----	-----
Mediadores lipídicos resolutivos	-----	-----	-----	-----	-----
MMPs	TIMP1	-----	-----	-----	-----
MMPs/TIMP1	-----	-----	-----	-----	-----
Sociodemográficas-Cuantitativos	IMC	PAS	PAS	PAS, PAD	PAS, PAD
Sociodemográficas-Categoricos	-----	-----	Medicamentos	-----	-----
Frecuencia Respiratoria	-----	-----	FR	FR	FR
$\Delta$ RRmedio	-----	$\Delta$ RRmedio	$\Delta$ RRmedio	$\Delta$ RRmedio	$\Delta$ RRmedio

Para el modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta\alpha_1$ , las variables seleccionadas fueron AVA, GRP, FEVI, triglicéridos, ET1, IL-4, PAS, edad, medicamentos, FR y  $\Delta$ RRmedio. Para el

modelo cuya variable dependiente es el  $\Delta$ SampEn, las variables seleccionadas fueron GPmedio, MMP2/TIMP1, PAS y  $\Delta$ RRmedio.

Tabla 16. Variables seleccionadas en cada grupo de variables por los modelos regresión múltiple escalonada para cada cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC del dominio no-lineal. Las líneas punteadas indican que no se identificaron variables en ese grupo de variables mediante los modelos de regresión múltiple escalonada.

Grupo de variables	$\Delta\alpha_1$	$\Delta$ SampEn
Función valvular	AVA	GPmedio
Función ventricular	GRP, FEVI	-----
Bioquímico	Triglicéridos	-----
Mediadores inflamatorios	ET1	-----
Mediadores antiinflamatorios	IL-4	-----
Mediadores lipídicos inflamatorios	-----	-----
Mediadores lipídicos resolutivos	-----	-----
MMPs	-----	-----
MMPs/TIMP1	-----	MMP2/TIMP1
Sociodemográficas- Cuantitativos	PAS, Edad	PAS
Sociodemográficas-Catagóricos	Medicamentos	-----
Frecuencia Respiratoria	FR	-----
$\Delta$ RRmedio	$\Delta$ RRmedio	$\Delta$ RRmedio

## PARTICIÓN JERÁRQUICA

### FUNCIÓN VALVULAR

De las 12 variables dependientes que fueron los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC, 8 de éstas se asociaron con parámetros de la función valvular al explicar éstos un porcentaje de su varianza de acuerdo con las correspondientes estimaciones por la partición jerárquica. La variable de la función valvular con la que se quedaron cada uno de los cambios en los parámetros de la VFC ( $\Delta$ ), y su porcentaje de aportación independiente se reportan en la Tabla 17. En esta tabla también se

incluyen las  $R^2$  del modelo obtenido con todas las variables seleccionadas por la regresión múltiple escalonada (tablas 14-16).

El mayor porcentaje de aportación independiente se dio entre  $\Delta\alpha_1$  y el AVA con un 4.5915%. El GPmedio fue el parámetro de la función valvular aórtica más recurrente identificado en las variables dependientes. Este parámetro explica un porcentaje de la varianza del  $\Delta p_{NN20}$  (3.9514 %),  $\Delta RR_{medio}$  (2.5193 %),  $\Delta HF$  (1.6977 %),  $\Delta HF_n$  (2.4321 %),  $\Delta LF_n$  (2.3904 %) y  $\Delta SampEn$  (0.9854 %). Con el GPmax se puede explicar el 1.1091 % de la varianza del  $\Delta LF/HF$ ; y con el AVA el 4.5915 % de la varianza del  $\Delta\alpha_1$ .

Tabla 17. Valores de la aportación independiente de los parámetros de la función valvular aórtica obtenidas estas aportaciones mediante la partición jerárquica para los cambios los parámetros de la VFC ( $\Delta$ ) por la maniobra ortostática. En la última columna también se incluye el valor de la  $R^2$  del modelo con todas las covariables correspondientes involucradas (tablas 14-16) para cada  $\Delta$  de los parámetros de la VFC.

Variable VFC	Función Valvular	% Aportación independiente	$R^2$ Modelo Total
$\Delta p_{NN20}$	GPmedio	3.951	0.2890
$\Delta p_{NN50}$	-----	0	0.3290
$\Delta RR_{medio}$	GPmedio	2.519	0.2525
$\Delta RMSSD$	-----	0	0.2966
$\Delta SDNN$	-----	0	0.2102
$\Delta LF$	-----	0	0.2439
$\Delta HF$	GPmedio	1.698	0.2244
$\Delta LF/HF$	GPmax	1.109	0.1643
$\Delta HF_n$	GPmedio	2.432	0.3077
$\Delta LF_n$	GPmedio	2.390	0.3005
$\Delta\alpha_1$	AVA	4.591	0.2960
$\Delta SampEn$	GPmedio	0.985	0.1717

## VALORES MÁXIMOS DE APORTACIÓN INDEPENDIENTE

Aunque 8 de las 12 variables de cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC tuvieron una variable de la función valvular aórtica entre las variables escogidas mediante el modelo de regresión múltiple escalonada, ninguna de éstas fue la que tuvo el mayor porcentaje de aportación independiente. Las variables que tienen el mayor porcentaje de aportación independiente para cada una de dichas variables de cambio de la VFC se encuentran en la Tabla 18. En la Tabla 18 también se encuentran las  $R^2$  de los modelos con todas las covariables seleccionadas en los modelos de regresión múltiple escalonada (tablas 14-16) para cada  $\Delta$  de los parámetros de la VFC.

Tabla 18. Valores máximos de las aportaciones independientes obtenidos mediante la partición jerárquica de los cambios de la VFC. En la última columna también se incluye el valor de la  $R^2$  del modelo con todas las covariables correspondientes involucradas (tablas 14-16) para cada  $\Delta$  de los parámetros de la VFC.

Variable VFC	Covariables	% Aportación independiente	$R^2$ Modelo Total
$\Delta p_{NN20}$	$\Delta RR_{medio}$	14.054	0.289
$\Delta p_{NN50}$	$\Delta RR_{medio}$	24.283	0.329
$\Delta RR_{medio}$	FR	5.982	0.252
$\Delta RMSSD$	$\Delta RR_{medio}$	25.174	0.297
$\Delta SDNN$	PcR	12.500	0.210
$\Delta LF$	GRP	11.108	0.244
$\Delta HF$	$\Delta RR_{medio}$	17.858	0.224
$\Delta LF/HF$	PAS	4.827	0.164
$\Delta HF_n$	PAS	8.412	0.308
$\Delta LF_n$	PAS	8.136	0.300
$\Delta \alpha_1$	PAS	6.702	0.296
$\Delta SampEn$	$\Delta RR_{medio}$	11.226	0.172

En la Tabla A18 se encuentran los mismos valores que la Tabla 18 pero en orden de mayor a menor porcentaje de aportación independiente. Ahí se puede observar que los mayores valores de aportaciones independientes se tienen con el  $\Delta RR_{medio}$  y, a su vez, la mayoría de las variables con

las que  $\Delta RR_{medio}$  tiene el mayor porcentaje de aportación independiente son las variables de cambio ( $\Delta$ ) de la VFC en el dominio del tiempo, las otras dos son  $\Delta HF$  y  $\Delta SampEn$ .

El resto de las variables caracterizadas por la partición jerárquica y sus aportaciones independientes se desglosan y detallan a continuación para cada una de las 12 variables de cambio ( $\Delta$ ) de la VFC.

### $\Delta pNN20$

$\Delta pNN20$  tuvo 6 variables que explicaban un porcentaje de su varianza (Figura 5 A):  $\Delta RR_{medio}$  (14.0537 %),  $GP_{medio}$  (3.9514 %), Albúmina (3.7648 %), Medicamentos (3.4455 %), Edad (2.4091 %) y  $PcR$  (1.276 %).

$\Delta pNN20$  y  $GP_{medio}$  tienen una correlación con valor negativo, entre más grande es el  $GP_{medio}$  (mayor severidad de la enfermedad) menor es la diferencia del  $pNN20$  entre las posiciones, como se observa en la Figura 5 B).

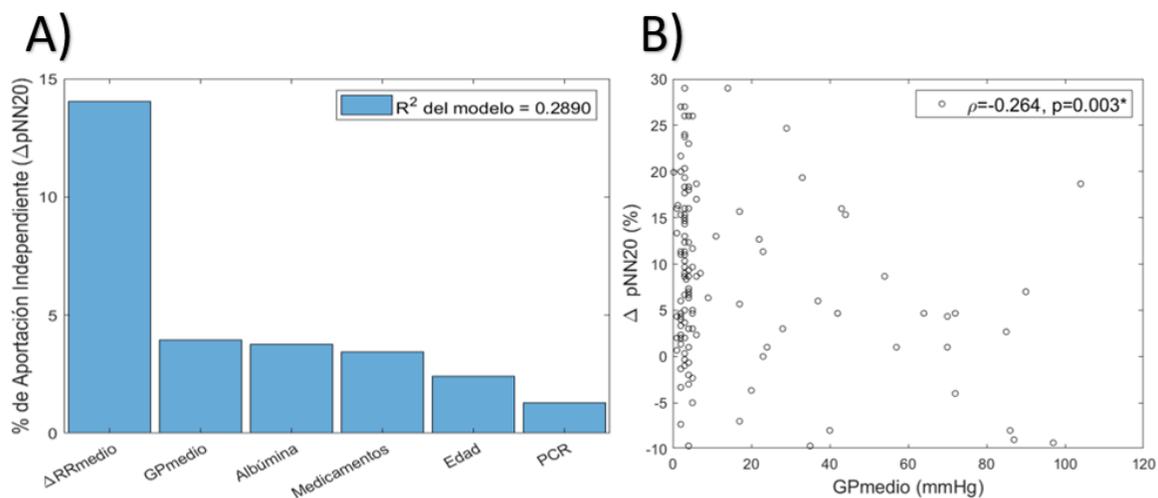


Figura 5. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta pNN20$ . B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular ( $GP_{medio}$ ) y el  $\Delta pNN20$  y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas de dispersión bivariadas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables de la partición jerárquica y el  $\Delta pNN20$  se encuentran en las figuras de la A1 a la A5 del Anexo.

### $\Delta pNN50$

$\Delta pNN50$  tuvo 3 variables asociadas:  $\Delta RR$ medio (24.2828 %), Albúmina (4.9501 %) y Medicamentos (3.668 %) (Figura 6).  $\Delta pNN50$  no presentó asociación con ninguna variable de la función valvular, por lo que no se incluye una gráfica de dispersión correspondiente.

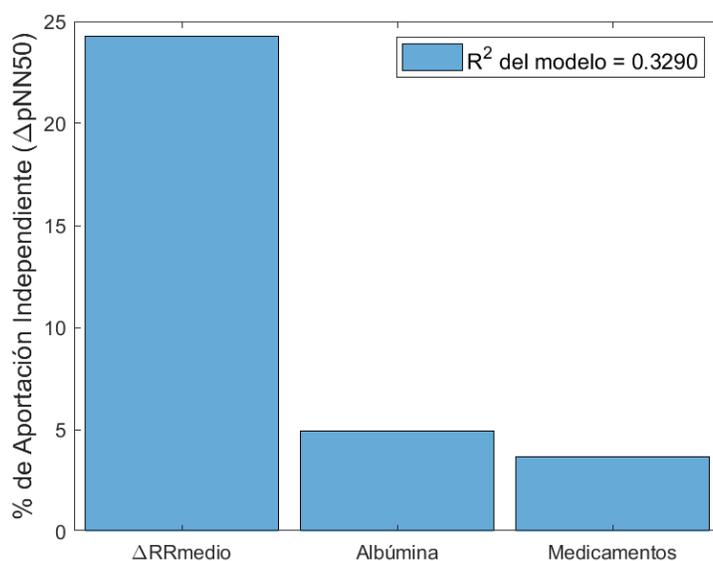


Figura 6. Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta pNN50$ .

Las gráficas comparativas (y los valores de correlación de Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta pNN50$  se encuentran en las figuras A6-A8 del Anexo.

### $\Delta RR$ medio

$\Delta RR$ medio tuvo 8 variables asociadas (Figura 7 A): FR (5.9819 %), Triglicéridos (4.1584 %), Edad (3.8866 %), Glucosa (2.9726 %), GPmedio (2.5193 %), ET1 (2.4614 %), Medicamentos (1.8755 %) y MVIi (1.3906 %).

$\Delta RR_{\text{medio}}$  y  $GP_{\text{medio}}$  tienen una correlación negativa como se observa en la Figura 7 B; entre más grande es el  $GP_{\text{medio}}$ , menor es el  $\Delta RR_{\text{medio}}$ .

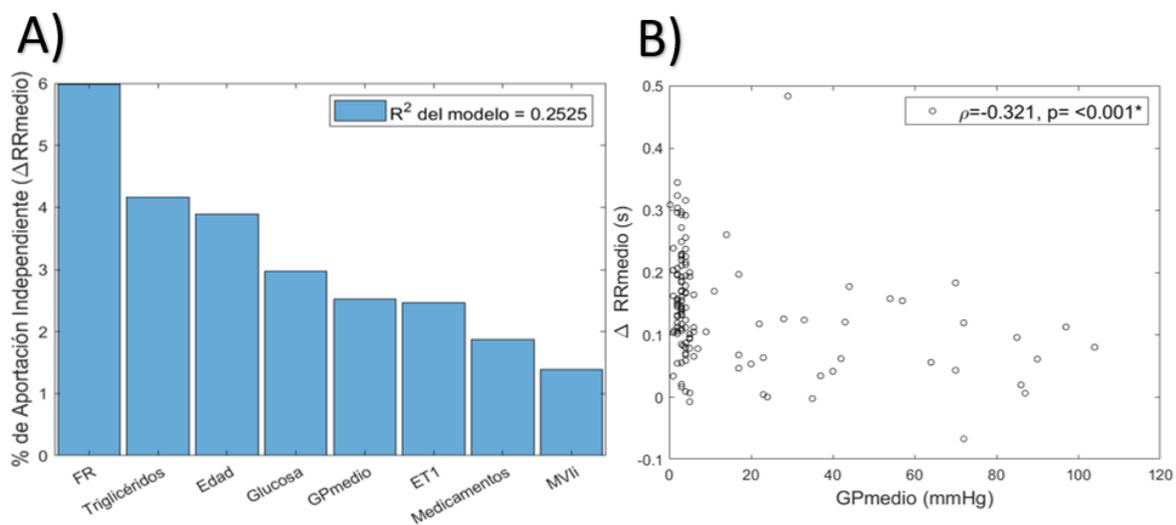


Figura 7. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta RR_{\text{medio}}$ . B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular ( $GP_{\text{medio}}$ ) contra el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación de Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  se encuentran en las figuras A9-A15 del Anexo.

### $\Delta RMSSD$

$\Delta RMSSD$  tuvo 3 variables asociadas (Figura 8):  $\Delta RR_{\text{medio}}$  (25.1737 %), Edad (2.8505 %) y Medicamentos (1.6384 %).  $\Delta RMSSD$  no presentó asociación con ninguna variable de la función valvular, por lo que no se incluye una gráfica de dispersión correspondiente.

Las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta RMSSD$  se encuentran en las figuras A16-A18 del Anexo.

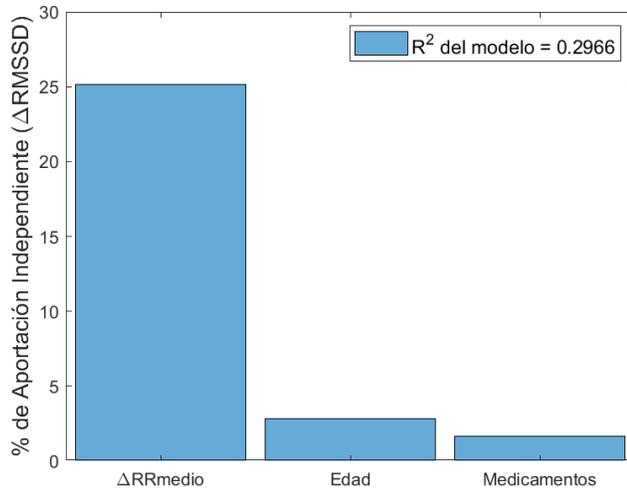


Figura 8. Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ RMSSD. B) Correlación bivariada (Pearson) del parámetro de función valvular (GPmedio) y el  $\Delta$ RMSSD.

### $\Delta$ SDNN

$\Delta$ SDNN tuvo asociación con 4 variables (Figura E): PcR (12.5005 %), Medicamentos (5.0799 %), IMC (2.5444 %) e IFN- $\gamma$  (0.892 %) como se muestra en la Figura 9.  $\Delta$ SDNN no presentó asociación con ninguna variable de la función valvular, por lo que no se incluye una gráfica de dispersión correspondiente.

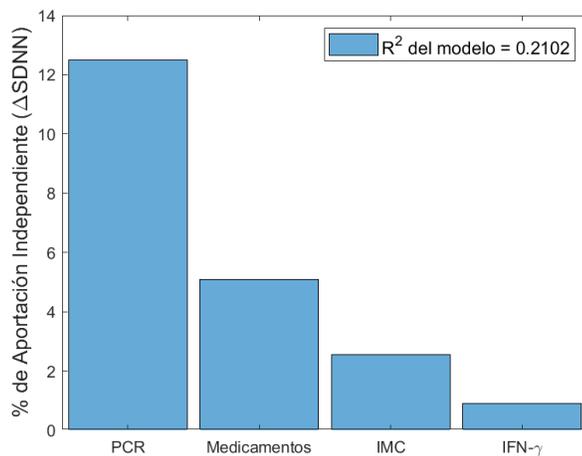


Figura 9. Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ SDNN.

Las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta$ SDNN se encuentran en las figuras A19-A22 del Anexo.

### $\Delta$ LF

$\Delta$ LF tuvo 4 variables asociadas (Figura 10): GRP (11.1083 %), IMC (6.9138 %), PcR (5.0592 %) y TIMP1 (1.3105 %).  $\Delta$ LF no presentó asociación con ninguna variable de la función valvular, por lo que no se incluye una gráfica de dispersión correspondiente.

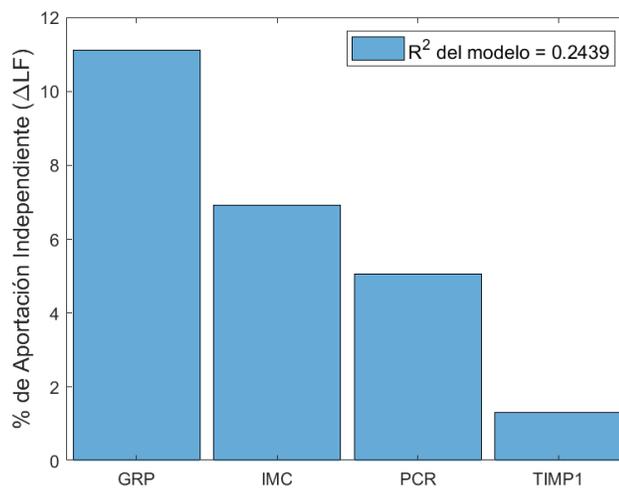


Figura 10. Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ LF.

Las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta$ LF se encuentran en las figuras A23-A26 del Anexo.

### $\Delta$ HF

$\Delta$ HF tuvo 3 variables asociadas (Figura 11 A):  $\Delta$ RRmedio (17.8583 %), PAS (2.8861 %) y GPmedio (1.6977 %). GPmedio y  $\Delta$ HF tienen una correlación negativa, como se observa en la Figura 11 B, entre más grande es el GPmedio, más pequeño es el  $\Delta$ HF.

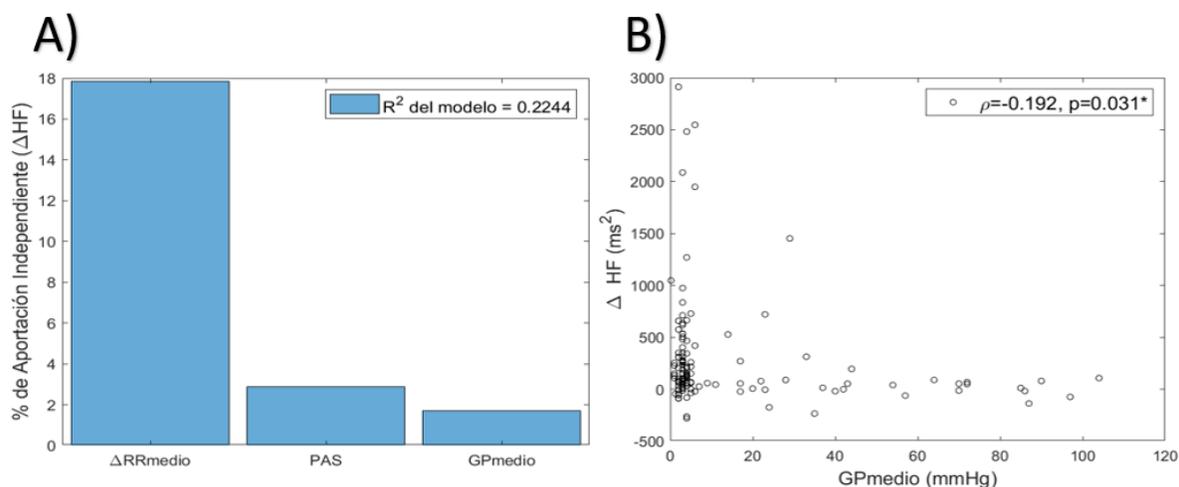


Figura 11. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta HF$ . B) Gráfica de dispersión del parámetro ecocardiográfico de la función valvular (GPmedio) contra el  $\Delta HF$  y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta HF$  se encuentran en las figuras A27-A28 del Anexo.

### $\Delta LF/HF$

$\Delta LF/HF$  tuvo asociación con 6 variables (Figura 12 A): PAS (4.8272 %), FR (4.8256 %), GRP (2.5705 %), Medicamentos (1.9496 %),  $\Delta RR$ medio (1.1432 %) y GPmax (1.1091 %).

GPmax y  $\Delta LF/HF$  tienen una correlación positiva pero los cambios en LF/HF son negativos (el valor en la posición ortostática es mayor que en la posición supina). Como se observa en la Figura 12 B, entre más grande sea el GPmax, más pequeños son los valores absolutos de  $\Delta LF/HF$  (disminuye la diferencia del parámetro LF/HF entre posiciones, posición supina menos posición ortostática).

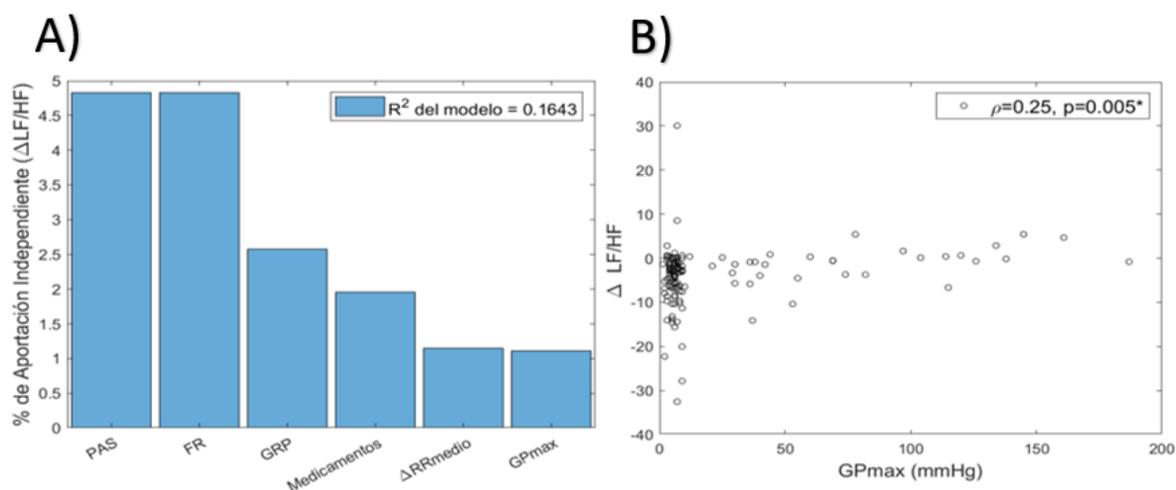


Figura 12. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta LF/HF$ . B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular (GPmax) contra el  $\Delta LF/HF$  y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta LF/HF$  se encuentran en las figuras A29-A33 del Anexo.

### $\Delta HF_n$

$\Delta HF_n$  tuvo asociación con 9 variables (Figura 13 A): PAS (8.4119 %), FR (5.3181 %), MVI (5.0078 %), ET1 (3.8177 %),  $\Delta RR$ medio (3.2537 %), GPmedio (2.4321 %), PAD (1.4442 %), Glucosa (0.7130 %) y Triglicéridos (0.3677 %).

GPmedio y  $\Delta HF_n$  tienen una correlación negativa (Figura 13 B)), entre más grande es el GPmedio, más pequeño el  $\Delta HF_n$ .

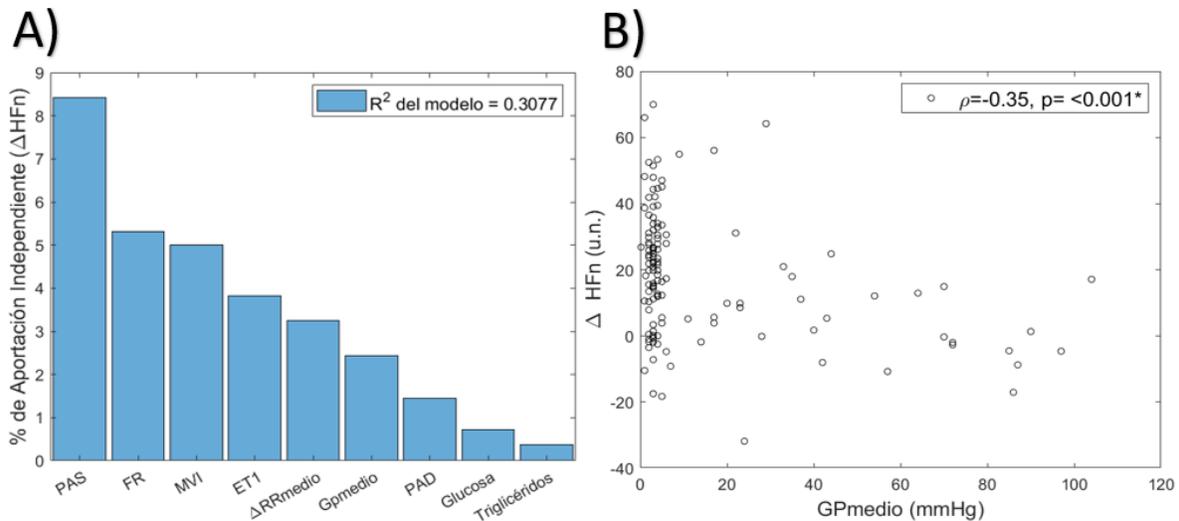


Figura 13. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ HFfn. B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular (GPmedio) contra el  $\Delta$ HFfn y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta$ HFfn se encuentran en las figuras A34-A41 del Anexo.

### $\Delta$ LFfn

$\Delta$ LFfn tuvo asociación con 9 variables (Figura 14 A): PAS (8.1358 %), FR (4.936 %), MVI (4.9255 %), ET1 (4.0528 %), GPmedio (2.3904 %),  $\Delta$ RRmedio (3.1814 %), PAD (1.4176 %), Glucosa (0.6876 %) y Triglicéridos (0.3213 %).

GPmedio y  $\Delta$ LFfn tienen una correlación positiva, pero como se observa en la Figura 14 B), los valores de  $\Delta$ LFfn tienden a ser valores negativos (los valores son mayores en la posición ortostática que en la supina) así que entre más grande es el GPmedio, más pequeño es el valor absoluto de los  $\Delta$ LFfn.

