



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

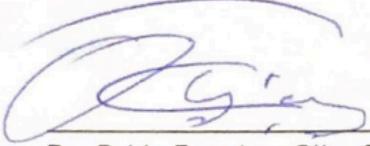
Reporte de servicio social

EVALUACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN PACIENTES CON
APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO SOMETIDOS A CAMBIO VALVULAR AÓRTICO

Asesor interno: Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez
Profesor en medicina

Asesor externo: Dra. Malinalli Brianza Padilla
Investigador en Ciencias Médicas C"

Griselda Pazarán Romero
Médico Pasante de Servicio Social



Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez
Asesor interno



Dra. Malinalli Brianza Padilla
Asesora externa



MPSS Griselda Pazarán Romero



**PROGRAMA NACIONAL DE SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN EN SALUD
PROMOCIÓN AGOSTO 2023 – JULIO 2024
CONSTANCIA DE TÉRMINO**

Campo Clínico **144**

Ciudad de México, 1º de agosto de 2024

C. Director(a) de la

U.A.M. XOCHIMILCO

para los efectos legales que hubiera lugar, hago constar que el (la) C. Alumno(a)

GRISELDA PAZARÁN ROMERO

pasante de medicina con adscripción en el **Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud**, cumplió satisfactoriamente las actividades programadas en el Proyecto de Investigación

EVALUACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO SOMETIDOS A CAMBIO VALVULAR AÓRTICO.

en el que fungió como Tutor:

MALINALLI BRIANZA PADILLA

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel: I

con sede: **INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

en la Promoción del 1º de agosto de 2023 al 31 de julio de 2024

ATENTAMENTE

DRA. MAGDALENA DELGADO BERNAL
Directora de Educación en Salud

COPIA INSTITUCIÓN EDUCATIVA



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS PARTICULARES	9
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	10
METODOLOGÍA	10
Diseño del estudio	10
Población de estudio	10
Criterios de Inclusión	11
Criterios de Exclusión	11
Criterios de Eliminación	11
Variables	11
Cualitativas	11
Cuantitativas	11
Operacionalización de las variables	12
Variables cualitativas	12
Variables cuantitativas	13
Proceso experimental	13
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES	20
AGRADECIMIENTOS	20
DESCRIPCIÓN DE LA PLAZA DE SERVICIO SOCIAL ASIGNADA	21
PRINCIPALES ACTIVIDADES DE CAPACITACIÓN	22
PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	23
PRESENTACIÓN DE TRABAJOS EN CONGRESOS	23
DISTINCIONES OBTENIDAS	23
ANEXOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

EVALUACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO SOMETIDOS A CAMBIO VALVULAR AÓRTICO

INTRODUCCIÓN

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un trastorno respiratorio del dormir provocado por el colapso de la vía respiratoria superior, acompañado de asfixia transitoria y fragmentación del sueño. En el último consenso internacional sobre la AOS se le define como: pacientes con un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 15 eventos respiratorios por hora de predominio obstructivo o cuando el paciente presenta un IAH ≥ 5 eventos respiratorios por hora, acompañado de al menos uno de los siguientes síntomas: somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, cansancio excesivo y deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño” ⁽¹⁾.

La AOS es una patología subdiagnosticada y aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria padecen de AOS no diagnosticada ⁽²⁾ muy asociada al riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, eventos cerebrovasculares y estenosis valvular ^(1, 3, 4).

La estenosis aórtica es la enfermedad valvular más frecuente en el mundo, su principal causa es la calcificación atribuida a factores de riesgo como edad, hipercolesterolemia, sexo masculino, tabaquismo, síndrome metabólico, aterosclerosis subclínica, enfermedad coronaria obstructiva, elevación de los niveles circulantes de proteína C reactiva (PCR) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) ^(5,6).

Las manifestaciones clínicas de la estenosis aórtica no se hacen evidentes hasta que se presenta una disminución considerable del área valvular por lo que su diagnóstico se realiza principalmente por ecocardiografía, en etapas tempranas se pueden observar áreas focales de engrosamiento de las valvas sin obstrucción significativa al flujo de salida del ventrículo izquierdo y una velocidad aórtica $< 2,6$ m/s. En etapas posteriores, el gradiente transvalvular disminuye y la estenosis al

interior de la válvula engrosada reduce la capacidad hemodinámica afectando el movimiento de la sangre a través de la aorta, así, el pronóstico empeora y el reemplazo de la válvula aórtica es indispensable para un resultado positivo, cuando los pacientes con estenosis aórtica grave no son tratados, su tasa de mortalidad alcanza hasta el 50% en los siguientes 5 años ^(5,7,8). La aterosclerosis y la estenosis aórtica son dos patologías que cursan con mecanismos de progresión similares, presentan activación del endotelio y cambios en la fisiología de las células tisulares, intersticiales y del músculo liso; lo que estimula la calcificación y provoca inflamación crónica, fibrosis y obstrucción hemodinámica de la válvula ⁽⁸⁾. La válvula aórtica está formada por 3 valvas, compuestas por tres capas: fibrosa (rica en colágeno), esponjosa (rica en proteoglicanos) y ventricular (rica en elastina), en estas capas se encuentran las células intersticiales de la válvula (VICs), las células de músculo liso (SMCs), y las células endoteliales (ECs) ⁽⁹⁾. En la histopatología de la estenosis se observan cambios en el número de VICs, abundantes células inflamatorias (macrófagos, y linfocitos T), necrosis, calcificación, formaciones óseas y neovascularización, lo que ocasiona disfunción celular activa y alteraciones en la estructura trilaminar de la válvula ⁽¹⁰⁾.

La válvula aórtica en condiciones normales no presenta células inflamatorias, la infiltración de monocitos al endotelio de las valvas y su diferenciación a macrófagos, son buenos indicadores de la progresión en la estenosis ^(9,11).

Los monocitos son células circulantes de vida corta que pueden diferenciarse en tres subtipos (clásicos, intermedios y no clásicos) con funciones significativamente diferentes dentro de la respuesta inflamatoria ⁽¹²⁾. Los monocitos clásicos (CD14⁺⁺, CD16⁻) son la subpoblación predominante en sangre periférica y constituyen cerca del 85% de los monocitos totales, están muy implicados en la inflamación ya que en su extravasación liberan TNF y producen óxido nítrico lo que promueve la inflamación y favorece su diferenciación principalmente a células dendríticas para presentar antígenos dependientes al complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHCII) ^(8, 13). Los monocitos no clásicos (CD14⁺, CD16⁺) producen IL-1RA y promueven un fenotipo de cicatrización de heridas, se diferencian principalmente en macrófagos para vigilar el endotelio ⁽⁸⁾. Los monocitos intermedios (CD14⁺⁺, CD16⁺) producen altas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), tienen propiedades inflamatorias superiores a los otros dos subtipos de monocitos,

después de un evento inflamatorio crónico (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o estenosis aórtica severa), los monocitos intermedios expanden su población desde casi indetectables hasta cerca del 8% en circulación ^(8,13).