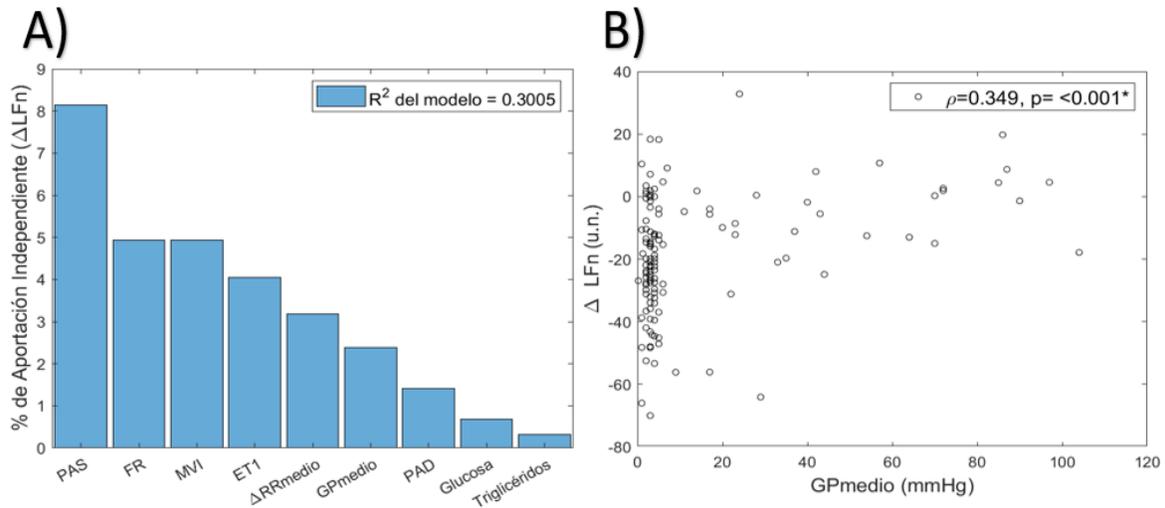


Figura 14. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ LFn. B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular (GPmedio) contra el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta$ LFn se encuentran en las figuras A42-A49 del Anexo.

### $\Delta\alpha_1$

$\Delta\alpha_1$  tuvo asociación con 11 variables (Figura 15 A): PAS (6.7019 %), AVA (4.5915 %), GRP (3.7069 %),  $\Delta$ RRmedio (2.812 %), Edad (2.6547 %), FEVI (2.4255 %), FR (1.6215 %), ET1 (1.4656 %), Medicamentos (1.4035 %), Triglicéridos (1.2471 %) e IL-4 (0.9657 %).

AVA y  $\Delta\alpha_1$  tienen una correlación negativa pero como se observa en la Figura 15 B, entre más grande es el valor del AVA, más grande es el valor absoluto del  $\Delta\alpha_1$  (los valores de  $\Delta\alpha_1$  son negativos ya que los valores de  $\alpha_1$  son mayores en posición ortostática que en posición supina).

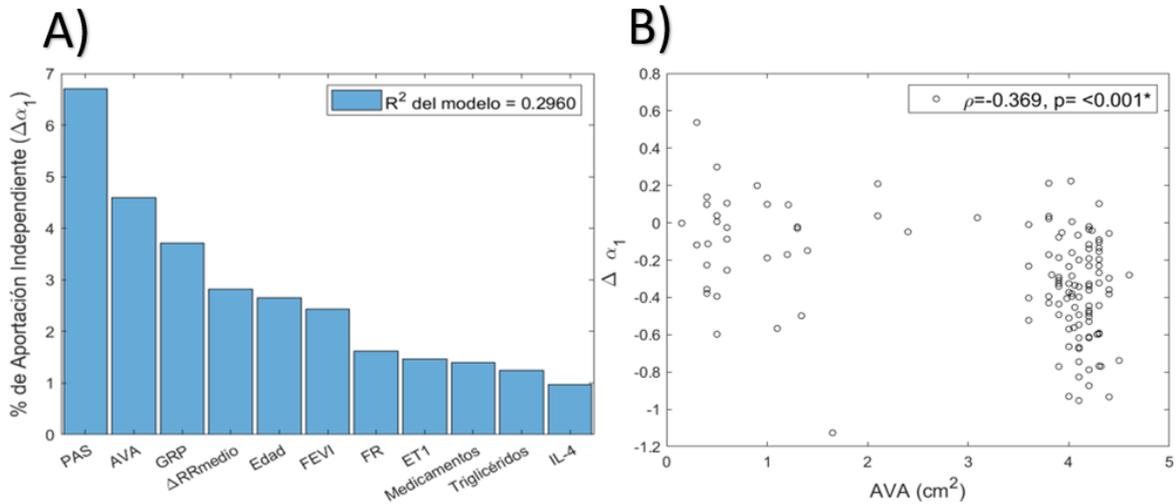


Figura 15. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta\alpha_1$ . B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de la función valvular (AVA) contra el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta\alpha_1$  se encuentran en las figuras A50-A59 del Anexo.

### **$\Delta$ SampEn**

$\Delta$ SampEn tuvo asociación con 4 variables (Figura 16 A):  $\Delta$ RRmedio (11.2256 %), MMP2/TIMP1 (3.105 %), PAS (1.8531 %) y GPmedio (0.9854 %). GPmedio y  $\Delta$ SampEn tienen una correlación negativa y como se observa en la Figura 16 B, entre más grande es el valor del GPmedio,  $\Delta$ SampEn disminuye.

El resto de las gráficas comparativas (y sus valores de correlación Pearson) entre las variables caracterizadas por la partición jerárquica y el  $\Delta$ SampEn se encuentran en las figuras A60-A62 del Anexo.

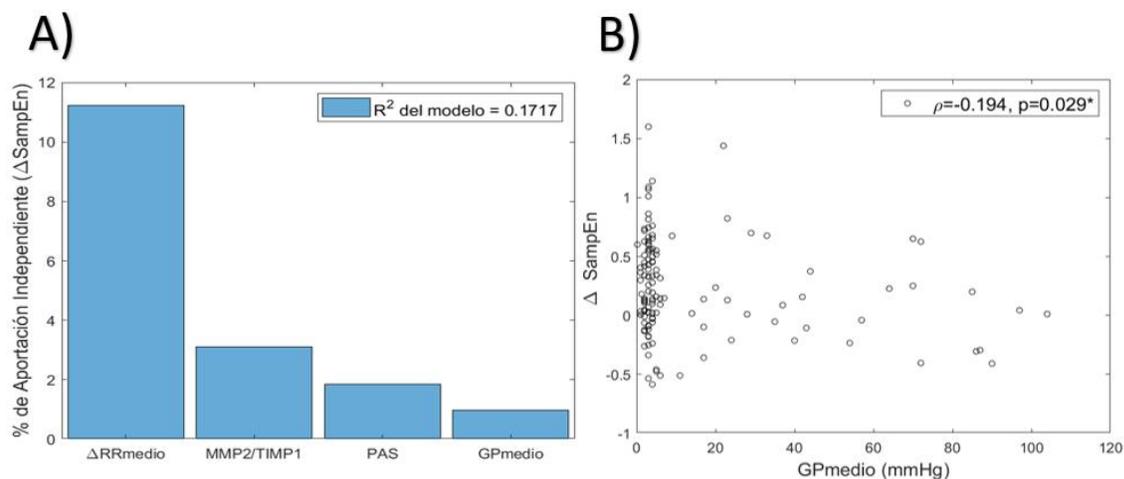


Figura 16. A) Variables independientes y sus porcentajes de aportación independiente a la varianza del  $\Delta$ SampEn. B) Gráfica de dispersión bivariada del parámetro ecocardiográfico de función valvular (GPmedio) contra el  $\Delta$ SampEn y su valor de correlación bivariada Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

De todas las covariables presentes en las variables de cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC, las que tuvieron las mayores frecuencias absolutas fueron el  $\Delta$ RRmedio, Medicamentos, PAS, FR, Edad, ET1 y Triglicéridos, siendo la mayor frecuencia absoluta la del  $\Delta$ RRmedio con un valor de 9 de 11. En el caso del  $\Delta$ RRmedio su frecuencia absoluta está basada en un máximo de 11 variables (en comparación con un máximo 12 para el resto de las covariables) ya que no se incluyó en las posibles covariables de la variable dependiente  $\Delta$ RRmedio. Los demás valores se encuentran en la Tabla 19.

Tabla 19. Valores máximos de las frecuencias absolutas de las covariables presentes en los modelos de partición jerárquica ordenados de mayor a menor.

Covariables	Frecuencia absoluta
$\Delta$ RRmedio	9 de 11
Medicamentos	7 de 12
PAS	6 de 12
FR	5 de 12
Edad	4 de 12
ET1	4 de 12
Triglicéridos	4 de 12

Las frecuencias absolutas del resto de las covariables que se caracterizaron en los modelos de partición jerárquica se muestran en la Tabla A19 en el Anexo.

## XI - DISCUSIÓN

### PRINCIPALES HALLAZGOS

En este estudio encontramos asociación entre los parámetros de la función valvular con la mayoría de los cambios ( $\Delta$ ) en parámetros de la VFC ante el reto ortostático activo para un conjunto de sujetos con VS, pacientes con AE y pacientes con EVA. Representando los últimos dos grupos diferentes etapas de la enfermedad valvular aórtica. Dicha asociación se encontró aun considerando a diversas covariables relevantes involucradas. Así, se observó que hay un menor ajuste autonómico con el progreso de la enfermedad al estímulo del reto ortostático ya que los  $\Delta$  de los parámetros de VFC disminuyen con el deterioro de la función valvular (Tabla 7).

Los modelos de la partición jerárquica indicaron además el porcentaje de la varianza de los cambios de la VFC explicados por la función valvular y por ende el porcentaje de la varianza de los cambios de la respuesta cardiaca autonómica en esos ajustes causados por el reto ortostático. Los parámetros de la función valvular identificados en los modelos de partición jerárquica de los  $\Delta$  de la VFC también tuvieron correlaciones bivariadas que mostraron que los cambios de la VFC disminuyen con el deterioro de la válvula aórtica como se observa en los paneles B de las figuras 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

La mayor asociación que se encontró de la función valvular con los ajustes ante el reto ortostático fue la del AVA con el  $\Delta\alpha_1$  con casi un 4.591%, pero el parámetro de función valvular que se identificó con mayor frecuencia fue el GPmedio (en 6 de los 8 índices de la VFC evaluados aquí) como se observa en la Tabla 17. Además, el  $\Delta\alpha_1$  fue el parámetro de la VFC con más covariables (i.e. 10 covariables, Figura 15) reflejando un porcentaje del ajuste lo cual podría explicar por qué este parámetro es muy utilizado para diferenciar y explorar diversas patologías [107]. Estudios previos realizados después de un infarto agudo de miocardio mostraron que el  $\alpha_1$  es mejor predictor de mortalidad que otros parámetros de la VFC, la disminución del valor de  $\alpha_1$  se asoció con la vulnerabilidad a taquicardia ventricular, y también el  $\alpha_1$  mantiene su valor pronóstico aun cuando los pacientes utilizan beta bloqueadores; en insuficiencia cardiaca, los pacientes mostraron una pérdida de organización fractal que a su vez estuvo asociada con el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca menos severa. Otras ventajas que se presentan son una menor variación intraindividual e interindividual [107].

Al mismo tiempo, la partición jerárquica permitió identificar otras covariables relevantes para explicar los ajustes en cada uno de los parámetros de la VFC (tablas 18 y 19). Entre esas

covariables que se encontraron, la variable que tuvo los mayores porcentajes de aportación independiente para los diferentes parámetros (como se observa en la Tabla 18) fue el  $\Delta RR_{medio}$ .

Otras covariables presentes fueron la FR (asociada con la ASR), la PAS (posiblemente asociada con la hipertensión que se observa en algunos sujetos con enfermedad valvular aórtica), el uso de medicamentos (asociados con el manejo del progreso de la enfermedad) y la ET1 (que es un mediador inflamatorio y de la vasoconstricción).

## POSIBLES MECANISMOS FISOPATOLÓGICOS EN LOS HALLAZGOS

Dado que el modelo de partición jerárquica permitió reconocer la aportación de una gran variedad de covariables, éste parece ayudar, como se describe en los siguientes párrafos, a sugerir mecanismos fisiopatológicos involucrados en los menores  $\Delta$  de los parámetros de la VFC identificados en la enfermedad valvular aórtica (AE y EVA) dentro de los que sí se encuentra el propio deterioro valvular en coincidencia con la hipótesis planteada (figuras 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15 y 16).

En los grupos de pacientes con enfermedad valvular aórtica (AE y EVA), los cambios limitados de la VFC (o menores ajustes en las  $\Delta$ ) se pueden atribuir entonces a una respuesta modificada a la modulación del SNA ya que se utilizó un estímulo controlado (reto ortostático activo), para el cual se sabía bien la respuesta esperada. Cuando uno se levanta, la gravedad causa que entre 500 a 800 mililitros del volumen sanguíneo se desplacen de la parte superior del cuerpo a la inferior y esta redistribución disminuye el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha, reduciendo el gasto cardiaco y eventualmente la presión arterial [108]. La detección del cambio de posición ocurre mediante los barorreceptores que responden ante la disminución de la tensión en las paredes de los vasos sanguíneos (por la disminución de la presión arterial) y eso causa una disminución de su tasa de disparo al centro cardiovascular de la médula (núcleo del tracto solitario en la médula) [108]. Ante este estímulo hay un aumento de la FC, la PAD, el gasto cardiaco disminuye y hay mayor vasoconstricción [109]. Se considera que la respuesta y cambios de los parámetros de la VFC por este estímulo refleja una retirada vagal y un aumento de la actividad simpática [110] [111] [112] [41]. De esta manera en el grupo de pacientes estudiado aquí, la respuesta limitada al estímulo ortostático nos indica una menor retirada vagal y una menor respuesta cardiaca a la activación simpática. Esto podría reflejar un mecanismo compensatorio que se detallará más adelante.

A su vez, se ha reportado que los pacientes con enfermedad valvular aórtica tienen una mayor actividad simpática en estado basal [36] [35] [38] [113] identificada en la medición de la actividad nerviosa simpática muscular y los parámetros de la VFC en el dominio de la frecuencia (mayor LFn y menor HF<sub>n</sub>) cuando se compararon con sujetos sin enfermedad valvular aórtica. Sin embargo, en [36]

[35] [38] los autores no encontraron cambios del RRmedio en la posición supina entre sujetos sin enfermedad y pacientes con ella.

El RRmedio (y a su vez la FC) están controlados por el sistema parasimpático y simpático. En el cambio de posición se sabe, como ya se había mencionado, que hay una retirada vagal y un aumento en la actividad simpática lo cual crea un aumento en la FC y una disminución en los valores del RRmedio. Esta disminución en el RRmedio se vio limitada en este estudio para los pacientes con enfermedad valvular aórtica. El  $\Delta$ RRmedio tuvo aquí como variable explicativa el GPmedio (a mayor gradiente de presión transvalvular, menor cambio en el RRmedio) y esto se puede deber a que los barorreceptores presentes en la aorta (se ubican justo en la salida de la válvula aórtica) responden ante esos cambios de presión y al realizar el reto ortostático el SNA limita en consecuencia el aumento de la FC para así restringir el aumento de la presión sistémica.

Estos menores ajustes ante el reto ortostático también se han observado en pacientes con hipertensión [114] [115] que es una comorbilidad común en pacientes con enfermedad valvular aórtica y que se asocia a un peor pronóstico [116] [117] [118] [119]. En este estudio hubo pacientes con diagnóstico de hipertensión, especialmente en los pacientes con EVA (50%). Los pacientes con hipertensión también presentan una mayor actividad simpática con respecto a sujetos sin hipertensión [120] [121] [122]. Aunque la presencia del diagnóstico de hipertensión no se encontró en los modelos de partición jerárquica, la PAS sí se seleccionó (en 6 de los 12 parámetros de la VFC) pero no como covariable del  $\Delta$ RRmedio. Aquí ese menor ajuste en el RRmedio no está asociado con la PAS, pero sí con el GPmedio, entonces esto podría reforzar la consideración de que los barorreceptores encontrados en la aorta responden diferente debido a los cambios del gradiente de presión transvalvular.

Otro posible mecanismo involucrado en los hallazgos es que los pacientes con enfermedad valvular aórtica tienen hiperactividad simpática [36] [35] [113] y eso se cree que puede limitar su respuesta. En [123] los autores encontraron una relación indirecta entre la actividad simpática durante el reposo y las respuestas simpáticas mediadas por el barorreflejo y aquellas que no lo son. Los sujetos en ese experimento fueron 38 voluntarios (36 hombres y 2 mujeres, edad promedio de 22.6 años) sin enfermedades cardiovasculares. Su resultado principal fue que la respuesta simpática disminuye con el aumento de la salida simpática en reposo; el potencial para la excitación simpática disminuye con niveles más altos de la actividad nerviosa simpática muscular en reposo. En dicho estudio simulaban el estrés ortostático (considerado como el estímulo mediado por el barorreflejo) mediante una prueba de presión negativa colocando una cámara sobre el cuerpo inferior de los sujetos abajo de la cresta iliaca y, como estímulo no mediado por el barorreflejo, utilizaron la prueba de estimulación por frío. Esta relación indirecta se encontró tanto en el estímulo mediado por el barorreflejo como en el estímulo

que no estaba mediado por el barorreflejo. Una razón teórica es que los niveles de la actividad simpática no pueden aumentar más. A esto le llamaron el “efecto techo”, hablando de una limitación intrínseca de la actividad simpática al ya estar elevada en estado basal. Esta limitación de la actividad simpática limitaría el aumento de la FC y la disminución del RRmedio en pacientes con enfermedad valvular aórtica.

De esta manera, los dos posibles mecanismos expuestos hasta este punto podrían ser la causa del menor ajuste del RRmedio en pacientes con enfermedad valvular debido al reto ortostático.

Pero ante la respuesta limitada al estímulo, también es importante mencionar la participación del  $\Delta$ RRmedio como covariable relevante que fue identificada en la mayoría de los parámetros de la VFC que fueron evaluados con los modelos de partición jerárquica. Se ha encontrado una asociación del RRmedio con los otros parámetros de la VFC [124] [125]. Esos mismos resultados se observaron aquí con las correlaciones bivariadas (Tabla 14) y los modelos de partición jerárquica para los que el  $\Delta$ RRmedio tuvo los mayores valores del porcentaje de aportación independiente (Tabla 18). Esto nos indica que 9 de los 11 parámetros tienen cierta correlación con el  $\Delta$ RRmedio y que resultan ser dependientes de éste [126]. Al mismo tiempo, se sabe que en posición supina no se encontraron diferencias en el RRmedio entre sujetos con VS y pacientes con enfermedad valvular aórtica [35] [36] [38]. Esto podría indicar que las diferencias en el ajuste autonómico no son correspondientes a diferencias iniciales en el RRmedio (empezar con un diferente punto de operación) sino a una respuesta cardíaca autonómica diferente. A su vez, se pudo observar que en la enfermedad valvular aórtica (vista a través de los cambios en el GPmedio) se limita el aumento del RRmedio (un menor ajuste del RRmedio con el aumento del GPmedio). Así, ese menor ajuste del RRmedio podría ocasionar entonces un menor ajuste en el resto de los parámetros de la VFC.

Adicionalmente, se observó aquí que un aumento de la ET1 se correlacionaba con menores ajustes en 4 parámetros de la VFC (incluyendo el  $\Delta$ RRmedio). Este mediador inflamatorio, relacionado con la vasoconstricción (o vasodilatación, dependiendo de la ubicación de sus receptores) [127] [128], se ha visto aumentado en pacientes con EVA [129] [79] y en aquellos con hipertensión y aterosclerosis [127] [128] [130] por lo que también podría ser un factor importante a estudiar. En los sujetos de este estudio, los pacientes con EVA tuvieron valores mayores de la ET1 en sangre (Tabla 12) y los ajustes del RRmedio disminuyeron a mayores concentraciones de ésta (Figura A13 en Anexos).

En síntesis, aunque por el diseño de la investigación y con los resultados obtenidos no se puede hablar estrictamente de factores causales ni tampoco corroborarlos, se puede considerar que la indagación realizada en esta tesis y la discusión anterior sí permiten sugerir o identificar a 2 posibles mecanismos fisiopatológicos (limitación de la respuesta simpática al tener un GPmedio elevado y la limitación de la respuesta simpática debido al “efecto techo”) para explicar la disminución del ajuste

de la respuesta cardiaca autonómica al estímulo del reto ortostático activo en pacientes con enfermedad valvular aórtica.

Aunque los parámetros de función valvular son los que se utilizan para el diagnóstico y clasificación de la AE y la EVA, no se encontró otro estudio previo cuyo objetivo haya sido la búsqueda de una asociación entre estos parámetros y lo de la VFC como la que aquí se exploró, pero en [38] sí se llegaron a mencionar las correspondientes correlaciones bivariadas (que no fueron significativas) sin ofrecer alguna explicación de su significado aunque los autores mencionan que éstas se deberían explorar más. Una razón por la que no hubiera correlaciones significativas es que utilizaron pacientes con estenosis leve o moderada, sin incluir severa y pacientes con AE lo cual limitaría su rango de valores en los parámetros.

A pesar de que la partición jerárquica no es un nuevo método, no se encontraron artículos donde se haya utilizado específicamente con parámetros de la VFC. En general, este método se ha utilizado para saber las contribuciones conjuntas e independientes de las variables independientes (o variables explicativas) en las dependientes [102] [131] [132] [133].

## PARÁMETROS NO-LINEALES

Para los parámetros no lineales ( $\alpha_1$  y SampEn) todavía se discute respecto a la relación específica de éstos con la fisiología humana. Pero en esta sección se exponen las posibles interpretaciones de los resultados correspondientes.

La entropía aproximada o la SampEn se aprovechan como métodos para identificar la regularidad de las series de tiempo [43], entre más bajos sean sus valores las series tienen un comportamiento más regular que también se ha relacionado con una menor complejidad [62].

Para este estudio el  $\Delta$ SampEn mostró valores positivos, lo cual indica que los valores de SampEn disminuyen con el cambio de posición. Esto concuerda con [134] donde los autores reportaron valores menores en el SampEn al cambiar de posición, sin importar la edad de los sujetos. Lo que se observó en nuestros pacientes es que este  $\Delta$  disminuía con el progreso de la enfermedad (Tabla 7), mostrando que al cambiar de posición las series de tiempo de los pacientes enfermos no cambiaban tanto en términos de la regularidad. Utilizando el análisis de la partición jerárquica, este cambio de SampEn se asoció con el aumento del GPmedio, lo cual significa que entre mayor sea el GPmedio (y más severa la enfermedad), hay menos diferencias en la regularidad de las series de tiempo de posición supina y posición ortostática. Sin embargo, la variable que tenía mayor porcentaje de asociación independiente fue el  $\Delta$ RRmedio lo cual puede indicar que las restricciones en el ajuste

del SampEn se deben básicamente a las limitaciones en el ajuste del RRmedio. Esta correlación también se observó con las correlaciones bivariadas en la Tabla A8 del Anexo.

El  $\alpha_1$  se ha interpretado como un posible indicador de la irregularidad de las series de tiempo, para las que un valor más grande de  $\alpha_1$  corresponde a series con un comportamiento más suave o regular. En este estudio el  $\alpha_1$  aumentó con el cambio de posición, creando valores negativos del  $\Delta\alpha_1$  (Tabla 7). Hautala *et al.* [135] y Tulppo *et al.* [136] observaron que el retiro de la actividad vagal (usando ejercicio de baja intensidad o administrando atropina) resulta en un aumento del  $\alpha_1$  y que esto a su vez corresponde a series de tiempo más correlacionadas o regulares. El aumento del  $\alpha_1$  en el cambio de posición puede mostrar que hay un retiro de la actividad vagal (respuesta que es conocida ante el reto ortostático). Sin embargo, este  $\Delta$  disminuye con el progreso de la enfermedad lo cual podría indicar entonces que en pacientes enfermos hay una menor retirada vagal.

Así los cambios disminuidos en  $\Delta$  del  $\alpha_1$  están asociados con la disminución del AVA y el progreso de la enfermedad, pero la variable con mayor porcentaje de aportación independiente es la PAS. Esto nos sugiere que con el aumento de la PAS hay una menor retirada vagal en el cambio de posición. Una mayor PAS también puede ser el resultado de la actividad simpática acentuada en los pacientes en posición supina [36] [35] y la presencia de hipertensión asociada con la EVA [116] [117].

## XII – LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

### LIMITACIONES

Debido al diseño experimental utilizado, no sería posible estudiar la causalidad entre las covariables y los parámetros de la VFC. Se hicieron análisis sobre datos previamente obtenidos y no se hizo un diseño experimental con el que se controlaran algunas variables y se pudiera observar su efecto.

La aportación independiente de los modelos de partición jerárquica que se calcula con las  $R^2$  está limitada a las variables que son seleccionadas para esos modelos. Si se cambian las variables en los modelos, las  $R^2$  cambiarán y por lo tanto las correspondientes aportaciones independientes.

El método de modelos de partición jerárquica se aplicó apegado a la metodología de [97] [98] [99], la cual se basa en modelos de regresión lineal, por lo que no se sabe si otros modelos de regresión tendrían distintos resultados. En el presente trabajo, el ajuste de los modelos de regresión lineal se realizó sin explorar transformaciones de las variables para verificar (y favorecer) la

homocedasticidad y la distribución Normal de las variables. Se requieren estudios futuros para explorar qué influencia puede tener o no la homocedasticidad en el método de partición jerárquica (en general) y en el estudio de la VFC en la estenosis valvular aórtica (en particular).

Los sujetos con VS y pacientes con enfermedad valvular aórtica tuvieron varias comorbilidades (como lo son la hipertensión y diabetes), diferentes edades (los pacientes con enfermedad valvular aórtica eran mayores ya que es una enfermedad que tiene una mayor prevalencia con el aumento de edad y fue más complicado encontrar gente con VS en ese mismo rango de edad) y algunos de ellos utilizaban medicamentos (debido a esas comorbilidades). Esto podría haber afectado los resultados obtenidos ya que se sabe que la VFC disminuye con la edad y ciertas enfermedades.

## **PERSPECTIVAS**

A continuación, se enlistan algunas consideraciones que podrían tomarse en cuenta como perspectivas para esta investigación:

- Desarrollar estudios con otros diseños que permitan evaluar la causalidad entre algunas relaciones encontradas en esta investigación.

- Ampliar el estudio a otras variables (diferentes parámetros de la VFC, marcadores de inflamación, etc.) [38] [55] [137] [73].

- Incluir pacientes con EVA sintomáticos (síncope recurrente) para observar los ajustes de la VFC cuando la compensación en el reto ortostático no es la suficiente como para mantener la presión arterial.

- Explorar el efecto de las distribuciones distintas a la Normal o la falta de homocedasticidad en los parámetros y de las correlaciones no lineales entre ellos en el análisis de la partición jerárquica.

- Identificar el efecto del reemplazo valvular en las relaciones encontradas en esta investigación [113] [15].

- Realizar mediciones directas del SNA con otros métodos y en otros órganos efectores (ej. MNSA [113]) ya que la VFC observa la respuesta cardíaca a la modulación autonómica [113].

- Incrementar el número de pacientes con EVA leve, moderada y sintomática. Esto además permitiría separar por comorbilidades (especialmente la hipertensión) ya que éstas pueden afectar la VFC [38] [138] [31].

- Complementar el análisis con mediciones de presión arterial continuas de forma simultánea a los registros de ECG.

- Buscar respuesta a la pregunta: ¿Por qué hay hiperactividad simpática en pacientes con enfermedad valvular aórtica? [113]

- Investigar la posible disfunción de los barorreflejos en los pacientes con enfermedad valvular aórtica. Los barorreflejos están involucrados en la modulación autonómica durante el reto ortostático [139].

### **XIII - CONCLUSIONES**

El análisis de la VFC en esta tesis permitió observar un menor ajuste a la respuesta cardiaca autonómica ante el reto ortostático activo causado específicamente por el deterioro en la función valvular aórtica que se presenta tanto en la AE como en la EVA, ambas etapas de la enfermedad valvular aórtica.

Los modelos de partición jerárquica permitieron encontrar la aportación independiente del deterioro de la función valvular en la reducción de los ajustes de los parámetros de la VFC ante dicho reto ortostático. La mayor aportación independiente se encontró entre el AVA y el  $\alpha_1$ ; sin embargo, el GPmedio fue el parámetro de la función valvular que tuvo mayor presencia en los modelos. Estos modelos de partición jerárquica también permitieron identificar a otras covariables, como lo fueron el  $\Delta RR_{medio}$  (el ajuste del  $RR_{medio}$ ), la PAS, la FR y la ET1. Estos resultados permitieron sugerir a los posibles mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la enfermedad valvular aórtica y la respuesta limitada ante el reto ortostático. Estos mecanismos fisiopatológicos son la existencia de una mayor actividad simpática basal y su limitación por el “efecto techo” y la restricción del incremento de la actividad simpática mediada por los barorreceptores debido a un gradiente de presión transvalvular aórtico mayor.

## REFERENCIAS

- [1] G. G. Berntson, J. T. Bigger, D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone y M. W. V. D. Molen, «Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats,» *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623-648, 11 1997.
- [2] U. R. Acharya, K. P. Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim y J. S. Suri, «Heart rate variability: a review,» *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, pp. 1031-1051, 11 2006.
- [3] E. Aikawa y F. J. Schoen, «Calcific and Degenerative Heart Valve Disease,» de *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*, Elsevier, 2014, pp. 161-180.
- [4] R. Rosenhek, U. Klaar, M. Schemper, C. Scholten, M. Heer, H. Gabriel, T. Binder, G. Maurer y H. Baumgartner, «Mild and moderate aortic stenosis: Natural history and risk stratification by echocardiography,» *European Heart Journal*, vol. 25, pp. 199-205, 2 2004.
- [5] H. R. Chandra, J. A. Goldstein, N. Choudhary, C. S. O'Neill, P. B. George, S. R. Gangasani, L. Cronin, P. A. Marcovitz, A. M. Hauser y W. W. O'Neill, «Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, pp. 169-175, 1 2004.
- [6] M. N. D. D. Minno, A. D. Minno, P. Ambrosino, P. Songia, M. Pepi, E. Tremoli y P. Poggio, «Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis,» *International Journal of Cardiology*, vol. 260, pp. 138-144, 6 2018.
- [7] R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt y J. D. Thomas, «2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease,» *Circulation*, vol. 129, 6 2014.
- [8] E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo, S. D. Ferranti, J. Floyd, M. Fornage, C. Gillespie, C. R. Isasi, M. C. Jiménez, L. C. Jordan, S. E. Judd, D. Lackland, J. H. Lichtman, L. Lisabeth, S. Liu, C. T. Longenecker, R. H. Mackey, K. Matsushita, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, L. Palaniappan, D. K. Pandey, R. R. Thiagarajan, M. J. Reeves, M. Ritchey, C. J. Rodriguez, G. A. Roth, W. D. Rosamond, C. Sasson, A. Towfighi, C. W. Tsao, M. B. Turner, S. S. Virani, J. H. Voeks, J. Z. Willey, J. T. Wilkins, J. H. Y. Wu, H. M. Alger, S. S. Wong y P. Muntner, «Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association,» *Circulation*, vol. 135, pp. e146-e603, 1 2017.

- [9] J. F. Spann, A. A. Bove, G. Natarajan y T. Kreulen, «Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis.,» *Circulation*, vol. 62, pp. 576-582, 1980.
- [10] R. O. Bonow, B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. Leon, D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah y J. S. Shanewise, «ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease,» *Circulation*, vol. 114, 8 2006.
- [11] C. S. Zuern, C. Eick, K. D. Rizas, C. Stoleriu, P. Barthel, C. Scherer, K. A. L. Müller, M. Gawaz y A. Bauer, «Severe autonomic failure in moderate to severe aortic stenosis: prevalence and association with hemodynamics and biomarkers,» *Clinical Research in Cardiology*, vol. 101, pp. 565-572, 2 2012.
- [12] H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. Iung, C. M. Otto, P. A. Pellikka y M. Quinones, «Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice,» *European Journal of Echocardiography*, vol. 10, pp. 1-25, 1 2009.
- [13] C. M. Otto, «Calcific Aortic Valve Disease: New Concepts,» *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 22, pp. 276-284, 12 2010.
- [14] M. J. Czarny y J. R. Resar, «Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis,» *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, vol. 8s1, p. CMC.S15716, 1 2014.
- [15] J. Jung, A. Heisel, B. Butz, R. Fries, H. Schieffer, D. Tscholl y H.-J. Schäfers, «Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease,» *Clinical Cardiology*, vol. 20, pp. 341-344, 4 1997.
- [16] C. M. Otto, J. Kuusisto, D. D. Reichenbach, A. M. Gown y K. D. O'Brien, «Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies.,» *Circulation*, vol. 90, pp. 844-853, 8 1994.
- [17] K. D. O'Brien, «Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more),» *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 26, pp. 1721-1728, 8 2006.
- [18] K. R. Branch, K. D. O'Brien y C. M. Otto, «Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis,» *Current cardiology reports*, vol. 4, pp. 111-117, 2002.
- [19] D. A. Towler, «Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease,» *Circulation Research*, vol. 113, pp. 198-208, 7 2013.
- [20] J. Chambers, «Aortic stenosis,» *BMJ*, vol. 330, pp. 801-802, 4 2005.

- [21] M. Zakkar, A. J. Bryan y G. D. Angelini, «Aortic stenosis: diagnosis and management,» *BMJ*, p. i5425, 10 2016.
- [22] S. M. Gharacholou, B. L. Karon, C. Shub y P. A. Pellikka, «Aortic Valve Sclerosis and Clinical Outcomes: Moving Toward a Definition,» *The American Journal of Medicine*, vol. 124, pp. 103-110, 2 2011.
- [23] C. M. Otto y B. Prendergast, «Aortic-Valve Stenosis - From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction,» *New England Journal of Medicine*, vol. 371, pp. 744-756, 8 2014.
- [24] P. Faggiano, F. Antonini-Canterin, A. Erlicher, C. Romeo, E. Cervesato, D. Pavan, R. Piazza, G. Huang y G. L. Nicolosi, «Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis,» *The American Journal of Cardiology*, vol. 91, pp. 99-101, 1 2003.
- [25] J. E. Cosmi, S. Kort, P. A. Tunick, B. P. Rosenzweig, R. S. Freedberg, E. S. Katz, R. M. Applebaum y I. Kronzon, «The Risk of the Development of Aortic Stenosis in Patients With "Benign" Aortic Valve Thickening,» *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, p. 2345, 11 2002.
- [26] A. K. Nightingale, «Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk,» *Heart*, vol. 91, pp. 1389-1393, 11 2005.
- [27] I. Sathyamurthy y S. Alex, «Calcific aortic valve disease: Is it another face of atherosclerosis?,» *Indian Heart Journal*, vol. 67, pp. 503-506, 9 2015.
- [28] J. T. Butcher, G. J. Mahler y L. A. Hockaday, «Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 63, pp. 242-268, 4 2011.
- [29] S. Helske, M. Kupari, K. A. Lindstedt y P. T. Kovanen, «Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process,» *Current Opinion in Lipidology*, vol. 18, pp. 483-491, 10 2007.
- [30] J. Acuña-Valerio, M. A. Rodas-Díaz, E. Macías-Garrido, R. Posadas-Sánchez, J. G. Juárez-Rojas, A. X. Medina-Urrutia, G. C. Cardoso-Saldaña, E. Joge-Galarza, M. Torres-Tamayo, G. Vargas-Alarcón y others, «Prevalencia y asociación de la calcificación valvular aórtica con factores de riesgo y aterosclerosis coronaria en población mexicana,» *Archivos de cardiología de México*, vol. 87, pp. 108-115, 2017.
- [31] B. F. Stewart, D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman y C. M. Otto, «Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 29, pp. 630-634, 3 1997.

- [32] IMSS, «Reduce IMSS 86% la mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca a través de implante de válvulas percutáneas,» 4 Enero 2017. [En línea]. Available: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201701/004>. [Último acceso: 24 Spetiembre 2021].
- [33] S. Miura, T. Arita, H. Kumamaru, T. Domei, K. Yamaji, Y. Soga, S. Shirai, M. Hanyu y K. Ando, «Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society,» *Journal of Cardiology*, vol. 65, pp. 353-359, 5 2015.
- [34] J. Kuusisto, «Atherosclerosis-like lesions of the aortic valve are common in adults of all ages: a necropsy study,» *Heart*, vol. 91, pp. 576-582, 5 2005.
- [35] J. M. Torres-Arellano, J. C. Echeverría, N. Ávila-Vanzzini, R. Springall, A. Toledo, O. Infante, R. Bojalil, J. E. Cossío-Aranda, E. Fajardo y C. Lerma, «Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis,» *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, p. 2004, 5 2021.
- [36] J. C. Echeverría, N. Ávila-Vanzzini, R. Springall, J. M. Torres-Arellano, A. Toledo, O. Infante, R. Bojalil, J. Cossío, E. Fajardo y C. Lerma, «Inflammation and Reduced Parasympathetic Cardiac Modulation in Aortic-Valve Sclerosis,» *Applied Sciences*, vol. 9, p. 4020, 9 2019.
- [37] R. V. Freeman y C. M. Otto, «Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease,» *Circulation*, vol. 111, pp. 3316-3326, 6 2005.
- [38] U. Arslan, M. Ozdemir, S. A. Kocaman, S. Balcioglu, M. Cemri y A. Cengel, «Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis,» *EP Europace*, vol. 10, pp. 1434-1441, 12 2008.
- [39] R. P. Sloan, H. McCreath, K. J. Tracey, S. Sidney, K. Liu y T. Seeman, «RR Interval Variability Is Inversely Related to Inflammatory Markers: The CARDIA Study,» *Molecular Medicine*, vol. 13, pp. 178-184, 3 2007.
- [40] D. P. Williams, J. Koenig, L. Carnevali, A. Sgoifo, M. N. Jarczok, E. M. Sternberg y J. F. Thayer, «Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 80, pp. 219-226, 8 2019.
- [41] Task Force European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, «Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use,» *Circulation*, vol. 93, pp. 1043-1065, 3 1996.
- [42] J. S. Richman y J. R. Moorman, «Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy,» *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, pp. H2039--H2049, 6 2000.

- [43] J. M. Yentes, N. Hunt, K. K. Schmid, J. P. Kaipust, D. McGrath y N. Stergiou, «The Appropriate Use of Approximate Entropy and Sample Entropy with Short Data Sets,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 41, pp. 349-365, 10 2012.
- [44] Organización Mundial de la Salud, «Disease burden and mortality estimates,» [En línea]. Available: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). [Último acceso: 10 Junio 2020].
- [45] J. Joseph, S. Y. Naqvi, J. Giri y S. Goldberg, «Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy,» *The American Journal of Medicine*, vol. 130, pp. 253-263, 3 2017.
- [46] C. Martinez-Useros, P. Tornos, J. Montoyo, G. P. Miralda, M. Alijarde, H. G. Castillo, V. Moreno y J. Soler-Soler, «Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: a further marker of impaired left ventricular function,» *International Journal of Cardiology*, vol. 34, pp. 49-56, 1 1992.
- [47] R. C. Klein, «Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: Analysis of 102 patients,» *The American Journal of Cardiology*, vol. 53, pp. 1079-1083, 4 1984.
- [48] J. T. Santinga, M. M. Kirsh, T. J. Brady, J. Thrall y B. Pitt, «Left Ventricular Function in Patients with Ventricular Arrhythmias and Aortic Valve Disease,» *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 35, pp. 152-155, 2 1983.
- [49] D. Tempio, G. P. Pruiti, S. Conti, S. A. Romano, E. Tavano, D. Capodanno, C. Liotta, A. D. Grazia, C. Tamburino y V. Calvi, «Ventricular arrhythmias in aortic valve stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation,» *Europace*, vol. 17, pp. 1136-1140, 5 2015.
- [50] M. Urena, S. Hayek, A. N. Cheema, V. Serra, I. J. Amat-Santos, L. Nombela-Franco, H. B. Ribeiro, R. Allende, J.-M. Paradis, E. Dumont, V. H. Thourani, V. Babaliarios, J. F. Pascual, C. Cortés, B. G. Blanco, F. Philippon, S. Lerakis y J. Rodés-Cabau, «Arrhythmia Burden in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis as Determined by Continuous Electrocardiographic Recording,» *Circulation*, vol. 131, pp. 469-477, 2 2015.
- [51] N. M. Rajamannan, R. O. Bonow y S. H. Rahimtoola, «Calcific aortic stenosis: an update,» vol. 4, pp. 254-262, 5 2007.
- [52] R. Rosenhek, T. Binder, G. Porenta, I. Lang, G. Christ, M. Schemper, G. Maurer y H. Baumgartner, «Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis,» *New England Journal of Medicine*, vol. 343, pp. 611-617, 8 2000.
- [53] J. J. Żebrowski, I. Kowalik, E. Orłowska-Baranowska, M. Andrzejewska, R. Baranowski y J. Gierałtowski, «On the risk of aortic valve replacement surgery assessed by heart rate variability parameters,» *Physiological Measurement*, vol. 36, pp. 163-175, 12 2014.

- [54] J. Sztajzel, «Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system,» *Swiss medical weekly*, vol. 134, pp. 514-522, 2004.
- [55] F. Shaffer y J. P. Ginsberg, «An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms,» *Frontiers in Public Health*, vol. 5, 9 2017.
- [56] M. Gospodinov, E. Gospodinova y G. Georgieva-Tsaneva, «Mathematical methods of ECG data analysis,» de *Healthcare Data Analytics and Management*, Elsevier, 2019, pp. 177-209.
- [57] V. Papaioannou, I. Pneumatikos y N. Maglaveras, «Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations,» *Frontiers in Physiology*, vol. 4, 7 2013.
- [58] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley y A. L. Goldberger, «Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,» *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 5, pp. 82-87, 3 1995.
- [59] J. A. Castillo, B. Cruz Torres, J. N. Orellana, R. A. C. Prada y J. d. D. B. Jiménez, «Análisis del equilibrio estático en sujetos sanos mediante el cálculo de la entropía muestral,» *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, vol. 1, pp. 98-101, 2008.
- [60] D. E. Lake, J. S. Richman, M. P. Griffin y J. R. Moorman, «Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability,» *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 283, pp. R789--R797, 9 2002.
- [61] B. Singh, D. Singh, A. K. Jaryal y K. K. Deepak, «Ectopic beats in approximate entropy and sample entropy-based HRV assessment,» *International Journal of Systems Science*, vol. 43, pp. 884-893, 1 2011.
- [62] R. Alcaraz y J. J. Rieta, «A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms,» *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 5, pp. 1-14, 1 2010.
- [63] D. Weisenberg, Y. Sahar, G. Sahar, Y. Shapira, Z. Iakobishvili, B. A. Vidne y A. Sagie, «Atherosclerosis of the aorta is common in patients with severe aortic stenosis: An intraoperative transesophageal echocardiographic study,» *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 130, pp. 29-32, 7 2005.
- [64] Z. Technology, «BioHarness 3.0 User Manual,» 2012.
- [65] O. Infante, F. Valenzuela y S. Polo, «Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real,» *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, vol. 13, pp. 3-32, 1992.

- [66] S. Figuerola, E. Quintanar y C. Lerma, «Development and validation of a computer program and graphical user interface for assessment of cardiorespiratory coupling,» de *Congreso Internacional de Ingeniería Electrónica. Memoria ELECTRO* , 2019.
- [67] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng y H. E. Stanley, «PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals,» *Circulation*, vol. 101, pp. 215-220, 6 2000.
- [68] J. S. Gąsior, J. Sacha, P. J. Jeleń, J. Zieliński y J. Przybylski, «Heart Rate and Respiratory Rate Influence on Heart Rate Variability Repeatability: Effects of the Correction for the Prevailing Heart Rate,» *Frontiers in Physiology*, vol. 7, 8 2016.
- [69] B. Aysin y E. Aysin, «Effect of Respiration in Heart Rate Variability (HRV) Analysis,» de *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006.
- [70] H.-S. Song y P. M. Lehrer, «The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability,» *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol. 28, pp. 13-23, 2003.
- [71] A. Small, D. Kiss, J. Giri, S. Anwaruddin, H. Siddiqi, M. Guerraty, J. A. Chirinos, G. Ferrari y D. J. Rader, «Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease,» vol. 37, pp. 623-632, 4 2017.
- [72] A. Galante, A. Pietroiusti, M. Vellini, P. Piccolo, G. Possati, M. D. Bonis, R. L. Grillo, C. Fontana y C. Favalli, «C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis,» vol. 38, pp. 1078-1082, 10 2001.
- [73] M. A. Raddatz, M. S. Madhur y W. D. Merryman, «Adaptive immune cells in calcific aortic valve disease,» vol. 317, pp. H141--H155, 7 2019.
- [74] J. E. Cossio-Aranda, S. Rashidi, R. Bojalil, S. A. Trevethan, E. Nilda, J. Verdejo-Paris y M. A. Martinez-Rios, «PT306 Association of Matrix Metalloproteinases and Markers of Inflammation to Atherosclerosis and Cardiovascular Events in a Mexican Cohort With Calcific Aortic Valve Disease,» vol. 11, pp. e177--e178, 6 2016.
- [75] P. Mathieu y M.-C. Boulanger, «Basic Mechanisms of Calcific Aortic Valve Disease,» vol. 30, pp. 982-993, 9 2014.
- [76] B. R. Lindman, M.-A. Clavel, P. Mathieu, B. Iung, P. Lancellotti, C. M. Otto y P. Pibarot, «Calcific aortic stenosis,» vol. 2, 3 2016.
- [77] P. Mathieu, R. Bouchareb y M.-C. Boulanger, «Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease,» vol. 2015, pp. 1-11, 2015.

- [78] J. J. Kaden, C.-E. Dempfle, R. Grobholz, C. S. Fischer, D. C. Vocke, R. Kılıç, A. Sarikoç, R. Piñol, S. Hagl, S. Lang, M. Brueckmann y M. Borggreffe, «Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis,» vol. 14, pp. 80-87, 3 2005.
- [79] T. Peltonen, P. Taskinen, J. Napankangas, H. Leskinen, P. Ohtonen, Y. Soini, T. Juvonen, J. Satta, O. Vuolteenaho y H. Ruskoaho, «Increase in tissue endothelin-1 and ETA receptor levels in human aortic valve stenosis,» vol. 30, pp. 242-249, 5 2008.
- [80] J. Ye, Y. Wang, Z. Wang, L. Liu, Z. Yang, M. Wang, Y. Xu, D. Ye, J. Zhang, Y. Lin, Q. Ji y J. Wan, «Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges,» vol. 11, 3 2020.
- [81] K. M. Kassem, M. Ali y N.-E. Rhaleb, «Interleukin 4: Its Role in Hypertension, Atherosclerosis, Valvular, and Nonvalvular Cardiovascular Diseases,» vol. 25, pp. 7-14, 8 2019.
- [82] H. Mangge, G. Almer, I. Stelzer, E. Reininghaus y R. Prassl, «Laboratory medicine for molecular imaging of atherosclerosis,» vol. 437, pp. 19-24, 11 2014.
- [83] K. Subbarao, V. R. Jala, S. Mathis, J. Suttles, W. Zacharias, J. Ahamed, H. Ali, M. T. Tseng y B. Haribabu, «Role of Leukotriene B 4 Receptors in the Development of Atherosclerosis: Potential Mechanisms,» vol. 24, pp. 369-375, 2 2004.
- [84] I. Gomez, N. Foudi, D. Longrois y X. Norel, «The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation,» vol. 89, pp. 55-63, 8 2013.
- [85] A. Toledo, R. Springall, R. Bojalil, J. Cossio, N. Avila, J. C. Echeverria, C. Lerma y O. Infante, «PO607 Lipoxin A4 as a Novel Hemodynamic Instability Marker In Aortic Valve Disease,» vol. 13, p. 510, 12 2018.
- [86] A. J. Merched, K. Ko, K. H. Gotlinger, C. N. Serhan y L. Chan, «Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators,» vol. 22, pp. 3595-3606, 6 2008.
- [87] M. E. Edep, J. Shirani, P. Wolf y D. L. Brown, «Matrix Metalloproteinase Expression in Nonrheumatic Aortic Stenosis,» vol. 9, pp. 281-286, 9 2000.
- [88] Y. Soini, J. Satta, M. Määttä y H. Autio-Harmainen, «Expression of MMP2, MMP9, MT1-MMP, TIMP1, and TIMP2 mRNA in valvular lesions of the heart,» vol. 194, pp. 225-231, 2001.
- [89] O. Fondard, D. Detaint, B. Iung, C. Choqueux, H. Adle-Biasette, M. Jarraya, U. Hvass, J.-P. Couetil, D. Henin, J.-B. Michel, A. Vahanian y M.-P. Jacob, «Extracellular matrix remodelling

in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors,» vol. 26, pp. 1333-1341, 4 2005.

- [90] J. M. A. Pallás y J. J. Villa, *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*, 4 ed., Barcelona, España: Elsevier, 2013.
- [91] N. M. Razali, Y. B. Wah y others, «Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests,» *Journal of statistical modeling and analytics*, vol. 2, pp. 21-33, 2011.
- [92] B. W. Yap y C. H. Sim, «Comparisons of various types of normality tests,» *Journal of Statistical Computation and Simulation*, vol. 81, pp. 2141-2155, 12 2011.
- [93] The MathWorks, Inc., MATLAB R2020b (9.9.9.1524771), 2020.
- [94] R. A. Armstrong, «When to use the Bonferroni correction,» *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 34, pp. 502-508, 2014.
- [95] D. Kornbrot, «Point biserial correlation,» *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*, 2014.
- [96] R. F. Tate, «Correlation between a discrete and a continuous variable. Point-biserial correlation,» *The Annals of mathematical statistics*, vol. 25, pp. 603-607, 1954.
- [97] H. Doi, A. Heeren y P. Muraige, «Scientific activity is a better predictor of Nobel award chances than dietary habits and economic factors,» *PloS one*, vol. 9, 2014.
- [98] R. Mac Nally, «Regression and model-building in conservation biology, biogeography and ecology: the distinction between -and reconciliation of- ‘predictive’ and ‘explanatory’ models,» *Biodiversity and Conservation*, vol. 9, pp. 655-671, 2000.
- [99] J. P. Queen, G. P. Quinn y M. J. Keough, *Experimental design and data analysis for biologists*, Cambridge university press, 2002.
- [100] C. Walsh y R. M. Nally, «Package ‘hier.part’: A Language and Environment for Statistical Computing,» 2020.
- [101] L. J. Hall, E. J. S. Emilson, B. Edwards y S. A. Watmough, «Patterns and trends in lake concentrations of dissolved organic carbon in a landscape recovering from environmental degradation and widespread acidification,» *Science of The Total Environment*, vol. 765, p. 142679, 4 2021.
- [102] H. Weng, Y. Gao, X. Su, X. Yang, F. Cheng, R. Ma, Y. Liu, W. Zhang y L. Zheng, «Spatial-Temporal Changes and Driving Force Analysis of Green Space in Coastal Cities of Southeast China over the Past 20 Years,» *Land*, vol. 10, p. 537, 2021.

- [103] S. Oikawa, Y. Matsui, M. Oguro, M. Okanishi, R. Tanabe, T. Tanaka, A. Togashi y T. Itagaki, «Species-specific nitrogen resorption proficiency in legumes and nonlegumes,» *Journal of Plant Research*, vol. 133, pp. 639-648, 7 2020.
- [104] J. R. Khatiwada, T. Zhao y J. Jiang, «Variation of body temperature of active amphibians along elevation gradients in eastern Nepal Himalaya,» *Journal of Thermal Biology*, vol. 92, p. 102653, 8 2020.
- [105] M. Fritz y P. D. Berger, «Can you relate in multiple ways? Multiple linear regression and stepwise regression,» de *Improving the User Experience Through Practical Data Analytics*, Elsevier, 2015, pp. 239-269.
- [106] N. R. Draper y H. Smith, *Applied Regression Analysis*, 3 ed., John Wiley & Sons, 1998.
- [107] J. S. Perkiömäki, «Heart Rate Variability and Non-Linear Dynamics in Risk Stratification,» vol. 2, 11 2011.
- [108] A. C. Munoz, S. Vohra y M. Gupta, «Orthostasis,» *StatPearls [Internet]*, 2020.
- [109] N. Goswami, A. P. Blaber, H. Hinghofer-Szalkay y J.-P. Montani, «Orthostatic Intolerance in Older Persons: Etiology and Countermeasures,» *Frontiers in Physiology*, vol. 8, 11 2017.
- [110] R. Schondorf y P. A. Low, «Gender related differences in the cardiovascular responses to upright tilt in normal subjects,» *Clinical Autonomic Research*, vol. 2, pp. 183-187, 6 1992.
- [111] G. C. Butler, Y. Yamamoto y R. L. Hughson, «Heart Rate Variability to Monitor Autonomic Nervous System Activity During Orthostatic Stress,» *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 34, pp. 558-562, 6 1994.
- [112] N. Montano, T. G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani y A. Malliani, «Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt,» *Circulation*, vol. 90, pp. 1826-1831, 10 1994.
- [113] N. Dumonteil, A. Vaccaro, F. Despas, M. Labrunee, B. Marcheix, E. Lambert, M. Esler, D. Carrie, J.-M. Senard, M. Galinier y A. Pathak, «Transcatheter Aortic Valve Implantation Reduces Sympathetic Activity and Normalizes Arterial Spontaneous Baroreflex in Patients With Aortic Stenosis,» *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 6, pp. 1195-1202, 11 2013.
- [114] S. Guzzetti, E. Piccaluga, R. Casati, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Pagani y A. Malliani, «Sympathetic predominance an essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability,» vol. 6, pp. 711-717, 9 1988.
- [115] M. R. Carnethon, D. Liao, G. W. Evans, W. E. Cascio, L. E. Chambless y G. Heiss, «Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study,» vol. 143, pp. 808-813, 5 2002.

- [116] F. Antonini-Canterin, G. Huang, E. Cervesato, P. Faggiano, D. Pavan, R. Piazza y G. L. Nicolosi, «Symptomatic Aortic Stenosis: Does systemic hypertension play an additional role?,» vol. 41, pp. 1268-1272, 6 2003.
- [117] A. Rassa y F. Zahr, «Hypertension and Aortic Stenosis: A Review,» vol. 14, pp. 6-14, 6 2018.
- [118] A. E. Rieck, D. Cramariuc, K. Boman, C. Gohlke-Bärwolf, E. M. Staal, M. T. Lønnebakken, A. B. Rossebø y E. Gerds, «Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events,» vol. 60, pp. 90-97, 7 2012.
- [119] M. Peltier, F. Trojette, M. E. Sarano, F. Grigioni, M. A. Slama y C. M. Tribouilloy, «Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve,» vol. 91, pp. 97-99, 1 2003.
- [120] D. Haspula y M. A. Clark, «Neuroinflammation and sympathetic overactivity: Mechanisms and implications in hypertension,» vol. 210, pp. 10-17, 3 2018.
- [121] A. J. Hogarth, A. F. Mackintosh y D. A. S. G. Mary, «The effect of gender on the sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension,» vol. 21, pp. 239-245, 12 2006.
- [122] R. K. Goit y A. H. Ansari, «Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension,» vol. 68, pp. 153-157, 3 2016.
- [123] H. P. Schobel, R. M. Oren, A. L. Mark y D. W. Ferguson, «Influence of resting sympathetic activity on reflex sympathetic responses in normal man,» vol. 5, pp. 71-80, 4 1995.
- [124] H. Tsuji, F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman y D. Levy, «Determinants of heart rate variability,» vol. 28, pp. 1539-1546, 11 1996.
- [125] J. Sacha, J. Sobon, K. Sacha y S. Barabach, «Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis,» vol. 168, pp. 4257-4259, 10 2013.
- [126] O. Monfredi, A. E. Lyashkov, A.-B. Johnsen, S. Inada, H. Schneider, R. Wang, M. Nirmalan, U. Wisloff, V. A. Maltsev, E. G. Lakatta, H. Zhang y M. R. Boyett, «Biophysical Characterization of the Underappreciated and Important Relationship Between Heart Rate Variability and Heart Rate,» vol. 64, pp. 1334-1343, 12 2014.
- [127] B. L. Stauffer, C. M. Westby y C. A. DeSouza, «Endothelin-1, aging and hypertension,» vol. 23, pp. 350-355, 7 2008.
- [128] N. Dhaun, J. Goddard, D. E. Kohan, D. M. Pollock, E. L. Schiffrin y D. J. Webb, «Role of Endothelin-1 in Clinical Hypertension,» vol. 52, pp. 452-459, 9 2008.
- [129] P. Majak, J. L. Bjornstad, B. Braathen, I. G. Lunde, T. Husebye, G. Christensen y T. Tønnessen, «Endothelin-1 in the Human Myocardium and Circulating Plasma: Evaluation

before, during and after Correction of Aortic Stenosis with Aortic Valve Replacement,» vol. 123, pp. 1-10, 2012.