En la enfermedad valvular existe evidencia histopatológica de la presencia de macrófagos dentro de las lesiones valvulares después de la disfunción endotelial, además, las moléculas de adhesión se elevan favoreciendo el infiltrado inflamatorio, la remodelación de la matriz extracelular y la alteración hemodinámica ⁽⁸⁾. Muchos estudios informan de la estrecha relación entre la coagulación de la sangre y la inflamación, denominada tromboinflamación, incluyendo los monocitos como actor principal ⁽²⁰⁾. Los macrófagos tienen la capacidad de cambiar de fenotipo de acuerdo al estímulo recibido, convirtiéndose en macrófagos de tipo 1 (M1) o de tipo 2 (M2). Los macrófagos M1 son células pro inflamatorias que producen óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), TNF, IL-6, IL-12 y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), promueven la inflamación y la atracción de monocitos al área local para propagar aún más la inflamación, se originan como respuesta a ligando de receptores tipo Toll y de interferón, expresan CD86, MHC-II y promueven la calcificación dentro de las células intersticiales valvulares, además, secretan vesículas que sirven como sitios de nucleación para la microcalcificación en las primeras etapas de la estenosis ^(8,14,16).

Los macrófagos M2 producen factor de crecimiento transformante (TGF B), IL-10 y quimiocina ligando 22 (CCL22), tienen funciones inmunomoduladoras que contribuyen a la proliferación de células T reguladoras y gran participación sobre la apoptosis y angiogénesis de lesiones tisulares, los M2 se originan por el estímulo de citocinas como IL-4 e IL-13 y expresan CD163 y receptores de manosa y galactosa.

Dentro de la enfermedad aórtica, la producción de citocinas inflamatorias promueve un cambio significativo en el paradigma M1/M2, limitando la cantidad de M2 in vivo, y resaltando la importancia del equilibrio M1/M2 en las valvulopatías^(8, 15, 16). Altos niveles de lipoproteínas oxidadas (oxLDL) estimulan la diferenciación de macrófagos migrantes y residentes de tejido a células espumosas, promueven el incremento de la vida media de los monocitos, mayor

adhesión y producción de factores de crecimiento y de IL-1B y TNF, acciones que en conjunto inducen la mineralización y progresión de la enfermedad ⁽⁸⁾.

ANTECEDENTES

Existe evidencia de la participación de la apnea obstructiva del sueño en la severidad de las enfermedades vasculares, sin embargo, la cardiopatía valvular y la apnea obstructiva del sueño no se han estudiado lo suficiente; de acuerdo a la búsqueda intencionada que realizamos, no se cuenta con datos de prevalencia de AOS en pacientes con estenosis valvular aórtica grave en población latinoamericana, pero, en el hospital universitario de Bonn, Alemania, se realizó un estudio con 140 pacientes diagnosticados con estenosis aórtica grave y se determinó la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño por poligrafía respiratoria a partir del índice de apnea/hipopnea (IAH), obteniendo una prevalencia del 71% de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, de ellos 25% correspondía a apnea obstructiva del sueño (AOS) y 46% a apnea central del sueño (ACS). Se ha reconocido la relación de las enfermedades cardiovasculares y su componente inflamatorio, donde la actividad celular realiza funciones clave en la progresión y gravedad de la enfermedad; respecto a ello, se han estudiado las subpoblaciones de monocitos en pacientes con infarto agudo de miocardio, reportando que la proporción de monocitos clásicos incrementa en pacientes con IAM en comparación con pacientes sanos, mientras que los monocitos intermedios y no clásicos no presentan cambios significativos^(3,13). Se ha establecido que las alteraciones metabólicas, forman parte de la progresión de las enfermedades cardíacas induciendo a la inflamación crónica difícil de revertir, por ello en un estudio realizado en la Clínica Universidad de Navarra, España, analizaron a 102 pacientes de entre 41 y 86 años, con importantes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, tabaquismo y aterosclerosis subclínica) y determinaron las subpoblaciones de monocitos y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular, reportando que los monocitos clásicos correlacionan positivamente con el IMC y triglicéridos y negativamente con el colesterol HDL, por su parte los monocitos intermedios correlacionan positivamente con el colesterol total y el HDL y los monocitos no clásicos correlacionan positivamente

con IMC, perímetro abdominal, triglicéridos, presión arterial diastólica y negativamente con colesterol LDL⁽¹²⁾. La evaluación del componente inflamatorio en la remodelación de la calcificación en la enfermedad valvular aórtica ha tomado especial atención, para ello se llevó a cabo un estudio en el Instituto Universitario de Cardiología y Neumología de Quebec, Canadá y analizaron histológicamente 285 válvulas patológicas, reportando que el 28,4% presentaron infiltrado inflamatorio crónico (marcador leucocitario por células CD45+ y macrófagos CD68+ además de células T CD3 +; estos infiltrados sugieren que la inflamación participa en el proceso fibrótico y de mineralización. Lo anterior permite dirigir el estudio a analizar la desventaja inflamatoria que confiere la presencia de AOS en pacientes con estenosis valvular aórtica grave.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La apnea obstructiva del sueño es un problema de salud pública subdiagnosticado, con grandes implicaciones en el desarrollo de patologías cardíacas; la estenosis aórtica es uno de los problemas valvulares más graves y comunes; se ha demostrado que la comorbilidad con AOS empeora la progresión y desenlace. Consideramos que el componente inflamatorio celular en ambas patologías es pieza clave en la severidad del daño valvular. En México no se cuenta con conocimiento amplio sobre la prevalencia de AOS en pacientes con enfermedades cardíacas y no existe información de su relación con la estenosis valvular aórtica grave, por tanto, buscamos analizar los factores que relacionan ambas patologías con la respuesta inflamatoria, lo anterior pretende generar nuevos conocimientos que permitan desarrollar estrategias de prevención y tratamiento que den mejoría a la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las subpoblaciones de monocitos circulantes y de macrófagos residentes en tejido valvular, en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico y analizar su relación con la apnea obstructiva del sueño.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar la calidad de sueño en pacientes candidatos a cirugía de cambio valvular aórtico.
2. Establecer la prevalencia de Apnea Obstructiva de Sueño en pacientes con estenosis valvular aórtica.
3. Determinar la severidad de la Apnea Obstructiva del Sueño en pacientes con poligrafía respiratoria positiva.
4. Determinar las subpoblaciones de monocitos circulantes y macrófagos M1 y M2 en la válvula patológica en pacientes con estenosis grave.