- [130] C. Cardillo, C. M. Kilcoyne, M. Waclawiw, R. O. Cannon y J. A. Panza, «Role of Endothelin in the Increased Vascular Tone of Patients With Essential Hypertension,» vol. 33, pp. 753-758, 2 1999.
- [131] R. K. Heikkinen, M. Luoto, M. Kuussaari y J. Pöyry, «New insights into butterfly–environment relationships using partitioning methods,» vol. 272, pp. 2203-2210, 8 2005.
- [132] R. K. Heikkinen, M. Luoto, R. Virkkala y K. Rainio, «Effects of habitat cover, landscape structure and spatial variables on the abundance of birds in an agricultural-forest mosaic,» vol. 41, pp. 824-835, 9 2004.
- [133] S. C. B. Bertini, L. C. B. Azevedo, I. Carvalho Mendes y E. J. B. N. Cardoso, «Hierarchical partitioning for selection of microbial and chemical indicators of soil quality,» vol. 57, pp. 293-301, 11 2014.
- [134] V. Vuksanović y V. Gal, «Nonlinear and chaos characteristics of heart period time series: Healthy aging and postural change,» *Autonomic Neuroscience*, vol. 121, pp. 94-100, 8 2005.
- [135] A. J. Hautala, T. H. Mäkikallio, T. Seppänen, H. V. Huikuri y M. P. Tulppo, «Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels,» *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 23, pp. 215-223, 6 2003.
- [136] M. P. Tulppo, T. H. Mäkikallio, T. Seppänen, K. Shoemaker, E. Tutungi, R. L. Hughson y H. V. Huikuri, «Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics,» *Clinical Physiology*, vol. 21, pp. 515-523, 9 2001.
- [137] P. C. Ivanov, L. A. N. Amaral, A. L. Goldberger, S. Havlin, M. G. Rosenblum, Z. R. Struzik y H. E. Stanley, «Multifractality in human heartbeat dynamics,» vol. 399, pp. 461-465, 6 1999.
- [138] L. Kadem, «Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis,» vol. 91, pp. 354-361, 3 2005.
- [139] H. Kaufmann, L. Norcliffe-Kaufmann y J.-A. Palma, «Baroreflex Dysfunction,» vol. 382, pp. 163-178, 1 2020.

## ANEXO

### DESCRIPTIVO

#### $\Delta$ VFC

Tabla A1. Datos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC. El cambio se refiere a la diferencia de la posición supina menos la posición ortostática de los 127 sujetos.

Parámetro VFC	Valores
$\Delta pNN20$ (%)	8.617 $\pm$ 9.187
$\Delta pNN50$ (%)	3.333 [0, 8.667]
$\Delta RR$ medio (s)	0.144 $\pm$ 0.089
$\Delta RMSSD$ (ms)	10.320 [4.029, 21.706]
$\Delta SDNN$ (ms)	5.133 [-6.587, 18.725]
$\Delta LF$ (ms <sup>2</sup> )	-39.729 [-490.245, 193.606]
$\Delta HF$ (ms <sup>2</sup> )	106.298 [20.781, 311.319]
$\Delta LF/HF$	-2.794 [-6.345, -0.529]
$\Delta HFn$ (u.n.)	18.398 $\pm$ 19.168
$\Delta LFn$ (u.n.)	-18.367 $\pm$ 19.254
$\Delta SampEn$	0.236 $\pm$ 0.409
$\Delta \alpha_1$ ,	-0.294 $\pm$ 0.305

### FUNCIÓN VALVULAR

Tabla A2. Datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función valvular. La  $n$  especifica el número muestras.

Función Valvular	Valores	$n$
$V_{m\acute{a}x}$ (m/s)	1.355 [1.2, 2.3]	126
GPmedio (mmHg)	4 [3, 11]	126
GPmax (mmHg)	7 [5, 12]	126
AVA (cm <sup>2</sup> )	4.02 [2.325, 4.2]	125
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	2.16 [1.73, 2.3725]	122

## FUNCIÓN VENTRICULAR

Tabla A3. Datos descriptivos de los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular. La *n* especifica el número muestras.

Función ventricular	Valores	<i>n</i>
FEVI (%)	60 [55, 65]	127
MVI (g)	120.5 [96.5, 174]	76
MVli (g/m <sup>2</sup> )	65.5 [56, 85.5]	76
GRP	0.41 [0.355, 0.475]	76

## PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS

Tabla A4. Datos descriptivos de los parámetros sociodemográficos. La *n* especifica el número muestras.

Sociodemográfico	Valores	<i>n</i>
Edad	47 [40.500, 58.750]	127
Sexo (mujeres)	61 (48.031 %)	127
IMC	27.3 [24.962, 30.540]	127
PAD	80 [70, 80]	107
PAS	120 [110, 130]	107
FR	0.280 ± 0.072	127
Medicamentos (con)	48 (38.400 %)	127
Hipertensión (con)	22 (17.323 %)	127
Tabaquismo (fumadores)	44 (34.646 %)	127
Diabetes (con)	9 (7.087 %)	127

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Tabla A5. Datos descriptivos de los parámetros bioquímicos. La *n* especifica el número muestras.

Bioquímico	Valores	<i>n</i>
Albúmina (g/dl)	4.438 ± 0.258	105
Triglicéridos (mg/L)	139.7 [97.425, 176.375]	127
Colesterol (mg/dl)	190.3 [162.6, 209.4]	127
Hemoglobina (g/dl)	14.8 [13.6, 15.9]	122
Glucosa (mg/dl)	92 [85, 99]	124

## MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO

Tabla A6. Datos descriptivos de los marcadores de inflamación (mediadores antiinflamatorios, mediadores lipídicos resolutivos, mediadores lipídicos inflamatorios y mediadores inflamatorios). La *n* especifica el número muestras.

Marcadores	Valores	<i>n</i>
Mediadores antiinflamatorios		
IL-4 (pg/dl)	65.025 [2.219, 133.628]	122
IL-10 (pg/dl)	299.052 [245.509, 369.987]	122
TGF-β (pg/dl)	753.844 [583.623, 1409.493]	123
Mediadores lipídicos resolutivos		
LXA4 (pg/dl)	2080.045 [1175.321, 2307.953]	120
RvD1 (pg/dl)	75.71 ± 7.096	78
Mediadores lipídicos inflamatorios		
LTB4 (pg/dl)	1352.1 [1060.916, 1444.547]	122
PGE-2 (pg/dl)	582.748 [448.640, 806.955]	78
Mediadores inflamatorios		
ET1 (pg/dl)	53.087 [44.870, 60.245]	78
IFN-γ (pg/dl)	113.131 [23.919, 211.480]	120
PcR (mg/L)	1.87 [1.012, 3.545]	109
IL-6 (pg/dl)	213.879 [162.669, 249.707]	122
IL-12 (pg/dl)	134.838 [63.542, 244.611]	78
TNF-α (pg/dl)	355.868 [286.156, 415.902]	122

## MMPs

Tabla A7. Datos descriptivos las MMPs, el TIMP1 y las relaciones entre las MMPs y TIMP1. La  $n$  especifica el número muestras.

MMPs	Valores	$n$
MMP1 (pg/dl)	438.360 [148.707, 1055.214]	123
MMP2 (pg/dl)	738.110 [412.914, 1127.955]	123
MMP3 (pg/dl)	1802.01 [1308.024, 2475.846]	123
MMP9 (pg/dl)	2272.304 [2006.3117, 2540.789]	123
TIMP1 (pg/dl)	257.557 [187.995, 376.516]	123
MMP1/TIMP1	1.4 [0.5, 3.6]	123
MMP2/TIMP1	2.710 [1.292, 4.860]	123
MMP3/TIMP1	6.860 [4.102, 10.73]	123
MMP9/TIMP1	9.130 [5.240, 12.6725]	123

## CORRELACIONES BIVARIADAS

### $\Delta$ RRMEDIO

En la Tabla A8 se encuentran las correlaciones bivariadas entre el  $\Delta$ RRmedio y los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC. El  $\Delta$ RRmedio tuvo correlaciones significativas con todos los cambios de los parámetros de la VFC por la maniobra ortostática, excepto con  $\Delta$ SDNN y  $\Delta$ LF. Las correlaciones fueron positivas con el  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ pNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub> y  $\Delta$ SampEn y negativas con  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ LF<sub>n</sub> y en  $\Delta\alpha_1$ .

Tabla A8. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y el  $\Delta$ RRmedio. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	$\Delta$ RRmedio	$p$
$\Delta$ pNN20	0.469~	<0.001
$\Delta$ pNN50	0.494~	<0.001
$\Delta$ RRmedio	1~	<0.001
$\Delta$ RMSSD	0.558~	<0.001
$\Delta$ SDNN	0.161	0.07
$\Delta$ LF	-0.06	0.502
$\Delta$ HF	0.515~	<0.001
$\Delta$ LF/HF	-0.284~	0.0013
$\Delta$ HF <sub>n</sub>	0.414~	<0.001
$\Delta$ LF <sub>n</sub>	-0.41~	<0.001
$\Delta\alpha_1$	-0.437~	<0.001
$\Delta$ SampEn	0.341~	<0.001

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Las correlaciones con  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn son Pearson mientras que las correlaciones con  $\Delta$ pNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ LF,  $\Delta$ HF y  $\Delta$ LF/HF son Spearman.

## FUNCIÓN VALVULAR

En la Tabla A9 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros ecocardiográficos de la función valvular.

La  $V_{\max}$  tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub> y  $\Delta\alpha_1$ . El AVA tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn. El AVAi tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn. El GPmedio tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ pNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub> y  $\Delta\alpha_1$ . El GPmax tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ LF/HF,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn.

Tabla A9. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros ecocardiográficos de la función valvular. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	Vmáx ( $\rho$ )	AVA ( $\rho$ )	AVAi ( $\rho$ )	GPmedio ( $\rho$ )	GPmax ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	-0.210 ~	0.182 ~	0.146	-0.171	-0.166
$\Delta pNN50$	-0.171	0.111	0.163	-0.177 ~	-0.092
$\Delta RR_{medio}$	-0.402 ~	0.289 ~	0.214 ~	-0.399 ~	-0.365 ~
$\Delta RMSSD$	-0.182 ~	0.149	0.172	-0.181 ~	-0.100
$\Delta SDNN$	-0.055	0.026	0.052	-0.057	-0.004
$\Delta LF$	0.167	-0.142	-0.042	0.142	0.173
$\Delta HF$	-0.227 ~	0.224 ~	0.236 ~	-0.226 ~	-0.173
$\Delta LF/HF$	0.264 ~	-0.244 ~	-0.162	0.255 ~	0.259 ~
$\Delta HF_n$	-0.305 ~	0.276 ~	0.223 ~	-0.305 ~	-0.292 ~
$\Delta LF_n$	0.303 ~	-0.273 ~	-0.222 ~	0.303 ~	0.290 ~
$\Delta \alpha_1$	0.318 ~	-0.355 ~	-0.308 ~	0.304 ~	0.295 ~
$\Delta SampEn$	-0.144	0.228 ~	0.181 ~	-0.168	-0.180 ~

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todas son Spearman.

## FUNCIÓN VENTRICULAR

En la Tabla A10 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular.

La FEVI tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$  y  $\Delta \alpha_1$ . La MVI tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta LF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$  y  $\Delta \alpha_1$ . La MVIi tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta LF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$  y  $\Delta \alpha_1$ . El GRP tuvo correlaciones significativas con  $\Delta LF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$  y  $\Delta \alpha_1$ .

Tabla A10. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros ecocardiográficos de la función ventricular. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	FEVI ( $\rho$ )	MVI ( $\rho$ )	MVIi ( $\rho$ )	GRP ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	0.168	0.004	-0.022	-0.101
$\Delta pNN50$	0.113	-0.064	-0.078	-0.064
$\Delta RR_{medio}$	0.169	-0.125	-0.198	-0.178
$\Delta RMSSD$	0.162	-0.036	-0.050	0.008
$\Delta SDNN$	-0.046	0.136	0.117	0.109
$\Delta LF$	-0.094	0.226 ~	0.256 ~	0.338 ~
$\Delta HF$	0.174	-0.195	-0.205	-0.026
$\Delta LF/HF$	-0.218 ~	0.244 ~	0.272 ~	0.267 ~
$\Delta HF_n$	0.257 ~	-0.377 ~	-0.403 ~	-0.333 ~
$\Delta LF_n$	-0.255 ~	0.371 ~	0.397 ~	0.334 ~
$\Delta \alpha_1$	-0.342 ~	0.392 ~	0.381 ~	0.285 ~
$\Delta SampEn$	0.142	-0.133	-0.108	-0.144

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todas son Spearman.

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En la Tabla A11 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros bioquímicos.

La albúmina tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta pNN20$  y el  $\Delta pNN50$ . La glucosa tuvo correlaciones significativas con  $\Delta RR_{medio}$  y  $\Delta HF_n$ . Los triglicéridos tuvieron correlaciones significativas con el  $\Delta RR_{medio}$ . El colesterol y la hemoglobina no tuvieron correlaciones significativas.

Tabla A11. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros bioquímicos. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	Albumina ( $\rho$ )	Colesterol ( $\rho$ )	Glucosa ( $\rho$ )	Hemoglobina ( $\rho$ )	Triglicéridos ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	-0.220 ~	0.035	-0.014	-0.018	-0.018
$\Delta pNN50$	-0.223 ~	0.068	-0.026	-0.127	-0.107
$\Delta RR_{medio}$	-0.005	0.089	-0.234 ~	0.112	-0.239 ~
$\Delta RMSSD$	-0.128	0.082	-0.103	-0.046	-0.083
$\Delta SDNN$	-0.088	0.062	0.026	0.050	0.073
$\Delta LF$	-0.177	-0.093	0.174	-0.062	0.037
$\Delta HF$	-0.096	0.112	-0.053	-0.044	-0.090
$\Delta LF/HF$	-0.081	-0.061	0.096	-0.025	0.061
$\Delta HF_n$	-0.010	0.124	-0.191 ~	-0.089	-0.141
$\Delta LF_n$	0.009	-0.123	0.191 ~	0.092	0.141
$\Delta \alpha_1$	-0.006	-0.090	0.151	0.119	0.167
$\Delta SampEn$	0.009	-0.044	-0.100	-0.090	0.051

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todas son Spearman (excepto  $\Delta pNN20$ ,  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta \alpha_1$  y  $\Delta SampEn$  con albúmina en los que se reporta la correlación de Pearson).

## PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS

En la Tabla A12 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros sociodemográficos cuantitativo.

La edad tuvo correlaciones significativas con  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta pNN20$ ,  $\Delta pNN50$ ,  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta HF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta \alpha_1$  y  $\Delta SampEn$ . La PAS tuvo correlaciones significativas con  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta pNN50$ ,  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta HF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta \alpha_1$  y  $\Delta SampEn$ . La FR tuvo correlaciones significativas con  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta HF$ ,  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$  y  $\Delta \alpha_1$ . La PAD y el IMC no tuvieron correlaciones significativas.

Tabla A12. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros sociodemográficos cuantitativas. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	Edad ( $\rho$ )	PAS ( $\rho$ )	PAD ( $\rho$ )	IMC ( $\rho$ )	FR ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	-0.213 ~	-0.183	0.027	0.076	-0.129
$\Delta pNN50$	-0.228 ~	-0.207 ~	-0.021	-0.041	-0.134
$\Delta RR_{medio}$	-0.359 ~	-0.364 ~	-0.113	-0.186 ~	-0.245 ~
$\Delta RMSSD$	-0.299 ~	-0.288 ~	-0.065	-0.086	-0.210 ~
$\Delta SDNN$	-0.038	-0.014	0.058	0.097	-0.106
$\Delta LF$	0.133	0.092	-0.074	0.076	0.059
$\Delta HF$	-0.318 ~	-0.381 ~	-0.131	-0.080	-0.339 ~
$\Delta LF/HF$	0.251 ~	0.352 ~	0.031	0.021	0.254 ~
$\Delta HF_n$	-0.241 ~	-0.313 ~	-0.024	-0.059	-0.322 ~
$\Delta LF_n$	0.238 ~	0.308 ~	0.025	0.057	0.3178 ~
$\Delta \alpha_1$	0.356 ~	0.374 ~	0.097	0.137	0.227 ~
$\Delta SampEn$	-0.225 ~	-0.196 ~	-0.053	0.021	-0.131

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todos son Spearman (excepto  $\Delta pNN20$ ,  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta HF_n$ ,  $\Delta LF_n$ ,  $\Delta \alpha_1$  y  $\Delta SampEn$  con FR).

En la Tabla A13 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los parámetros sociodemográficos categóricos.

La condición de tomar o no medicamentos tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta RR_{medio}$ ,  $\Delta pNN20$ ,  $\Delta pNN50$ ,  $\Delta RMSSD$ ,  $\Delta SDNN$ ,  $\Delta LF/HF$  y  $\Delta \alpha_1$ . El sexo y si los sujetos o pacientes fumaban, si tenían diabetes y si tenían hipertensión no tuvieron correlaciones significativas.

Tabla A13. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y parámetros sociodemográficos categóricos. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	Sexo ( $\rho$ )	Tabaquismo ( $\rho$ )	Medicamentos ( $\rho$ )	Diabetes ( $\rho$ )	Hipertensión ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	0.064	-0.155	-0.289 ~	-0.147	-0.157
$\Delta pNN50$	0.045	-0.029	-0.260 ~	-0.065	-0.079
$\Delta RR_{medio}$	-0.174	-0.018	-0.253 ~	-0.162	-0.108
$\Delta RMSSD$	0.073	-0.087	-0.191 ~	-0.079	-0.094
$\Delta SDNN$	-0.093	0.027	-0.214 ~	-0.034	-0.010
$\Delta LF$	0.062	0.088	-0.114	0.037	0.024
$\Delta HF$	0.090	-0.125	-0.174	-0.100	-0.105
$\Delta LF/HF$	0.044	0.018	0.236 ~	0.086	0.148
$\Delta HF_n$	0.154	-0.121	-0.138	-0.083	-0.094
$\Delta LF_n$	-0.155	0.123	0.140	0.082	0.087
$\Delta \alpha_1$	-0.151	0.064	0.178 ~	0.043	0.154
$\Delta SampEn$	0.128	-0.169	-0.126	-0.138	-0.109

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todos son Pearson.

## MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO

En la Tabla A14 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los marcadores del proceso inflamatorio (mediadores antiinflamatorios, mediadores lipídicos resolutivos y mediadores lipídicos inflamatorios). La IL-10, TGF- $\beta$ , RvD1, LTB4 y PGE-2 no tuvieron correlaciones significativas con dichos cambios. La IL-4 tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta \alpha_1$ . La LXA4 tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta SDNN$ .

Tabla A14. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los marcadores del proceso inflamatorio (mediadores antiinflamatorios, mediadores lipídicos resolutivos y mediadores lipídicos inflamatorios). El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC ( $\Delta$ )	Mediadores antiinflamatorios			Mediadores lipídicos resolutivos		Mediadores lipídicos inflamatorios	
	IL-10 ( $\rho$ )	IL-4 ( $\rho$ )	TGF- $\beta$ ( $\rho$ )	LXA4 ( $\rho$ )	RvD1 ( $\rho$ )	LTB4 ( $\rho$ )	PGE-2 ( $\rho$ )
$\Delta$ pNN20	-0.028	0.063	-0.054	0.024	0.021	-0.048	-0.008
$\Delta$ pNN50	0.045	0.087	0.055	0.022	0.078	0.021	0.036
$\Delta$ RRmedio	-0.059	0.160	-0.122	0.063	-0.069	0.111	-0.035
$\Delta$ RMSSD	0.021	0.138	0.040	0.009	0.103	0.051	0.051
$\Delta$ SDNN	0.033	-0.050	0.052	0.242~	0.158	-0.029	0.115
$\Delta$ LF	0.069	-0.150	-0.022	0.056	0.081	0.018	0.067
$\Delta$ HF	0.081	0.070	-0.010	-0.032	0.155	0.122	-0.102
$\Delta$ LF/HF	0.033	-0.088	0.054	0.014	0.050	0.003	-0.053
$\Delta$ HF <sub>n</sub>	0.054	0.128	0.028	-0.099	-0.042	0.022	-0.092
$\Delta$ LF <sub>n</sub>	-0.051	-0.129	-0.025	0.103	0.039	-0.020	0.087
$\Delta\alpha_1$	-0.016	-0.199~	-0.018	0.159	0.082	-0.056	-0.067
$\Delta$ SampEn	-0.037	0.074	-0.051	-0.148	-0.020	0.031	-0.075

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todos son Spearman. Todos son Spearman (excepto  $\Delta$ pNN20,  $\Delta$ RRmedio,  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta\alpha_1$  y  $\Delta$ SampEn con RvD1).

En la Tabla A15 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los marcadores inflamatorios.

PcR tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ LF y  $\Delta$ SDNN. ET1 tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ HF<sub>n</sub> y  $\Delta$ LF<sub>n</sub>. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 y IL-12 no tuvieron correlaciones significativas con dichos cambios.

Tabla A15. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y los marcadores del proceso inflamatorio (mediadores inflamatorios). El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	TNF- $\alpha$ ( $\rho$ )	PcR ( $\rho$ )	ET1 ( $\rho$ )	IFN- $\gamma$ ( $\rho$ )	IL-6 ( $\rho$ )	IL-12 ( $\rho$ )
$\Delta$ pNN20	-0.023	0.028	-0.012	-0.096	-0.060	0.176
$\Delta$ pNN50	0.046	0.025	-0.015	0.003	-0.091	0.001
$\Delta$ RRmedio	-0.099	-0.063	-0.093	0.052	-0.046	0.046
$\Delta$ RMSSD	0.072	0.035	-0.037	0.010	-0.107	0.109
$\Delta$ SDNN	0.098	0.218~	0.110	0.115	-0.031	0.018
$\Delta$ LF	0.085	0.197~	0.107	0.016	-0.034	0.034
$\Delta$ HF	0.018	0.016	-0.074	-0.027	-0.070	-0.034
$\Delta$ LF/HF	0.110	0.005	0.084	0.019	0.051	-0.001
$\Delta$ HF <sub>n</sub>	-0.061	-0.091	-0.241~	-0.099	-0.032	0.072
$\Delta$ LF <sub>n</sub>	0.063	0.083	0.246~	0.103	0.034	-0.073
$\Delta\alpha_1$	-0.050	0.095	0.202	0.034	-0.033	-0.187
$\Delta$ SampEn	-0.139	-0.111	-0.193	-0.135	-0.091	0.100

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todos son Spearman.

## MMPs

En la Tabla A16 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y las MMPs y el TIMP1.

La MMP2 tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta$ HF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF<sub>n</sub>,  $\Delta$ LF y  $\Delta$ SampEn. La MMP9 tuvo correlaciones significativas con  $\Delta$ SampEn. La MMP1, MMP3 y el TIMP1 no tuvieron correlaciones significativas con dichos cambios.

Tabla A16. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y las MMPs y el TIMP1. El cambio se refiere a la diferencia los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	MMP1 ( $\rho$ )	MMP2 ( $\rho$ )	MMP3 ( $\rho$ )	MMP9 ( $\rho$ )	TIMP1 ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	0.1396	0.0899	0.0217	-0.0438	0.0141
$\Delta pNN50$	0.1244	0.0396	0.0451	0.0234	-0.0211
$\Delta RR_{\text{medio}}$	0.144	0.1355	0.1136	-0.0167	-0.0697
$\Delta RMSSD$	0.1539	-0.0226	0.001	0.0046	-0.0153
$\Delta SDNN$	0.0984	-0.1548	0.0617	-0.1445	-0.1534
$\Delta LF$	0.0183	-0.1793~	0.0168	-0.0486	-0.1257
$\Delta HF$	0.0793	-0.0096	0.0555	0.003	0.0107
$\Delta LF/HF$	0.0005	-0.087	-0.0432	-0.0201	-0.0664
$\Delta HF_n$	0.0512	0.1852~	0.0915	0.1095	0.0778
$\Delta LF_n$	-0.0503	-0.1857~	-0.0928	-0.1118	-0.0764
$\Delta \alpha_1$	-0.1307	-0.1441	-0.0211	-0.1587	-0.0934
$\Delta \text{SampEn}$	0.0313	0.2425~	0.0863	0.2646~	0.0071

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todos son Spearman.

En la Tabla A17 se encuentran las correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y las relaciones entre las MMPs y el TIMP1. La MMP2/TIMP1 tuvo correlaciones significativas con el  $\Delta RR_{\text{medio}}$ . Las MMP1/TIMP1, MMP3/TIMP1 y MMP9/TIMP1 no tuvieron correlaciones significativas con dichos cambios.

Tabla A17. Correlaciones bivariadas entre los cambios ( $\Delta$ ) de los parámetros de la VFC y las relaciones entre las MMPs y el TIMP1. El cambio se refiere a la diferencia de los valores de la posición supina menos los valores en la posición ortostática.

VFC	MMP1/TIMP1 ( $\rho$ )	MMP2/TIMP1 ( $\rho$ )	MMP3/TIMP1 ( $\rho$ )	MMP9/TIMP1 ( $\rho$ )
$\Delta pNN20$	0.118	0.036	-0.002	-0.067
$\Delta pNN50$	0.121	0.046	0.049	0.017
$\Delta RR_{medio}$	0.150	0.180~	0.126	0.028
$\Delta RMSSD$	0.132	0.013	0.016	-0.009
$\Delta SDNN$	0.112	-0.013	0.136	0.097
$\Delta LF$	0.011	-0.068	0.057	0.062
$\Delta HF$	0.052	0.002	0.022	-0.057
$\Delta LF/HF$	-0.042	-0.053	-0.028	0.065
$\Delta HF_n$	0.082	0.114	0.026	-0.030
$\Delta LF_n$	-0.082	-0.116	-0.027	0.028
$\Delta \alpha_1$	-0.121	-0.074	0.032	0.060
$\Delta SampEn$	0.057	0.162	0.052	0.028

~ Correlación significativa ( $p < 0.05$ ). Todas son Spearman.

## PARTICIÓN JERÁRQUICA

Tabla A18. Valores máximos de las aportaciones independientes obtenidos mediante la partición jerárquica de los cambios de la VFC. En la última columna se encuentra el valor de la  $R^2$  del modelo con todas las covariables correspondientes a cada parámetro del cambio en la VFC.

Variable VFC	Covariables	% Aportación independiente	$R^2$ Modelo Total
$\Delta RMSSD$	$\Delta RR_{medio}$	25.174	0.297
$\Delta pNN50$	$\Delta RR_{medio}$	24.283	0.329
$\Delta HF$	$\Delta RR_{medio}$	17.858	0.224
$\Delta pNN20$	$\Delta RR_{medio}$	14.054	0.289
$\Delta SDNN$	PcR	12.500	0.210
$\Delta SampEn$	$\Delta RR_{medio}$	11.226	0.172
$\Delta LF$	GRP	11.108	0.244
$\Delta HF_n$	PAS	8.412	0.308
$\Delta LF_n$	PAS	8.136	0.300
$\Delta \alpha_1$	PAS	6.702	0.296
$\Delta RR_{medio}$	FR	5.982	0.252
$\Delta LF/HF$	PAS	4.827	0.164

## $\Delta pNN20$

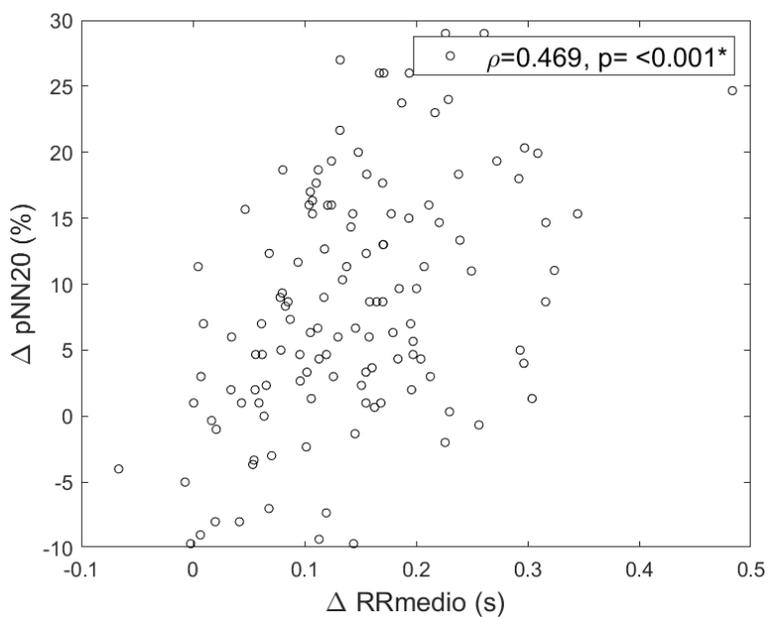


Figura A1. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta RR_{medio}$  y el  $\Delta pNN20$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

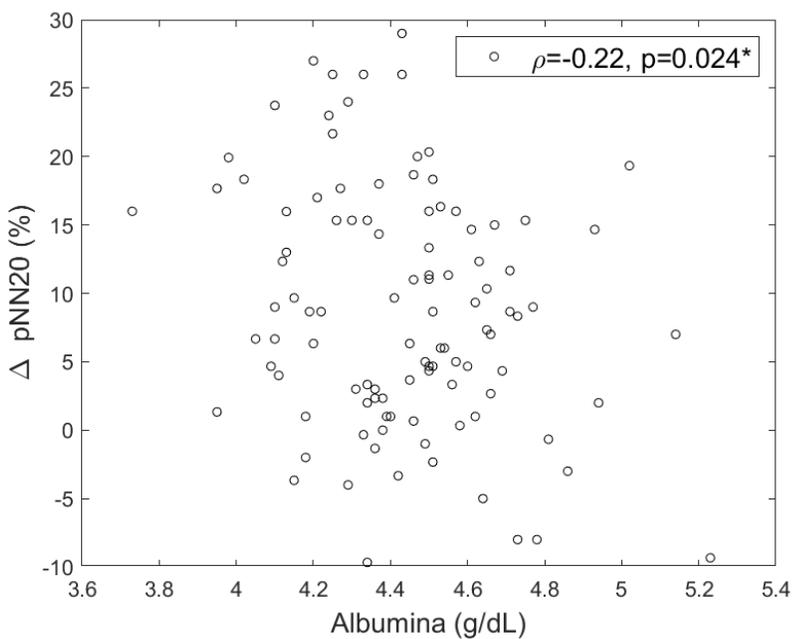


Figura A2. Gráfica de dispersión bivariada de la albúmina y el  $\Delta pNN20$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

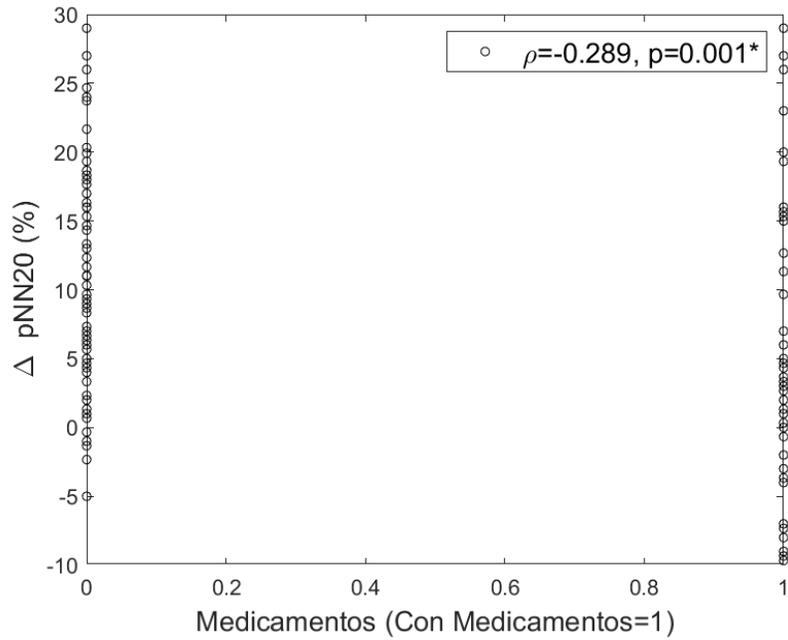


Figura A3. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta$ pNN20 y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

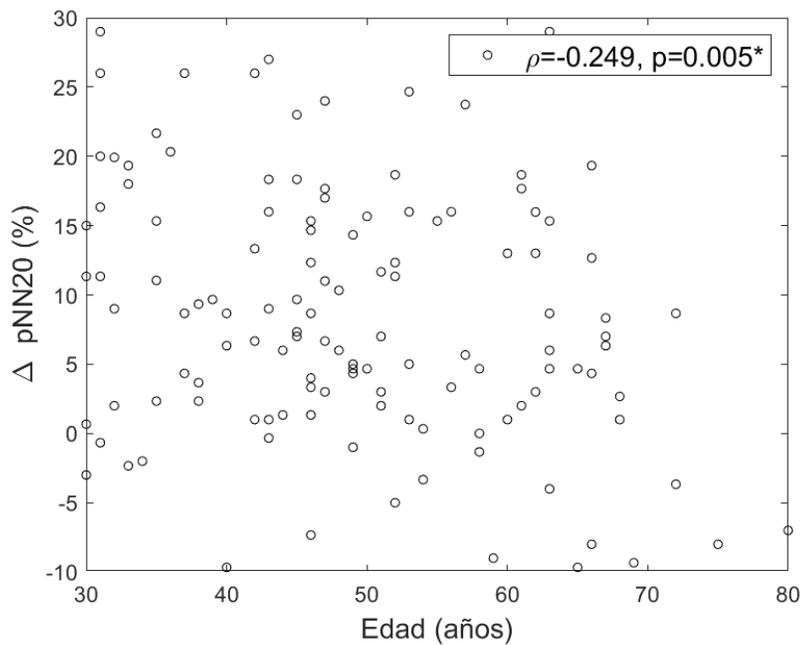


Figura A4. Gráfica de dispersión bivariada de la edad y el  $\Delta$ pNN20 y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

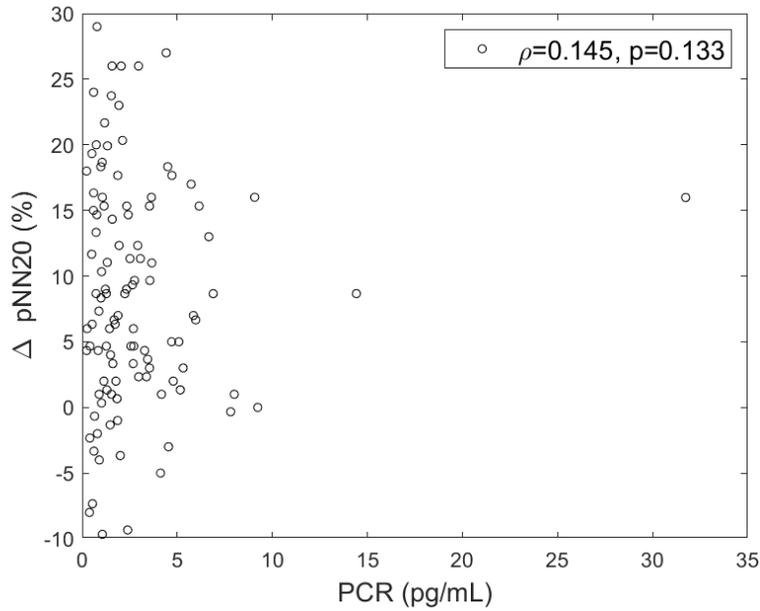


Figura A5. Gráfica de dispersión bivariada de la PCR y el  $\Delta$ pNN20 y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

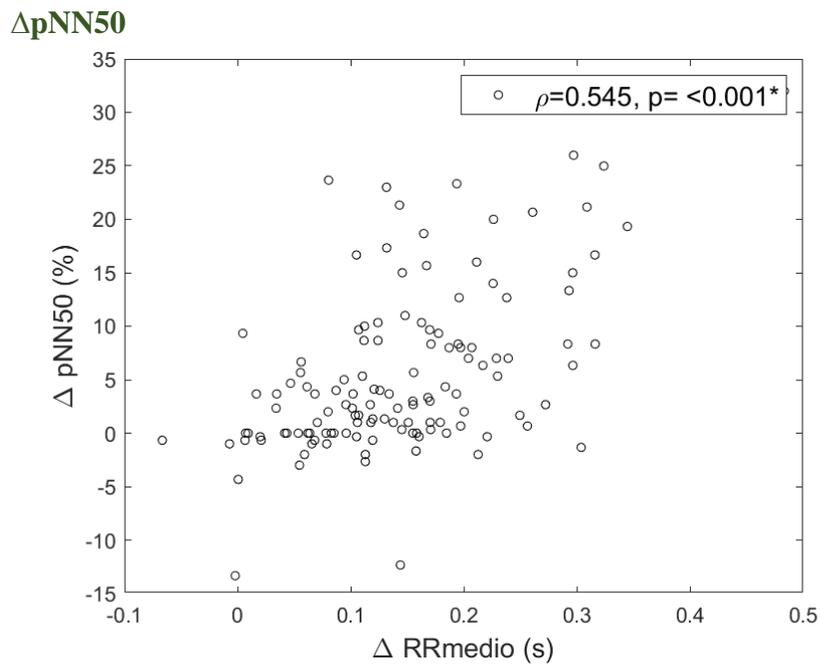


Figura A6. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta$ RRmedio y el  $\Delta$ pNN50 y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

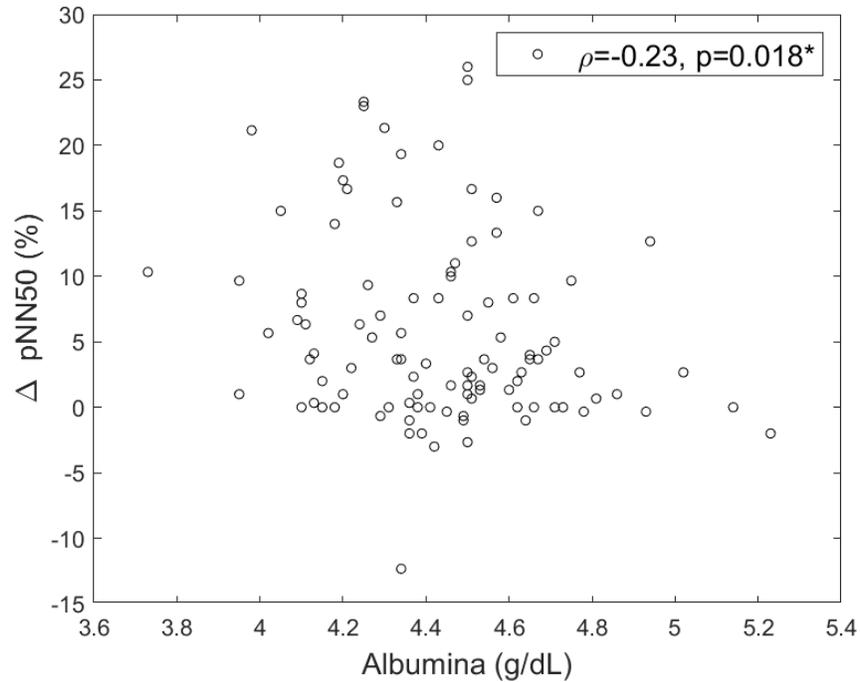


Figura A7. Gráfica dispersión bivariada de la albúmina y el  $\Delta pNN50$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

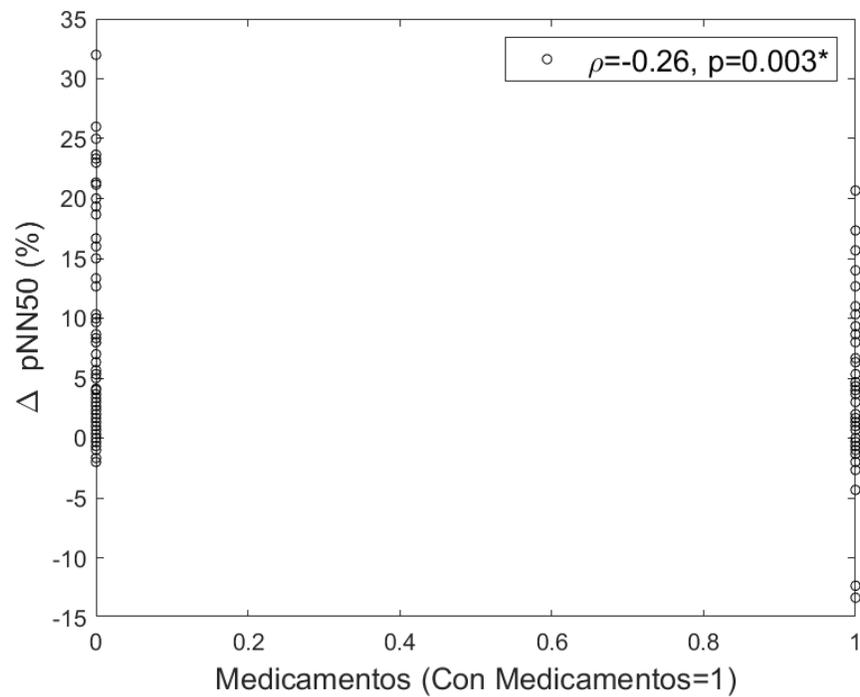


Figura A8. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos =1) y el  $\Delta pNN50$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

### $\Delta RR_{\text{medio}}$

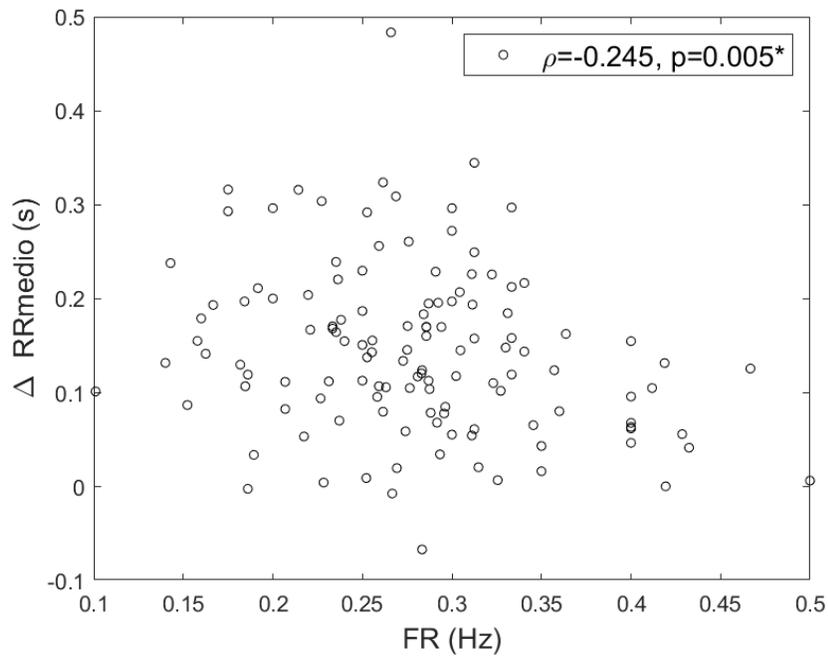


Figura A9. Gráfica de dispersión bivariada de la FR y el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

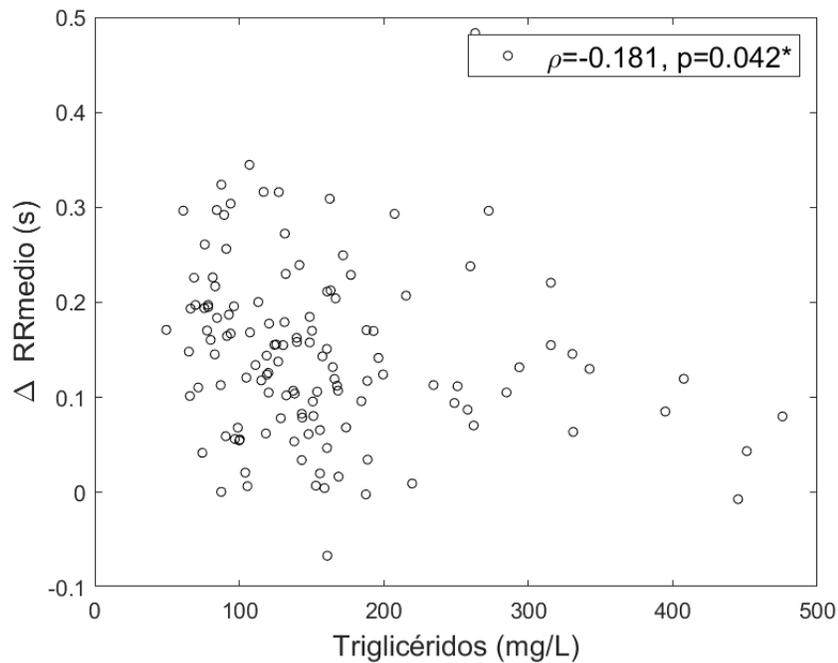


Figura A10. Gráfica de dispersión bivariada de los triglicéridos y el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

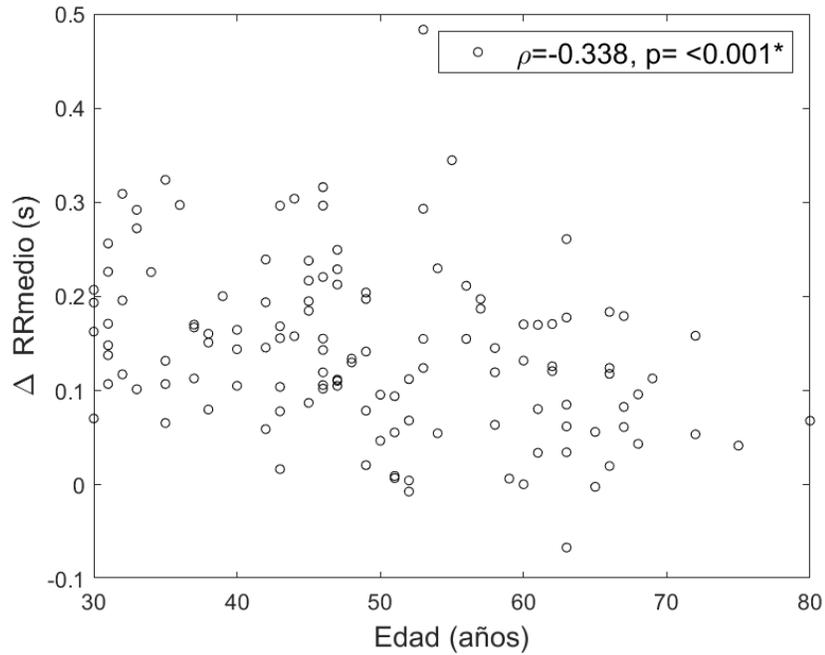


Figura A11. Gráfica de dispersión bivariada de la edad y el  $\Delta RR_{medio}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

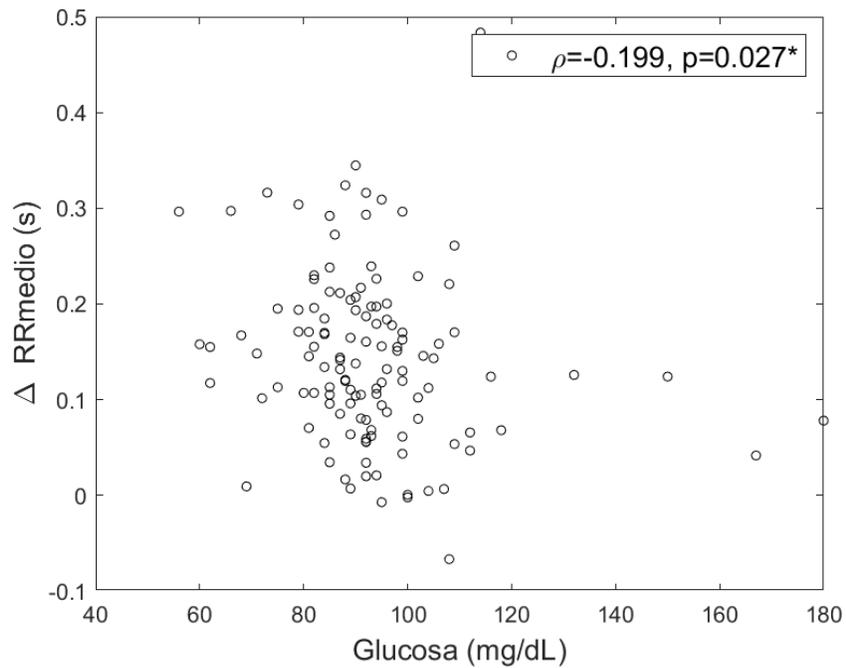


Figura A12. Gráfica de dispersión bivariada de la glucosa y el  $\Delta RR_{medio}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

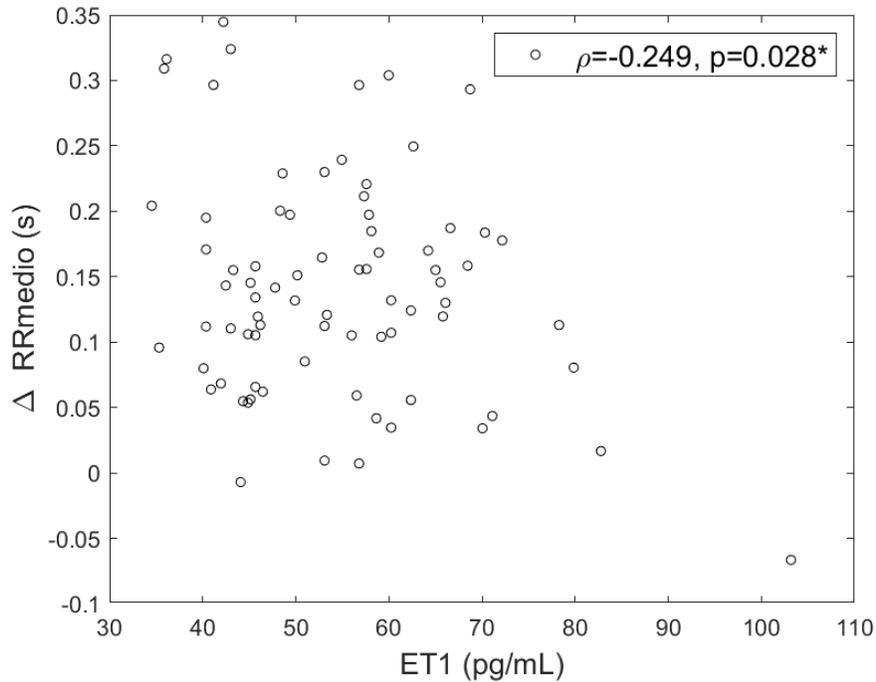


Figura A13. Gráfica de dispersión bivariada de la ET1 contra el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

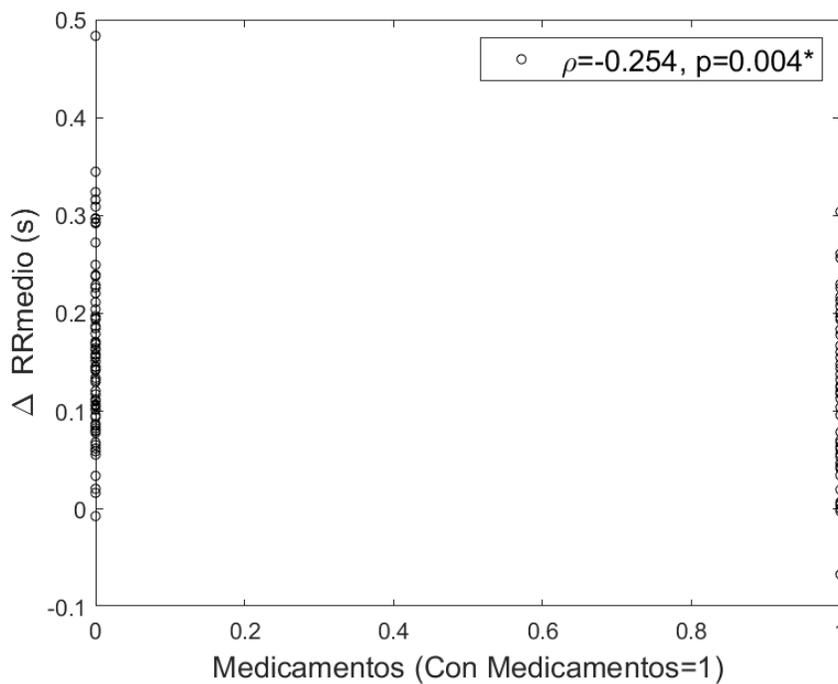


Figura A14. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

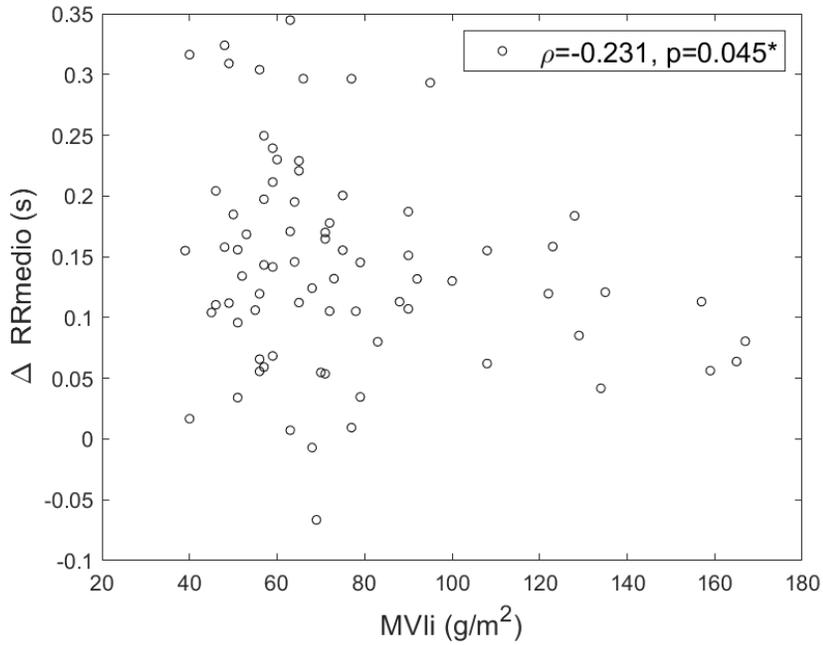


Figura A15. Gráfica de dispersión bivariada de la MVli y el  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

### $\Delta RMSSD$

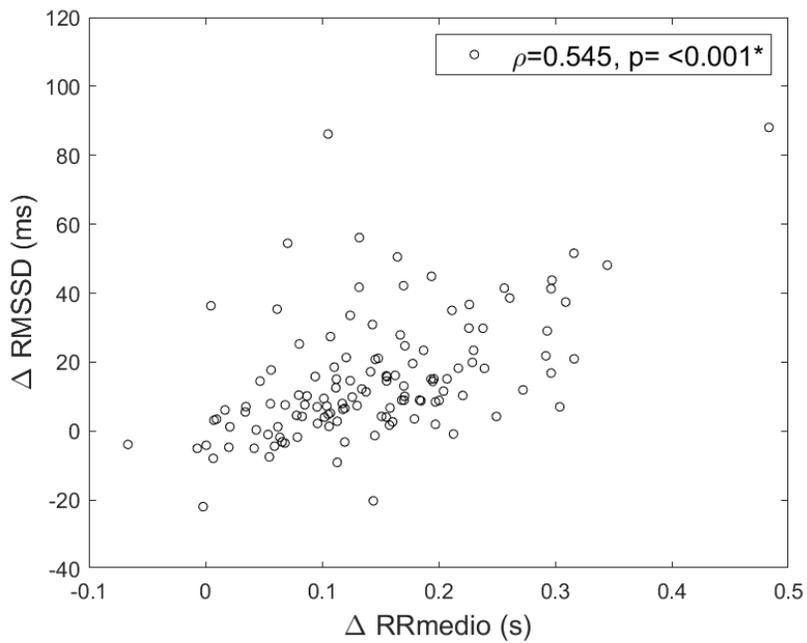


Figura A16. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta RR_{\text{medio}}$  y el  $\Delta RMSSD$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