JUSTIFICACIÓN

Un estudio reciente realizado por nuestro grupo de trabajo reporta una prevalencia de 46.6% de AOS en pacientes con primer infarto agudo de miocardio y de 56% en sujetos no infartados con comorbilidades como: diabetes, hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia. A pesar de la alta prevalencia, ninguno de los sujetos de estudio tenían diagnóstico de AOS, en el estudio se analizó la interacción inflamatoria y metabólica, concluyendo que la respuesta inflamatoria y la gravedad del infarto se acentúan cuando los pacientes presentan AOS. La estenosis valvular aórtica es la enfermedad de una de las válvulas cardíacas y representa la primera causa de intervención quirúrgica en nuestra institución con una elevada tasa de mortalidad (hasta un 50%) cuando no se realiza la cirugía correctiva. La relación que existe entre la estenosis valvular y la AOS ha sido poco estudiada pero se reporta a la AOS como responsable de generar complicaciones y daños en pacientes con estenosis valvular, la AOS es una enfermedad subdiagnosticada, lo que limita las posibilidades de abordaje y tratamiento. Consideramos necesario un estudio que determine la calidad de sueño de los pacientes sometidos a recambio valvular, el proceso inflamatorio que se genera y el impacto de la AOS sobre la gravedad de la estenosis, con la finalidad de brindar conocimiento para generar posibilidades de diagnóstico, prevención y tratamiento.

HIPÓTESIS

Alternativa- Los niveles de monocitos circulantes y macrófagos en tejido valvular aórtico son diferentes en pacientes con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño en comparación a quienes no presentan apnea obstructiva de sueño.

Nula - No hay diferencia entre los niveles de monocitos circulantes y macrófagos en tejido valvular aórtico en pacientes con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño en comparación a quienes no presentan apnea obstructiva de sueño.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico y prospectivo cuya población fue clasificada en 4 grupos: 1. Grupo control sin AOS, 2. Grupo control con AOS, 3. Grupo con EAo sin AOS, y 4. Grupos con EAo con AOS. Los pacientes del grupo con EAo son pacientes programados para cambio valvular aórtico de entre 40 y 80 años que aceptaron participar en el protocolo de investigación, se les tomaron muestras sanguíneas para análisis bioquímicos, se les realizó bioimpedancia para análisis de composición corporal, determinación de mediadores inflamatorios y análisis de las subpoblaciones de monocitos, se les aplicaron cuestionarios de calidad de sueño y poligrafía respiratoria para el diagnóstico de AOS, y durante la intervención quirúrgica se obtuvo una porción de tejido (válvula aórtica patológica) para el análisis de macrófagos in situ, al final de la recolección de todos los datos se realizará el análisis de resultados y la conclusión del estudio.

Población de estudio

Sujetos en un rango de edad entre 40 a 80 años que cursan con estenosis valvular aórtica que fueron sometidos a cirugía para cambio valvular aórtico en el Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez.

Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología programados para cirugía de cambio valvular, con diagnóstico de estenosis valvular aórtica de acuerdo a GPC 2008, de etiología calcificada.
- Edad comprendida entre 40 y 80 años.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio.
- Pacientes con marcapasos.
- Pacientes con diagnóstico de cardiopatía distinta a la valvular.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes y/o neoplásicas.
- Pacientes con antecedente de cirugía previa o transfusión en los últimos 6 meses.
- Pacientes con proceso infeccioso generalizado.
- Pacientes inmunodeprimidos.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que decidan no seguir en el protocolo de estudio.
- Pacientes que retiren el consentimiento informado.
- Pacientes a quienes no se pueda realizar la poligrafía respiratoria.
- Pacientes a quien no se pueda realizar su seguimiento postquirúrgico.
- Fallas en el procesamiento de las muestras.

Variables

Cualitativas	Cuantitativas
Sexo, obesidad, diabetes, hipertensión, tabaquismo, estenosis valvular aórtica, apnea obstructiva del sueño.	Edad, peso, IMC, colesterol, triglicéridos, glucosa, mediadores inflamatorios, subpoblaciones de monocitos.

Operacionalización de las variables

Variables cualitativas	
Sexo	Característica biológica que define al hombre y a la mujer.
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud, cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 30 .
Diabetes	De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se establece cuando se presenta un porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) es $\geq 6.5\%$; niveles de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl; prueba de tolerancia a la glucosa oral ≥ 200 mg/dL; prueba aleatoria de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL o cuando el paciente refiere consumir un fármaco hipoglucemiante.
Hipertensión	Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o cuando los pacientes refieren consumir algún fármaco antihipertensivo.
Estenosis valvular aórtica	Estrechamiento de la válvula aórtica que durante la sístole, obstruye el flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta ascendente, diagnosticado mediante ecocardiografía, de acuerdo a la GPC 2008.
Apnea obstructiva del sueño	Trastorno respiratorio del sueño caracterizado por la obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior y el cese repetitivo de la respiración durante el sueño, así como un índice de apneas-hipopneas (IAH) $\geq 15/h$ de predominio obstructivo o la presencia de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: somnolencia excesiva diurna, sueño no reparador, cansancio excesivo y deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño no justificable por otras causas, esto, de acuerdo al último consenso internacional sobre AOS.

Variables cuantitativas	
Colesterol	Valores por arriba del valor normal de acuerdo a los estándares del laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología.
Triglicéridos	Valores por arriba del valor normal de acuerdo a los estándares del laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología.
Glucosa	Valores por arriba del valor normal de acuerdo a los estándares del laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología.
Subpoblaciones de monocitos	Monocitos clásicos de acuerdo a la expresión de CD14 ⁺⁺ , CD 16 ⁻ , monocitos intermedios de acuerdo a la expresión de CD14 ⁺⁺ , CD16 ⁺ y monocitos no clásicos de acuerdo a la expresión de CD14 ⁺ , CD16 ⁺ .
Poblaciones de macrófagos	macrófagos tipo 1 con expresión de CD86 y macrófagos tipo 2 con expresión de CD163
Marcadores inflamatorios	principales citocinas dependientes de la función y estimulación de macrófagos como TNF e IL-10, valores de acuerdo al fabricante de la técnica de determinación.

Proceso experimental

- A los pacientes con los criterios de inclusión, les fue informado del protocolo de estudio, y con previo conocimiento firmaron un consentimiento informado para cada procedimiento a realizar.
- Se realizó la evaluación de las siguientes variables clínicas: edad, sexo, presión arterial, índice de masa corporal, índice cintura/cadera y circunferencia del cuello.
- Previo a la cirugía se tomaron muestras sanguíneas (15 ml de sangre periférica) en tubos vacutainer de tapón amarillo y tapón lila con EDTA para separar, conservar y analizar el suero en alícuotas (300ul a -80 oC) con la finalidad de evaluar los elementos bioquímicos y citocinas (IL-10, IL-6, MCP-1 y TNF) y para aislar las células mononucleares por la técnica de gradiente de Ficoll para la evaluación por citometría de flujo de las subpoblaciones de monocitos.

- Las subpoblaciones de monocitos serán estudiadas de acuerdo a la expresión de CD14 y CD16: Monocitos clásicos CD14⁺⁺ CD16⁻, monocitos intermedios CD14⁺⁺ CD16⁺ y monocitos no clásicos CD14⁺ CD16⁺.
- Posterior a la intervención quirúrgica se realizó la aplicación de cuestionarios de calidad de sueño, riesgo de apnea e índice de somnolencia (Pittsburgh, Berlín y Epworth, respectivamente), se clasificó la duración del sueño como: sueño corto \leq 6 h/día, sueño normal 7-8 h/día y sueño largo \geq 9 h/día. Se identificaron alteraciones del sueño cuando se presentaron problemas para conciliar o mantener el sueño, síntomas de trastornos respiratorios como ronquidos o apneas, somnolencia diurna excesiva o cuando el paciente refería alteraciones en su calidad de vida vinculado a sus hábitos de sueño.
- La noche previa a la cirugía, se realizó una poligrafía respiratoria para determinar el IAH y obtener el diagnóstico de AOS y estadificar en leve, moderada y grave según sea el caso, con un polígrafo respiratorio Philips 399 Alice Night One y cánulas nasales P1350.
- De acuerdo al análisis de sueño y poligrafía respiratoria, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: A) Pacientes con Apnea Obstructiva de Sueño y B) Pacientes sin Apnea Obstructiva de sueño.
- Se adicionó un grupo control de pacientes con AOS sin estenosis valvular aórtica.
- Durante la cirugía, se tomó una muestra de la válvula aórtica patológica, el tejido se mantendrá en formaldehído al 4% con PBS para la determinación de macrófagos M1 (CD86) y macrófagos M2 (CD163) in situ por inmunohistoquímica.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan en valor absoluto y porcentaje y las cuantitativas como media \pm desviación estándar. Para el análisis de las variables cualitativas se aplicó la prueba de la X². La comparación de medias se llevó a cabo mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, considerando un intervalo de confianza del 95% y valores estadísticamente significativos aquellos con $p \leq 0,05$. Se hizo un análisis de coeficiente de correlación para evaluar la relación de la AOS y las subpoblaciones de monocitos in situ y circulantes de pacientes con estenosis valvular aórtica. El análisis estadístico se realizó con el programa informático Prism- GraphPad versión 9.

RESULTADOS

- Los pacientes con EAo, independientemente de la presencia de AOS tienen una edad más avanzada en comparación a los grupos control (EAo con AOS 61 vs control con AOS 55; EAo sin AOS 61 vs control sin AOS 47; $p < 0.001$).
- Tanto el grupo control con AOS como el grupo de EAo con AOS presentan en mayor proporción hipertensión arterial (HAS) (control con AOS 27.3% vs control sin AOS 16.6%; EAo con AOS 68.8% vs EAo sin ASOS 16.6%; $p = 0.013$).
- Existe un mayor índice aterogénico en los pacientes con AOS en comparación con los grupos sin AOS (control con AOS 3 vs control sin AOS 2.3; EAo con AOS 2.8 vs EAo sin AOS 2; $p = 0.024$).
- En los grupos con AOS la saturación de oxígeno durante el sueño es más bajo que en el grupo control comparado con el grupo de EAo (68 vs 75.5; $p = 0.010$), sin embargo este último grupo presenta mayor número de apneas e hipopneas (92 vs 65; $p = 0.049$).
- Pacientes con EAo con y sin AOS presentan mayor porcentaje de masa muscular (EAo con AOS 20.3 vs control con AOS 47.5; EAo sin AOS 16.7 vs control sin AOS 53.5; $p < 0.001$), agua corporal total (EAo con AOS 33.6 vs control con AOS 37.3; EAo sin AOS 29.5 vs control sin AOS 42.4; $p = 0.003$) y masa magra (EAo con AOS 46 vs control con AOS 51.8; EAo sin AOS 39.3 vs control sin AOS 58.3; $p = 0.001$); así como mayor porcentaje de grasa corporal (EAo con AOS 36.7 vs control con AOS 32.9; EAo sin AOS 38.4 vs control sin AOS 30.4; $p = 0.041$) en comparación con los grupos control.

Tabla 1. Características clínicas de la población.

	Control n=12	Control c/AOS n=22	EAo s/AOS n=6	EAo c/AOS n=16	Valor de P
EDAD \pm D.E.	47.6 \pm 8	55 \pm 4	61 \pm 7	62 \pm 6	<0.0001
DIABETES, n(%)	1 (8.3%)	5 (22.7%)	1 (16.6%)	5 (31.2%)	0.5474
HIPERTENSIÓN, n(%)	2 (16.6%)	6 (27.3%)	1 (16.6%)	11 (68.8%)	0.0134
TABAQUISMO, n(%)	1 (8.3%)	2 (9%)	0 (0%)	5 (31.3%)	0.3546

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y las cuantitativas como media \pm D.E., los datos se analizaron con chi cuadrado y Kruskal Wallis y Dunn, respectivamente. Valores de $p < 0.05$ se consideraron diferencias significativas.

Tabla 2. Características clínicas de la población control con AOS y EAo con AOS.

	Control c/AOS	EAo c/AOS	Valor de P
Glucosa (mg/dL)	104 (97.5-117.5)	98.3 (95.8-120.8)	0.4166
Triglicéridos (mg/dL)	<u>165 (144.5-258)</u>	123.5 (102.3-157)	<u>0.0243</u>
Colesterol (mg/dL)	179 (157.5-216.5)	178 (134.8-211.8)	0.5376
HDL (mg/dL)	37.8 (35.6-44.3)	44.2 (38.3-48.2)	0.1076
LDL (mg/dL)	124 (99.1-134)	117 (76.4-148.8)	0.9914

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y las cuantitativas como media±D.E., los datos se analizaron con chi cuadrado y Kruskal Wallis y Dunn, respectivamente. Valores de p<0.05 se consideraron diferencias significativas.