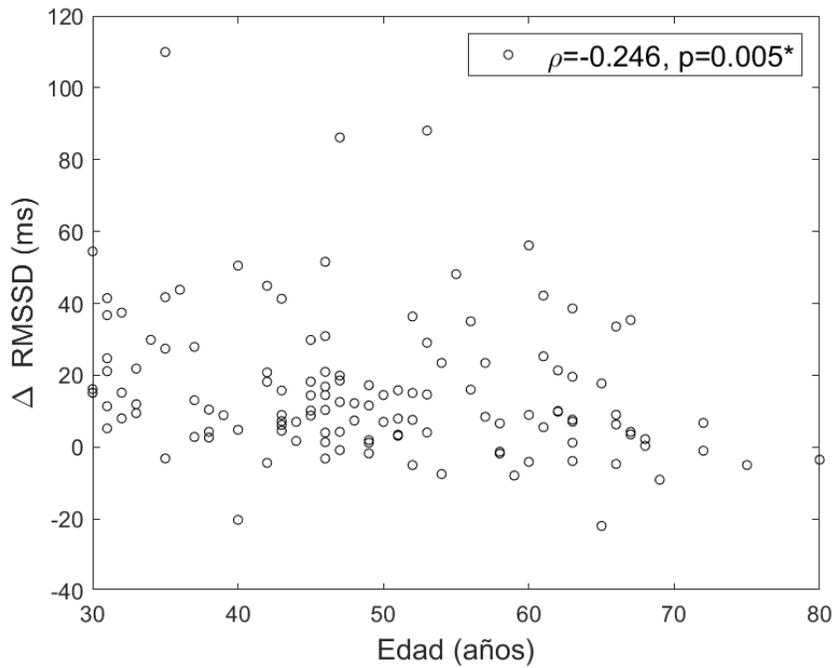


Figura A17. Gráfica de dispersión bivariada de la edad y el  $\Delta$ RMSSD y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

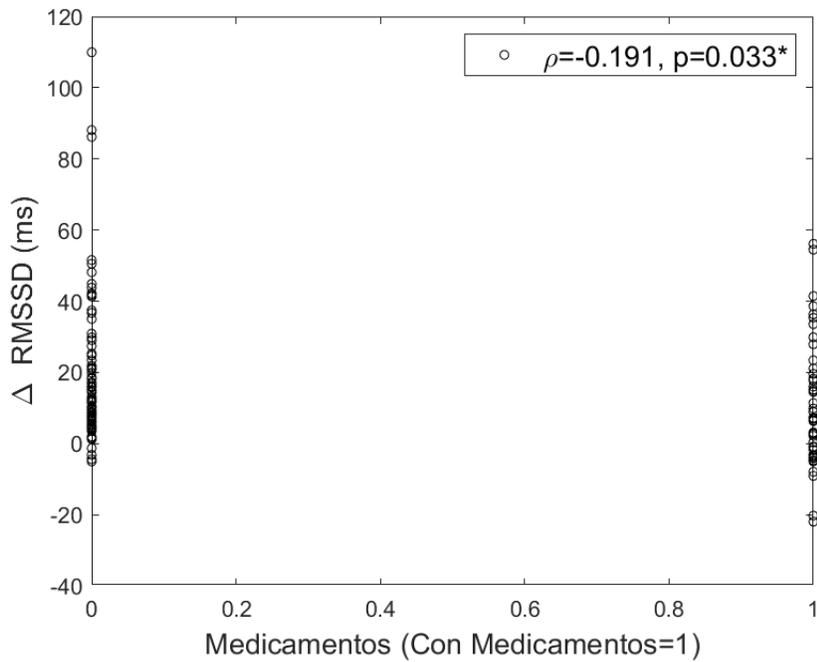


Figura A18. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta$ RMSSD y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

### $\Delta$ SDNN

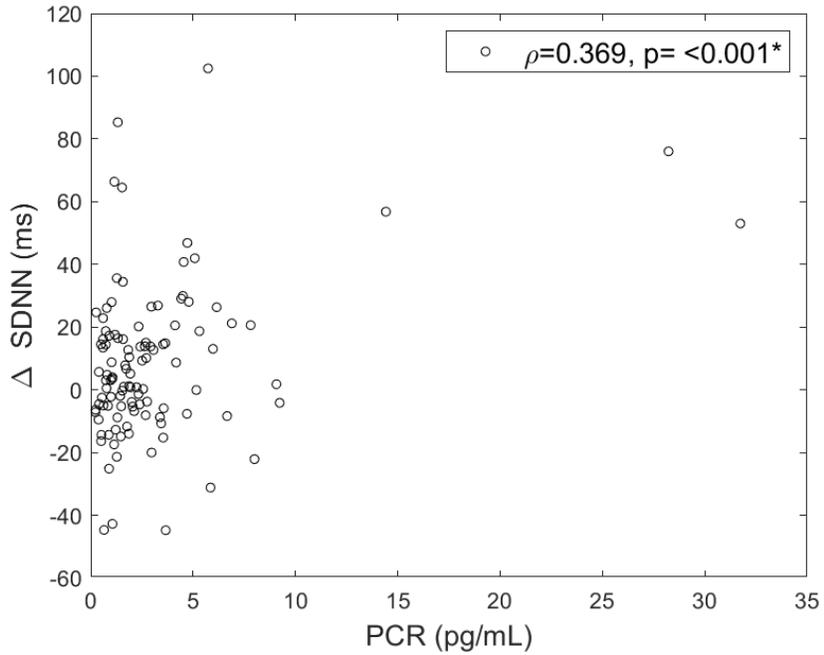


Figura A19. Gráfica de dispersión bivariada de la PcR y el  $\Delta$ SDNN y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

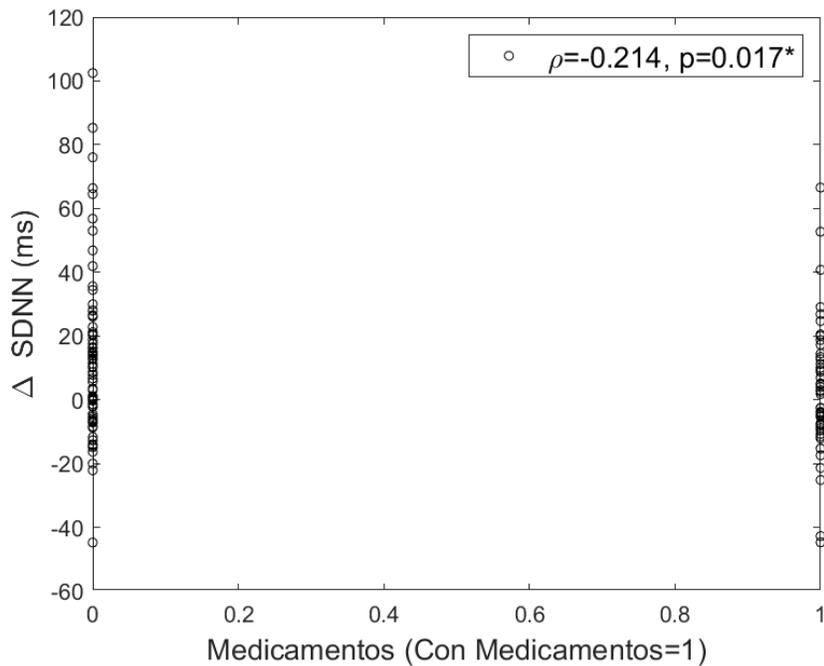


Figura A20. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta$ SDNN y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

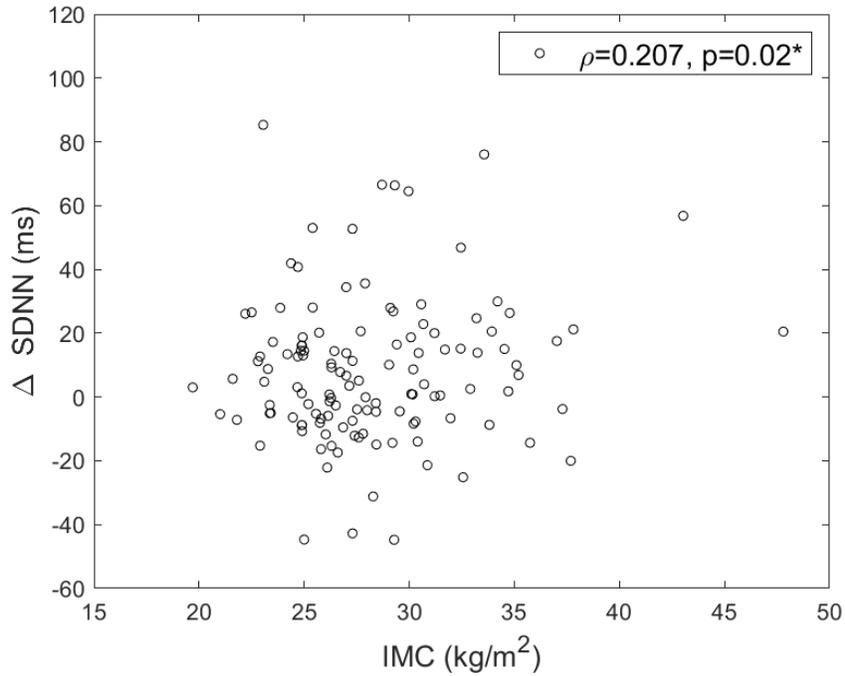


Figura A21. Gráfica de dispersión bivariada del IMC y el  $\Delta$ SDNN y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

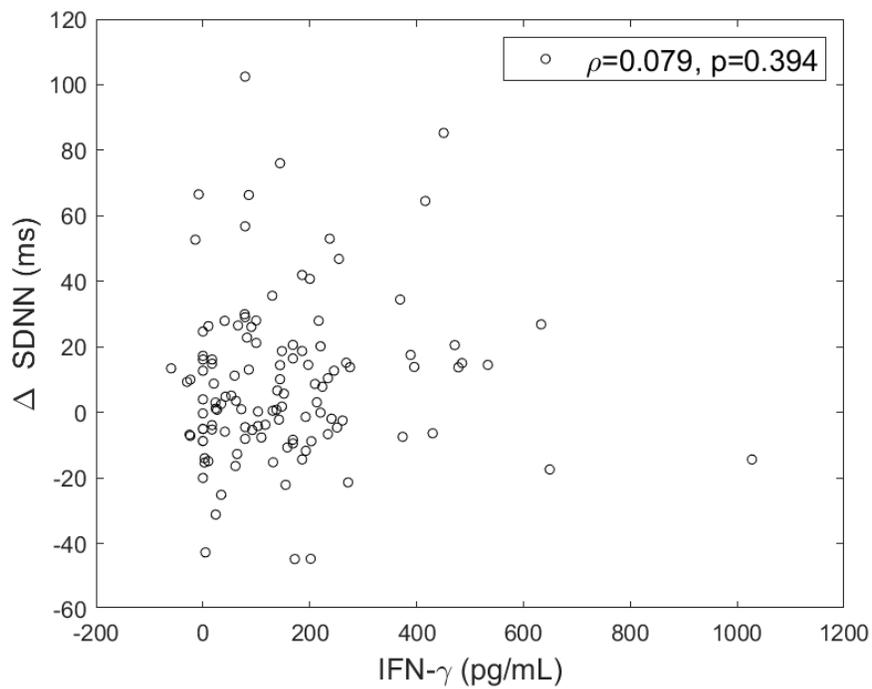


Figura A22. Gráfica dispersión bivariada del IFN- $\gamma$  y el  $\Delta$ SDNN y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

**$\Delta LF$**

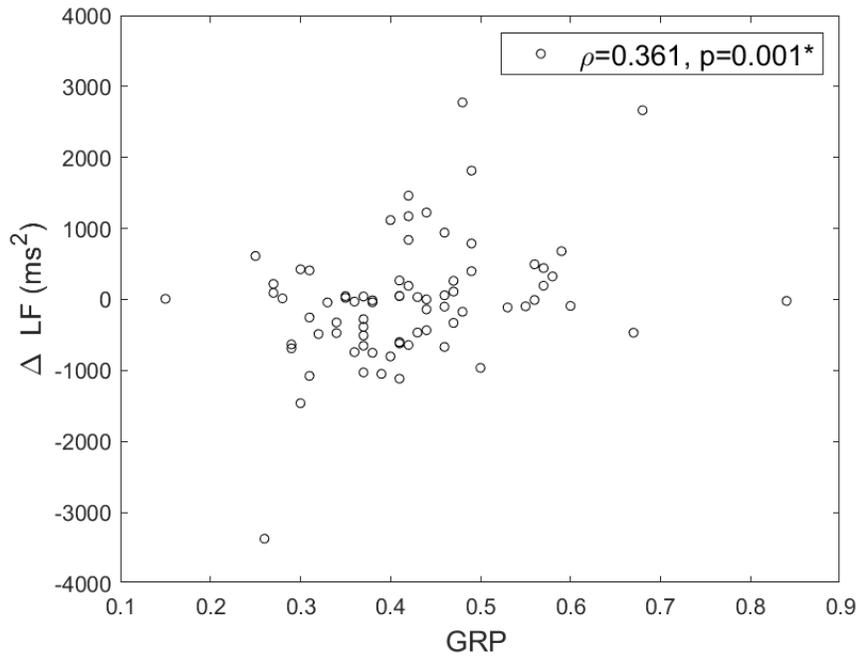


Figura A23. Gráfica de dispersión bivariada del GRP y el  $\Delta LF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

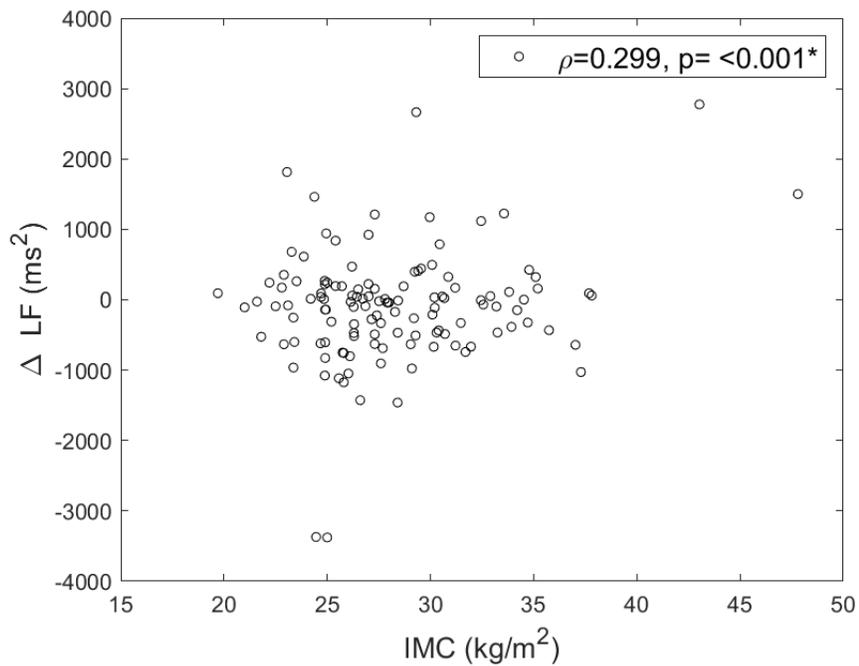


Figura A24. Gráfica de dispersión bivariada del IMC y el  $\Delta LF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

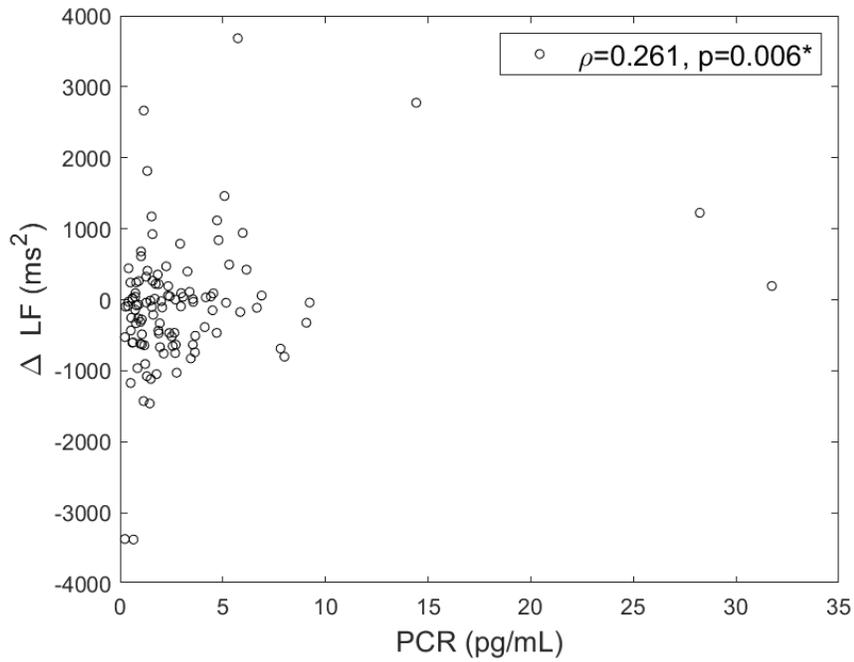


Figura A25. Gráfica de dispersión bivariada de la PCR y el  $\Delta$ LF y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

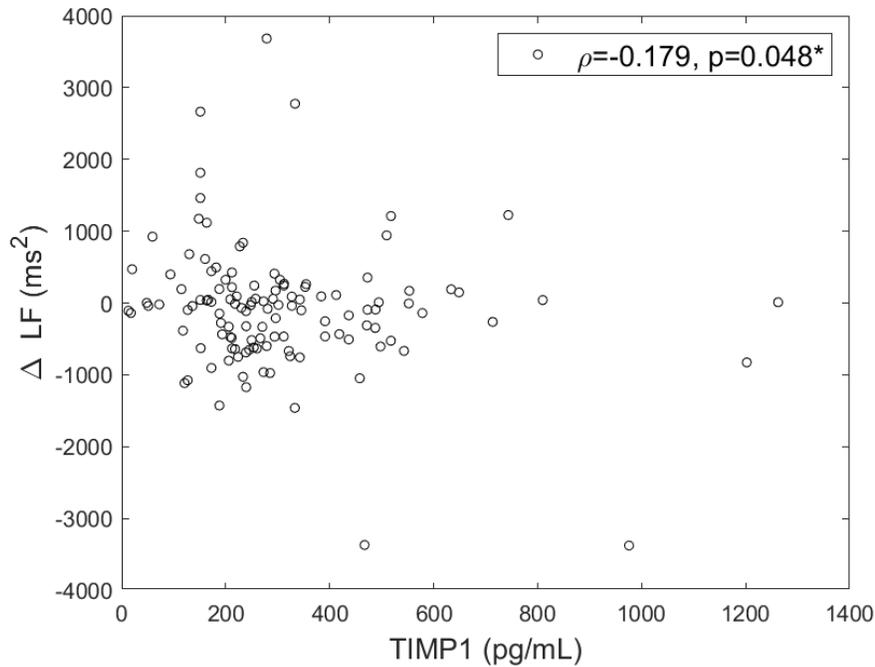


Figura A26. Gráfica de dispersión bivariada del TIMP1 y el  $\Delta$ LF y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

### $\Delta HF$

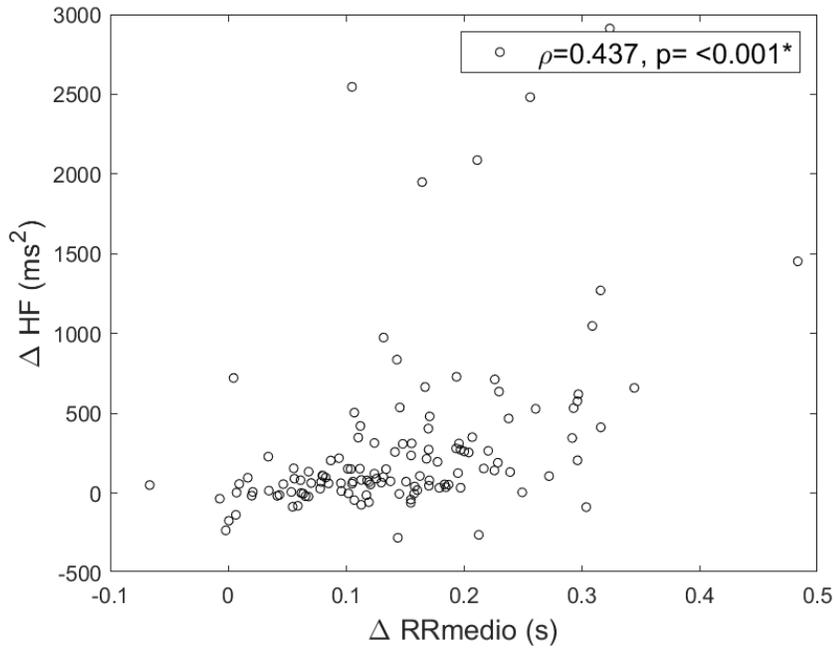


Figura A27. Gráfica de dispersión del  $\Delta RR_{medio}$  y el  $\Delta HF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

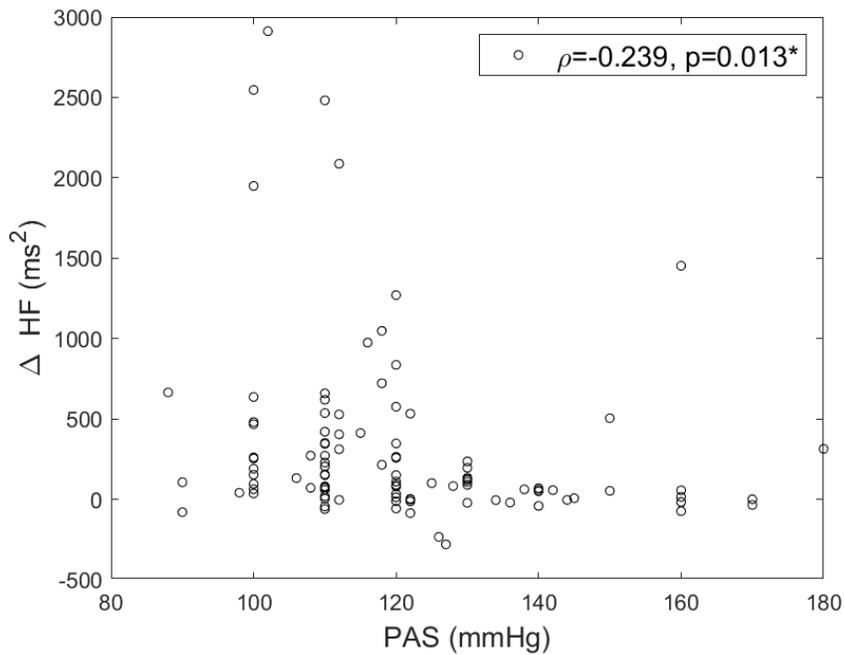


Figura A28. Gráfica de dispersión de la PAS y el  $\Delta HF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

### $\Delta$ LF/HF

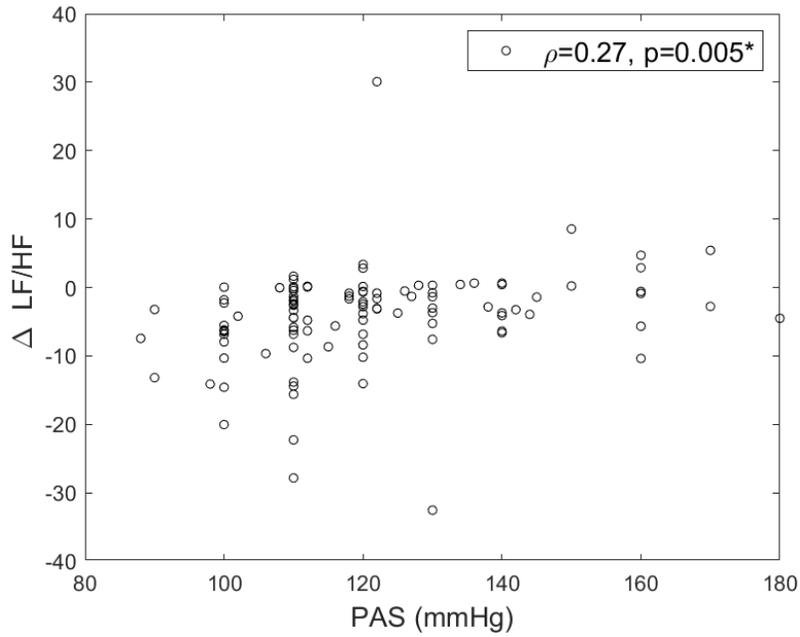


Figura A29. Gráfica de dispersión bivariada de la PAS y el  $\Delta$ LF/HF y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

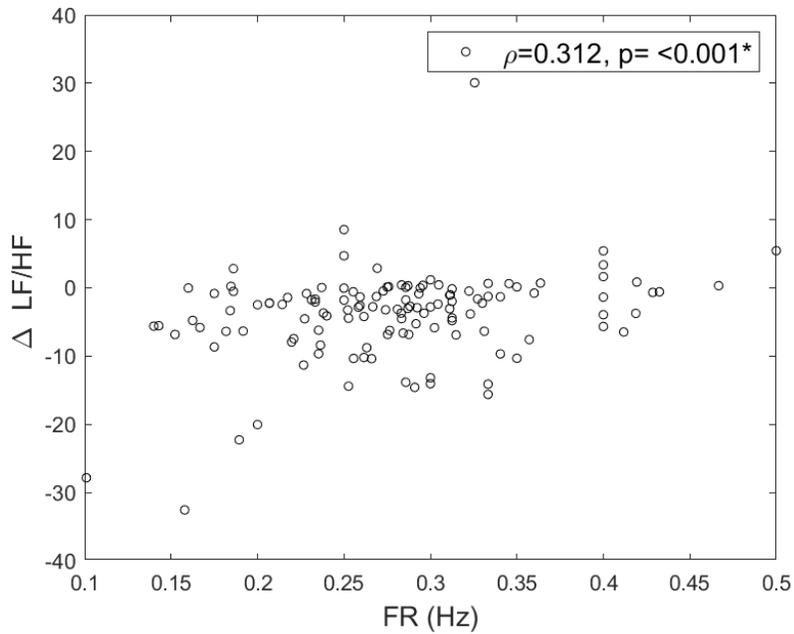


Figura A30. Gráfica de dispersión bivariada de la FR y el  $\Delta$ LF/HF y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

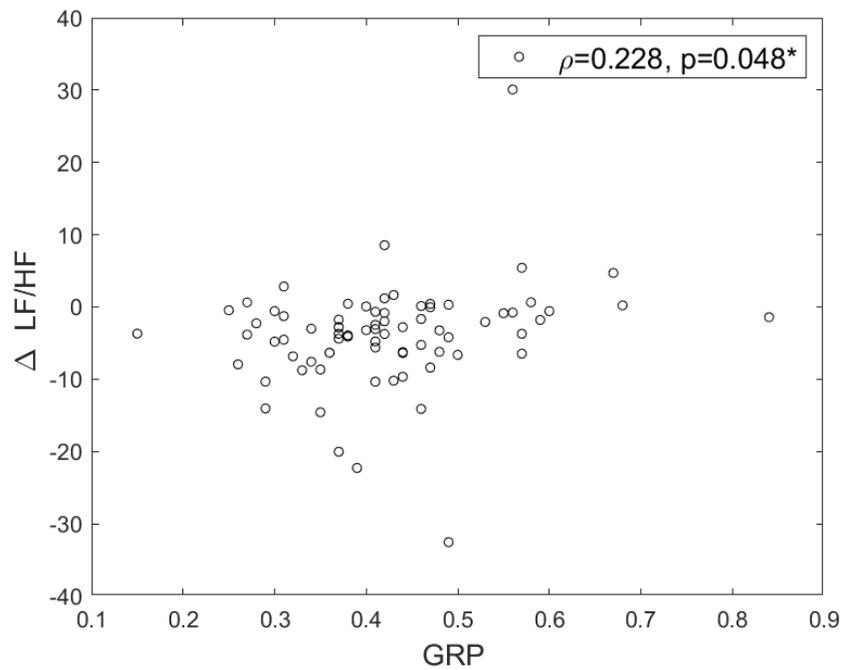


Figura A31. Gráfica de dispersión bivariada del GRP y el  $\Delta LF/HF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