Tabla 3. Características clínicas de la población.

	Control n=12	Control c/AOS n=22	EAo s/AOS n=6	EAo c/AOS n=16	Valor de P
GLUCOSA (mg/dL)	96.5 (85.5-102.8)	104 (97.5-117.5)	98.9 (94.9-107)	98.3 (95.8-120.8)	0.3452
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	159.5 (109.3-326.8)	165 (144.5-258)	125.5 (117.5-137)	123.5 (102.3-157)	0.0778
COLESTEROL (mg/dL)	197.5 (152.3-228)	179 (157.5-216.5)	147 (134.5-186.5)	178 (134.8-211.8)	0.2178
HDL (mg/dL)	45.1 (40.1-54.5)	37.8 (35.6-44.3)	41.7 (39.2-59)	44.2 (38.3-48.2)	0.2073
LDL (mg/dL)	116 (87.9-137.8)	124 (99.1-134)	89.3 (75.3-105)	117 (76.4-148.8)	0.3737
ÍNDICE ATEROGÉNICO (mg/dL)	2.3 (1.9-3)	<u>3 (2.4-3.5)</u>	2 (1.3-2.5)	<u>2.8 (2.4-3.5)</u>	<u>0.0244</u>
CREATININA (mg/dL)	0.84 (0.79-0.98)	0.85 (0.81-1)	0.78 (0.64-1)	0.89 (0.78-1.1)	0.6545
ALBÚMINA (g/dL)	4.7 (4.6-4.8)	<u>4.5 (4.3-4.6)</u>	4.4 (4.3-4.6)	<u>4.3 (3.8-4.6)</u>	<u>0.0063</u>

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y las cuantitativas como media±D.E., los datos se analizaron con chi cuadrado y Kruskal Wallis y Dunn, respectivamente. Valores de p<0.05 se consideraron diferencias significativas.

COMPOSICIÓN CORPORAL

Tabla 4. Análisis composición corporal.

	Control n=12	Control c/AOS n=22	EAo s/AOS n=6	EAo c/AOS n=16	Valor de P
Índice metabólico basal (BMR)	1459 (1255-1563)	1274 (1173-1369)	1363 (1260-1485)	1299 (1252-1456)	0.2005
Masa magra blanda (SLM)	53.5 (46.4-57.4)	47.5 (42.7-53.9)	<u>16.7 (14.2-20.9)</u>	<u>20.3 (13.9-21.8)</u>	<u><0.0001</u>
Agua corporal Total (TBW)	42.4 (36.4-44.9)	37.3 (33.5-42.5)	<u>29.5 (28-33.1)</u>	<u>33.6 (27.6-35.5)</u>	<u>0.0034</u>
Masa magra corporal (LBM)	58.3 (50.5-62.5)	51.8 (46.5-59.1)	<u>39.3 (37.6-45.3)</u>	<u>46 (37-46.8)</u>	<u>0.0016</u>
% de grasa corporal (PBF)	30.4 (29.1-32.9)	32.9 (30.7-36.3)	<u>38.4 (29.9-43)</u>	<u>36.7 (30.9-43.3)</u>	<u>0.0415</u>
IMC kg/m ²	-	33.78 (25.7-35)	26.2 (23.3-27.7)	26.3 (24.4-31)	0.1080
CINTURA (cm)	95.2 (92.9-102.9)	101.5 (92.7-114.3)	98 (89.2-105.5)	101 (95-106)	0.6183
CUELLO (cm)	38 (35.5-41.25)	41 (38.8-44.2)	38 (36.2-41)	39 (37-44)	0.1081

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y las cuantitativas como media±D.E., los datos se analizaron con chi cuadrado y Kruskal Wallis y Dunn, respectivamente. Valores de p<0.05 se consideraron diferencias significativas.

VALORES DE LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA

Tabla 5. Valores de la poligrafía respiratoria en población control con AOS y EAo con AOS.

	Control c/AOS	EAo c/AOS	Valor de P
No. DE EVENTOS OBSTRUCTIVOS	114 (70.5-201)	179 (83.5-276.5)	0.3669
HIPOPNEAS APNEAS	65 (48.5-100)	<u>92 (73.7-139.5)</u>	<u>0.0498</u>
DURACIÓN DE EVENTOS	58.8 (51.2-59.8)	56 (48.9-65)	0.8617
SATURACIÓN MÁS BAJA %	<u>68 (62-74)</u>	75.5 (71.2-81.5)	<u>0.0103</u>
IAH	33.7(21.5-44.5)	34.8 (21.1-47.7)	0.7860

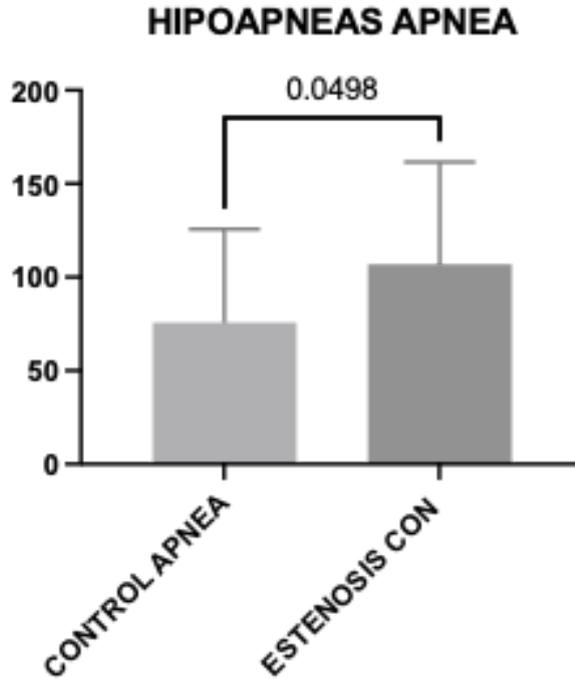


Figura 1. Valores de la poligrafía respiratoria. Los datos se presentan como media y D.E., analizados con Kruskal Wallis y Dunn, los valores de $p < 0.05$ se consideraron diferencia significativa.

ÍNDICE APNEA -HIPOPNEA (IAH)

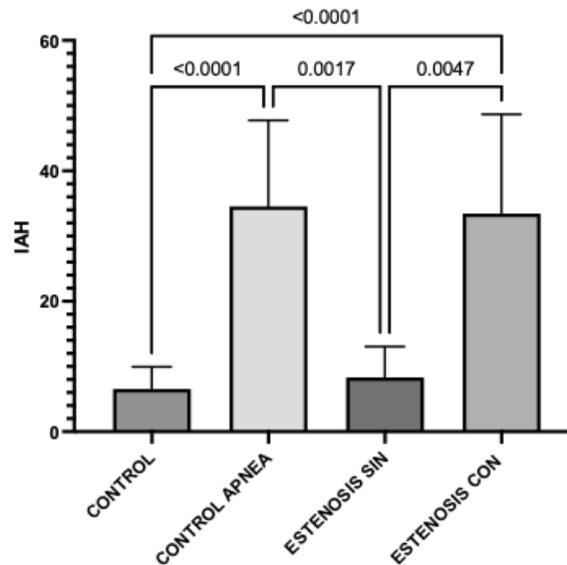


Figura 2. Valores del índice apnea hipopnea (IAH). Los datos se presentan como media y D.E., analizados con Kruskal Wallis y Dunn, los valores de $p < 0.05$ se consideraron diferencia significativa.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL SUEÑO

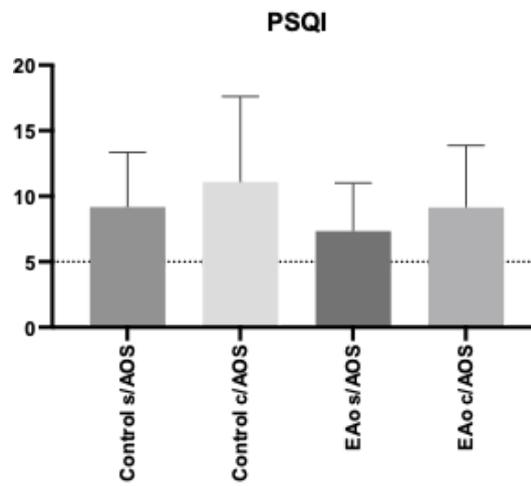


Figura 3. Índice de calidad de sueño de Pittsburgh, los datos se presentan como media y D.E., analizados con Kruskal Wallis y Dunn.

DE LA SOMNOLENCIA

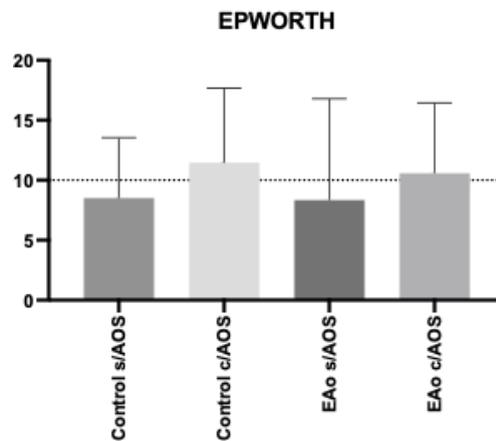


Figura 4. Evaluación de somnolencia diurna con el test de Epworth, los datos se presentan como media y D.E., analizados con Kruskal Wallis y Dunn.

CONCLUSIONES

- La gravedad de la AOS no difiere entre pacientes con y sin EAo.
- En los grupos con EAo, la masa magra corporal es muy inferior a lo deseable, con incremento considerable de grasa corporal.
- El grupo control cuenta con apnea grave, la cual podría o no explicar la presencia de otros factores de riesgo, tales como la HAS, hipertrigliceridemia, riesgo estándar de aterosclerosis y saturaciones más bajas, datos observados en este análisis, por lo que es de suma importancia priorizar el tratamiento de la AOS para prevenir futuras complicaciones cardíacas.
- Todos los grupos presentan mala calidad de sueño, evaluado a través del Índice de calidad de sueño de Pittsburgh con un promedio de 9.
- Ningún participante en este análisis tenía conocimiento de la presencia de AOS.

AGRADECIMIENTOS

- Agradecemos las facilidades brindadas por la unidad de terapia intensiva, al departamento de cirugía cardiotorácica y al departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología -Ignacio Chávez.
- Agradecemos a los pacientes que aceptaron participar en nuestro estudio.
- Los resultados forman parte del protocolo 23-1362 aprobado por el Comité de Ética en Investigación, por el Comité de Investigación y por el Comité de Bioseguridad.

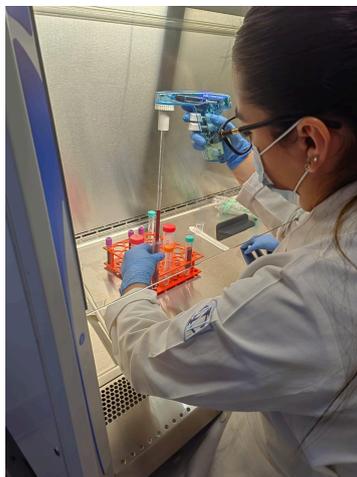


DESCRIPCIÓN DE LA PLAZA DE SERVICIO SOCIAL ASIGNADA

Esta plaza forma parte del programa nacional de servicio social en investigación, el cual consiste en una convocatoria concurso a nivel nacional. El médico pasante cuenta con un tutor en un instituto donde se realice investigación que debe ser perteneciente al Sistema Nacional de Investigadores. Es un servicio con duración de 1 año y el médico pasante debe realizar dos reportes a CIFRHS sobre los avances obtenidos en el periodo comprendido de su servicio social. Es una gran oportunidad para adentrarse en la investigación de la mano de investigadores con una larga experiencia que permite complementar los conocimientos médicos vistos desde una perspectiva diferente, así como adentrarse en la búsqueda de la generación de nuevo conocimiento.

Respecto a lo que a mí concierne tuve la oportunidad de realizar mi servicio social en investigación en el departamento de inmunología bajo la tutela de la Dra Malinalli Brianza Padilla, dentro del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez INCICH en la CDMX.

Dentro de las actividades que me fue posible realizar durante mi servicio social fueron las siguientes: realizar prácticas en el laboratorio de inmunología, reclutamiento de pacientes, toma de muestras sanguíneas, procesamiento de muestras en el laboratorio, aplicación de cuestionarios a pacientes hospitalizados, aplicación de poligrafía respiratoria, toma de bioimpedancia, asistencia a congresos de interés en cardiología, presentación de cartel en congresos, presentación de trabajo oral en congreso, participación en seminarios de actualización, asistencia a cirugías cardíacas, entre otras.