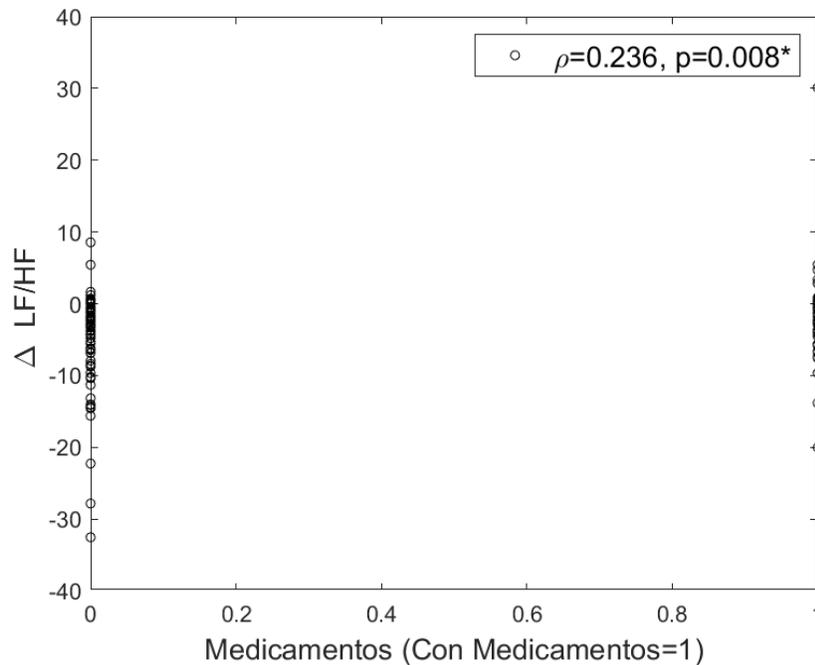


Figura A32. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta LF/HF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

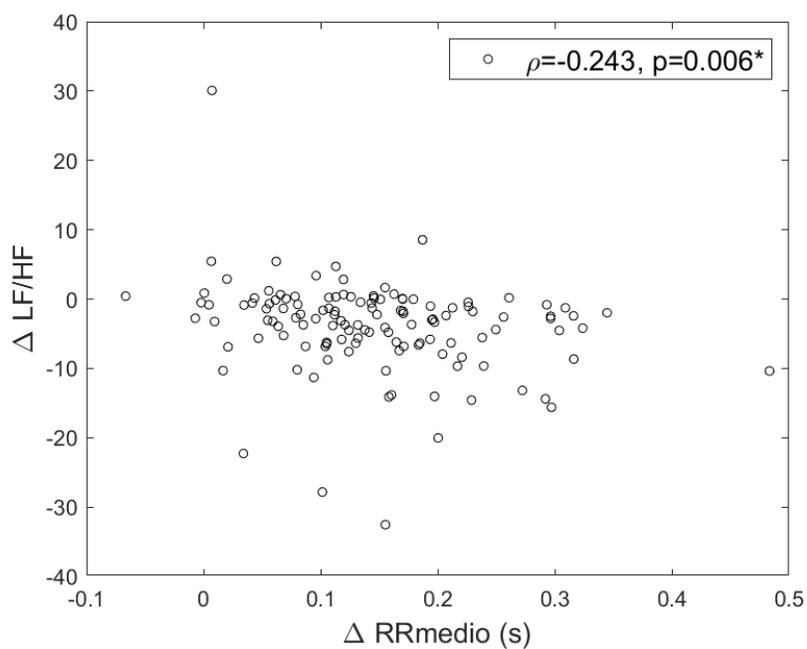


Figura A33. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta RR_{medio}$  y el  $\Delta LF/HF$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

### $\Delta HF_n$

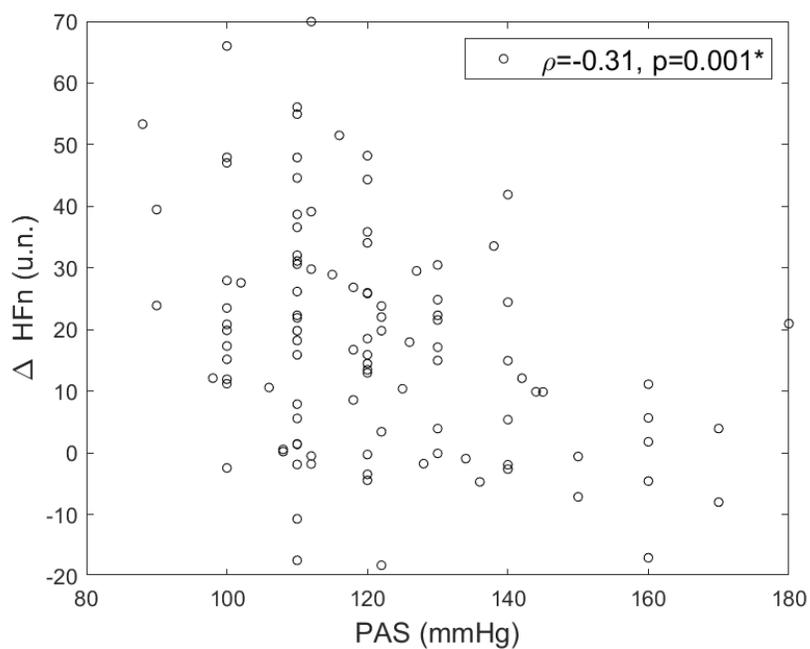


Figura A34. Gráfica de dispersión bivariada de la PAS y el  $\Delta HF_n$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

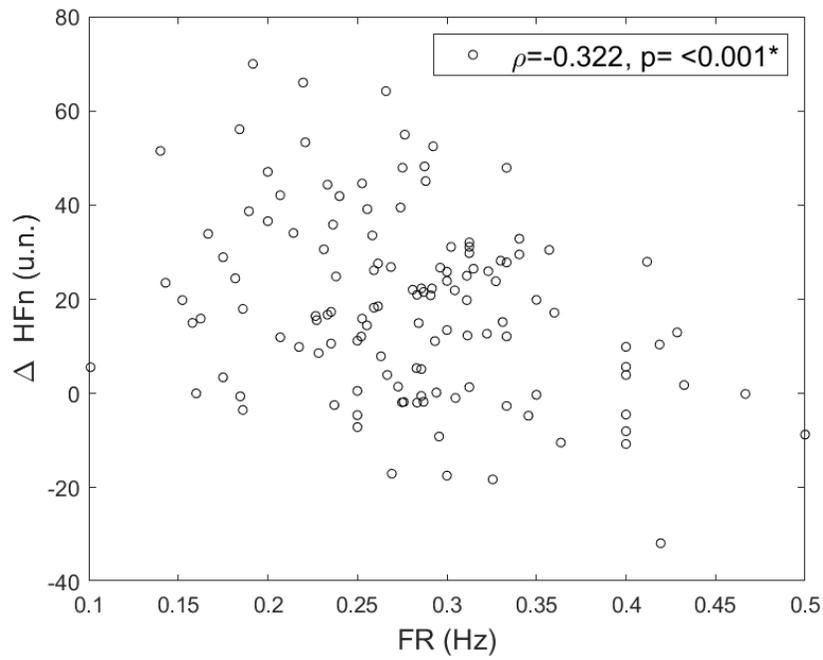


Figura A35. Gráfica de dispersión bivariada de la FR y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

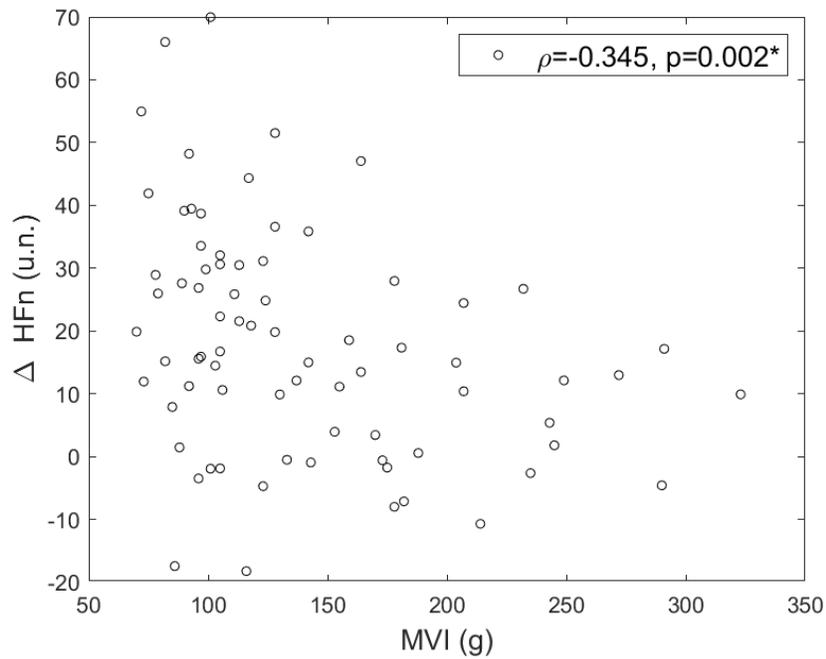


Figura A36. Gráfica de dispersión bivariada de la MVI y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

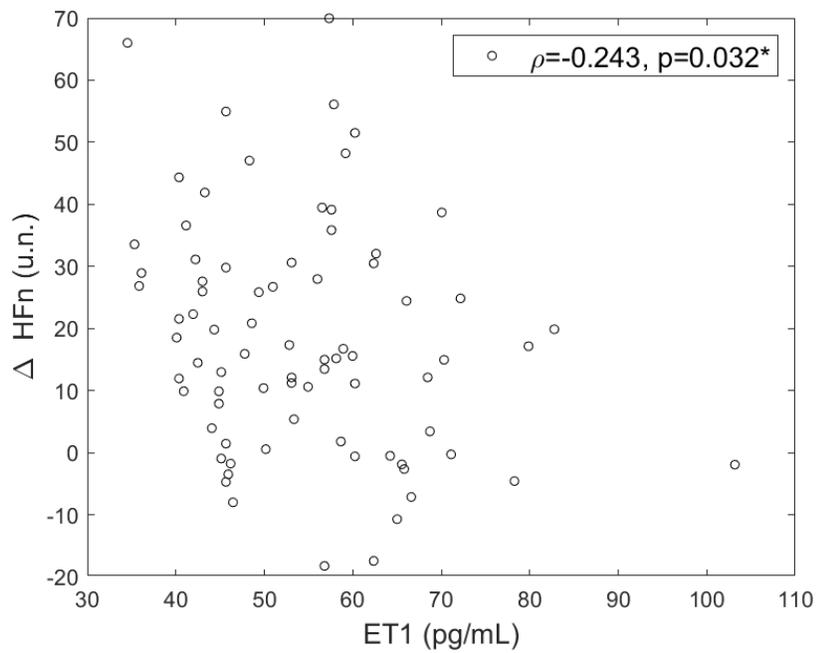


Figura A37. Gráfica de dispersión bivariada de la ET1 y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

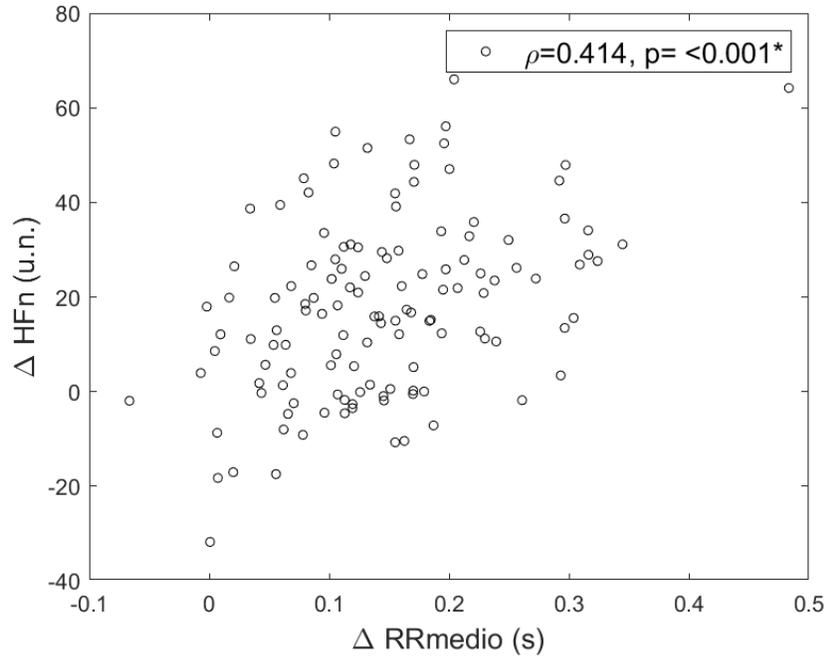


Figura A38. Gráfica de dispersión del  $\Delta$ RRmedio y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

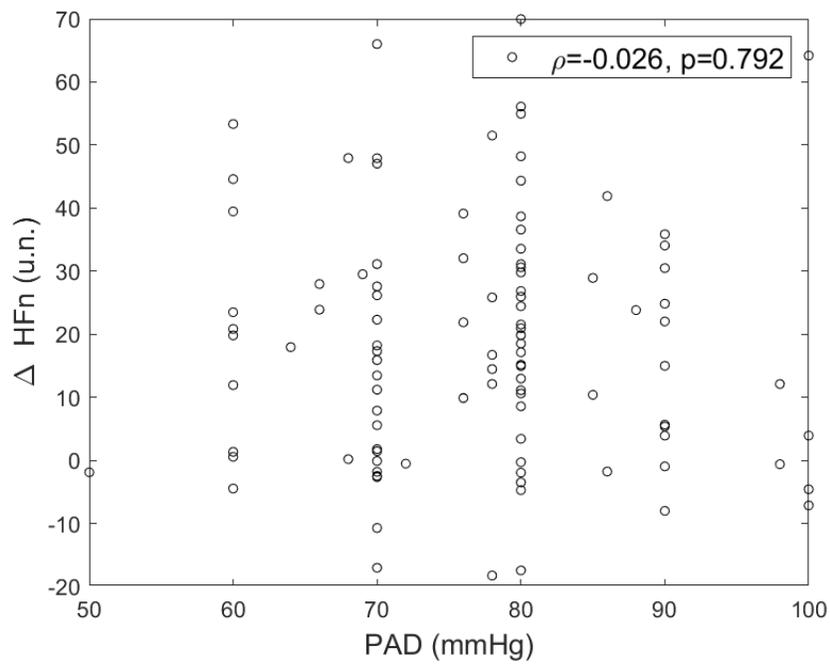


Figura A39. Gráfica de dispersión bivariada de la PAD y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

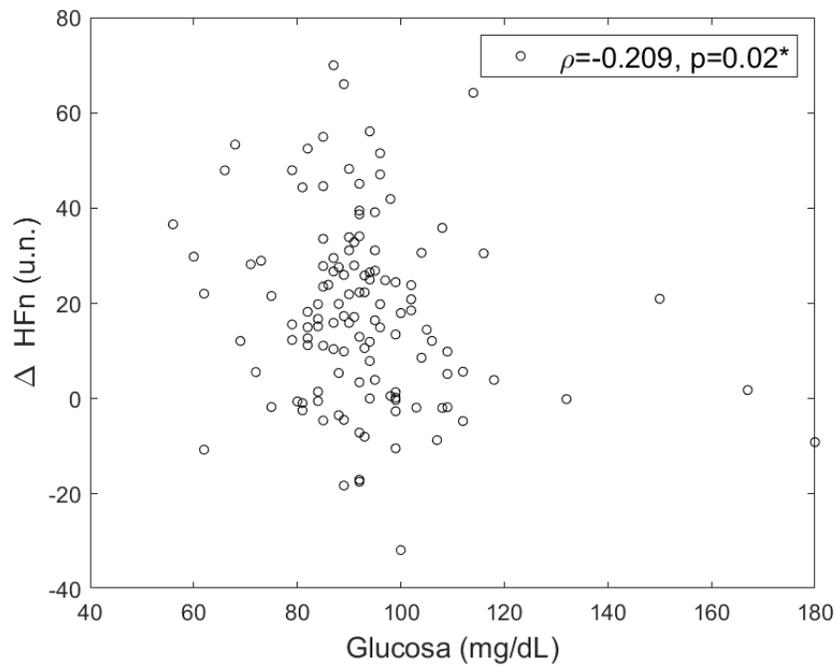


Figura A40. Gráfica de dispersión bivariada de la glucosa y el  $\Delta$ HFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

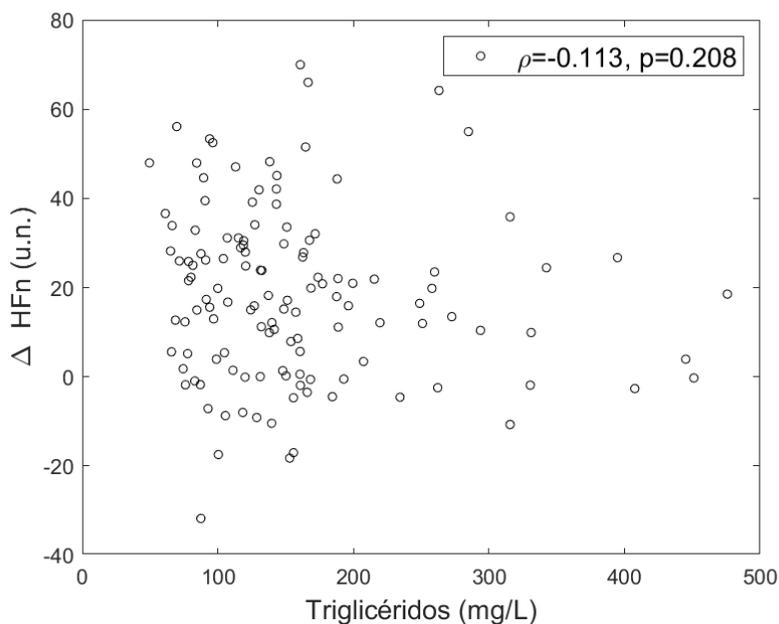


Figura A41. Gráfica de dispersión bivariada de los triglicéridos y el  $\Delta$ HF<sub>n</sub> y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

**$\Delta$ LF<sub>n</sub>**

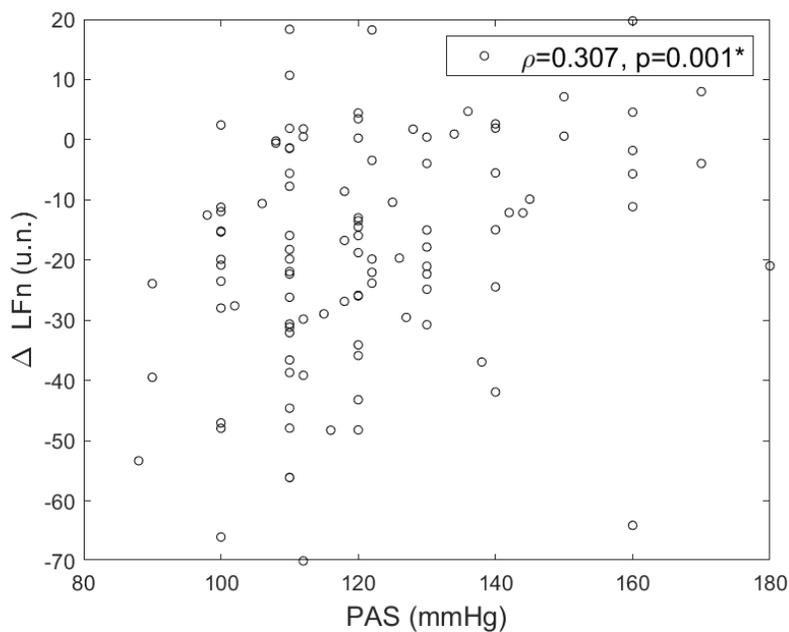


Figura A42. Gráfica de dispersión bivariada de la PAS y el  $\Delta$ LF<sub>n</sub> y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

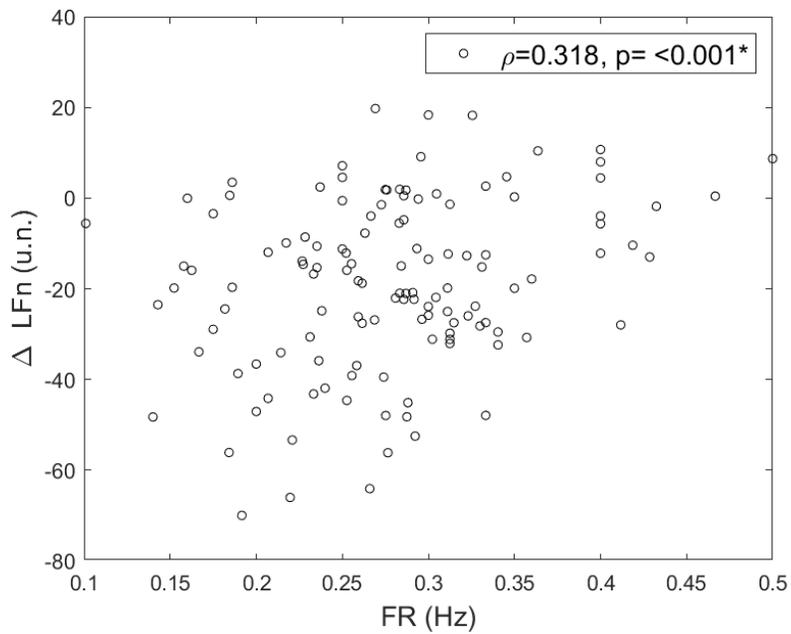


Figura A43. Gráfica de dispersión bivariada de la FR y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

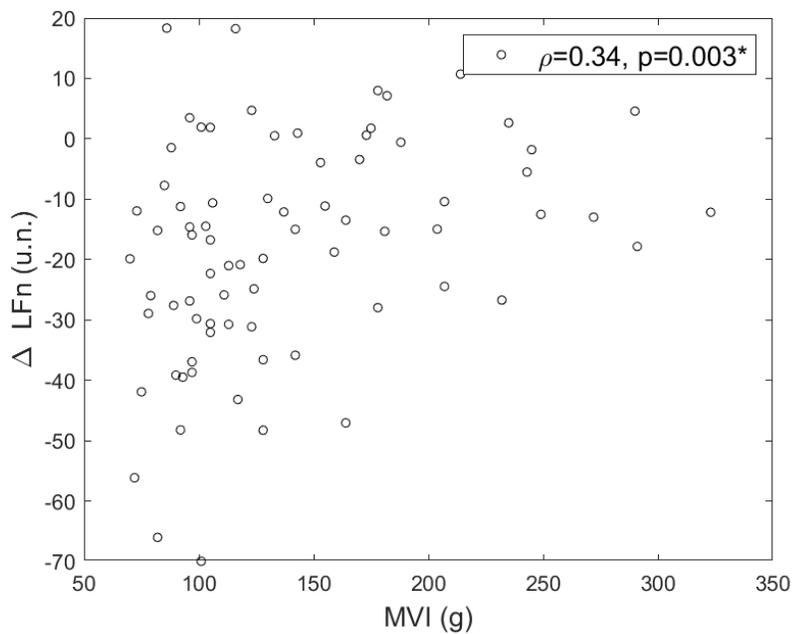


Figura A44. Gráfica de dispersión bivariada de la MVI y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

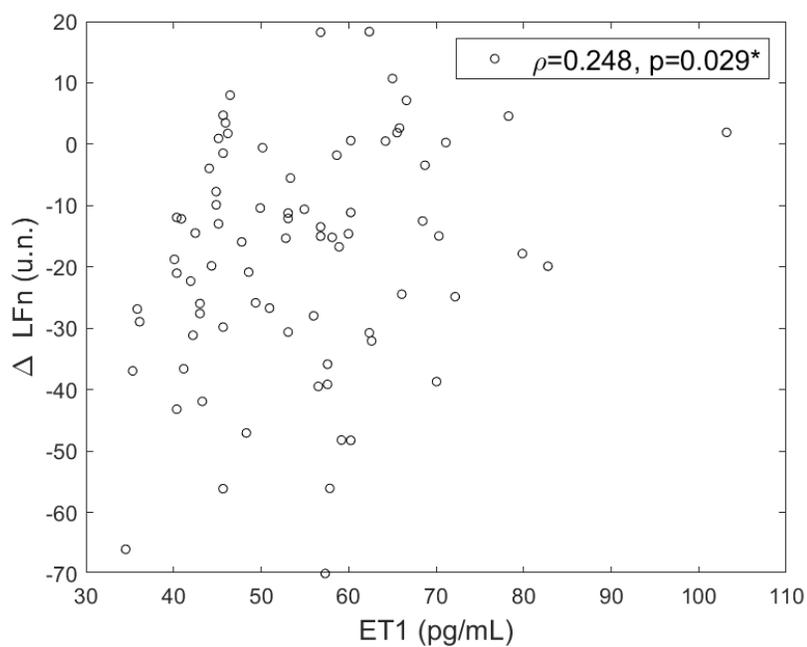


Figura A45. Gráfica de dispersión bivariada de la ET1 y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

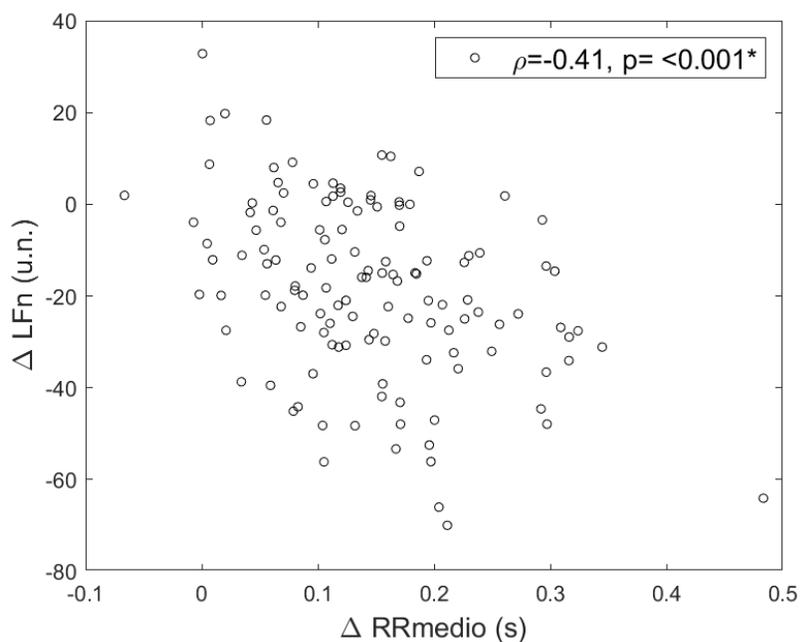


Figura A46. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta$ RRmedio y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

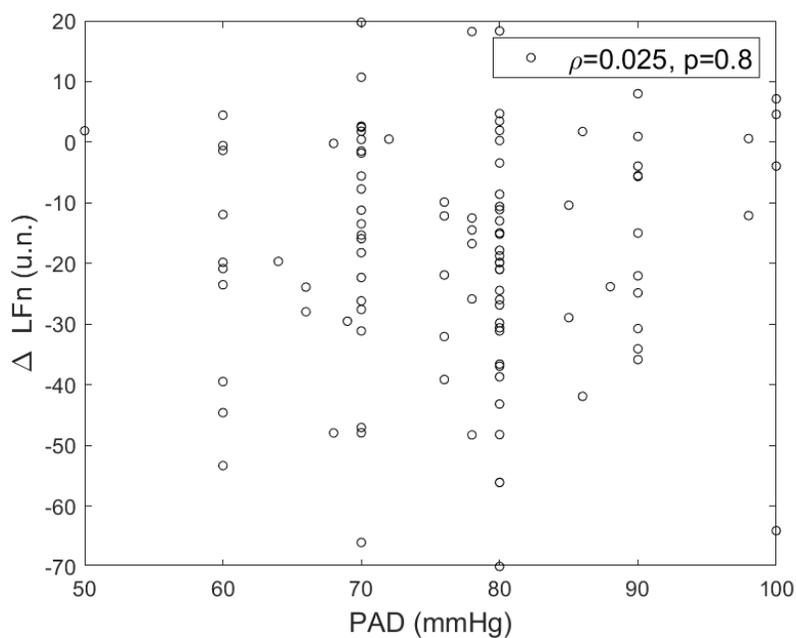


Figura A47. Gráfica de dispersión bivariada de la PAD y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