Fotografía 1. Práctica en el laboratorio de Inmunología

PRINCIPALES ACTIVIDADES DE CAPACITACIÓN

Principales actividades de capacitación que recibió del o la pasante durante su estancia en el Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud:

Actividades de Capacitación	Lugar (sede)	Fecha (día, mes y año)
1. Metodología de la investigación en Salud con orientación en Atención Primaria de Salud	Sitio virtual Secretaria de Salud DGCEs	27 de septiembre 2023
2. Congreso de Cuidados Críticos Cardiovasculares C3	Hotel Plaza San Jeronimo, CDMX	21 al 23 de septiembre 2023
3. Rotación en banco de sangre	Banco de sangre INCICH	19 de octubre de 2023
4. Epidemiología, estadística y Metodología de la investigación	Sitio virtual The Brain Community by ARSOM	Diciembre 2023 a 26 de enero 2024
5. Rotación en banco de sangre	Banco de sangre INCICH	27 de enero de 2023
6. Congreso Semana del cerebro CINVESTAV IPN	Departamento de farmacobiología del CINVESTAV sede Sur, CDMX	13, 14 y 15 de marzo 2024
7. Curso de Cardiología INC 80 años	Hotel Camino Real Polanco, CDMX	18 al 20 de abril de 2024
8. XIX Congreso Latinoamericano de Sueño 2024	Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá Colombia	24 al 27 de abril de 2024
9. Rotación en banco de sangre	Banco de sangre INCICH	22 de junio de 2024
10. Congreso CITIC 2024	Expo Santa Fé, CDMX	26 AL 28 de junio de 2024
11. Seminarios académicos del departamento de Inmunología del INCICH	INCICH Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, CDMX	Septiembre 2023 a Junio 2024

PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Principales productos obtenidos derivados del proyecto de investigación en el que está incorporado el o la pasante durante su estancia en el Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud

Nombre del Artículo	Nombre de la Revista	Fecha de Publicación (día, mes y año)
Evaluación Específica por Género de los Trastornos del Sueño en una Población Urbana Adulta de la Ciudad de México: Perspectivas de la Cohorte Tlalpan 2020.	Salud Pública de México	2024

PRESENTACIÓN DE TRABAJOS EN CONGRESOS

Presentaciones en Congresos Nombre del Evento	Institución que convoca	Fecha de la presentación (día, mes y año)
XIX Congreso Latinoamericano de Sueño ALADS, Bogotá, Colombia	Asociación Latinoamericana del Sueño (ALADS)	24 AL 27 DE ABRIL DE 2024
CINVESTAV IPN "Semana del cerebro"	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV IPN)	13 AL 15 DE MARZO DE 2024

DISTINCIONES OBTENIDAS

Nombre del Congreso	Institución que convoca	Fecha de la presentación (día, mes y año)
Mención de Honor en categoría presentación de trabajos orales en el XIX Congreso Latinoamericano de Sueño ALADS, Bogotá, Colombia Título: <i>"Impacto de la apnea obstructiva del sueño en dos enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio y estenosis aórtica)"</i>	Asociación Latinoamericana del Sueño (ALADS)	24 AL 27 DE ABRIL DE 2024

ANEXOS

Anexo I. Constancia del curso: Metodología de la investigación en Salud con orientación en Atención Primaria de Salud.



**LA SECRETARÍA DE SALUD
A TRAVÉS DE LA DIRECCIÓN GENERAL
DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD
OTORGA LA PRESENTE**

CONSTANCIA

A

Griselda Pazarán Romero

Por haber concluido satisfactoriamente el Curso a Distancia:

**Programa de capacitación en Metodología de la Investigación
en Salud con orientación en Atención Primaria de Salud**

con una duración de **32** horas,
obteniendo una Calificación de **100.00 %**

Se extiende la presente constancia el 27 de septiembre de 2023



DRA. MAGDALENA DELGADO BERNAL
Directora de Educación en Salud



Folio
0bd2aee0-5d98-11ee-8704-ed17b78cc6d9

Anexo II. Constancia del curso: Epidemiología, estadística y Metodología de la investigación.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

LA SECRETARÍA DE SALUD Y
EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

OTORGAN LA PRESENTE

CONSTANCIA

A

GRISELDA PAZARÁN ROMERO

POR SU PARTICIPACIÓN COMO ASISTENTE EN EL CURSO
**EPIDEMIOLOGÍA, ESTADÍSTICA Y
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

Impartido del 6 de noviembre de 2023 al 26 de enero 2024. Duración 40 hrs.

DR. RAMIRO G. RUIZ GARCÍA

Subdirector de Formación, Actualización y
Capacitación de Recursos Humanos



DRA. FABIOLA E. SERRANO ARIAS

Directora de Enseñanza

Ciudad de México, 12 de marzo de 2024



2024
AÑO DE
Felipe Carrillo
PUERTO
BENEFICENTE DEL PROLETARIADO,
REVOLUCIONARIO Y DEFENSOR
DEL MAYAB

Anexo III. Constancia del curso: Congreso de Cuidados Críticos Cardiovasculares C3.



Anexo IV. Constancia de asistencia al Congreso Semana del cerebro CINVESTAV IPN.



Anexo V. Constancia de presentación de cartel en el Congreso “Semana del cerebro” CINVESTAV IPN.



The certificate is framed by a decorative border of colorful, abstract shapes in shades of purple, orange, and blue. At the top, there are three logos: the Cinvestav Sede Sur logo on the left, the 'Semana del Cerebro 2024 Cinvestav' logo in the center featuring a brain and the slogan 'Empodérate con tu cerebro', and the 'BRAIN AWARENESS WEEK' logo on the right.

El Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav IPN) a través del Departamento de Farmacobiología otorga el presente

★ Reconocimiento a ★

Griselda Pazarán Romero, Luis M Amezcua Guerra, Guadalupe O Gutiérrez Esparza, Mireya Martínez García, Malinalli Brianza Padilla

Por presentar el cartel

Diferencias del sueño entre hombres y mujeres

En el marco de la Semana del Cerebro Cinvestav 2024 llevada a cabo los días 13, 14 y 15 de marzo 2024 en la sede sur del Cinvestav


Dra. Janet Murbartián


Dr. David Centurión

Anexo VI. Constancia de asistencia al Curso de Cardiología INC 80.



EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

otorga la presente

Constancia

a:

Griselda Pazarán Romero

por su participación como

Asistente

en el Curso de Cardiología INC 80

Ciudad de México, 18 al 20 de abril del 2024

Jorge Gaspar H.
Director General

VALOR CURRICULAR ANTE EL CONSEJO MEXICANO DE CARDIOLOGÍA 33 PUNTOS DE LOS CRITERIOS HOMOLOGADOS CMC-014-2024.

Anexo VII. Mención de Honor en categoría presentación de trabajos orales en el XIX Congreso Latinoamericano de Sueño ALADS, Bogotá, Colombia.



Bogotá DC/27 de abril de 2024

MENCIÓN DE HONOR AL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN CATEGORÍA
PRESENTACIÓN ORAL

SOMETIDO EN EL XIX CONGRESO LATINOAMERICANO DE SUEÑO 2024.

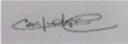
El comité académico del XIX CONGRESO LATINOAMERICANO DE SUEÑO ALADS;
CERTIFICA que el trabajo de investigación titulado:

Impacto de la apnea obstructiva del sueño en dos enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio y estenosis aórtica). Griselda Pazarán Romero.

Ha sido merecedor a la **Mención de Honor** en la categoría Trabajo de investigación Presentación Oral; en el marco del Congreso realizado del 24 al 27 de abril de 2024, en la ciudad de Bogotá, en la sede de la Pontificia Universidad Javeriana; el trabajo se exhibe en la plataforma del XIX Congreso Latinoamericano de Sueño.

El presente certificado se expide el día 29 de abril de 2024.

Comité Científico y evaluador:

 Dr. Marco A. Venegas Jurado	 Dra. Cecilia Algarín Jurado	 Dra. Guadalupe Terán Jurado
---	---	---


Dra. Mariel González.
Secretaria Académica de Trabajos de Investigación.

www.aladsweb.com info@aladsweb.com +57 301 7183499

Anexo VIII. Constancia asistencia al congreso CITIC 2024



Anexo IX. Publicación derivada del trabajo de investigación. "Evaluación Específica por Género de los Trastornos del Sueño en una Población Urbana Adulta de la Ciudad de México: Perspectivas de la Cohorte Tlalpan 2020".

Gender-specific Assessment of Sleep Disorders in an Adult Urban Population of Mexico City: Insights from the Tlalpan 2020 Cohort.

Evaluación Específica por Género de los Trastornos del Sueño en una Población Urbana Adulta de la Ciudad de México: Perspectivas de la Cohorte Tlalpan 2020.

Luis M Amezcua-Guerra, MD, PhD.^{1,2}, Griselda Pazarán-Romero, MD.³, Guadalupe O Gutiérrez-Esparza, PhD.¹, Gabriela Fonseca-Camarillo, PhD.¹, Mireya Martínez-García, PhD.¹, Lucero E Groves-Miralrío, BSc.¹, Malinalli Brianza-Padilla, PhD.*¹.

- Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico.
- Health Care Department, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Mexico City, Mexico.
- Scholarship, Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Health Ministry, Mexico City, Mexico.

*Corresponding Author:

Malinalli Brianza-Padilla, PhD.

Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Juan Badiano 1, Sección XVI, 14080 Tlalpan, Mexico City, Mexico.

E-mail: maly.brianz@gmail.com

Phone number: (+52)55 5181 1139.

ORCID: 0000-0002-0238-8278.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):52–68.
2. Jia L, Fan J, Cui W, Liu S, Li N, Lau WB, et al. Endothelial Cell-Derived Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypoxia Syndrome and 437 Coronary Artery Disease Increase Aortic Endothelial Cell Dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2562–70.
3. Linhart M, Sinning JM, Ghanem A, Kozhuppakalam FJ, Fistéra R, Hammerstingl C, et al. Prevalence and impact of sleep disordered breathing in patients with severe aortic stenosis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–12.
4. Prinz C, Bitter T, Oldenburg O, Faber L, Horstkotte D, Piper C. Sleep apnoea in severe aortic stenosis. *Postgrad Med J*. 2011;87(1029):458–62.
5. Velasco GR, Manuel J, Legaspi O, Juan J, Cerda O. Historia natural de la estenosis aórtica. *Diagnóstico y tratamiento*. 2012;(4):200–6.
6. Acuña-Valerio J, Rodas-Díaz MA, Macías-Garrido E, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, et al. Prevalencia y asociación de la calcificación valvular aórtica con factores de riesgo y aterosclerosis coronaria en población mexicana. *Arch Cardiol México [Internet]*. 2017 Apr;87(2):108–15.
7. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation*. 2011;124(16):1783–91.
8. Bartoli-Leonard F, Zimmer J, Aikawa E. Innate and adaptive immunity: The understudied driving force of heart valve disease. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2506–24.
9. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol [Internet]*. 2018;71(3):215–20.
10. Li C, Xu S, Gotlieb AI. The progression of calcific aortic valve disease through injury, cell dysfunction, and disruptive biologic and physical force feedback loops. *Cardiovasc Pathol [Internet]*. 2013;22(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.005>.
11. Mazur P, Mielimonka A, Natorska J, Wypasek E, Gawęda B, Sobczyk D, et al. Lymphocyte and monocyte subpopulations in severe aortic stenosis at the time of surgical intervention. *Cardiovasc Pathol*. 2018;35:1–7.
12. Marcos Jubilar M, Orbe J, Roncal C, Fernández Montero A, Colina I, Rodil R, et al. Análisis de subpoblaciones monocitarias en relación con los factores de riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2019;31(4):152–9.
13. Vaquero R. Evaluación de las moléculas de superficie en subpoblaciones de monocitos derivados de paciente con infarto agudo de miocardio [Internet]. UNAM, Facultad de Química; 2015.
14. de Souza AWS, van Timmeren M, Sanders JS, Stegeman C, Heeringa P, Kallenberg CGM, et al. M2 macrophage is the predominant phenotype in airways inflammatory lesions in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.

- 15.** Pagliari C, Kanashiro-Galo L, Jesus ACC, Saldanha MG, Sotto MN. Paracoccidioidomycosis: characterization of subpopulations of macrophages and cytokines in human mucosal lesions. *Med Mycol.* 2019;57(6):757–63.
- 16.** de Sousa JR, de Sousa RPM, de Souza Aarão TL, Dias LB, Carneiro FRO, Fuzii HT, et al. In situ expression of M2 macrophage subpopulation in leprosy skin lesions. *Acta Trop.* 2016; 157:108–14.
- 17.** Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation.* 2011;124(16):1783–91.
- 18.** Coté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation.* 466 2013;36(3):573–81.
- 19.** Prevención, diagnóstico y criterios de referencia de la estenosis aórtica en el primer nivel de atención, México: Secretaría de Salud, 2008.
- 20.** Lassalle F, Rosa M, Staels B, Van Belle E, Susen S, Dupont A. Circulating Monocyte Subsets and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Int J Mol Sci.* 2022 May 10;23(10):5303. doi: 10.3390/ijms23105303. PMID: 35628113; PMCID: PMC9141814.