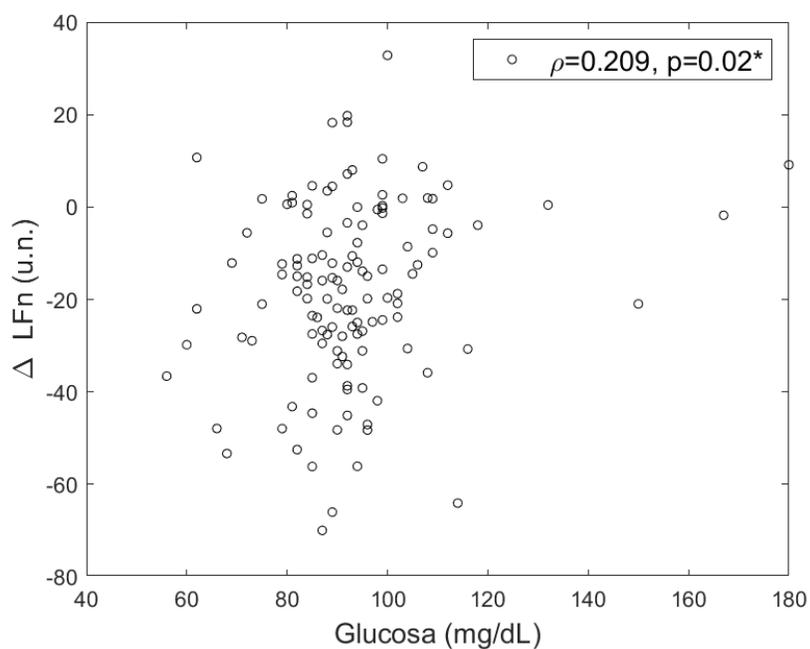


Figura A48. Gráfica de dispersión bivariada de la glucosa y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

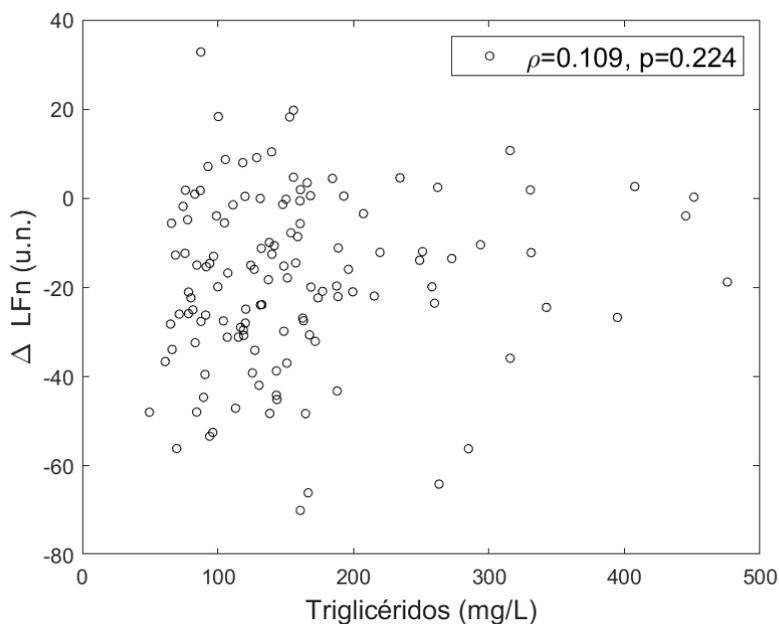


Figura A49. Gráfica de dispersión bivariada de los triglicéridos y el  $\Delta$ LFn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

$\Delta\alpha_1$

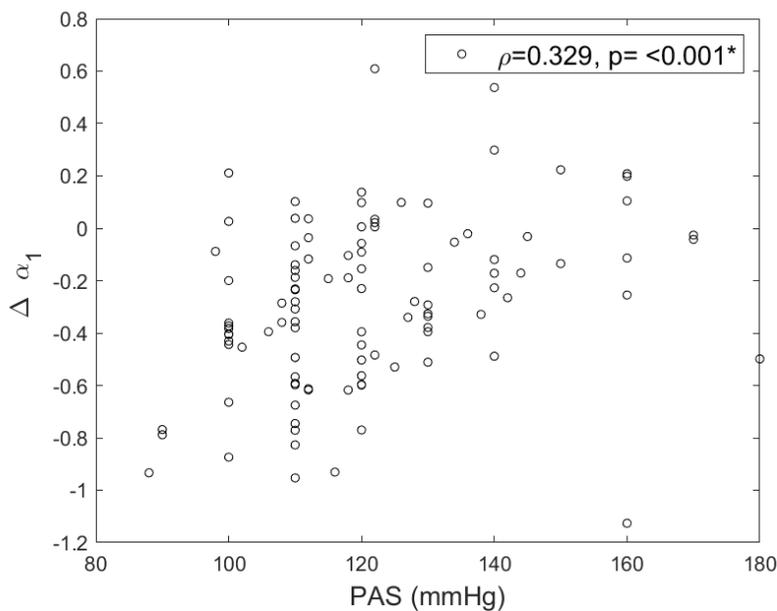


Figura A50. Gráfica de dispersión bivariada de la PAS y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

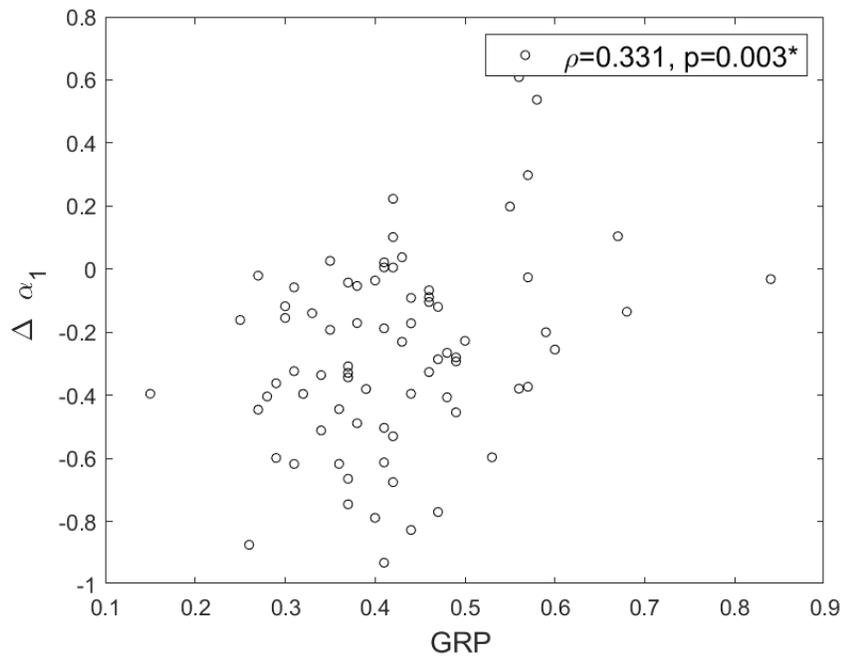


Figura A51. Gráfica de dispersión bivariada del GRP y el  $\Delta \alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

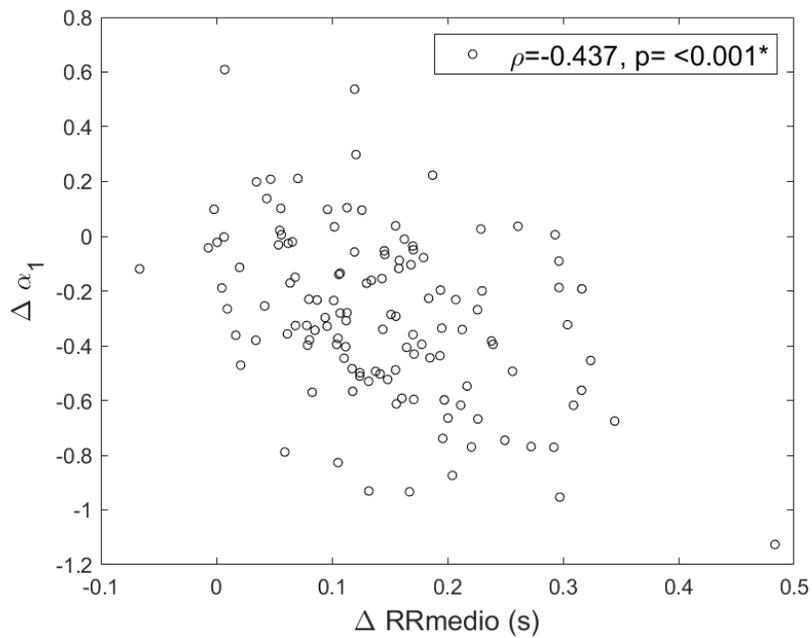


Figura A52. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta RR_{medio}$  y el  $\Delta \alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

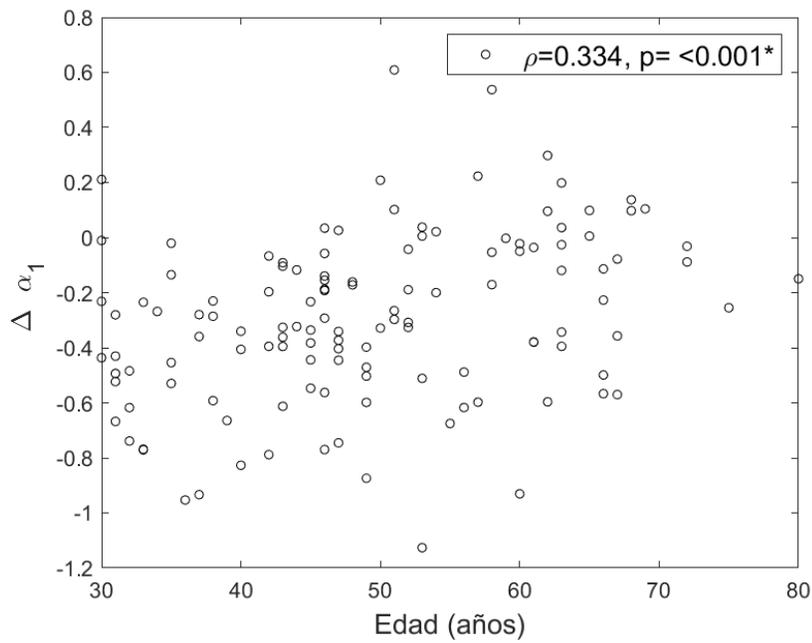


Figura A53. Gráfica de dispersión bivariada de la edad y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

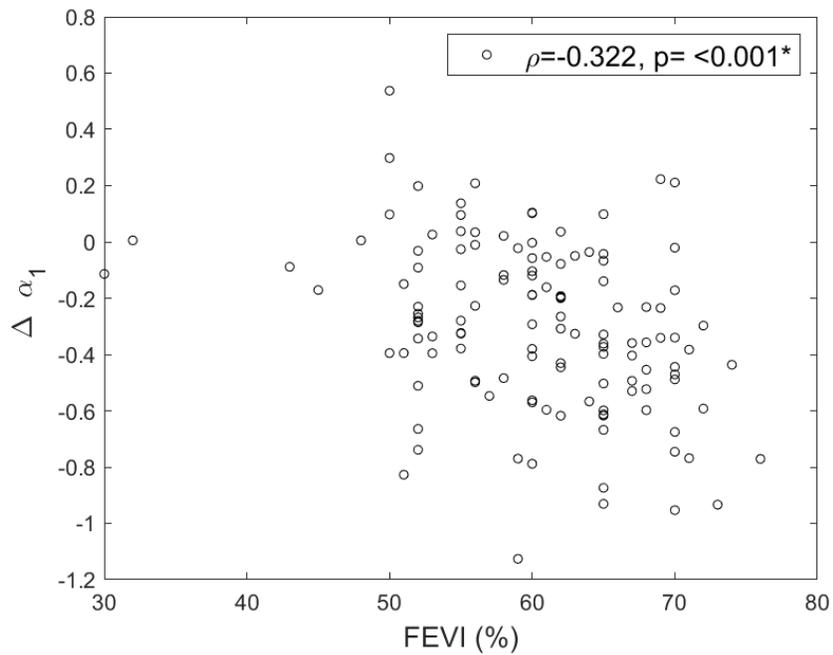


Figura A54. Gráfica de dispersión bivariada de la FEVI y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

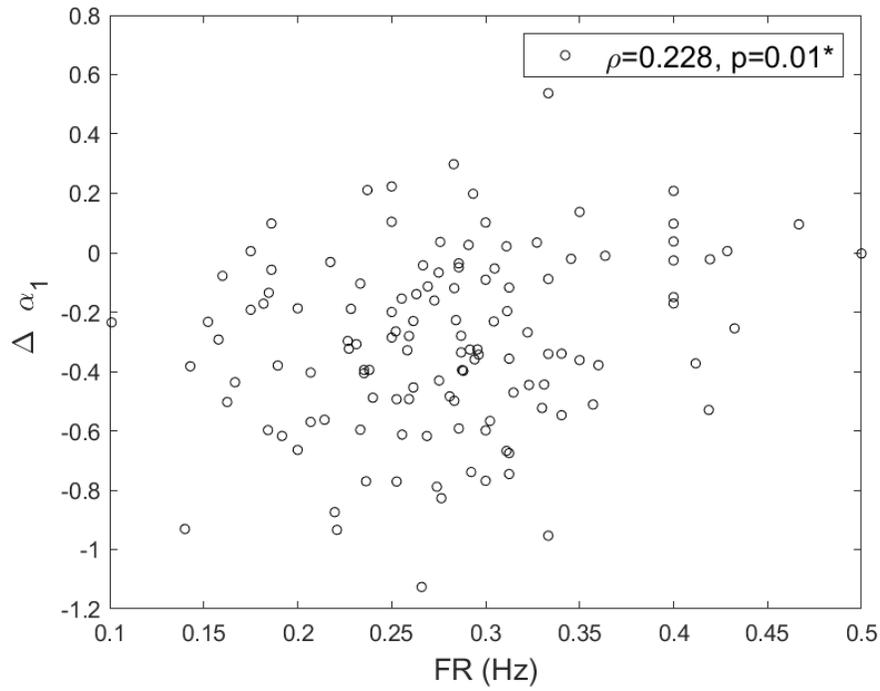


Figura A55. Gráfica de dispersión bivariada de la FR y el  $\Delta \alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

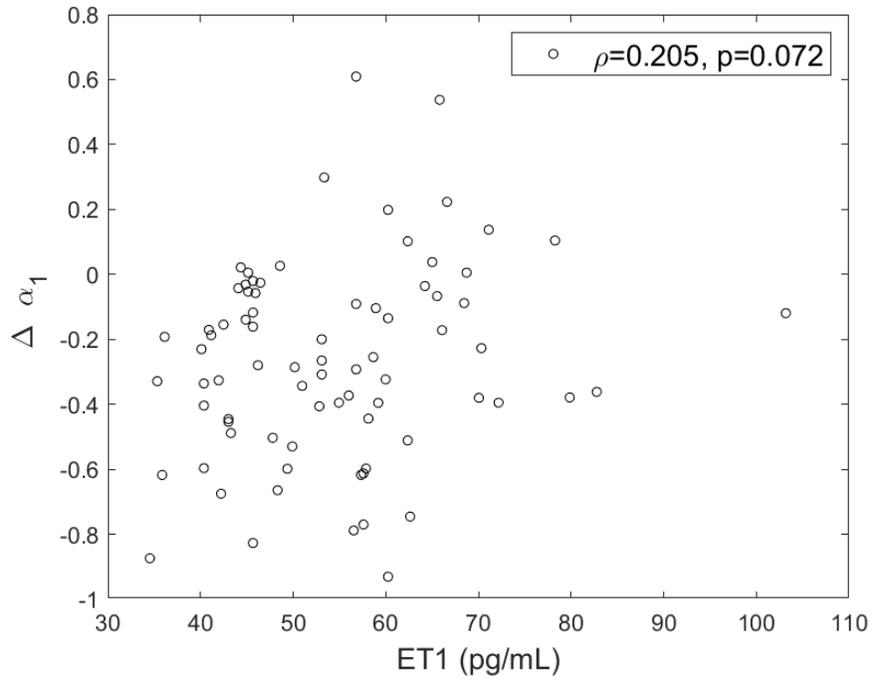


Figura A56. Gráfica de dispersión bivariada de la ET1 y el  $\Delta \alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

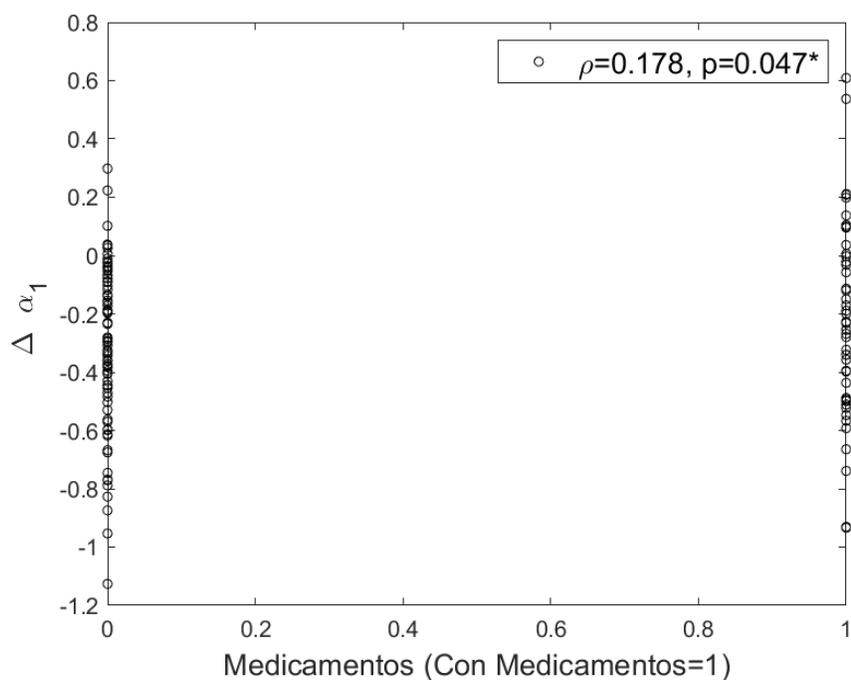


Figura A57. Gráfica de dispersión bivariada de medicamentos (si toman medicamentos=1) y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

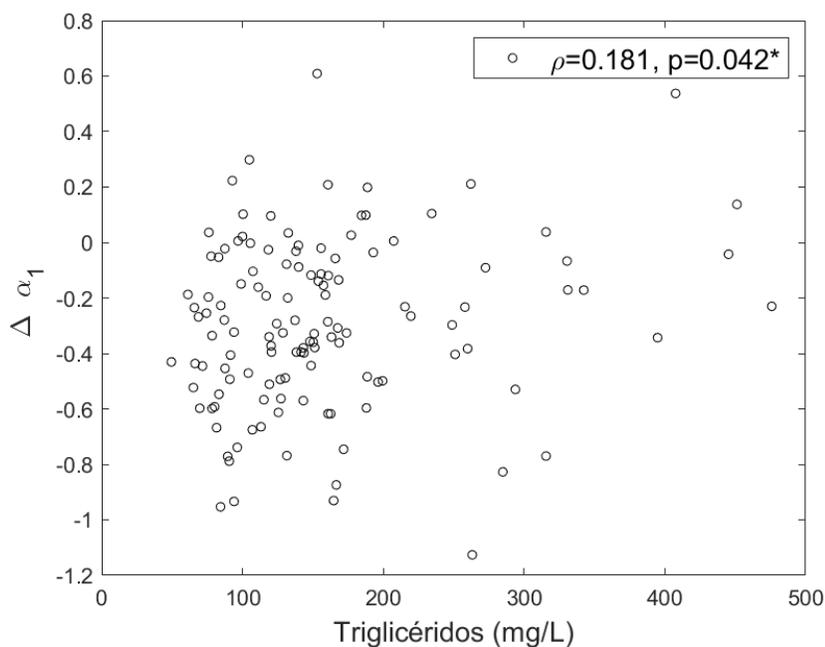


Figura A58. Gráfica de dispersión bivariada de los triglicéridos y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

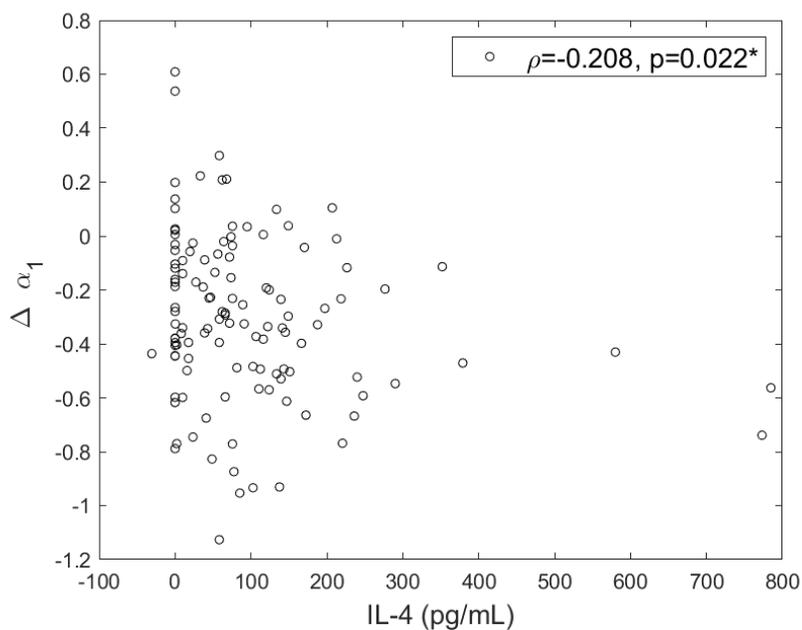


Figura A59. Gráfica de dispersión bivariada de la IL-4 y el  $\Delta\alpha_1$  y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

### **$\Delta$ SampEn**

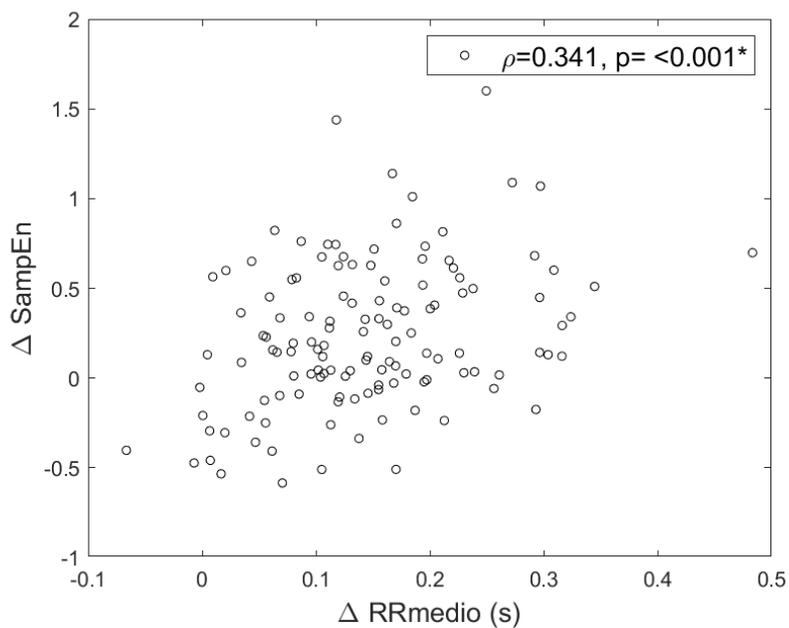


Figura A60. Gráfica de dispersión bivariada del  $\Delta$ RRmedio y el  $\Delta$ SampEn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia (p). \*Correlación significativa ( $p < 0.05$ ).

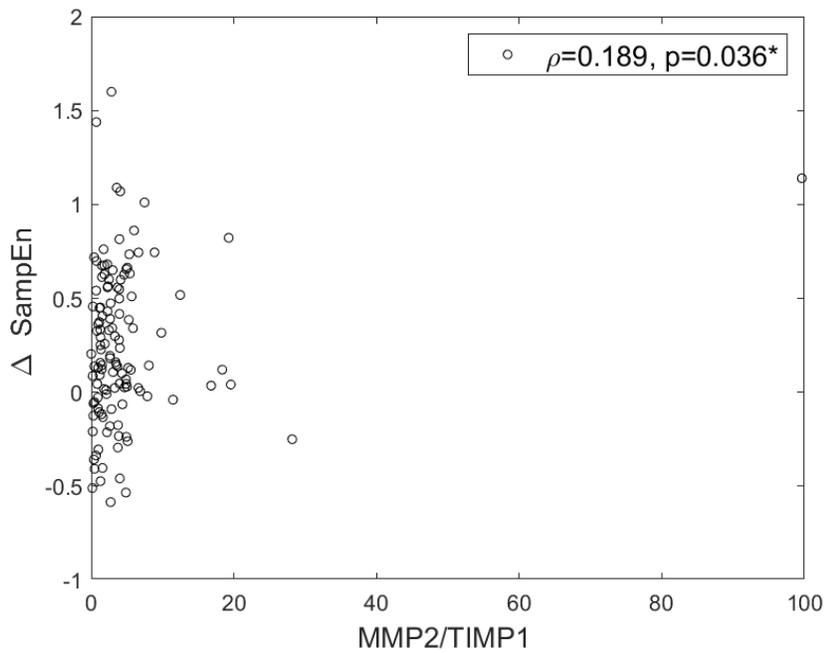


Figura A61. Gráfica de dispersión bivariada de la MMP2/TIMP1 y el  $\Delta$ SampEn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

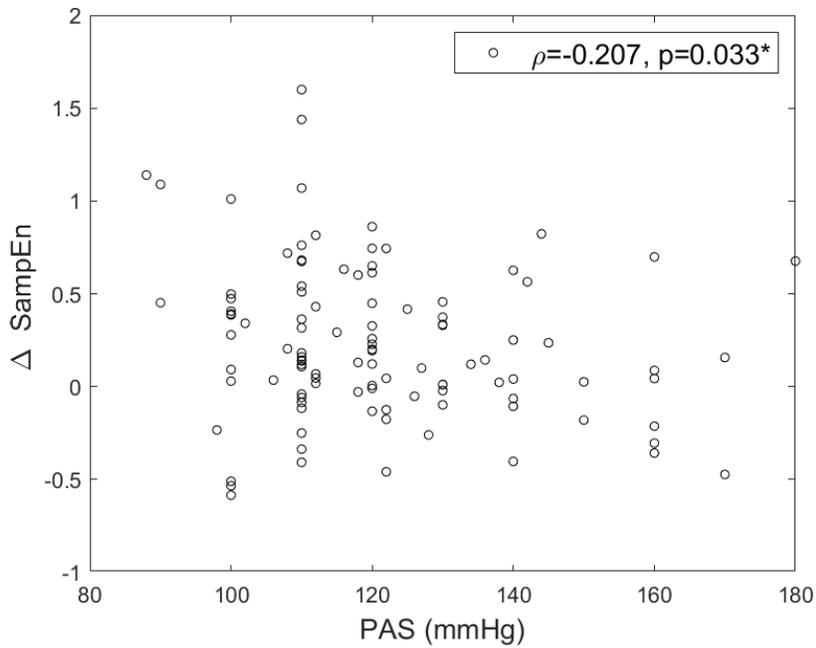


Figura A62. Gráfica de dispersión bivariada de la PAS y el  $\Delta$ SampEn y su valor de correlación Pearson ( $\rho$ ) con su nivel de significancia ( $p$ ). \*Correlación significativa ( $p<0.05$ ).

Tabla A19. Valores de las frecuencias absolutas de cada una de las covariables presentes en los modelos de partición jerárquica ordenados de mayor a menos.

Covariables	Frecuencia absoluta
$\Delta$ RRmedio	9 de 11
Medicamentos	7 de 12
PAS	6 de 12
FR	5 de 12
Edad	4 de 12
ET1	4 de 12
Triglicéridos	4 de 12
Glucosa	3 de 12
GRP	3 de 12
PcR	3 de 12
Albúmina	2 de 12
IMC	2 de 12
MVI	2 de 12
PAD	2 de 12
FEVI	1 de 12
IFN- $\gamma$	1 de 12
IL-4	1 de 12
MMP2/TIMP1	1 de 12
MVIi	1 de 12
TIMP1	1 de 12



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00138

Matrícula: 2192803055

Asociación de la función valvular con la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos con enfermedad valvular aórtica degenerativa

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 25 del mes de febrero del año 2022 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. NYDIA AVILA VANZZINI  
DRA. GERTRUDIS HORTENSIA GONZALEZ GOMEZ  
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: JIMENA RODRIGUEZ CARBO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

*Aprobar*

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



JIMENA RODRIGUEZ CARBO  
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTA

DRA. NYDIA AVILA VANZZINI

VOCAL

DRA. GERTRUDIS HORTENSIA GONZALEZ GOMEZ

SECRETARIO

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO