



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

**Evaluación de la Magnitud de la Asociación entre los Niveles de Productos
Finales de Glucosilación Avanzada y la Tasa de Filtrado Glomerular**

T E S I S

**Que para optar por el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud**

P R E S E N T A

Carlos Alberto Soto Aguilera

Director de Tesis:

**Dr. Jorge Salmerón Castro
Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud**

COMITÉ TUTORIAL

**Dr. Mario E. Rojas Russell
Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud
Dra. Rubí G. Hernández López
Banco de México**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. octubre, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

Antecedentes: Los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) son compuestos heterogéneos formados por una reacción no enzimática (glucosilación no enzimática (NEG)) entre los grupos amino de las proteínas y azúcares reductores, esta reacción denominada Maillard. Los AGEs causan daño renal al afectar la permeabilidad de proteínas de la matriz extracelular, produciendo fibrosis tubular, al activar la inflamación y generar estrés oxidativo. Objetivo: Evaluar la asociación entre los AGEs y la tasa de filtrado glomerular (TFG) en trabajadores de la salud. Métodos: 1,621 sujetos fueron elegibles; se calculó la TFG por medio de la ecuación CKD-EPI 2009 y se clasificó a los pacientes con una TFG <60 mL/min/1.73 m² con enfermedad renal crónica (ERC); se realizó un modelo de regresión logística multivariado entre los niveles plasmáticos de AGEs y la ERC. Resultados: Los sujetos en el tercil más alto de niveles de AGEs tuvieron más riesgo de presentar ERC (RM 2.39, 95% IC, 1.29-4.44) ajustando por hipertensión arterial sistémica comparado con el tercil más bajo de nivel de AGEs; asimismo, se observaron pequeñas diferencias al agregar al ajuste estado de diabetes mellitus (RM 2.36, 95% IC, 1.26-4.42). Conclusiones: Los niveles plasmáticos de AGEs se asociaron con una mayor prevalencia de ERC.

Palabras clave: AGEs, ERC, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus.

Abstract:

Background: The advanced glycation end products (AGEs) are heterogeneous compounds produced by a non-enzymatic reaction (non-enzymatic glycosylation (NEG)) between the amino group of proteins and reduced sugars, this reaction is named Maillard. The AGEs cause renal damage by altering the permeability of extracellular matrix proteins, generating tubular fibrosis, activating the inflammation cascade, and producing oxidative stress.

Objective: To evaluate the association between the AGEs and the glomerular filtration rate (GFR) in health workers. Methods: 1,621 people were eligible; the GFR was calculated by the CKD-EPI 2009 equation and the subjects with a GFR <60 mL/min/1.73 m² were classified with chronic kidney disease (CKD); a multivariate logistic model between the AGEs and CKD was used. Results: The subjects in the higher tertile of AGEs had a higher risk of CKD (OR 2.39, 95% CI, 1.29-4.44) adjusting by systemic hypertension in comparison to the lower tertile of AGEs; also, there were little differences by adjusting with diabetes mellitus (OR 2.36, 95% CI, 1.26-4.42). Conclusions: The plasmatic levels of AGEs were associated with a higher prevalence of CKD.

Keywords: AGEs, ERC, systemic hypertension, diabetes mellitus.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	3
2.1 Productos finales de glucosilación avanzada (AGEs).....	3
2.2 RAGE: receptor de los AGEs.....	9
2.3 AGEs y el daño renal.....	11
2.4 Evaluación de la función renal.....	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
4. OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo general.....	28
4.2 Objetivos específicos.....	28
5. HIPÓTESIS.....	28
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
6.1 Diseño del estudio.....	29
6.2 Criterios de inclusión.....	30
6.3 Criterios de exclusión.....	30
6.4 Población del estudio.....	30
6.5 Variables.....	31
6.6.1 Productos finales de glucosilación avanzada (AGEs).....	31
6.6.2 Tasa de filtrado glomerular (TFG).....	31
6.6.3 Enfermedad renal crónica (ERC).....	32
6.6.4 Variables sociodemográficas y de estilo de vida.....	32
6.6.5 Variables antropométricas y clínicas.....	33

6.6.6 Variables biológicas.....	33
6.6.7 Variables de control.....	34
6.6.7.1 Diagrama acíclico dirigido.....	34
6.6.7.2 Hipertensión arterial sistémica.....	38
6.6.7.3 Diabetes mellitus tipo 2.....	39
6.6.7.4 Otras variables de control.....	39
6.6.8 Operacionalización de variables.....	39
6.7 Análisis estadístico.....	41
7. RESULTADOS.....	43
8. DISCUSIÓN.....	51
9. CONCLUSIONES.....	61
10. REFERENCIAS.....	63
11. ANEXOS.....	66

1. Introducción

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades renales han escalado en las últimas dos décadas formando parte de las veinte principales causas de mortalidad en el mundo. En el año 2000 las patologías renales ocupaban el decimoctavo puesto de mortalidad general a nivel mundial; en contraste, en 2016 ocuparon el doceavo puesto causando 1, 129,000 muertes, equivalente al 2% de la mortalidad general. De manera similar, en México las enfermedades renales han presentado este mismo fenómeno de escalamiento. De acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) en el año 2000 las patologías renales se posicionaron en el treceavo lugar de mortalidad general; mientras que en 2016 ocuparon el décimo lugar con un total de 13,132 muertes. Cabe destacar que gran parte de las causas de defunciones por estas patologías renales se atribuyen a la enfermedad renal crónica (ERC) causada por nefropatía diabética.

La ERC se define, de acuerdo a las guías de práctica clínica de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) y la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), como “las anormalidades estructurales o funcionales renales que deben estar presentes por un periodo mayor a 3 meses con implicaciones en la salud”, por medio de la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) un valor <60 ml/min/1.73 m² es necesario para definir esta patología. La causa principal de la ERC es la diabetes mellitus, cuyo mecanismo fisiopatológico es la glucosilación no enzimática (NEG) que produce glomeruloesclerosis.(1)

La NEG es una reacción dependiente de los estados hiperglucémicos en donde existe glucosilación de proteínas y otros complejos. Asimismo, produce unos compuestos denominados productos finales de la glucosilación (AGEs) mediante la reacción conocida

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

como Maillard, acuñada por el médico y químico francés Louis-Camille Maillard durante el siglo XX. Los AGEs interactúan con todas las proteínas que componen a los tejidos del organismo, provocando disrupción en su estructura e inflamación, piedra angular en el desarrollo de patologías crónicas. Existen estudios histopatológicos que evidencian que la acumulación de AGEs está presente en diversos tejidos del riñón como en: la corteza renal, las células mesangiales, la membrana basal glomerular, entre otros; produciendo cambios en su arquitectura y en su funcionamiento por diversos mecanismos como: la alteración de la permeabilidad vascular, la generación de apoptosis en células mesangiales y el despegamiento de podocitos, que en consecuencia acelera el daño renal aumentando el riesgo de la ERC. (2-4)

Existen pocos estudios que han evaluado la asociación que existe entre el nivel plasmático de los AGEs y la ERC; sin embargo, los resultados de algunos estudios que han explorado dichas evaluaciones han mostrado resultados inconsistentes. Por lo tanto, el presente estudio tiene el propósito de evaluar la asociación de los niveles plasmáticos de AGEs medidos por medio de radioinmunoensayo y la ERC, definida con base en la TFG, en la Cohorte de Trabajadores de la Salud (CTS).

2. Marco teórico y Antecedentes

2.1 Productos Finales de Glucosilación Avanzada (AGEs)

Los productos finales de glucosilación avanzada son compuestos heterogéneos formados por una reacción no enzimática (glucosilación no enzimática (NEG)) entre los grupos amino de las proteínas y azúcares reductores, esta reacción denominada de Maillard, produce aductos que son covalentemente estables. Existen tres pasos esenciales para la formación de los AGEs, que conjuntamente componen a la reacción de Maillard (Figura 1): (5, 6)

1. Formación de una base de Schiff lábil: se forma a partir de la unión del grupo amino de un aminoácido contenido en una proteína y el azúcar reductor. Su formación involucra una reacción rápida y reversible, que puede detenerse en este paso.(5)
2. Rearreglo Amadori: es una reacción orgánica que involucra una isomerización, donde se produce un compuesto de ketoamina denominado producto Amadori, un ejemplo de éste es la hemoglobina glucosilada.(5)
3. Reacciones de oxidación, condensación, deshidratación u otros rearrreglos moleculares: todas estas reacciones forman a los AGEs, este último paso forma aductos estables e irreversibles. La duración de este paso puede tardar de semanas a meses en ocurrir.(5)

Existen alrededor de 20 tipos diferentes de AGEs que se han identificado y caracterizado en tejidos humanos (Tabla 1). (5, 7, 8)

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Tabla 1. AGEs Biológicamente Importantes*, identificados en tejidos humanos		
Aduetos de monolisil sin enlaces cruzados	Aduetos de bislisil con enlaces cruzados	Hidroimidazolonas
N ^ε -carboximetilisina (CML)	Dímero de lisina derivado de glioxal (GOLD)	Hidroimidazolona derivado de glioxal (G-H)
N ^ε -carboxietilisina (CEL)	Dímero de lisina derivado de metilglioxal (MOLD)	Hidroimidazolona derivado de metilglioxal (MG-H)
Pirralina	Dímero de lisina derivado de 3-deoxiglucosona (DOLD)	Dímero de lisina derivado de 3-deoxiglucosona (3DG-H)
*Adaptada de: Bohlender et al, Am J Physiol, 2004		

La formación de AGEs está en función de un intermediario del metabolismo de los lípidos. La oxidación catalizada por iones de metales de grasas poliinsaturadas y el ácido araquidónico producen lipoperoxidación avanzada denominados (ALEs). Existen varias vías de formación de los AGEs, pero cada una de éstas tiende a formar un compuesto en particular; por ejemplo, la pentosidina es formada sólo por precursores de carbohidratos, la imidazolona o pirralina se forma por el estrés oxidativo, la glucólisis anaerobia (no oxidativa) produce AGEs a partir del metilglioxal, la oxidación de la glucosa y los lípidos forman CML. Es importante denotar que la hiperglucemia produce vías metabólicas alternas como la vía de los polioles que promueve la generación de AGEs como: CML, CEL y la pentosidina. Los AGEs forman intermediarios que son especies reactivas de oxígeno (ROS) que ejercen daño al donar su electrón no apareado.(5, 6)

Los AGEs provienen de dos fuentes principales: endógenas y exógenas. La fuente endógena son series complejas de reacciones químicas que producen estos compuestos; por ejemplo, se forman como resultado de la exposición de proteínas a aldosas (glucosa o ribosa) y se acumulan de forma elevada en condiciones patológicas. Esta fuente ocurre de forma lenta y

se ha relacionado con: el estrés metabólico, producidos en casos de sepsis o en la resistencia a la insulina; las enfermedades crónica-degenerativas, como en la DM2 y enfermedad renal crónica; la hiperglucemia, por aumento de las glucólisis y la vía de los polioles; la activación de la proteína C, que puede aumentar la estimulación de la vía de la hexosamina que es un proceso bioquímico que genera glucosamina-6-fosfato por medio de fructosa-6-fosfato y glutamina; entre otras. Por otro lado, se han utilizado anticuerpos creados para unirse a epítomos específicos de los AGEs en los tejidos humanos bajo condiciones fisiológicas y se ha observado que estos compuestos aumentan conforme la edad cronológica; por consiguiente, están relacionados con el envejecimiento biológico y con la degeneración proteica. En contraste, la fuente exógena depende de la dieta y del procesamiento de los alimentos; así como, del tabaquismo. Por medio de esta fuente de producción, los AGEs aumentan en las dietas ricas en grasas y con los métodos de cocina que involucran altas temperaturas y alto contenido proteico como en alimentos fritos, asados, rostizados o parrillados. En la actualidad, los hábitos dietéticos occidentales que involucran un alto procesamiento de los alimentos y el alto contenido energético son importantes reservorios de AGEs (Figura 1). (5, 6, 9, 10)

Es importante conocer las fuentes de los AGEs debido a que con este conocimiento podría evitar o reducir la formación de éstos. Las fuentes más importantes de AGEs son los alimentos con alto contenido de grasas y carbohidratos; así como, el tabaquismo. Davis y colaboradores realizaron un estudio de intervención donde evaluaron si una dieta alta en AGEs (baja en grasa vs alta en grasa) influía en el aumento de éstos, medido a través de CML. El grupo que se sometió a la dieta alta en grasa tuvo un incremento significativo de

CML circulante comparado con el grupo que estuvo en el régimen de dieta baja en grasa (p=0.05). (11, 12)

Existen diferentes métodos para cuantificar a los AGEs divididos en dos tipos (Figura 1)(5):

1. Métodos inmunohistoquímicos

- a. Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA). Por medio de este método se utilizan anticuerpos no específicos para unirse directamente a los aductos de glucosilación, una de las ventajas que tiene es que ocupa un equipo menos costoso.
- b. Radioinmunoensayo. Este método utiliza moléculas biomarcadas (radiomarcadas) con isótopo para la formación de complejos inmunes para obtener la concentración de antígeno (AGEs) unido a anticuerpos específicos y se usan las radiometrías. Se considera un método de gran utilidad, sensible, específico, preciso y reproducible para la detección de las concentraciones plasmáticas de los AGEs.

2. Métodos instrumentales

- a. Cromatografía líquida combinada con fluorescencia por espectrometría de masa o gas. Este tipo de método se utiliza para la cuantificación de los AGEs en los alimentos.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

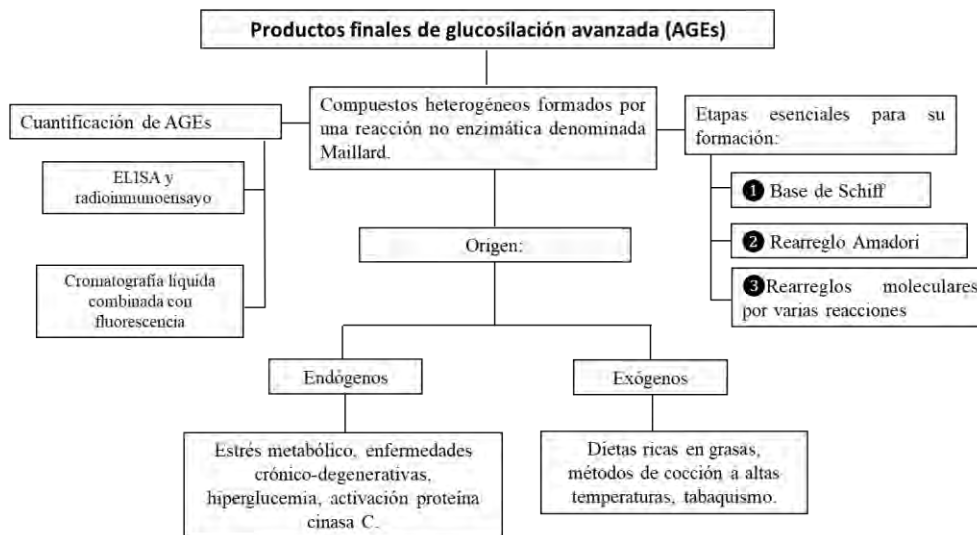


Figura 1. Formación, cuantificación y origen de los AGEs.

Los AGEs tienen interacciones con los tejidos del organismo formando entrecruzamientos entre las proteínas que los componen. En condiciones fisiológicas la reacción para la formación de AGEs es lenta, producen enlaces covalentes con proteínas de la matriz extracelular como la colágena, provocando alteraciones estructurales y funcionales de estas proteínas, ya que aumentan su rigidez y fragilidad reduciendo la elasticidad en las paredes vasculares provocando HAS y complicaciones cardiovasculares o el envejecimiento de la piel. La mayoría de las proteínas afectadas por el mecanismo fisiopatológico de los AGEs tienen vidas medias largas. Las interacciones entre la colágena u otras proteínas de matriz extracelular con las células pueden tener alteraciones por las modificaciones que sufren a consecuencia de los AGEs, provocando cambios estructurales, acumulo de proteínas de matriz, daño en el crecimiento y diferenciación celular. Asimismo, las alteraciones estructurales que sufre la colágena producen problemas de su ensamblaje y mayor densidad

de empaquetamiento que reduce la estabilidad térmica y la resistencia de digestión por medio de las metaloproteinasas. (2, 4-6, 13)

También, los AGEs tienden a unirse a tejidos con recambio biológico lento como el cristalino. La consecuencia de la interacción de los AGEs produce rigidez y afecta al remodelamiento de los tejidos. La acumulación de AGEs en los tejidos puede ser por tres factores: producción acelerada, disminución de su degradación y el aumento de las vidas medias. Asimismo, se ha observado que el aumento de concentración plasmática y tisular de estos compuestos heterogéneos se encuentran elevados en enfermedades que producen un mayor estrés oxidativo como: DM2, insuficiencia renal, aterosclerosis, HAS y en demencia por Alzheimer, entre otras. (2, 4-6, 13)

Los AGEs plasmáticos principalmente se unen a la albúmina produciendo cambios estructurales en los aminoácidos que componen a las hojas β de su conformación tridimensional por medio de entrecruzamientos de fibrillas amiloides; en consecuencia, la albumina glucosilada puede formar compuestos amiloides amorfos condensados que son resistentes a la fagocitación de los macrófagos ocasionando inflamación.(5)

Asimismo, los AGEs causan daño a las funciones celulares de endotelios y macrófagos. En algunos experimentos realizados al cultivar células endoteliales con AGEs, se ha observado un aumento en la permeabilidad vascular y mayor expresión de proteínas procoagulantes; de igual forma, estos compuestos producen un aumento en la migración de los fagocitos mononucleares, aumentan la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas y de citocinas proinflamatorias.(10)

Como ya se mencionó con anterioridad ciertas enfermedades crónico-degenerativas aumentan los AGEs. Por ejemplo, la DM2 y la enfermedad renal son condiciones en las cuales los tejidos y niveles séricos de pacientes con estas patologías tienen concentraciones de AGEs más elevadas. En sujetos con DM2 los niveles elevados de AGEs podrían ser explicados por un cambio del equilibrio de la reacción de Schiff para la glucosilación, donde al aumentar el sustrato (glucosa) la formación de los AGEs es más alta. Asimismo, se ha observado que la pentosidina puede estar elevada hasta diez veces más en sujetos con enfermedad renal comparada con los controles.(5)

2.2 RAGE: receptor de los AGEs

El RAGE es un receptor de AGEs que forma parte de la familia de las inmunoglobulinas localizado en el cromosoma 6, es transmembranal y está compuesto de 394 aminoácidos con un solo dominio hidrofóbico de 19 aminoácidos y una cola citosólica COOH-terminal formado de 43 aminoácidos. La cola citosólica no presenta actividad enzimática, por lo que se ha propuesto que cuando se activa el receptor se asocia con un complejo multimérico localizado en la superficie celular para generar vías de transducción para activar a proteínas. Varios RNA mensajeros (mRNA) se forman por el *splicing* (corte y empalme) y se traducen en diferentes RAGEs; por ejemplo, el DN-RAGE es un receptor sin cola citosólica que une ligandos extracelulares y no produce efectos dentro de la célula; el ES-RAGE es un receptor localizado en las células endoteliales.(5)

El RAGE es un receptor multiligando por lo que existen, además de los AGEs, otras proteínas que pueden activarlo. Diversos estudios han observado que compuestos pertenecientes al *high mobility group box 1*, calgranulinas S100, Mac-1, amiloide B y productos generados

por estrés oxidativo pueden activar el receptor de AGEs. Cuando existe activación del RAGE se producen las señales transductivas que activan a segundos mensajeros como la proteína cinasa C y NF- κ B que generan citocinas inflamatorias y factores de crecimiento para causar alteraciones funcionales, como se ha observado en células renales, y reclutamiento de células inflamatorias adyacentes para permear la reacción inflamatoria. Asimismo, la activación de RAGE está involucrado en la amplificación y mantenimiento de las respuestas inflamatorias; así como, la modulación del crecimiento y función celular en respuesta. Las interacciones entre los AGEs y RAGE pueden aumentar el estrés oxidativo intracelular; así como, disminuir la función de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa, provocando disfunción en células endoteliales.(5, 6)

Los receptores de AGEs se expresan en varios tejidos como: células endoteliales, células del músculo liso de los vasos, macrófagos, neuronas, microglia, nervios periféricos, pulmones, músculo esquelético, podocitos de células glomerulares y células tubulares. Los mecanismos fisiopatológicos de los AGEs están mediados por la interacción de su receptor denominado RAGE, que tiene sobreexpresión en vasos sanguíneos y células glomerulares en pacientes diabéticos, entre otros. La vía de señalización que utiliza RAGE para generar sus efectos es a través de la activación del factor de transcripción NF- κ B que produce citocinas pro-inflamatorias generando así, estrés oxidativo. En la figura 2 se resumen los principales mecanismos de daño que generan los AGEs. (2, 4-6, 13)

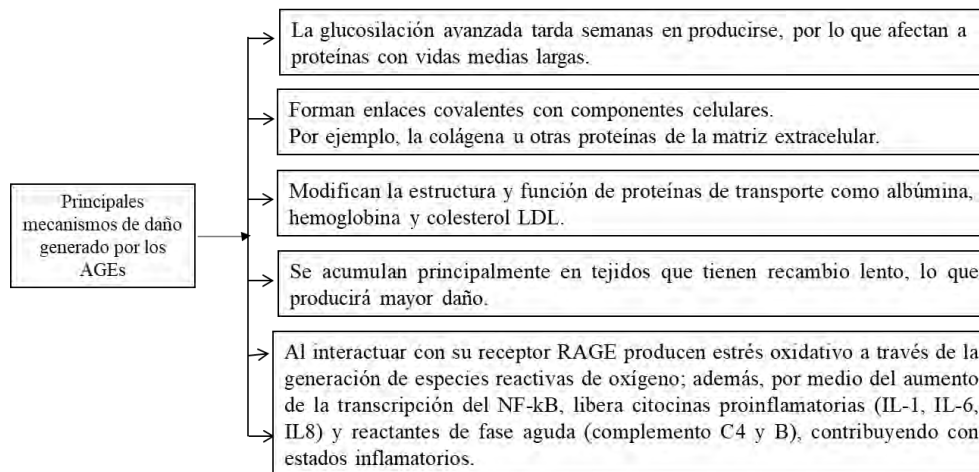


Figura 2. Principales mecanismos de daño generado por los AGEs.

2.3 AGEs y el daño renal

Desde hace 20 años se encontró que en el suero de los individuos se encontraban AGEs peptídicos y AGEs libres. Los macrófagos localizados en los tejidos poseen receptores para AGEs lo que permite su degradación e hidrólisis en péptidos de menor tamaño; posteriormente, se liberan y se eliminan por medio del riñón. Un ejemplo de macrófagos tisulares, son las células de Kupffer localizadas en los sinusoides hepáticos que poseen receptores *scavenger* para capturar AGEs del plasma. Mediante diferentes experimentos, se ha evidenciado que los AGEs endógenos son filtrados por las nefronas renales y reabsorbidos por los túbulos que las componen, después, son excretados. Por consiguiente, la eliminación de estos compuestos está relacionada con la depuración normal de creatinina, es decir, depende de la TFG y la función de los túbulos renales para lograr dicha eliminación. Cuando la función renal se encuentra comprometida, aumentan los niveles plasmáticos de AGEs y éstos provocan alteraciones en varios tejidos.(2, 4)

La función renal en los pacientes con ERC está dañada, por lo que presentan niveles elevados de AGEs en el suero, tanto de AGEs peptídicos como de AGEs libres. Los mecanismos principales que provocan aumento de estos compuestos glucosilados son la disminución de la eliminación de éstos y su generación excesiva a través del estrés oxidativo. Cabe destacar, que existe otro mecanismo que produce un aumento de AGEs en los pacientes con ERC sometidos a diálisis peritoneal, éste relacionado con los líquidos que se introducen en la cavidad peritoneal en esta terapia de reemplazo, ya que previamente se someten a esterilización térmica lo que produce mayor concentración de AGEs. Es importante sensibilizar a los pacientes con ERC a disminuir sus fuentes exógenas de AGEs, ya que son potencialmente tóxicos para sus riñones; también, porque se ha demostrado que las modificaciones en la dieta a corto plazo pueden decrecer de forma significativa los niveles de estos compuestos. Una medida preventiva que ha demostrado efectividad en la disminución de AGEs en pacientes con ERC es la preparación de sus alimentos en su hogar.(2, 4, 9)

La importancia de los AGEs radica en que sus niveles elevados producen compuestos pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en personas sanas, con diabetes mellitus tipo 1 o 2 y en pacientes con ERC. Se han demostrado en varios estudios que una dieta con fuentes elevadas de AGEs, en un periodo de dos semanas, aumenta significativamente los niveles de TNF- α . Los AGEs y sus receptores se han propuesto como los principales mecanismos fisiopatogénicos para la nefropatía diabética y las enfermedades renales no causadas por DM2. El mecanismo fisiopatológico consiste en la interacción de los AGEs con RAGE que aumenta la activación del factor de transcripción NF- $\kappa\beta$, resultando en

la síntesis de citocinas inflamatorias como el TNF- α . La presencia de AGEs extracelulares ocasiona que algunas células regulen positivamente la expresión de RAGE; por ejemplo, esto se ha observado de forma consistente en los podocitos glomerulares de pacientes con nefropatía diabética. Es importante mencionar que los niveles plasmáticos de AGEs están íntimamente relacionados con los biomarcadores pro-inflamatorios e inversamente proporcionales a la depuración de creatinina. (5, 8, 12)

De igual forma, la hiperglucemia y la generación de AGEs aumentan el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β). Por ejemplo, se realizaron estudios en modelos animales diabéticos expuestos a un inhibidor de AGEs OPB 9195, donde se evidenció que la progresión de nefropatía diabética en los roedores se reducía al disminuir el TGF- β , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la producción de colágena tipo IV. Es importante mencionar que el VEGF es producido por podocitos y células mesangiales para la proliferación glomerular. Con respecto a las células mesangiales es importante mencionar que se ha demostrado por medio de estudios con inmunohistoquímica que los AGEs se acumulan en estas zonas, paredes de los capilares del glomérulo y en las paredes arteriales de pacientes con nefropatía diabética en comparación con aquellos libres de esta enfermedad. (2, 3)

La generación de biomarcadores pro-inflamatorios provocados por el aumento de AGEs va a tener como común denominador el daño vascular, ya que los AGEs inducen calcificación vascular y daño endotelial, como sucede en la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica. Existen estudios histopatológicos que evidencian que la acumulación de AGEs está presente en diversos tejidos como: la corteza renal, las células mesangiales, la membrana basal glomerular, capa dérmica, en el cartílago en la artritis reumatoide, entre otras. Por

ejemplo, en un una revisión sistemática de varios ensayos clínicos controlados realizado por Clarke y colaboradores encontraron que al estar en el régimen de una dieta alta en contenido de AGEs los biomarcadores pro-inflamatorios de estrés oxidativo se elevaban en los adultos sanos, existía aumento del riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos y el deterioro renal en sujetos del sexo masculino que tenían sobrepeso.(2, 3, 9)

Como se ha manifestado anteriormente, el riñón regula de forma importante el metabolismo de los AGEs; por lo tanto, cuando existe alguna alteración en el funcionamiento renal o un aumento en la producción de estos compuestos, como en la diabetes mellitus, los niveles plasmáticos se elevan. El mecanismo fisiopatológico presente en la diabetes se denomina NEG, *per se* este mecanismo no genera daño sino los productos que se forman a partir de éste, los AGEs. Es importante denotar que el grado de las complicaciones en los pacientes diabéticos (nefropatía, neuropatía, daño al cristalino y retinopatía) es directamente proporcional a la velocidad de producción de AGEs. En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCTEDIC) se abordó la efectividad de la terapia agresiva para el control en sujetos diabéticos y se encontró que a pesar del control con este enfoque en diabéticos tipo 1, el riesgo de incidencia de nefropatía diabética progresiva persiste después de algunos años. También, se logró demostrar que las anomalías vasculares no son reversibles, a pesar de un control glucémico adecuado, esto se conoce como “memoria glucositaria”, donde el daño persiste por la acumulación de AGEs en péptidos con vidas medias largas. (2-4, 14)

Muchas proteínas del organismo son transformadas después de que se transcriben, esto se conoce como modificación postranscripcional. Un ejemplo de esta modificación es la NEG

en donde existe entrecruzamiento de enlaces covalentes entre los aminoácidos de proteínas y carbohidratos reductores; esto trae como consecuencia la alteración de la estructura y la función del polipéptido. La consecuencia de esta interacción está relacionada íntimamente con la DM2 y sus complicaciones en varios órganos como lo son: el sistema nervioso, el ojo y el riñón. En el caso del riñón, Sánchez y colaboradores demostraron por medio de un estudio de casos y controles que existía un aumento de AGEs, medido a través de autofluorescencia dérmica, en el grupo de pacientes con ERC en etapas leve o moderada en comparación en el grupo control sin diabetes ni ERC (2.5 ± 0.6 vs $.2.2 \pm 0.4$ AU, $p < 0.001$). Asimismo, el grupo de casos presentó tres veces más riesgo de presentar placa de ateroma (RM 3.0, 95% CI 1.4 ± 6.5 , $p = 0.006$). (13, 15-17)

La estructura renal se afecta por la acumulación de AGEs y por ende la función, esto demostrado en varios estudios tanto en humanos como en roedores. Existen diversos mecanismos de daño a los componentes renales por medio de AGEs, uno de ellos es la interacción de estos compuestos con las proteínas de matriz extracelular de las células nefrológicas, que compromete la interacción entre las proteínas de la misma matriz y de éstas con la célula, esto es la base para el desarrollo de la glomeruloesclerosis diabética. Los AGEs producen muerte celular programada, apoptosis; así como, la expresión de VEGF en células mesangiales humanas en cultivo; la apoptosis en las células mesangiales podría generar hiperfiltración glomerular, ya que estas células son importantes en la arquitectura del glomérulo. (18)

Asimismo, los AGEs generan daño en los podocitos provocando su despegamiento, característica predominante en la nefropatía diabética. La interacción entre los AGEs y los

componentes del glomérulo renal se da a través del RAGE. Existen dos células principales que expresan este receptor, los podocitos y las células endoteliales. Tanto el estrés oxidativo como la inflamación dependiente de RAGE forman diversos ligandos para este receptor. Por ejemplo, estudios realizados *in vitro* en podocitos demuestran que la interacción de un ligando con el RAGE produce apoptosis, expresión de péptido 1 quimioatrayente de monocitos y biomarcadores de inflamación vía NF- κ B, produciendo glomeruloesclerosis renal. De igual manera, la interacción de RAGE con diversos ligandos provoca la síntesis de VEGF y la sobreexpresión de receptores en las células endoteliales que pueden dañar la histología del glomérulo, produciendo albuminuria, estableciéndose así el desarrollo de la enfermedad renal. Por ejemplo, se ha demostrado que en sujetos con sobrepeso u obesidad sin otras comorbilidades con exposición a dietas de alto contenido de AGEs presentan albuminuria; por ende, un riesgo elevado a desarrollar ERC.(4, 9, 18)

En contraste, en un estudio realizado por Harcourt y colaboradores demostraron que la dieta baja en AGEs disminuía la razón albúmina:creatinina y la dieta alta en estos compuestos aumentaban sus niveles plasmáticos. También, se ha evidenciado que los niveles de AGEs circulantes pueden disminuir si se restringen estos compuestos en la dieta en pacientes diabéticos con función renal conservada y en individuos no diabéticos con función renal comprometida. (4, 7, 8)

Como se ha expuesto previamente RAGE es uno de los protagonistas en la fisiopatología y en la progresión de la enfermedad renal. La generación de AGEs no sólo tiene su base en el estado hiperglucémico, sino que la estimulación del RAGE produce estrés oxidativo. La adquisición exógena de AGEs por medio de alimentos con alto contenido de lípidos

constituye el inicio de este estrés oxidativo y la señalización a través de RAGE para la generación de la enfermedad renal. Liu y colaboradores demostraron que la interacción de los AGEs con RAGE produce un envejecimiento prematuro de las células tubulares epiteliales. La activación de RAGE provoca daño en la obesidad, como lo demostraron en un estudio de modelos animales alimentados bajo un régimen dietético alto en contenido de grasas para que desarrollaran obesidad. Un grupo eran roedores con sobreexpresión de RAGE y el grupo control sin éste, se observó que los ratones sin RAGE tenían bajos niveles de superóxido mitocondrial y citosólico en la corteza renal. En contraste, los ratones con RAGE tenían altos niveles de biomarcadores pro-inflamatorios; así como, aumento de CML en sus riñones. (3, 4, 19, 20)

De forma similar, Tanji y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles para determinar la distribución de AGEs y RAGE en los riñones de los pacientes con DM2; así como, determinar la especificidad en la nefropatía diabética. Por medio de un análisis inmunohistoquímico de biopsias renales y anticuerpos para RAGE y dos tipos de AGEs (CML y pentosidina) en pacientes con nefropatía diabética, nefrosclerosis hipertensiva, glomerulosclerosis segmentaria focal idiopática, esclerosis focal secundaria por obesidad, nefritis por lupus y controles normales, se determinó que en la nefropatía diabética el CML se encontraba: en el 96% de los casos en el mesangio, 96% en las paredes de los vasos, 85% en la membrana basal tubular, 42% en la membrana basal glomerular. Sin embargo, también se encontraron concentraciones de pentosidina en las biopsias con nefropatía diabética, pero en menor concentración (77% de los casos en el mesangio, 54% en las paredes de los vasos, 31% en la membrana basal tubular, 4% en la membrana basal glomerular), pero se observó

que este tipo de AGEs se concentra más en la colágena intersticial. Asimismo, se observó sobreexpresión de RAGE en los podocitos de los pacientes con nefropatía diabética, comparado con los controles.(21)

La activación de RAGE produce un círculo vicioso que comienza con la quimioatracción de células pro-inflamatorias hacia las nefronas, generando ligandos para RAGE y a su vez generando más AGEs que interaccionan con las proteínas de la matriz extracelular y la creación de fibrillas amiloides que comprometen la función renal. Cabe destacar, que la expansión de la matriz extracelular es un mecanismo patológico esencial en la nefropatía diabética, esto provoca engrosamiento de la membrana basal glomerular, aumento de la permeabilidad vascular y finalmente la glomeruloesclerosis. Algunos experimentos con animales han demostrado que el engrosamiento glomerular se debe a un aumento en la síntesis de la colágena tipo IV, factor de crecimiento derivado de plaquetas, laminina B1, entre otros. Asimismo, la quimasa, enzima que genera angiotensina II, se presenta en niveles altos en la nefropatía diabética, así como, en la enfermedad vascular. La interacción de los AGEs con el RAGE puede aumentar la síntesis de quimasa en el músculo liso y provocar la progresión del daño renal. Es importante destacar que cuando la estructura de la matriz extracelular del glomérulo o la membrana capilar basal se afectan, la falla renal entra a una fase acelerada provocando inhibición del crecimiento celular fisiológico, insensibilizando a las células endoteliales por estímulos exógenos y produciendo patrones de crecimiento anormales. Asimismo, la activación de RAGE induce la expresión y la actividad de la oxidasa de NADPH renal, produciendo más estrés oxidativo. La figura 3 presenta un cuadro que resume los mecanismos principales de los AGEs en el daño renal. (2, 4-6, 22)

El RAGE se presenta en dos isoformas, uno que tiene ausencia del dominio NF- κ B y otro con la presencia de éste. El primero conocido como RAGE soluble (sRAGE), circula en el plasma y no produce inflamación. El otro denominado RAGE endógeno (esRAGE) es la isoforma que produce inflamación y se crea a partir del corte y empalme del material genético. Si estas dos formas de RAGE se encuentran en concentración suficiente, pueden disminuir el riesgo de enfermedad inflamatoria. Loomis y colaboradores en el estudio denominado *Atherosclerosis Risk in Communities* en una muestra de 1874 sujetos, por medio de un análisis transversal de AGE-CML, sRAGE y esRAGE, demostraron que la ERC, estadiado con base en tasa de filtrado glomerular estimada y albuminuria, presentaban mayor AGE-CML, sRAGE y esRAGE que en los pacientes que no tenían ERC. El aumento de sRAGE circulante posiblemente estuvo asociado con disminución de la función renal. (23)

Algunos estudios en roedores han demostrado el tiempo que tarda en producirse cambios patológicos en el riñón por medio de AGEs exógenos al alcanzar concentraciones en suero similares a animales diabéticos. Los roedores con diabetes tuvieron un aumento de AGEs en un 50% comparado con los no diabéticos, después de cinco meses; también, se demostró un aumento del volumen glomerular, engrosamiento de la membrana basal y del mesangio en animales diabéticos. Por otro lado, Ide y colaboradores sometieron células del mesangio con AGEs y se produjo un aumento de la producción de los biomarcadores pro-inflamatorios y mayor activación del factor NF- κ B. Niveles altos de AGEs, como el CML, se han observado en los tejidos renales de pacientes diabéticos con enfermedad renal o sin ésta; por consiguiente, el aumento de los niveles de AGEs está relacionado de manera directa con la gravedad de la nefropatía diabética. (2, 20, 24)

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Semba y colaboradores en dos estudios demostraron como los niveles de CML se asocian con la ERC y la TFG. En el primer estudio aplicado a una comunidad de adultos mayores demostró que el CML puede ser un indicador de la función renal, pero no demuestra que la dieta con CML tenga un efecto negativo en la TFG. En el segundo estudio, denominado *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, en donde se siguieron a 750 adultos mayores de 52 años o más, se observó que los altos niveles de CML se asociaron con ERC ($p=0.003$) y una disminución de la TFG. Asimismo, Rodríguez-Ayala y colaboradores evaluaron a siete sujetos en terapia de reemplazo con hemodiálisis con inflamación de alto grado, medido por medio de proteína C reactiva y once sujetos con inflamación de bajo grado. Se observó que los monocitos de los sujetos con alto grado de inflamación, al ser estimulados por medio de albúmina sérica unida a CML aumentaban la actividad de NF- κ B; por lo que, la inflamación se relaciona de manera estrecha con las enfermedades renales terminales. (25, 26)

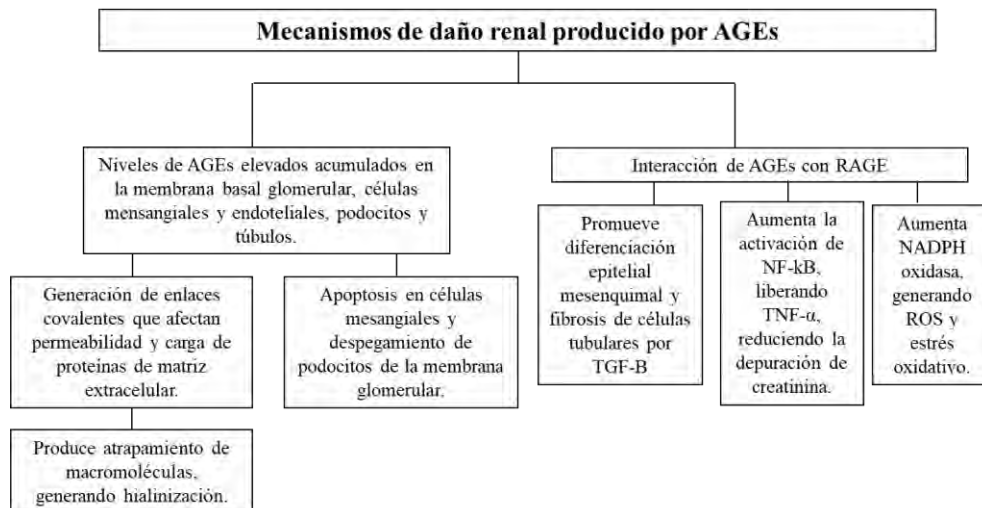


Figura 3. Principales mecanismos de daño renal producidos por los AGEs.

2.4 Evaluación de la función renal

El riñón es un órgano que se encarga de varios procesos regulatorios en el organismo. Se ocupa de secretar las siguientes hormonas: renina (enzima que convierte el angiotensinógeno en angiotensina tipo I); 1-alfa, 25 dehidroxivitamina D₃ (forma activa de la vitamina D₃ que permite regular el crecimiento óseo y el metabolismo del calcio); eritropoyetina (hormona glucoproteica que estimula la proliferación y diferenciación de las células madre eritropoyéticas en la médula ósea); entre otras. Otro proceso regulatorio en el que interviene el riñón es en la excreción de productos de desecho como la urea, el ácido úrico y la creatinina. De igual manera, se encarga del balance hidroelectrolítico al regular de forma individual la excreción de agua y solutos como sodio, potasio e hidrogeniones. Esta última acción es esencial para el equilibrio ácido/base en el organismo.

En las patologías renales algunas de las funciones expuestas previamente se ven afectadas o disminuidas; por consiguiente, existen biomarcadores que nos permiten evaluar de una forma objetiva el funcionamiento nefrológico de los pacientes. Los niveles del nitrógeno ureico en sangre (BUN), de creatinina sérica (SCr) y la cistatina C se utilizan para la estimación de la función renal; aunque, pueden tener algunas limitantes para poder detectar enfermedades nefrológicas en sus etapas más tempranas. El BUN, definido como la concentración de urea en sangre expresada en cantidad de contenido de nitrógeno derivado de productos de desecho proteicos, se ha empleado desde hace muchos años en la práctica clínica, pero su cuantificación puede presentar errores porque existen varios factores que lo afectan. Por ejemplo, sus valores aumentan en la falla renal (azotemia); así como, cuando existe un consumo dietético elevado en derivados proteicos o durante un sangrado gastrointestinal

activo, ambos en presencia de un funcionamiento renal normal. Por otro lado, el valor de BUN puede disminuir erróneamente en enfermedad hepática, desnutrición o en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Por lo tanto, éste no es confiable para evaluar la función renal, por sí mismo. (27)

En contraste, la creatinina, un amino ácido producto de desecho del metabolismo muscular esquelético, es el biomarcador principal para evaluar el funcionamiento renal y su concentración se determina en orina o suero por medio de diferentes técnicas de análisis. Existen varios estudios que coinciden en que existe una correlación entre la depuración de creatinina y la TFG, al igual que con el nivel de SCr. Es importante resaltar que la creatinina es secretada a través de los túbulos proximales renales y filtrada por el glomérulo; por ende, la depuración de creatinina sobreestima el valor de la TFG. Asimismo, los niveles de SCr pueden variar por cantidad de masa muscular, la edad, raza o grupo étnico, enfermedades crónicas, la dieta, sexo y uso de fármacos; por consiguiente, los dos factores que determinan la SCr son la masa muscular y la dieta. Dos ejemplos de fármacos que modifican la SCr son el trimetoprim y la cimetidina, que inhiben la secreción tubular de creatinina y elevan su valor en suero sin comprometer el valor de GFR. (27, 28)

Según el término MeSh de los *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, la TFG es el volumen de agua filtrada del plasma a través de las paredes capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. También, se puede definir como el producto del número de nefronas por el promedio de la tasa de filtrado glomerular de una sola nefrona ($\#$ nefronas \times promedio TFG de nefrona individual), es decir, nos permite saber de forma aproximada el número de nefronas funcionales. El TFG se acepta como la mejor

medida para la función renal; sus valores normales están en función de la edad, sexo y masa corporal, estos son: $\sim 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y $\sim 120 \text{ mL/min/ 1.73 m}^2$ en hombres y mujeres, respectivamente. Se mide con la depuración urinaria de diversos marcadores exógenos, sustancias que se administran al organismo para poder realizar mediciones de depuración, como la inulina, iotalamato y ácido etileno-diamino-tetraacético de cromo (Cr-EDTA), entre otras. Sin embargo, estos marcadores casi no se utilizan en la práctica clínica debido a su costo elevado y su dificultad de uso. En cambio, los marcadores endógenos que se pueden definir como sustancias generadas por el mismo organismo a una velocidad más o menos constante, se pueden utilizar para estimar la TFG por medio de sus niveles plasmáticos; los principales son: la creatinina y la cistatina C.(28) (29)

La estimación la TFG por medio de la concentración de SCr, la depuración de creatinina y las ecuaciones basadas en la concentración de SCr, así como, las variables de sexo, edad y raza, son de los métodos más utilizados; asimismo, son importantes para definir la enfermedad renal crónica. Las guías de práctica clínica KDOQI y las de la KDIGO coinciden en el término ERC, definido como “las anormalidades estructurales o funcionales renales que deben estar presentes por un periodo mayor a 3 meses con implicaciones en la salud”, por medio de la estimación de la TFG, definen un valor $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ para determinar esta patología; así como, uno o más marcadores de daño renal como anormalidades en cualquiera de las siguientes: albuminuria $\geq 30 \text{ mg/24 horas}$ o $\geq 30 \text{ mg/g}$; sedimento urinario; hidroelectrolíticas por patología tubular; estructurales detectadas por estudios de imagen; o antecedente de trasplante renal. (1)

Las ecuaciones principales que permiten estimar la TFG por medio de las variables SCr (o cistatina C), edad, sexo, raza, peso, talla y superficie corporal:

1. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI 2009 o 2012). Esta ecuación tiene más precisión para predecir el riesgo clínico de ERC y puede disminuir los falsos positivos. Se desarrolló con datos de 12,150 pacientes de América del Norte y de Europa, incluyeron a pacientes con enfermedad renal, diabetes, transplantados renales y donadores potenciales con una media de TFG de 68 mL/min/1.73 m². Para realizar el estudio se utilizó el iotalomato para estimar la TFG. Asimismo, al compararla con *Modification Diet in Renal Disease* (MDRD) mostró valores más altos cuando la TFG era más elevado en: mujeres, raza blanca y otras, jóvenes menores de 70 años; en comparación, con la MDRD, la CKD-EPI tiene una mejor precisión de 84.1% vs 80.6%, respectivamente. Se ha establecido que predice mejor la TFG medida con el isótopo EDTA tecnecio 99 que es considerado como estándar de referencia comparado con la fórmula MDRD en adultos mexicanos sanos. También, se ha demostrado tener un mejor funcionamiento comparado con la ecuación de Cockcroft-Gault. Cabe mencionar que la CKD-EPI 2012 utiliza niveles plasmáticos de cistatina C. La ecuación se expresa de la siguiente manera: (30-34)

$$(141) * \min(\text{SCr}/k, 1)^a * \max(\text{Cr}/k, 1)^{-1.209} * (0.993^{\text{edad}}) * 1.018 \text{ (si es mujer)} * 1.159$$

(raza negra)

Variable k es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres.

Variable a es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres.

2. MDRD con 4 o 6 variables. Este estimador de TFG fue desarrollado en personas con ERC no diabética por lo que tiene imprecisión y subestimación sistemática para el cálculo de la función renal cuando existen valores más altos. La ecuación utiliza las variables edad, SCr, sexo, raza; en contraste, la versión MDRD-6 agrega BUN y albúmina. La ecuación de la MRDR se expresa de la siguiente manera: (31, 33)

MDRD-4:

$$(186.3) * (SCr^{-1.154}) * (edad^{-0.203}) * (\text{factor de sexo}) * (\text{factor de etnicidad})$$

MDRD-6:

$$(170) * (SCr^{-0.999}) * (edad^{-0.176}) * (\text{factor de sexo}) * (\text{factor de etnicidad}) * (BUN^{-0.17}) * (albúmina^{0.318})$$

Factor de sexo: hombre=1.0 y mujer=0.742

Factor de etnicidad: blanca=1.0 y negra=1.212

3. Cockcroft-Gault. Esta ecuación se desarrolló a partir de una población de 249 sujetos de raza blanca en EUA con una media de depuración de creatinina de 73 mL/min. Este estimador de la función renal presenta algunas limitaciones como: estima depuración de creatinina, en vez de TFG; por consiguiente, al utilizar creatininas séricas estandarizadas, sobrestima la TFG; requiere del cálculo de la superficie corporal y el ajuste por 1.73 m²; se determinó a partir de métodos antiguos de determinación de SCr, que no se pueden calibrar con los nuevos; subestima la depuración de creatinina en adultos mayores, debido que el coeficiente que utiliza de

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

edad es muy elevado; subestima a los pacientes con IMC elevado o edematosos; no considera la variable de raza. La ecuación de Cockcroft-Gault se expresa de la siguiente manera:(33, 34)

$$((140-\text{edad}) * \text{Peso}) / (72 * \text{SCr})$$

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ERC es un problema de salud pública que se ha acrecentado en los últimos años tanto en México como en el mundo. La prevalencia global de la ERC en 2016 (KDOQI estadios 3 a 5) se estimó en 10.6%; asimismo, países como EUA, Chile y el continente europeo han reportado prevalencias de 14.4%, 12.1% y 11.9%, respectivamente.(30) En México, no existen datos epidemiológicos con representación nacional que circunscriban el escenario de esta patología; sin embargo, datos del *Global Burden of Disease* de 2017 reportan la pérdida de 5,500 años de vida ajustados por discapacidad por ERC. También, se registraron 9,140 muertes por esta patología, que representa el 9.1% del total de muertes en México para ese año.(35, 36) A nivel mundial se estima que las mujeres tienen mayor prevalencia de ERC que los hombres; de igual manera, México reportó una mayor mortalidad por esta patología en mujeres que en hombres (10.1% vs 8.4%) en el año 2017.(30, 36)

El incremento en la prevalencia de ERC se atribuye a diversos factores, por ejemplo, la edad y el aumento de la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas como: HAS, DM2 y obesidad.(30) El principal factor de riesgo para el desarrollo de ERC es DM2, seguido de la HAS, ambas patologías, por medio de diferentes mecanismos fisiopatológicos, provocan arterioesclerosis; en consecuencia, la lesión por hiperfiltración en la membrana de filtración glomerular caracteriza el deterioro de la función renal y el desarrollo de la ERC. Existen otros factores de riesgo poco explorados que pudieran acelerar el daño renal y producir ERC mediante otros mecanismos fisiopatológicos, como por ejemplo los AGEs.

Diversas investigaciones han demostrado que los niveles plasmáticos de AGEs se encuentran elevados en pacientes que padecen enfermedades crónico-degenerativas; sin embargo,

existen pocos estudios que permitan abordar la asociación entre los niveles elevados de AGEs en el plasma y la disminución de la función renal para el desarrollo de ERC. Por consiguiente, esta investigación pretende evaluar la asociación entre los niveles plasmáticos de AGEs y la ERC definida con base en la TFG estimada.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la asociación entre los niveles plasmáticos de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y la tasa de filtrado glomerular en trabajadores de la salud, de forma transversal.

4.2 Objetivos específicos

1. Calcular la prevalencia de enfermedad renal crónica, hipertensión arterial sistémica y de diabetes mellitus tipo 2 en la medición basal del estudio de la cohorte de trabajadores de la salud.
2. Estimar la asociación entre AGEs y la enfermedad renal crónica.
3. Evaluar la asociación al interior de la categoría de hipertensión arterial sistémica y de estado de diabetes y la enfermedad renal crónica.

5. HIPÓTESIS

1. El aumento de los niveles plasmáticos de AGEs estarán asociados con una mayor prevalencia de enfermedad renal crónica.

2. La hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2 estarán asociadas con una mayor prevalencia de enfermedad renal crónica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

El presente análisis se realizó mediante un estudio observacional de tipo transversal y descriptivo de los datos de la Cohorte de Trabajadores de la Salud (CTS) de la medición basal. Esta cohorte tiene el objeto de examinar la asociación entre estilos de vida y factores genéticos con diferentes eventos de salud, consta de tres mediciones una basal (2004-2006) y dos de seguimiento (2010-2013 y 2016-2017). Asimismo, está compuesta por trabajadores activos y jubilados (médicos, administrativos, académicos y sus familias), que forman parte de las siguientes instituciones: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), ambas ubicadas en Cuernavaca, Morelos y la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), localizada en Toluca, Estado de México.(37)

En cada una de las mediciones los sujetos completaron un cuestionario auto-aplicado que incluye información de sus características sociodemográficas (educación y fecha de nacimiento); antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos (HAS e DM2), uso de medicamentos, información de estilo de vida (estado del fumador); mediciones antropométricas (peso y talla), clínicas (índice de masa corporal y tensión arterial) y biológicas (creatinina sérica y glucosa sérica).(37) El estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes: IMSS (12CEI 09 006 14), INSP (13CEI 17 007

36), UAEM (1233008X0236). (Anexo 1) Todos los participantes del estudio recibieron un consentimiento informado. (Anexo 2) (Anexo 3)

6.2 Criterios de inclusión

Sujetos mayores de 18 años de edad con medición de niveles plasmáticos de AGEs y con las variables necesarias para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular (creatinina sérica, edad y sexo).

6.3 Criterios de exclusión

Sujetos menores de 18 años (n=163) y sin medición de niveles plasmáticos de AGEs (n=334).

6.4 Criterios de eliminación

Sujetos con valores implausibles de AGEs (n=1).

6.5 Población del estudio

La medición basal (2004-2006) de la CTS contó con 2,119 sujetos, aplicando los criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente descritos, 1,621 sujetos fueron elegibles para el presente estudio.

6.6 Variables

6.6.1 Productos finales de glucosilación avanzada (AGEs)

Los AGEs se midieron por el método de radioinmunoensayo usando un contador gamma Cobra II (Packard Instrument Company, Inc., Connecticut, EUA) previamente descrito y detallado en trabajos anteriores desarrollados por miembros del grupo de investigación de la CTS.(38) Los valores de AGEs se utilizaron de forma continua expresados en unidades $\mu\text{UAF/mL}$; éstas son unidades arbitrarias de fluorescencia que reflejan la fluorescencia que emite la proteína (compuesto AGE-albúmina) cuando se excita con la luz a una longitud de onda de 370/400 nm.(38) Asimismo, se crearon terciles de AGEs (tercil 1 ≤ 248.5 , tercil 2 $>248.5 - \leq 439.7$, tercil 3 $>439.7 - \leq 7329.9$, expresados en $\mu\text{UAF/mL}$), debido a que no hay consenso o reportes en la literatura sobre valores de referencia o puntos de cortes de AGEs.

6.6.2 Tasa de filtrado glomerular (TFG)

La TFG se calculó por medio de la fórmula CKD-EPI 2009, que ha demostrado ser más precisa que la ecuación del estudio MDRD en TFG más altos y reduce los resultados falsos positivos. Cabe destacar que la TFG se considera el mejor índice para la función renal en sujetos sanos y en aquéllos con enfermedad.(31, 34)

La tabla 2 describe las variables necesarias para el cálculo de la TFG utilizando la ecuación CKD-EPI 2009.

Tabla 2. Ecuación CKD-EPI 2009

Ecuación:	Variables	Unidad
$141 \times \min(\text{Screatinina}/k, 1)^\alpha \times$	Creatinina sérica estandarizada	mg/dL
$\max(\text{Screatinina}/k, 1)^\alpha \times$	Creatinina sérica estandarizada	mg/dL

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

0.993 ^{Edad}	Edad	Años
1.018 [si es mujer] x	Sexo	NA
1.159 [si es raza negra]	NA	NA
min = indica el mínimo de (Screatinina/k,1) ^α	max = indica el máximo de (Screatinina/k,1) ^α	k = 0.7 (mujeres) o 0.9 (hombres)
α = -0.329 (mujeres) o -0.411 (hombres)		

Se utilizaron los valores de TFG de forma continua expresado en unidades mL/min/1.73 m²; también, se crearon categorías de TFG con base en los estadios descritos en las guías de práctica clínica de la KDIGO 2012 (G1 ≥90, G2 <90-≥60 y G3 a G5 <60, expresados en mL/min/1.73 m²).⁽³⁹⁾

6.6.3 Enfermedad renal crónica (ERC)

La ERC se definió con base en los criterios de la KDIGO 2012 (TGF <60 mL/min/1.73 m², que corresponden a los estadios G3 a G5).

6.6.4 Variables sociodemográficas y de estilo de vida

Previamente se describió la forma en la que se obtuvieron las variables sociodemográficas y de estilo de vida en la CTS.⁽³⁷⁾ Con base en el cuestionario se registró el sexo y la edad, esta última la que tenían los sujetos participantes al inicio del estudio expresada en años. La educación se categorizó de acuerdo al nivel de escolaridad en cuatro categorías (primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura o más). El estado del fumador se clasificó en tres categorías de acuerdo con la actividad que en ese momento ejercía el sujeto participante con respecto al fumar (nunca, nunca ha fumado; exfumador, fumaba pero actualmente no lo hace; fumador, fuma actualmente).

6.6.5 Variables antropométricas y clínicas

Se realizaron medidas antropométricas y clínicas a los sujetos participantes por personal capacitado de enfermería que utilizó procedimientos estandarizados (la reproducibilidad fue evaluada, obteniendo coeficientes de concordancia 0.83 y 0.90).(37) Para la talla se utilizaron estadímetros convencionales (Seca 206, Hamburgo, Alemania). El peso se midió usando básculas electrónicas calibradas (modelo BC-533; TANITA). El peso y la talla se utilizaron para calcular el índice de masa corporal (IMC) con base en la fórmula $IMC = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$. El IMC se utilizó con valores continuos y se expresó en las unidades Kg/m². También, se crearon categorías de acuerdo con la OMS para clasificar a los participantes (normal <25, sobrepeso ≥25-<30 y obesidad ≥30, expresadas en Kg/m²).

La tensión arterial se midió usando esfigmomanómetro que fue aprobado por la OMS (OMRON HEM-7200, Omron Corporation, Matsusaka, Japón), se realizaron dos mediciones en cada visita. Se utilizó con valores continuos expresados en unidades mmHg.

6.6.6 Variables biológicas

Se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayuno (≥8 horas) para cada uno de los sujetos participantes. Para la química sanguínea (glucosa sérica y creatinina sérica) se utilizaron métodos de calorimetría enzimática procesadas por medio de un instrumento Selectra XL (Randox Laboratories, Crumlin, Reino Unido).(37)

La glucosa sérica y la creatinina sérica se utilizaron con valores continuos expresados en mg/dL. La creatinina sérica se usó para el cálculo de la fórmula de TFG, como se explicó anteriormente.

6.6.7 Variables de control

6.6.7.1 Diagrama acíclico dirigido

Para esquematizar las variables de control que se utilizaron, se realizó un diagrama acíclico dirigido (DAG). Los DAGs son representaciones gráficas que permiten estructurar una visión global de las causas y el contexto de la pregunta de investigación; así como, esquematizar inferencias causales para poder identificar de una forma más fácil el sesgo de confusión y establecer bases de cómo resolverlo. Actualmente se ha popularizado el uso de DAGs en la Epidemiología desde su introducción por parte de Sander Greenland y, más recientemente, por Miguel Hernán. Se denominan gráficos directos si todas sus variables están conectados por flechas; las flechas en los DAGs representan efectos causales directos de un factor con otro, ya sea un factor protector o deletéreo.(40)

En la figura 4 se observa el DAG del presente estudio. La variable de exposición (AGEs) se conecta directamente con el evento de resultado (ERC o TFG), la DM2 se une tanto con la variable de exposición como con el evento de resultado. De igual forma, dieta se conecta directamente con la variable de exposición, DM2 y, a través de HAS, con el evento de resultado. El consumo de tabaco se relaciona con DM2 y, a través de HAS, con la ERC.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

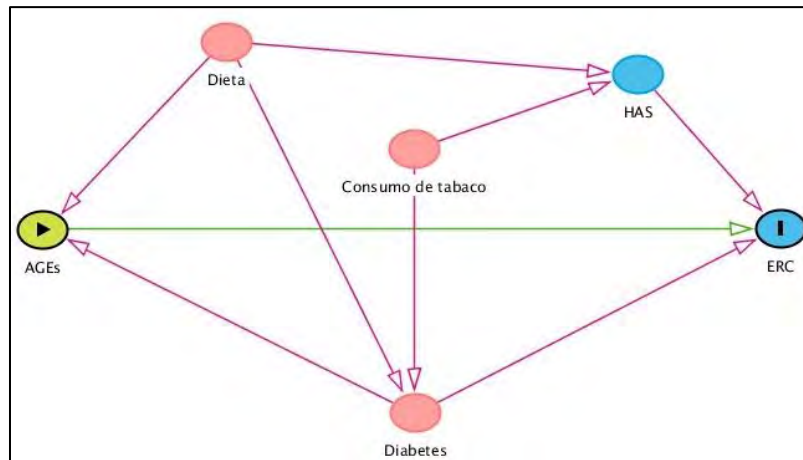


Figura 4. Diagrama acíclico dirigido (DAG) del estudio.

Esquematiza la relación de la variable de exposición (AGEs) con el evento de resultado (ERC o TFG) y los efectos causales directos que guardan entre sí; así como, con otras variables: dieta, consumo de tabaco, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus.

Con base en el DAG, para cerrar los efectos causales directos, si ajustamos por HAS automáticamente eliminamos tres flechas (dieta→HAS, consumo de tabaco→HAS, HAS→ERC) como se muestra en la figura 5.

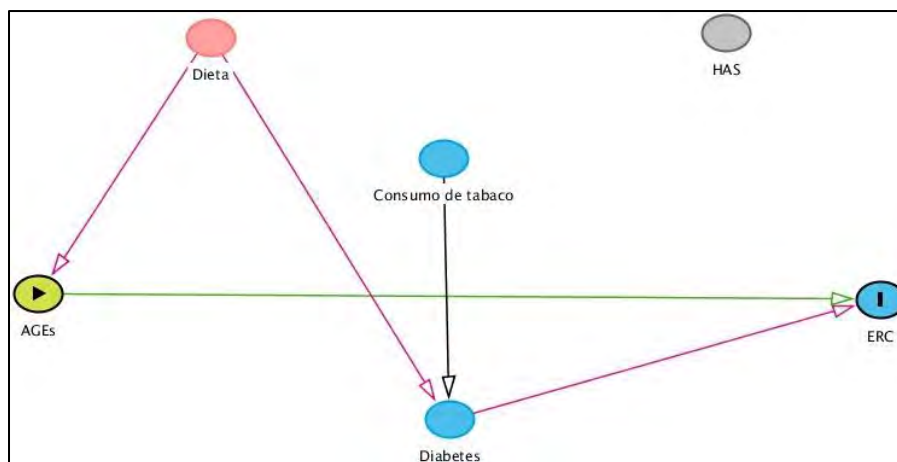


Figura 5. Diagrama acíclico dirigido (DAG) del estudio ajustando por hipertensión arterial sistémica.

Permite visualizar el DAG sin los efectos causales directos de la hipertensión arterial sistémica.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Asimismo, ajustando por DM2 se pueden cerrar tres caminos causales (DM2→AGEs, dieta→DM2, DM2→ERC) como se esquematiza en la figura 6.

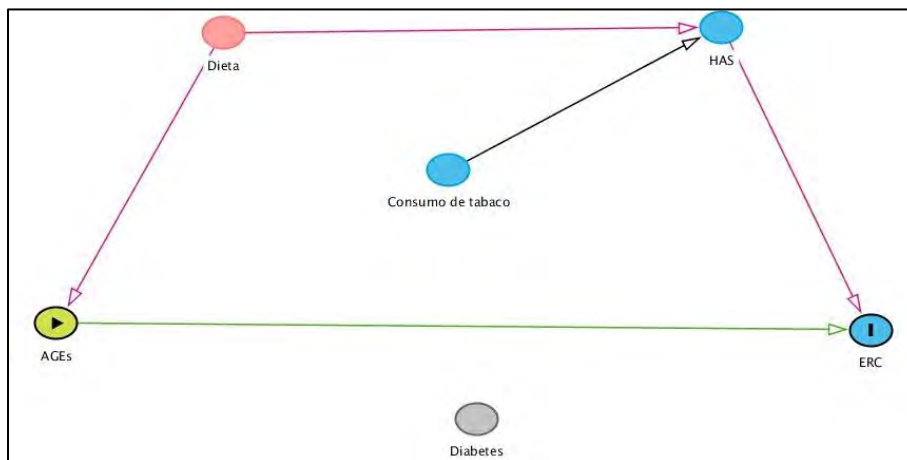


Figura 6. Diagrama acíclico dirigido (DAG) del estudio ajustando por diabetes mellitus tipo 2. Establece el DAG sin los efectos causales directos de la diabetes mellitus tipo 2.

El abordaje conceptual que permite esquematizar el DAG ofrece una solución para el control del sesgo de confusión; por consiguiente, en el actual estudio al controlar por medio de HAS y DM2 eliminamos los caminos causales que pudieran confundir la asociación entre AGEs y ERC (o TFG) como se refleja en la figura 7.

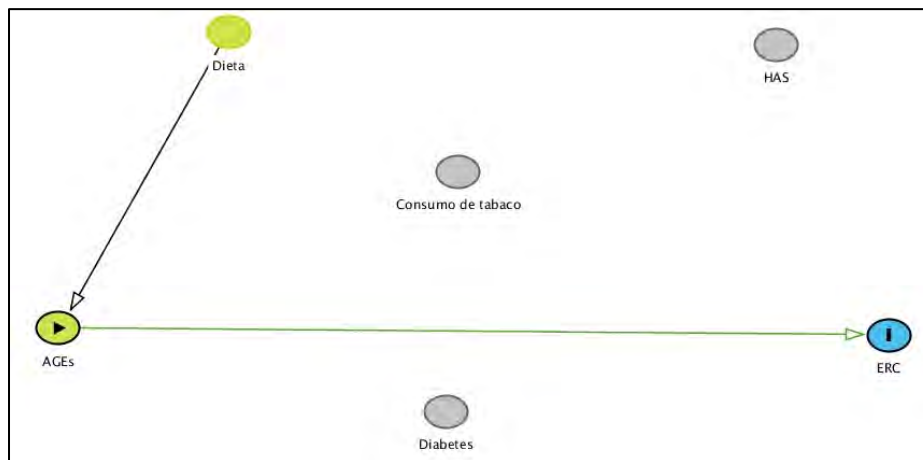


Figura 7. Diagrama acíclico dirigido (DAG) del estudio ajustando por hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2.

Establece el DAG sin los efectos causales directos de la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2; por lo tanto, controla el sesgo de confusión por estas dos variables (variable de exposición y el evento de resultado).

Es importante destacar que para la construcción conceptual del DAG y la relación causal que tienen las variables representadas, la información obtenida de estudios previos es esencial, así como, la plausibilidad biológica de los efectos causales que las variables guardan entre sí. Con base en el DAG del presente estudio, investigaciones previas han demostrado que la HAS sostenida puede producir la disminución de la función renal.(41) Con respecto al consumo de tabaco, se ha observado que este factor produce esclerosis arterial, en consecuencia, HAS; también, estudios observacionales han demostrado la asociación entre el tabaquismo activo y un mayor riesgo de DM2.(42, 43) Las dietas altas en contenido energético, grasas, carbohidratos refinados y alto contenido de sodio se asocia con un mayor riesgo de HAS; de igual manera, las dietas ricas en carnes rojas y bebidas azucaradas están asociadas con una mayor incidencia de DM2. (44, 45) Algunos autores han evaluado el rol de la dieta en el aumento de AGEs circulantes.(8, 38) La DM2 produce daño microvascular

en el riñón; por lo tanto, una proporción grande de sujetos con DM2 desarrollan enfermedad renal.(46) Por último, es importante resaltar que los sujetos con estados hiperglucémicos tienen mayor cantidad de niveles plasmáticos de AGEs.(38)

6.6.7.2 Hipertensión arterial sistémica

Se definió a la HAS en dos estadios, con base en tres criterios presentados durante la medición basal: estadio 1, si presentaba cifras de tensión arterial sistólica ≥ 130 - ≤ 139 o diastólica ≥ 80 - ≤ 89 mmHg, sin diagnóstico previo autoreportado de HAS realizado por un médico y sin prescripción de algún antihipertensivo; estadio 2, si presentaba cualquiera de los tres criterios siguientes: cifras de tensión arterial sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mmHg, diagnóstico previo autoreportado de HAS realizado por un médico o con prescripción de algún antihipertensivo. Es importante destacar que para esta definición se utilizaron los criterios y la clasificación de las guías de práctica clínica de la *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA 2017)*.

La guía de práctica clínica de la ACC/AHA 2017 modificó el punto de corte de las cifras de tensión arterial para definir HAS a uno inferior (sistólica ≥ 130 - ≤ 139 o diastólica ≥ 80 - ≤ 89 mmHg) con respecto a lo antes presentado por otras guías de diagnóstico y tratamiento de HAS (sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mmHg).(47) Por lo tanto, aquellos sujetos que se clasificaron en estadio 2 por la ACC/AHA 2017 hubieran sido clasificados como hipertensos en las categorías de otras guías previas; sin embargo, esta guía más reciente permite clasificar a los sujetos en un nivel más alto de severidad de HAS. Por otro lado, algunos de los sujetos en estadio 1, si se hubieran clasificado con base en guías previas, estarían categorizados como

no hipertensos y se omitiría la categoría de menos severidad de HAS; por consiguiente, al utilizar la guía de la ACC/AHA 2017 se clasificaron a los no hipertensos a aquellos sujetos que tuvieran los tres criterios siguientes: cifras de tensión arterial sistólica <130 y diastólica <80 mmHg, sin diagnóstico autoreportado de HAS y sin prescripción de algún antihipertensivo.

6.6.7.3 Diabetes mellitus tipo 2

Se definió como caso de DM2 si se cumplía con alguno de los siguientes tres criterios: diagnóstico de DM2 autoreportado realizado por un médico, glucosa sérica ≥ 126 mg/dL con base en los criterios descritos de la American Diabetes Association (AHA) o la prescripción de fármacos hipoglucemiantes.

Asimismo, se categorizó a los prediabéticos, de acuerdo con las guías de la AHA, como aquellos sujetos con una glucosa sérica ≥ 100 a <126 mg/dL.

6.6.7.4 Otras variables de control

La edad y sexo no se contemplaron como variables de control debido a que en la ecuación CKD-EPI 2009 para el cálculo de la TFG, estas variables ya están ponderadas de acuerdo a las características que presentan los sujetos.

6.6.8 Operacionalización de variables

En la tabla 3 se resumen las variables utilizadas en este estudio; así como, su definición operacional y la unidad empleada para su medición.

Tabla 3 Operacionalización de variables

Variable dependiente e independiente		
VARIABLES	Definición operacional	Unidad
Productos finales de glucosilación avanzada (AGEs)	Valores continuos de AGEs	μ UAF/mL
	Tercil de AGEs	μ UAF/mL
Tasa de filtración glomerular (TFG)	Tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación CKD-EPI 2009	mL/min/1.73 m ²
	Categorías de acuerdo a la KDIGO: TFG \geq 90 (G1); TFG<90- \geq 60 (G2); TFG<60 (G3-G5)	Proporciones (%)
Enfermedad renal crónica	TFG < 60 mL/min/1.73 m ² que corresponde a estadios G3 a G5	Proporciones (%)
Variables sociodemográficas, estilo de vida, antropométricas, clínicas, biológicas y de control		
Sexo	Categoría de sexo	Hombre / Mujer
Edad	Edad que tenían los participantes al inicio del estudio	Años
Educación	Categoría de nivel de escolaridad:	Proporciones (%)
	Primaria	
	Secundaria	
	Bachillerato Licenciatura o más	
Estatus de fumador	Categoría de estatus de fumador:	Proporciones (%)
	Nunca (nunca ha fumado)	
	Exfumador (fumaba pero actualmente no lo hace) Fumador (fuma actualmente)	
IMC	Valores de IMC	Kg/m ²
	Categoría de acuerdo a los valores de la OMS:	Proporciones (%)
	Normal: <25 kg/m ²	
	Sobrepeso: \geq 25-<30 kg/m ² Obesidad: \geq 30 kg/m ²	
PAS	Valores de tensión arterial sistólica	mmHg
PAD	Valores de tensión arterial diastólica	mmHg
Glucosa sérica	Valores de glucosa	mg/dL
Creatinina sérica	Valores de creatinina sérica	mg/dL
Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica	Categoría de diagnóstico de HAS de acuerdo a la AHA/ACC:	Proporciones (%)
	Estadio 1 (PAS \geq 130-<139 o PAD \geq 80-<89 mmHg)	
	Estadio 2 (autoreporte o PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg o antihipertensivo)	

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Estado de diabetes	Categoría de diagnóstico de acuerdo a la ADA:	Proporciones (%)
	No diabético	
	Prediabetes (Glu \geq 100 mg/dL a <126 mg/dL)	
	Diabético (autoreporte o Glu \geq 126 mg/dL o medicamentos de control)	
Abreviaciones: KDIGO; <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> ; IMC, índice de masa corporal, PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; ADA, <i>American Diabetes Association</i> ; AHA, <i>American Heart Association</i> ; ACC, <i>American College of Cardiology</i> .		

6.7 Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas, de estilo de vida, clínicas y biológicas por terciles de AGEs. Para este análisis se utilizaron medias y desviación estándar (DE) para aquellas variables que tuvieron distribución normal (edad), medianas y rango intercuartílico (RIC) para las variables con distribuciones sesgadas (IMC, PAS, PAD, glucosa sérica, creatinina sérica, TFG y AGEs) y frecuencias con porcentajes para aquéllas que eran categóricas (sexo, educación, categorías de IMC, consumo de tabaco, estado de HAS, estado de DM2 y ERC). Para evaluar normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, ésta acepta hasta dos mil observaciones y si se obtiene una $p < 0.05$ la variable no se distribuye de forma normal.

Para evaluar las diferencias entre los grupos de AGEs (T1 y T3) se utilizó la prueba de Dunn para las variables continuas, la cual usa la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y permite evaluar la diferencia entre las medianas de los grupos; asimismo, se utilizó la prueba de Bonferroni para aquéllas que se presentan como medias. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de diferencias de proporciones, que permite evaluar si existe diferencia entre las proporciones de los grupos.

Para la evaluación de la asociación entre los niveles plasmáticos de AGEs y la ERC se utilizaron modelos de regresión logística múltiple para estimar la razón de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y se ajustó por los confusores potenciales, los cuales, se eligieron con base en la literatura científica y con la creación de un DAG, como se detalló anteriormente. Un modelo se ajustó por estado de HAS (normal, estadio 1, estadio 2); en contraste, otro modelo se agregó el ajuste por estado de diabetes (no diabético, prediabético, DM2).

Se realizó un análisis al interior de la categoría de HAS y otro por estado de diabetes; por consiguiente, se realizaron modelos de regresión logística crudos y ajustados que evaluaron la asociación entre el estado HAS y estado de diabetes con la ERC. Asimismo, se evaluó la interacción de AGEs-HAS y AGEs-DM2 con ERC, ambas evaluaciones mostraron la dirección de la asociación esperada; pero, los estimadores no fueron significativos. Por lo tanto, se realizó un modelo para estimar la asociación del efecto conjunto de terciles de AGEs-categoría de HAS y la ERC en los siguientes cuatro grupos clasificados dependiendo del perfil de las variables de exposición: 1. Terciles 1 o 2 de AGEs + No HAS; 2. Terciles 1 o 2 de AGEs + HAS estadio 1 o estadio 2; 3. Tercil 3 de AGEs + No HAS o HAS estadio 1; 4. Tercil 3 de AGEs + HAS estadio 2; el modelo se ajustó por estado de diabetes (no diabético, prediabetes, DM2). Con respecto al estado de DM2, la desagregación de esta variable no mostró significancia en los intervalos de los estimadores, tanto en los modelos de regresión logística crudo y ajustado como en la evaluación de interacción, debido al tamaño de la muestra de cada una de las categorías; además, la literatura establece que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ERC es la DM2 y que los niveles altos de

AGEs están relacionados con la DM2 (30, 38); por consiguiente, se decidió realizar el efecto conjunto de terciles de AGEs-diagnóstico de DM2 con los siguientes tres grupos: 1. Tercil 1 de AGEs + sin DM2 o diabéticos controlados; 2. Terciles 2 o 3 + sin DM2; 3. Terciles 1 o 2 o 3 + con DM2; este modelo se ajustó por categoría de HAS (sin HAS, estadio 1, estadio 2). Los diabéticos que se encontraron en el tercil 1 fueron un total de $n=17$, de los cuales $n=9$ estaban controlados y se categorizaron en el grupo 1 del efecto conjunto; en contraste, aquéllos que no estaban controlados $n=8$ se clasificaron en el grupo 3.

Todos los valores p presentados fueron pruebas de hipótesis a dos colas; por consiguiente, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para la realización de este análisis se utilizó el paquete de software estadístico STATA versión 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

7. RESULTADOS

La población de estudio estuvo compuesta de 1,621 sujetos con una media de edad de 45.7 DE 13.0, la mayor proporción de los sujetos eran mujeres (75.5%). Con respecto a la educación, la mayor parte de los sujetos cursaron licenciatura o estudios de posgrado (45.9%), mientras que la menor proporción sólo hasta el nivel de primaria (13.5%). La mayoría de los sujetos de la población de estudio reportó que nunca habían fumado (56.7%); en contraste, el 27.0% era exfumador y el 16.2% fumador activo. La mediana de IMC de los sujetos fue de 25.9 (RIC 23.6-28.8) Kg/m^2 . Asimismo, gran parte de los sujetos del estudio se clasificaron con sobrepeso (41.5%), en contraparte, la menor proporción con obesidad (18.8%). La mediana de la PAS fue 115 (RIC 108-124) mmHg y de la PAD fue 71 (RIC 65-

77) mmHg. Por otro lado, la mediana de glucosa sérica en ayuno fue 90 (RIC 83-98) mg/dL y de creatinina sérica 0.80 (RIC 0.70-0.96) mg/dL. La prevalencia de HAS, prediabetes y DM2 se estimó en 40.1%, 15.2% y 7.8%, respectivamente. La mediana de AGEs de la población de estudio se estimó en 333.7 (RIC 210.6-502.6) y la media fue de 440.1 DE 512.5 μ UAF/mL. La mediana de la TFG se calculó en 91.9 (RIC 78.5-105.6) mL/min/1.73 m² y con base en estos valores, se calculó la prevalencia de ERC (categoría G3 a G5 de acuerdo a la KDIGO 2012) en 4.3% de la población de estudio.

Los sujetos del estudio se agruparon por terciles de AGEs de acuerdo a cada variable que se presentó con anterioridad y se calculó la media de cada tercil, así como el rango comprendido de acuerdo a sus niveles: T1 163.5 (RIC 101.9-211.2), el rango fue ≤ 248.5 μ UAF/mL; T2 334.1 (RIC 289.1-382.1), el rango fue $>248.5-\leq 440.0$ μ UAF/mL; T3 609.4 (RIC 503.0-848.9), el rango fue $>440.0-\leq 7329.9$ μ UAF/mL. Los sujetos en el tercil más alto de AGEs tuvieron más edad ($p < 0.001$). Con base en el nivel educativo, la proporción de sujetos ubicado en el tercil más elevado de AGEs fue mayor para los niveles de primaria (48.6%; $p < 0.001$) y secundaria (43.7%; $p < 0.001$) comparado con los de licenciatura o más (40.6%), que tenían la mayor proporción de los sujetos en el tercil más bajo de AGEs ($p < 0.001$). Los sujetos que fueron exfumadores se ubicaron en el tercil más alto de AGEs ($p < 0.05$). El mayor porcentaje de sujetos con obesidad (41.1%, $p < 0.001$), HAS (38.2%, $p < 0.05$) y DM2 (54.3%, $p < 0.001$) se encontraron en el tercil más alto de AGEs. Con respecto a la tensión arterial sistólica y glucosa sérica en ayuno los sujetos encontrados en el tercil más alto de AGEs presentaron una mediana mayor, 116 (RIC 108.2-124.5); $p < 0.05$ mmHg y 91 (85-102); $p < 0.001$ mg/dL, respectivamente. De acuerdo a la clasificación de HAS la mayor proporción

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

de los sujetos categorizados en estadio 1 (PAS ≥ 130 - ≤ 139 o PAD ≥ 80 - ≤ 89 mmHg) se encontraron en el tercil más bajo (40.9%, $p < 0.05$); en contraste, la mayor proporción de sujetos categorizados en el estadio 2 (autoreporte de diagnóstico de HAS o PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg o uso antihipertensivo) se ubicaron en el tercil más alto de AGEs (44.3%, $p < 0.001$). La mayor proporción de sujetos con ERC (55.1%) se ubicaron en el tercil más alto de AGEs ($p < 0.001$). En la tabla 4 se resumen las características basales de los participantes de la CTS en 2004-2006 de acuerdo a sus niveles de AGEs por terciles.

Tabla 4 Características basales de los participantes en la Cohorte de Trabajadores de la Salud en 2004-2006 de acuerdo a terciles de AGEs (n=1,621)

Características		Total	Productos Finales de Glucosilación Avanzada (AGEs) (μUAF/mL)			Valor p ^a
			Tercil 1 n=541	Tercil 2 n=540	Tercil 3 n=540	
			163.5 (101.9-211.2)	334.1 (289.1-382.1)	609.4 (503.0 -848.9)	
			≤248.5	>248.5 - ≤440.0	>440.0 - ≤7329.9	
Mujeres, %	n=1224	75.5	36.4	32.8	30.9	
Edad (años)**		45.7 ± 13.0	41.6 ± 11.3	45.7 ± 13.1	49.9 ± 13.3	<0.001
Educación, %						
Primaria	n=218	13.5	17.0	34.4	48.6	<0.001
Secundaria	n=261	16.1	23.8	32.6	43.7	<0.001
Bachillerato	n=361	22.3	34.1	36.0	29.9	0.14
Licenciatura o más	n=744	45.9	40.6	32.4	27.0	<0.001
Categorías de IMC						
Normal <25 kg/m ² , %	n=642	39.7	39.3	32.2	28.5	<0.001
Sobrepeso: ≥25-<30 kg/m ² , %	n=672	41.5	32.3	33.0	34.7	0.46
Obesidad: ≥30 kg/m ² , %	n=305	18.8	23.6	35.7	41.1	<0.001
Consumo de tabaco, %						
Nunca	n=919	56.7	34.2	34.4	31.5	0.34
Fumador	n=262	16.2	32.4	35.9	31.7	0.81
Exfumador	n=437	27.0	32.3	29.5	38.2	0.04
Hipertensión arterial sistémica, %	n=650	40.1	29.4	32.5	38.2	0.002
Diabetes, %						
Prediabetes: 100-<126 mg/dL	n=246	15.2	24.8	38.2	37.0	<0.001
Diagnóstico de DM2: ≥126 mg/dL	n=127	7.8	13.4	32.3	54.3	<0.001
Tensión arterial sistólica (mmHg)*		115 (108-124)	114.3 (107-122.8)	115 (108.7-124)	116 (108.2-124.5)	0.01
Tensión arterial diastólica (mmHg)*		71 (65-77)	70 (64-78)	71 (65-78)	71 (64-77)	0.46
Glucosa en ayuno (mg/dL)*		90 (83-98)	87 (81-94)	91 (84-98)	91 (85-102)	<0.001
Creatinina (mg/dL)*		0.80 (0.70-0.96)	0.83 (0.70-0.96)	0.80 (0.70-0.95)	0.80 (0.70-0.96)	0.09
TFG mL/min/1.73 m ² (KDIGO)*		91.9 (78.5-105.6)	90.3 (78.5-105.5)	93.1 (79.3-106.1)	92.2 (77.5-105.4)	0.47
TFG<60 mL/min/1.73 m ² (G3-G5), %	n=69	4.3	21.7	23.2	55.1	<0.001
Niveles de AGEs por estadio de HAS de acuerdo con las guías de la AHA/ACC 2017 (n=650)						
Hipertensión arterial sistémica, %						
Estadio 1	n=264	40.6	40.9	29.9	29.2	0.01
Estadio 2	n=386	59.4	21.5	34.2	44.3	<0.001

*p50 (rango intercuartílico). **Media ± desviación estándar.
 Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; TFG, tasa de filtrado glomerular; KDIGO; *Kidney Disease Improving Global Outcome*; AHA, *American Heart Association*; ACC, *American College of Cardiology*.
^aLos valores de p se obtienen al comparar el tercil 1 y el tercil 3 de AGEs.
 Valor p<0.05 obtenido utilizando prueba de Dunn o prueba de Bonferroni para variables continuas y prueba de proporciones para variables categóricas.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Se observaron pocas diferencias entre las estimaciones ajustadas y crudas. Los sujetos en el tercil más alto de niveles de AGEs tuvieron más riesgo de presentar ERC (RM 2.39, 95% IC, 1.29-4.44) ajustando por HAS comparado con el tercil más bajo de nivel de AGEs; asimismo, se observaron pequeñas diferencias al agregar al ajuste estado de diabetes (RM 2.36, 95% IC, 1.26-4.42). Tabla 5.

Tabla 5 Modelos de regresión logística crudo y ajustados que evalúan la asociación entre terciles de AGEs y la ERC (n=1,621)

Variable	Modelo crudo			Modelo ajustado por HAS			Modelo ajustado por HAS y DM2		
	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>
Tercil 1 (≤ 248.5 $\mu\text{UAF/mL}$)	REF			REF			REF		
Tercil 2 ($>248.5 - \leq 440.0$ $\mu\text{UAF/mL}$)	1.07	0.52-2.19	0.85	1.01	0.49-2.08	0.97	1.01	0.49-2.07	0.98
Tercil 3 ($>440.0 - \leq 7329.9$ $\mu\text{UAF/mL}$)	2.65	1.44-4.89	0.002	2.39	1.29-4.44	0.006	2.36	1.26-4.42	0.007

Abreviaciones: RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; AGEs; productos finales de glucosilación avanzada; ERC, enfermedad renal crónica; HAS, hipertensión arterial sistémica; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Se calcularon los niveles de AGEs por estado de diabetes y por hipertensión arterial sistémica. Con respecto a la clasificación de HAS, los sujetos en estadio 2 (autoreporte de HAS o PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg o uso antihipertensivo) tuvieron una mediana de niveles de AGEs más alta 410.1 (RIC 266.2-617.8) que los sujetos del estadio 1 (PAS $\geq 130 - \leq 139$ o PAD $\geq 80 - \leq 89$ mmHg) 304.8 (RIC 196.0-463.4) $\mu\text{UAF/mL}$ ($p < 0.001$). De acuerdo a la clasificación de diabetes (sin DM2, prediabetes, DM2) la mediana de los niveles de AGEs de los sujetos de DM2 fue mayor 475.5 (RIC 319.9-689.0) comparado con los sujetos con prediabetes 365.6 (RIC 253.2-544.2) $\mu\text{UAF/mL}$ ($p < 0.001$) (Tabla 6).

Tabla 6 Niveles de AGEs por estado de diabetes mellitus y de hipertensión arterial sistémica (n=1,621)

	Sin HAS	Estadio 1	Estadio 2	Valor p^a
n	971	264	386	
p50 (RIC)	316.4 (196.6-472.4)	304.8 (196.0-463.4)	410.1 (266.2-617.8)	<0.001
Media \pm DE	404.9 \pm 473.4	390.6 \pm 365.9	566.0 \pm 655.9	
	Sin diabetes mellitus tipo 2	Prediabetes	Diabetes mellitus tipo 2	Valor p^b
n	1248	246	127	
p50 (RIC)	310.2 (198.4-476.0)	365.6 (253.2-544.2)	475.5 (319.9-689.0)	<0.001
Media \pm DE	414.9 \pm 500.4	451.2 \pm 402.8	677.2 \pm 725.3	

^aLos valores de p se obtienen al comparar el estadio 1 y el estadio 2 de HAS.
^bLos valores de p se obtienen al comparar prediabetes y DM2.
 Los niveles de AGEs están expresados en μ UAF/mL.
 Valor $p < 0.05$ obtenido utilizando prueba de Dunn para variables continuas.

En los modelos crudo y ajustados que evaluaron la asociación entre HAS y la ERC se observa dos veces más riesgo de presentar ERC en el estadio 2 de HAS (autoreporte de HAS o PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg o uso antihipertensivo) en comparación con la categoría de no HAS al ajustar por terciles de AGEs (RM 2.08, 95% IC, 1.21-3.58); de igual forma, no se observó diferencia al agregar al ajuste las categorías de diabetes (RM 2.06, 95% IC, 1.18-3.57) (Tabla 7).

Tabla 7 Modelos de regresión logística crudo y ajustados que evalúan la asociación entre HAS y la ERC (n=1,621)

Variable	Modelo crudo			Modelo ajustado por terciles de AGEs			Modelo ajustado por terciles de AGEs y DM2		
	RM	IC 95%	Valor p	RM	IC 95%	Valor p	RM	IC 95%	Valor p
Normal (PAS <130 y PAD <80 mmHg)	REF			REF			REF		
Estadio 1 (PAS ≥ 130 - ≤ 139 o PAD ≥ 80 - ≤ 89 mmHg)	1.49	0.75-2.96	0.25	1.51	0.76-3.00	0.24	1.50	0.75-2.99	0.25
Estadio 2 (autoreporte o PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg)	2.36	1.38-4.02	0.002	2.08	1.21-3.58	0.008	2.06	1.18-3.57	0.01

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

≥90 mmHg o uso antihipertensivo)									
Abreviaciones: RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; AGEs; productos finales de glucosilación avanzada; ERC, enfermedad renal crónica; HAS, hipertensión arterial sistémica; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DM2, diabetes mellitus tipo 2.									

Se evaluó la interacción de terciles de AGEs por categoría de HAS en la ERC, aunque se estimó un mayor riesgo de esta interacción para presentar ERC, ésta no resultó estadísticamente significativa (RM 1.77, 95% IC, 0.38-8.20); por consiguiente, por medio de un modelo de regresión logística crudo y ajustado se estimó la asociación entre el efecto conjunto (terciles de AGEs por categoría de HAS) y la ERC, se observó un mayor riesgo de ERC en el grupo 4 del efecto conjunto que combina el tercil 3 de AGEs y el estadio 2 de HAS (RM 5.16, 95% IC, 2.64-10.08) en el modelo crudo, al compararlo con el grupo de referencia (efecto conjunto 1: Tercil de AGEs 1 o 2 + No HAS); asimismo, al ajustar por DM2 se observa una mínima diferencia entre el modelo antes descrito, al igual que en la estimación cruda, se calculó un mayor riesgo de ERC en el grupo 4 del efecto conjunto al compararlo con el grupo de referencia (RM 5.05., 95% IC, 2.53-10.10) (Tabla 8).

Tabla 8 Modelo de regresión logística crudo y ajustado del efecto conjunto de tercil de AGEs por categoría de HAS en la ERC (n=1,621)

Efecto Conjunto ^a	n	Modelo crudo			Modelo ajustado por DM2		
		RM	IC 95%	Valor <i>p</i> ^b	RM	IC 95%	Valor <i>p</i> ^b
1	679	REF			REF		
2	402	1.41	0.69-2.88	0.35	1.39	0.68-2.86	0.37
3	369	2.00	1.02-3.92	0.05	1.99	1.01-3.90	0.05
4	171	5.16	2.64-10.08	<0.001	5.05	2.53-10.10	<0.001

^aEfecto conjunto: 1. Tercil 1 o 2 de AGEs + No HAS; 2. Tercil 1 o 2 + HAS estadio 1 o 2; 3. Tercil 3 AGEs + No HAS o HAS estadio 1; 4. Tercil 3 de AGEs + HAS estadio 2. Abreviaciones: RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; AGEs; productos finales de glucosilación avanzada; HAS, hipertensión arterial sistémica; ERC, enfermedad renal crónica; DM2, diabetes mellitus tipo 2.
^bSe considera significativo un valor *p*<0.05.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Las estimaciones crudas y ajustadas que evaluaron la asociación entre categorías de diabetes y la ERC, aunque se estimó un mayor riesgo de presentar ERC en la categoría de DM2 al compararla con los no diabéticos ajustando por terciles de AGEs, no fue estadísticamente significativa (RM 1.32, 95% IC, 0.60-2.89); también, al agregar al ajuste la HAS no fue estadísticamente significativo (RM 1.09, 95% IC, 0.49-2.44) (Tabla 9). Asimismo, se evaluó interacción de AGEs por estado de diabetes sin ser estadísticamente significativa.

Tabla 9 Modelos de regresión logística crudo y ajustados que evalúan la asociación entre DM2 y la ERC (n=1,621)

Variable	Modelos crudo			Modelo ajustado por terciles de AGEs			Modelo ajustado por terciles de AGEs e HAS		
	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>
Sin DM2 (Glu <100 mg/dL)	REF			REF			REF		
Prediabetes (Glu ≥100 mg/dL a <126 mg/dL)	1.25	0.65-2.40	0.49	1.17	0.61-2.25	0.63	1.07	0.55-2.07	0.84
Diabetes mellitus tipo 2 (autoreporte o Glu ≥126 mg/dL o uso de medicamentos de control)	1.65	0.76-3.56	0.21	1.32	0.60-2.89	0.49	1.09	0.49-2.44	0.83
Abreviaciones: RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; AGEs; productos finales de glucosilación avanzada; ERC, enfermedad renal crónica; HAS, hipertensión arterial sistémica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; Glu, glucosa.									

La desagregación del estado de diabetes (sin DM2, prediabetes, DM2) disminuye las observaciones en cada de una de las categorías; por ende, los intervalos de los estimadores no fueron significativos. Asimismo, debido a que en la literatura se ha observado mayor riesgo de ERC con DM2 y niveles más altos de AGEs con la DM2 (30, 38), se realiza un modelo de regresión logística crudo y ajustado se estimó la asociación entre el efecto conjunto (terciles de AGEs por diagnóstico de DM2) y la ERC, se observó un mayor riesgo de ERC en el grupo 3 del efecto conjunto que combina los terciles 1 o 2 o 3 de AGEs con DM2 (RM 2.51, 95% IC, 1.04-6.07) en el modelo crudo, al compararlo con el grupo de

referencia (efecto conjunto 1: Tercil de AGEs 1 + Sin DM2 o DM2 controlados); asimismo, al ajustar por HAS se observa una atenuación en el estimador y los intervalos no fueron estadísticamente significativos; sin embargo, se calculó un mayor riesgo de ERC en el grupo 4 del efecto conjunto al compararlo con la categoría de referencia (RM 1.97., 95% IC, 0.80-4.88) (Tabla 10).

Tabla 10 Modelo de regresión logística crudo y ajustado del efecto conjunto de tercil de AGEs por diagnóstico de DM2 en la ERC (n=1,621)

Efecto Conjunto ^a	n	Modelo crudo			Modelo ajustado por HAS		
		RM	IC 95%	Valor <i>p</i> ^b	RM	IC 95%	Valor <i>p</i> ^b
1	533	REF			REF		
2	970	1.72	0.95-3.11	0.073	1.61	0.88-2.92	0.121
3	118	2.51	1.04-6.07	0.041	1.97	0.80-4.88	0.143

^aEfecto conjunto: 1. Tercil 1 de AGEs + Sin DM2 (n=524) o DM2 controlados (n=9); 2. Tercil 1 o 2 + Sin DM2. Tercil 1 o 2 o 3 AGEs + DM2 (diabéticos sin control del tercil 1 n=8).
 Abreviaciones: RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; AGEs; productos finales de glucosilación avanzada; HAS, hipertensión arterial sistémica; ERC, enfermedad renal crónica; DM2, diabetes mellitus tipo 2.
^bSe considera significativo un valor *p*<0.05.

8. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación de los niveles plasmáticos de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y la tasa de filtrado glomerular, esta última se calculó por medio de la ecuación CKD-EPI 2009 y es considerada uno de los mejores índices para evaluar la función renal (31); además, permite definir a la ERC con base en los estadios de la KDIGO (G3 a G5). (48) En el presente estudio se observó que los sujetos que se encontraron en el tercil con los niveles plasmáticos más altos de AGEs tuvieron 2.7 veces más riesgo de padecer ERC en la estimación cruda; mientras que al utilizar el ajuste multivariado, la asociación se atenuó ligeramente al agregar HAS y prácticamente no se modificó al añadir al ajuste por DM2.

Hallazgos similares fueron reportados por Semba y colaboradores, mediante un análisis longitudinal de 2002-2007 de 750 sujetos, evaluaron la asociación entre niveles de CML y la ERC (estadio 3 a 5 de KDIGO, la TFG se calculó por la MDRD). Con base en los modelos de regresión logística ajustados por edad, raza, tabaquismo y enfermedades crónicas (como DM2, HAS, infarto agudo al miocardio, falla cardiaca congestiva y cáncer) estimaron un riesgo mayor de ERC no diabética en sujetos con niveles altos de CML (RM 1.38, 95% IC, 1.12-1.70); sin embargo, existieron mínimas diferencias en la asociación en los modelos ajustados(25), consistentemente con lo reportado en el presente estudio. Es posible que la asociación obtenida por este autor y sus colaboradores esté subestimada debido al sobreajuste que realizaron por edad y raza, ya que la ecuación de MDRD contempla dichas variables para el cálculo de la TFG. Por consiguiente para evitar el sobreajuste, se realizó un DAG que nos permite evidenciar las variables que se pueden utilizar para ajustar los modelos; por lo que no fue necesario controlar por edad, sexo y tabaquismo; las primeras dos variables se encuentran incluidas en la ecuación CKD-EPI 2009 para el cálculo de TFG y las relaciones causales entre el consumo de tabaco, HAS y DM2 fueron controladas al ajustar por estas dos enfermedades crónico-degenerativas. Cabe destacar que el presente estudio y el de Semba y colaboradores muestran consistencias en la dirección de la asociación obtenida entre niveles de AGEs y la ERC.

De manera similar, Vlassara y colaboradores, por medio de un análisis transversal de 325 adultos sanos (18 a 45 años y >60 años), observaron que los niveles de CML (un tipo de AGEs) se correlacionaron de forma negativa con la TFG ($r = -0.354$, $p < 0.0001$) y de forma positiva con la edad ($r = 0.518$, $p < 0.0001$). Asimismo, los niveles séricos de CML fueron

altos y bajos en orina en los sujetos que tenían más de 60 años y presentaban TFG reducida comparados con los de TFG normal.(49) Otro estudio transversal determinó la correlación inversa del receptor soluble de AGEs en los pacientes con una TFG más baja, debido a las limitaciones del enfoque del estudio, no se pudo determinar si el aumento de este receptor es producido por la disminución de la depuración renal o por una sobreexpresión genética del receptor para poder aminorar los efectos tóxicos de los AGEs.(50)

En contraste, Busch y colaboradores con base en un estudio de seguimiento de 2.6 años a 450 sujetos pertenecientes al ensayo clínico *Ibersartan Diabetic Nephropathy* que padecían nefropatía por DM2 e HAS, observaron que no existió asociación entre los niveles de CML y eventos renales (incidencia de enfermedad renal terminal o aumento del doble de la creatinina sérica).(51) Por lo tanto, la evidencia científica muestra inconsistencias en las asociaciones de los niveles de AGEs y la disminución de la función renal, se requieren más estudios longitudinales para poder evaluar dicha asociación.

De acuerdo a la literatura no existe un estándar de oro para poder cuantificar la concentración de AGEs; sin embargo, el método por radioinmunoensayo utilizado para la medición de los AGEs en la CTS se considera gran utilidad, sensible, específico, preciso y reproducible para la detección de las concentraciones plasmáticas de estos productos.(5) Algunos grupos de investigación han utilizado la autofluorescencia en piel para conocer la concentración de los AGEs a nivel tisular. Tal es el caso del análisis transversal realizado por Tanaka y colaboradores, que reportaron una correlación negativa entre la acumulación de AGEs medida por autofluorescencia en piel y la TFG ($r=-0.42$, $p<0.01$) en pacientes con ERC antes de someterse a diálisis, es decir, una mayor acumulación de AGEs se correlacionó con una

disminución de la TFG.(52) De forma similar, Genuth y colaboradores realizaron un análisis longitudinal con las biopsias de piel de 216 sujetos con diabetes tipo 1 pertenecientes al ensayo denominado *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y seguidos por 10 años por medio del estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* observaron que la combinación de los AGEs, furosina (colágena glicada) y CML, predicen la progresión de retinopatía y nefropatía.(53) A pesar de haber utilizado otros métodos para cuantificar AGEs se han encontrado correlación entre los niveles de AGEs y la función renal.

Algunos estudios que demuestran que altos niveles de AGEs adquiridos en la dieta pueden contribuir con factores de riesgo asociados con enfermedades crónicas por medio de la inflamación y el estrés oxidativo.(9) Sin embargo, existen pocos estudios que han evaluado la asociación entre niveles de AGEs elevados y su impacto en la función renal de forma prospectiva. Por ejemplo, en un estudio que combina un ensayo clínico cruzado aleatorizado y un estudio experimental de modelos animales realizado por Harcourt y colaboradores, observaron que la función renal y el perfil inflamatorio mejoran con una dieta baja en contenido de AGEs en los sujetos con sobrepeso y obesidad; asimismo, el modelo animal sometido a dietas altas en contenido de AGEs y grasas se asoció con mayor daño renal.(7) La asociación de dieta y AGEs no forma parte del alcance planteado en este estudio, debido a que dicha asociación está siendo evaluada de forma paralela por integrantes del grupo de investigación de la CTS.

En el presente estudio establecimos que la mayor proporción de sujetos con ERC (55.1%) se ubicaron en el tercil más alto de AGEs ($p < 0.001$). Existen estudios que han observado que los niveles de AGEs están correlacionados con la severidad de complicaciones de la diabetes

y el daño en la morfología proteica del riñón. La elevación de AGEs en pacientes con enfermedad renal no diabética, evidencia que otros factores, además de la hiperglucemia, determina la tasa de formación de los AGEs. Tanto en la diabetes y en la enfermedad renal la formación de AGEs es un proceso lento que está asociado con el desarrollo de las enfermedades crónicas. Algunos estudios han observado que la enfermedad renal acumula niveles de AGEs debido a la disminución de su depuración; sin embargo, los AGEs (pentosidina y CML) circulan unidos a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, su acumulación no se puede atribuir a la disminución de la depuración renal, ya que se ha observado que los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal tienen poco impacto en la depuración de estos AGEs unidos a proteína. (54) Tanaka y colaboradores observaron que los pacientes tuvieron una creciente autofluorescencia en piel conforme aumentó la categoría de ERC.(52)

En el presente estudio se calculó una prevalencia de ERC de 4.3%. La prevalencia global de la ERC en 2016 (KDOQI estadios 3 a 5) se estimó en 10.6%; asimismo, países como EUA, Chile y el continente europeo han reportado prevalencias de 14.4%, 12.1% y 11.9%, respectivamente.(30) Otro estudio publicado por *Global Burden Disease Chronic Kidney Disease Collaboration* estimaron la prevalencia de ERC global, estandarizada por edad, en 1.2% de 1990 a 2017.(55) En México no existen datos epidemiológicos con representación nacional sobre la prevalencia ERC; sin embargo, algunos estudios han reportado la prevalencia de esta patología, Amato y colaboradores estimaron una prevalencia de 1.28% en el año 2005 en Morelia, Michoacán en sujetos mayores de 18 años asignados a clínicas de

atención primaria. (56) La prevalencia obtenida en este estudio es baja comparada con la mundial debido a que la CTS se conforma de adultos, en su mayoría, sanos.

Asimismo, en este estudio se calcularon las prevalencias de DM2 y de HAS en 7.8% y 40.1%; respectivamente. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, la prevalencia de DM2 en adultos fue del 7% (mujeres 7.3%, hombres 6.5%), éste realizado mediante diagnóstico previo; en contraste, ENSANUT 2012 reportó una de 9.2% (mujeres 9.7%, hombres 8.6%) y la actualización más reciente de la encuesta de 2018 reporta una prevalencia de 10.3% (mujeres 11.4%, hombres 9.1%). Con respecto a la HAS, ENSANUT 2006 reportó una prevalencia de 30.8% (mujeres 18.7%, hombres 11.4%) por diagnóstico médico previo; en el 2012, se estimó en 16.6% (mujeres 18.5%, hombres 14.1%) y en 2018, se estimó en 18.4% (20.9% mujeres; hombres 15.3%), también realizado por diagnóstico médico previo.(57, 58) En el Estudio de Salud de las Maestras o ESMaestras en la medición basal (2006-2008) se reportó una prevalencia de DM2 de 4.3% y 11.9% de HAS, ambas realizadas por autoreporte.(59) La prevalencia reportada por ENSANUT 2006 es similar a la reportada por este estudio (7.0% vs 7.8%); en contraste, la reportada por el estudio de las maestras es más baja (4.3%), posiblemente por los criterios que se usaron comparados con los utilizados en este estudio (diagnóstico de DM2: autoreportado realizado por un médico o glucosa sérica ≥ 126 mg/dL o la prescripción de fármacos hipoglucemiantes). La prevalencia de HAS reportada, tanto por ENSANUT como por la estudio de las maestras, es diferente a la reportada en este estudio debido a que se utilizó los criterios de la AHA/ACC 2017 que utilizan un punto de corte de cifras tensionales más bajo al utilizado por ENSANUT y la cohorte de las maestras (JNC 7).

Existe evidencia científica que sugiere que los AGEs juegan un papel muy importante en la remodelación del tejido normal (depósito de matriz extracelular), algunas patologías como la diabetes o la enfermedad renal acumulan AGEs que pueden producir daño al alterar la estructura y función de las proteínas, respuestas celulares por medio de su receptor o por la generación de ROS.(60) Por consiguiente, algunas investigaciones han descrito el papel fundamental del receptor de AGEs (RAGE) en la fisiopatología de la glomeruloesclerosis en la nefropatía diabética, ya que este receptor permite mayor expresión de VEGF, atracción o activación de células inflamatorias en el glomérulo para la activación mesangial y mayor producción de TFG- β para dar como resultado albuminuria y glomeruloesclerosis.(61) De forma similar, se ha propuesto que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor expresión de AGEs en sus monocitos, lo que puede producir mayor inflamación y daño progresivo en esta patología.(62)

El principal factor de riesgo para el desarrollo de ERC es DM2, seguido de la HAS, ambas patologías, por medio de diferentes mecanismos fisiopatológicos provocan el desarrollo de la ERC. Por consiguiente, uno de los objetivos del presente estudio fue evaluar la asociación al interior de la categoría de hipertensión arterial sistémica y de estado de diabetes y la enfermedad renal crónica.

Primero, se calcularon los niveles de AGEs con respecto a la clasificación de HAS, los sujetos en estadio 2 tuvieron una mediana de niveles de AGEs más alta que los sujetos del estadio 1. De acuerdo a la clasificación de diabetes (sin DM2, prediabetes, DM2) la mediana de los niveles de AGEs de los sujetos de DM2 fue mayor comparado con los sujetos con prediabetes y con los que no tenían DM2. Gryszczynska y colaboradores, por medio un estudio de casos

y controles, estimaron mayores niveles de AGEs en pacientes con hipertensión resistente comparado con el grupo control; pero, no existieron diferencias entre los niveles de AGEs y el grupo con HAS más leve.(63) Asimismo, Jiménez y colaboradores, por medio de un análisis longitudinal, evaluaron los cambios en las concentraciones de AGEs para predecir el desarrollo de DM2 en 781 sujetos mexicanos; por lo que determinaron que los niveles circulantes de AGEs de sujetos con DM2 fueron más elevados en comparación con los normoglucémicos o los prediabéticos (471 vs 246 y 342 mU/mL, $p<0.001$; 912 vs 428 y 519 mU/mL, $p<0.001$, respectivamente).(38)

En la evaluación de la asociación entre categorías de HAS y ERC, se observó dos veces más riesgo de presentar ERC en el estadio 2 de HAS en comparación con la categoría de no HAS; sin embargo, al ajustar por tercil de AGEs y por DM2 existió una atenuación ligera de las asociaciones. Posteriormente, se realizó la evaluación de la interacción de tercil de AGEs por categoría de HAS en la ERC, aunque se estimó un mayor riesgo de esta interacción para presentar ERC, ésta no resultó estadísticamente significativa. Por consiguiente, se realizó la evaluación de la asociación entre el efecto conjunto (tercil de AGEs por categoría de HAS) y la ERC, se conjuntaron categorías de estas dos variables debido a que no se encontraban grandes diferencias en las asociaciones (por ejemplo, T1 AGEs + No HAS); al realizar esto, se observó un mayor riesgo de ERC en el grupo 4 del efecto conjunto al compararlo con la categoría de referencia; asimismo, no se observó una gran diferencia en la asociación al ajustar por DM2. Este es el primer estudio que propone una asociación de dos variables conjuntas (niveles de AGEs e HAS) con la ERC.

Asimismo, en la evaluación de la asociación de ERC por estado de diabetes, se estimó un mayor riesgo de presentar ERC en la categoría de DM2 al compararla con los no diabéticos ajustando por tercil de AGEs o por HAS; pero, los intervalos no fueron estadísticamente significativos. De igual manera, no se observó significancia estadística en la evaluación de la interacción de AGEs-estado de DM2. Una posible explicación del por qué los estimadores no fueron significativos, a pesar de que la dirección de la asociación fue la esperada, era el tamaño de muestra que tenía cada una de las categorías de estado de diabetes. La desagregación en categorías provocó que tanto la asociación se atenuara y no fuera significativa. Debido a que varios estudios han observado mayor riesgo de ERC con DM2 y niveles más altos de AGEs con la DM2 (30, 38) se consideró importante realizar dicha evaluación. Por consiguiente, se conjuntaron categorías para estimar el riesgo de ERC por terciles de AGEs-diagnóstico de DM2 se observó un mayor riesgo de ERC en el grupo 3 del efecto al compararlo con el grupo de referencia; asimismo, al ajustar por HAS se observa una atenuación en el estimador y los intervalos no fueron estadísticamente significativos. Cabe destacar, que los diabéticos controlados tenían niveles de AGEs bajos ya que algunos estudios han observado que el uso de algunos medicamentos hipoglucemiantes pueden reducir los niveles de AGEs.(6) En contraste, se ha observado que los niveles circulantes de AGEs con valor de ≥ 450 $\mu\text{U}/\text{mL}$ son un marcador temprano para predecir el desarrollo de DM2 (38); por consiguiente, al conjuntar los sujetos con niveles altos de AGEs con DM2 se pudo observar un mayor riesgo de ERC y al aumentar los sujetos en este grupo los estimadores fueron significativos.

Adicionalmente, se observaron diferencias significativas entre los terciles más alto de AGEs comparado con el tercil más bajo en algunas variables como en: edad (T1: 41.6 ± 11.3 vs T3: 49.8 ± 13.3 , $p < 0.001$), nivel de educación primaria (T1: 17.0% vs T3: 48.2%, $p < 0.001$) y secundaria (T1: 23.8% vs T3: 43.7%, $p < 0.001$), en los sujetos con obesidad (T1: 23.6% vs T3: 41.0%, $p < 0.001$) y en los exfumadores. Se ha descrito que los AGEs aumentan conforme a la edad cronológica, mayor IMC y en el tabaquismo. (5) Sin embargo, no se ha descrito por qué existen niveles de AGEs altos en los niveles más bajos de educación; pero, una posible explicación es que el nivel educativo es un proxy de nivel socioeconómico; por lo tanto, el nivel socioeconómico está en función de la dieta diaria, por lo que los niveles de educación más baja tienen consumo de altos contenidos calóricos que pudiera ser una fuente más alta de AGEs exógenos.

Algunas de las fortalezas del estudio son: 1. La forma en que definimos la ERC con base en el cálculo de la TFG con una ecuación que se adapta mejor a una población más sana; 2. La definición que realizamos de DM2 con base en los tres criterios antes mencionados y la categorización de los sujetos prediabéticos, permitió evitar la mala clasificación de los sujetos sanos; 3. La clasificación de HAS con base en las guías de la AHA/ACC permitió clasificar a los sujetos en dos estadios de HAS y evitar la mala clasificación de los sujetos sanos; 4. La prevalencia obtenida de DM2 es similar a la reportada a nivel nacional; 5. El reporte de la prevalencia de ERC en una cohorte de trabajadores; 6. Es el primer estudio que evalúa la asociación de una variable conjunta de AGEs con HAS y la ERC; así como, la de AGEs con diagnóstico de DM2 y la ERC.

Se identificaron algunos aspectos que pudieran enriquecer este estudio como: 1. Obtener estudios de imagen o biomarcadores en orina, albúmina o sedimento urinario, para fortalecer la definición de ERC. 2. Tener otro método de medición de AGEs a nivel tisular para correlacionarlo con los AGEs circulantes. Asimismo, este estudio puede abrir la posibilidad de realizar la evaluación de los AGEs y la ERC en forma longitudinal.

9. CONCLUSIONES

Las enfermedades renales en los últimos 20 años están dentro de las principales causas de mortalidad en el mundo. Estas muertes se deben principalmente por la ERC causadas por la nefropatía diabética. En México existen pocos datos que describan el escenario de esta patología. Los principales factores de riesgo para la ERC son: HAS, DM2 y la obesidad. Existen otros factores de riesgo poco explorados que pudieran acelerar el daño renal y producir ERC mediante otros mecanismos fisiopatológicos, como en el caso de los AGEs. Los AGEs interactúan con todas las proteínas que componen a los tejidos del organismo, provocando disrupción en su estructura e inflamación, piedra angular en el desarrollo de patologías crónicas

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los niveles plasmáticos de AGEs y la TFG en una población de trabajadores de la salud pertenecientes a la CTS, de forma transversal. En este estudio se observó que los niveles plasmáticos de AGEs se asociaron con una mayor prevalencia de ERC; asimismo, la HAS y DM2 en conjunto con los AGEs estimaron un mayor riesgo de ERC. Asimismo, se calculó la prevalencia de ERC en 4.3%, la

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

de DM2 en 7.8% y la de HAS en 40.1%. La prevalencia de DM2 fue consistente a la reportada por la de ENSANUT 2006 estimada en 7%; mientras que la de HAS (30.8%) difirió a la obtenida en el presente estudio, posiblemente por utilizar los criterios de la AHA/ACC 2017.

Cabe destacar que este estudio permitió definir ERC con base en la TFG con una ecuación que se adapta a una población más sana. Se calculó la prevalencia de DM2 que fue consistente a la reportada a nivel nacional. Es el primer estudio que evalúa la asociación de una variable conjunta de AGEs con HAS y la ERC; así como, la de AGEs con diagnóstico de DM2 y la ERC. Este estudio abre la posibilidad de realizar la evaluación de los AGEs y la ERC en forma longitudinal.

10. REFERENCIAS

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;1-136.
2. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-46.
3. Hasegawa S, Jao TM, Inagi R. Dietary Metabolites and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(4).
4. Camps J. Oxidative stress and inflammation in non-communicable diseases-molecular mechanisms and perspective in therapeutics. Suiza: Springer International Publishing; 2014.
5. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(4):F645-59.
6. Thomas MC. Advanced glycation end products. *Contrib Nephrol*. 2011;170:66-74.
7. Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, Walker KZ, Dougherty SL, Andrikopoulos S, et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney Int*. 2011;80(2):190-8.
8. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Chronic Metabolic Diseases: Links in a Chain? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(6):989-98.
9. Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(3):125.
10. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21):14998-5004.
11. Thieme K, Da Silva KS, Fabre NT, Catanozi S, Monteiro MB, Santos-Bezerra DP, et al. N-Acetyl Cysteine Attenuated the Deleterious Effects of Advanced Glycation End-Products on the Kidney of Non-Diabetic Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(3-4):608-20.
12. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Adams-Huet B, Imrhan V. Contribution of dietary advanced glycation end products (AGE) to circulating AGE: role of dietary fat. *Br J Nutr*. 2015;114(11):1797-806.
13. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(4):803-13.
14. Macisaac RJ, Ekinici EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2 Suppl 2):S39-62.
15. Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):11-20.
16. Sánchez E, Betriu À, Arroyo D, López C, Hernández M, Rius F, et al. Skin Autofluorescence and Subclinical Atherosclerosis in Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170778.
17. Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts*. 2016;7(5-6):293-309.
18. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21 Suppl 1:S32-40.
19. Liu J, Huang K, Cai GY, Chen XM, Yang JR, Lin LR, et al. Receptor for advanced glycation end-products promotes premature senescence of proximal tubular epithelial cells via activation of endoplasmic reticulum stress-dependent p21 signaling. *Cell Signal*. 2014;26(1):110-21.
20. Daffu G, del Pozo CH, O'Shea KM, Ananthkrishnan R, Ramasamy R, Schmidt AM. Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19891-910.
21. Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(9):1656-66.
22. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(8):742-55.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

23. Loomis SJ, Chen Y, Sacks DB, Christenson ES, Christenson RH, Rebholz CM, et al. Cross-sectional Analysis of AGE-CML, sRAGE, and esRAGE with Diabetes and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Cohort. *Clin Chem*. 2017;63(5):980-9.
24. Ide Y, Matsui T, Ishibashi Y, Takeuchi M, Yamagishi S. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-elicited mesangial cell damage by blocking NF-kappaB activation. *Microvasc Res*. 2010;80(2):227-32.
25. Semba RD, Fink JC, Sun K, Windham BG, Ferrucci L. Serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Ren Nutr*. 2010;20(2):74-81.
26. Rodríguez-Ayala E, Anderstam B, Suliman ME, Seeberger A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Enhanced RAGE-mediated NFkappaB stimulation in inflamed hemodialysis patients. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):333-40.
27. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Radojevic Skodric S, et al. Biochemical markers of renal function. *Current Medicinal Chemistry*. 2016:2018-40.
28. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function- measured and estimated glomerular filtration rate. *The New Journal of Medicine*. 2006:2473-83.
29. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014:820-34.
30. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016:1-18.
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
32. Arreola-Guerra JM, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Performance of MDRD-IDMS and CKD-EPI equations in Mexican individuals with normal renal function. *Nefrologia*. 2014;34(5):591-8.
33. ScyMed. MediCalc 2020 [
34. Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):405-19.
35. IHME. Global Burden of Disease Compare <http://www.healthdata.org/>; IHME; 2017 [
36. Aguilar DJ, Madero M. Other Potential CKD Hotspots in the World: The Cases of Mexico and the United States *Seminars in Nephrology*. 2019;39(3):300-7.
37. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, Ramírez-Palacios P, Rivera-Paredes B, Muñoz-Aguirre P, et al. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex*. 2016;58(6):708-16.
38. Jiménez IU, Díaz-Díaz E, Castro JS, Ramos JP, León MC, Alvarado Ríos JA, et al. Circulating Concentrations of Advanced Glycation end Products, its Association With the Development of Diabetes Mellitus. *Arch Med Res*. 2017;48(4):360-9.
39. Eknoyan Gea. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2013;3(1):1-136.
40. Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1418-23.
41. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-31.
42. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-25.
43. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-64.
44. Ozemek C, Laddu DR, Arena R, Lavie CJ. The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(4):388-93.
45. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ*. 2019;366:l2368.

Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

46. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018.
47. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e83.
48. Eknoyan Gea. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2013;3(1):1-136.
49. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483-91.
50. Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M, Fialova J, Tesar V, Dusilova-Sulkova S, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):406-11.
51. Busch M, Franke S, Wolf G, Brandstädt A, Ott U, Gerth J, et al. The advanced glycation end product N(epsilon)-carboxymethyllysine is not a predictor of cardiovascular events and renal outcomes in patients with type 2 diabetic kidney disease and hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):571-9.
52. Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, et al. Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):214-20.
53. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell DR, Dahms W, Malone J, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(11):3103-11.
54. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int*. 1999;55(2):389-99.
55. Collaboration GCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
56. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limonos R, Rodriguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*. 2005(97):S11-7.
57. (INSP) INdSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: Presentación de resultados México 2018 [Available from: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
58. (INSP) INdSP. ENSANUT 2006 2006 [Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/doctos/informes/ensanut2006.pdf>.
59. Lajous M, Ortiz-Panozo E, Monge A, Santoyo-Vistrain R, García-Anaya A, Yunes-Díaz E, et al. Cohort Profile: The Mexican Teachers' Cohort (MTC). *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):e10.
60. Miyata T, Iida Y, Horie K, Cai Z, Sugiyama S, Maeda K. Pathophysiology of advanced glycation end-products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:27-30.
61. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol*. 2003;162(4):1123-37.
62. Hou FF, Ren H, Owen WF, Guo ZJ, Chen PY, Schmidt AM, et al. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end products in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1889-96.
63. Gryszyńska B, Budzyń M, Begier-Krasińska B, Osińska A, Boruckowski M, Kaczmarek M, et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).

11. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Anexo 2. Consentimiento informado de los participantes pertenecientes al estudio de Cohorte de Trabajadores del IMSS.

Anexo 3. Consentimiento informado de los participantes pertenecientes a la Cohorte de Trabajadores de la Salud.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Ref. 09-B5-61-2800/732

Marzo 16, 2005

DOCTOR JORGE SALMERÓN CASTRO

Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud
Delegación Morelos

Informo a usted que el proyecto titulado: "**Cohorte de trabajadores del IMSS Morelos**", fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas éticas vigentes y la carta de consentimiento informado es suficientemente explícita, por lo cual tengo el agrado de hacerle saber que con base en las opiniones de los vocales de esta Comisión, se ha emitido dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: **2005-785-012**.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar semestralmente a esta Comisión, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente

DOCTOR ALEJANDRO GÓMEZ DELGADO
Secretario Ejecutivo
Comisión Nacional de Investigación Científica

AGD'brs

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06725



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de Consentimiento Informado para Participar en un Estudio de Investigación

Nombre del estudio: Estudio de Cohorte de Trabajadores del IMSS: Tercera Etapa

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación dirigido por el Dr. Jorge Salmerón, Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud (UIESS) del Hospital Regional No. 1 del IMSS en Cuernavaca. La Dra. Roshan Bastani del Departamento de Servicios de Salud de la UCLA colaborará como Co-Investigadora Responsable en el estudio de enfermedad de hígado que se llevará a cabo como parte del Estudio de Cohorte de Trabajadores del IMSS (ECTI). Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque es un trabajador activo o jubilado de las unidades médicas del IMSS en Morelos (o ha sido invitado a participar por un trabajador del IMSS) y ha cumplido los 18 años de edad. Este año estamos invitando a los trabajadores que participaron en la primera y segunda etapa del ECTI. También estamos invitando a trabajadores que no han participado en las primeras etapas del estudio. Estimamos que aproximadamente 8,000 individuos participarán en el ECTI. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

El propósito de este estudio de cohorte es investigar la relación entre estilos de vida y la incidencia de ciertas enfermedades crónicas en México.

PROCEDIMIENTOS:

Si usted acepta continuar con su participación voluntariamente, le pediremos que haga lo siguiente.

(1) Cuestionario.

- Primero, le pediremos que conteste un cuestionario usted mismo (autoaplicado). Las preguntas que tendrá que contestar en el cuestionario son sobre su estado de salud, su alimentación, y su estilo de vida.
- El propósito del cuestionario es obtener información sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas.
- Completar el cuestionario le tomará entre una y dos horas de su tiempo. Tendrá dos semanas para contestar el cuestionario, y podrá contestarlo en las condiciones que usted considere más convenientes para proteger la privacidad de sus respuestas.
- Cuando termine de contestar el cuestionario, lo podrá entregar en nuestras oficinas en el 11vo piso del HGR del IMSS en Cuernavaca. Al entregar el cuestionario le darán una cita para realizarle algunos estudios de gabinete y de laboratorio.

(2) Estudios de Gabinete. Las pruebas clínicas que le realizaremos incluyen la medición de su peso y talla, la distribución de su grasa corporal, y la medición de su cintura y cadera. También se le realizará una prueba de densitometría de cuerpo entero para determinar la densidad mineral de sus huesos, y se

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006

le hará un ultrasonido de antebrazo y tibia para evaluar la elasticidad de sus huesos. Además se le llevará a cabo un ultrasonido de vías biliares para la detección de problemas en su vesícula, como por ejemplo la presencia de cálculos. Así mismo, le tomaremos su presión arterial y le diagnosticaremos el funcionamiento de sus pulmones. Por último, se le realizará un electrocardiograma para determinar el funcionamiento de su corazón. El propósito de realizarle estos estudios de gabinete es para saber más sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas. Todos estos estudios de gabinete son pruebas clínicas rutinarias. Nos tardaremos entre una y dos horas en realizarle estas pruebas clínicas. Le entregaremos los resultados de sus estudios de gabinete en aproximadamente 5-10 días. Su médico familiar le proporcionará una explicación cuidadosa de lo que significan sus resultados y le ofrecerá orientación sobre cualquier pregunta que usted pueda tener.

(3) Estudios de Laboratorio. Para poder realizarle los estudios de laboratorio deberá presentarse en ayuno de 12 horas. Tomaremos una muestra de aproximadamente 5 cucharadas de su sangre para realizarle algunos estudios de laboratorio. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle una muestra de su sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos a su sangre incluyen: la medición de su nivel de glucosa, su colesterol total, su colesterol de alta densidad (C-HDL), y sus niveles de triglicéridos, creatinina, y ácido úrico. También se determinará la velocidad de sedimentación globular de su sangre, y su nivel de hematocrito y de proteína C reactiva (PCR). Para evaluar el funcionamiento de su hígado determinaremos los niveles de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y albúmina en su sangre. También le pediremos que nos proporcione una muestra de aproximadamente 4 cucharadas de su orina para realizarle algunos estudios de laboratorio. Los estudios que le realizaremos a su orina serán mediciones posteriores de marcadores biológicos. Se tardará aproximadamente 10 minutos en proporcionarnos una muestra de su orina. El propósito de realizarle estas pruebas clínicas es para saber más sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas. Todos estos estudios de laboratorio son pruebas clínicas rutinarias. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en aproximadamente 5-10 días. Su médico familiar le proporcionará una explicación cuidadosa de lo que significan sus resultados y le ofrecerá orientación sobre cualquier pregunta que usted pueda tener.

(4) Estudios de Seguimiento. Las pruebas y mediciones que le realicemos pueden tener resultados anormales aún cuando no exista enfermedad. En algunos casos, las pruebas pueden tener un resultado "normal" cuando sí existe enfermedad. En caso de que algunas de sus pruebas básicas resulten anormales se le recomendará e invitará a que se realice algunos exámenes adicionales. En algunos casos, también invitaremos a personas con resultados normales para que se realicen algunas pruebas adicionales para confirmar sus resultados iniciales. Para poder realizarle los estudios de seguimiento deberá presentarse en ayuno de 12 horas. Le tomaremos una muestra de aproximadamente 5 cucharadas de su sangre. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle una muestra de su sangre. Las pruebas adicionales que le realizaremos incluyen: la confirmación de los niveles de ALT, AST, y albúmina en su sangre, seropositividad a hepatitis B y hepatitis C, y algunas pruebas inmunológicas del hígado. En caso de que exista alguna anomalía en estos estudios adicionales para evaluar el funcionamiento de su hígado, se le ofrecerán las recomendaciones necesarias para una mejor atención de su problema. En algunos casos, le recomendarán que se realice un ultrasonido de hígado y vías biliares, una endoscopia, y/o una biopsia de hígado para poder establecer un diagnóstico definitivo y poder iniciar el manejo indicado. Vale la pena aclarar que todos estos estudios recomendados serán voluntarios. Si usted decide someterse a algún procedimiento clínico adicional, le pedirán que complete un formato de consentimiento adicional. En algunos casos, también le pediremos que complete otro cuestionario autoaplicado. El propósito de este cuestionario adicional es obtener

información sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades del hígado, su conocimiento general sobre los factores de riesgo de las enfermedades del hígado, como percibe su riesgo de desarrollar alguna enfermedad del hígado, sus preferencias en cuanto a intervenciones educativas sobre las enfermedades del hígado, y su capacidad de entender información sobre la salud. Completar el cuestionario le tomará entre 30 y 45 minutos de su tiempo. Tendrá dos semanas para contestar el cuestionario, y podrá contestarlo en las condiciones que usted considere más convenientes para proteger la privacidad de sus respuestas. Cuando termine de contestar el cuestionario, lo podrá entregar en nuestras oficinas en el 11vo piso del HGR del IMSS en Cuernavaca.

Por favor vea el diagrama de flujo que describe todos estos procedimientos, al final de esta carta de consentimiento informado

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Las molestias o riesgos asociados con los estudios de gabinete y de laboratorio que le realicemos son mínimos. Todos los estudios de gabinete y de laboratorio que le realizaremos son pruebas clínicas no invasivas que no ocasionan dolor, incomodidad, o riesgo. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un mínimo dolor o una discreta molestia. En caso de ser necesario, le tomaremos una muestra de sangre adicional para realizarle unas pruebas que confirmen sus resultados. En caso de que le tengan que realizar otros estudios, estos pudieran ocasionar algunas molestias adicionales. Los estudios adicionales que le pudieran realizar son un ultrasonido, una endoscopia de tubo digestivo, y/o una biopsia de hígado. Estos estudios sólo se realizarán en caso de que exista alguna anomalía mayor de sus pruebas de funcionamiento de hígado. Todos los ultrasonidos, las endoscopias de tubo digestivo, y las biopsias de hígado se realizarán en la Clínica de Hígado bajo la supervisión de un médico especializado. El ultrasonido es un procedimiento no-invasivo que se realizará para examinar su hígado y tubo digestivo. El ultrasonido es un procedimiento no-invasivo que presenta un bajo riesgo de complicaciones y molestias. La endoscopia de tubo digestivo se realiza para examinar el esófago y el estómago. Para realizar una endoscopia, es necesario aplicar un suero y un sedante ligero para facilitar la introducción de un tubo desde la boca hasta el estómago. Es posible que este procedimiento ocasione una molestia en la garganta, que desaparece en unas cuantas horas, al igual que el efecto del tranquilizante. El procedimiento para colocarle el suero puede causar un mínimo dolor o una discreta molestia. La biopsia de hígado se realiza para confirmar un diagnóstico de enfermedad de hígado. Este procedimiento consiste en introducir una aguja por el costado derecho hasta llegar al hígado, para tomar una pequeña muestra de tejido. Este procedimiento pudiera ocasionar un sangrado ligero. La endoscopia y la toma de biopsia son procedimientos invasivos y pudieran presentar riesgos imprevistos. Sin embargo, cualquier complicación será debidamente atendida inmediatamente en el hospital por personal especializado. Al participar en este estudio, se pudiera alterar al informarse de que tiene una enfermedad, de la cual no se hubiera enterado si no hubiese participado en este estudio.

Usted tiene la opción de dejar de participar en este estudio en cualquier momento, sin consecuencia alguna.

BENEFICIOS ANTICIPADOS PARA LOS PARTICIPANTES:

El principal beneficio de su participación en este estudio de investigación es que al realizarse estos estudios de gabinete y de laboratorio tendrá una mejor idea sobre su estado de salud en general. Los resultados de las pruebas clínicas que le realizaremos le proporcionarán información muy importante sobre su estado de salud. Por ejemplo, esperamos poder detectar casos de enfermedad sub-clínica, que

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006

en sus etapas tempranas pudieran tener una mejor respuesta a tratamiento. El poder descubrir una condición médica que desconoce pudiera ser un beneficio importante para usted. El saber que su estado de salud es bueno también pudiera ser un beneficio para usted.

BENEFICIOS ANTICIPADOS PARA LA SOCIEDAD:

Los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal de algunas enfermedades crónicas de gran relevancia en la población mexicana. Por medio de este estudio esperamos encontrar que algunos padecimientos pueden ser detectados oportunamente por medio de ciertas pruebas clínicas, y este hallazgo podría ser de gran utilidad para futuros programas de prevención primaria de enfermedades crónicas.

ALTERNATIVAS DE PARTICIPACIÓN:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Si así lo deseara, usted podría realizarse estos estudios de gabinete y de laboratorio con su Médico Familiar del IMSS, o en alguna otra clínica o laboratorio.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN:

No recibirá un pago por su participación en este estudio. A cambio de su participación en este estudio se le realizarán una serie de estudios de gabinete y de laboratorio, de manera gratuita. De ser necesario, se le dará seguimiento especializado en la Clínica de Hígado del IMSS, también de manera gratuita.

OBLIGACIÓN FINANCIERA

No tendrá que pagar por participar en este estudio de investigación.

CUIDADO EN CASO DE EMERGENCIA Y COMPENSACIÓN POR DAÑO FÍSICO:

Si usted llegara a sufrir algún daño físico por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y el seguimiento necesario en el IMSS, de manera gratuita. El IMSS y la Universidad de California, Los Angeles (UCLA) no proporcionan otro tipo de compensación por daños físicos a las personas. Cualquier complicación será debida e inmediatamente atendida por personal especializado en el Hospital Regional No. 1 del IMSS en Cuernavaca.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:

La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. Le pediremos que nos proporcione su nombre y sus datos personales en los cuestionarios. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o, (su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial. Sus datos personales serán guardados por separado para mantener la confidencialidad de sus respuestas a los cuestionarios y de los resultados de sus pruebas clínicas. Sus datos personales, sus cuestionarios, y sus resultados serán guardados en un archivero bajo llave en las oficinas de la UIESS. Sólo el equipo de investigación del IMSS y de la UCLA tendrá acceso a su información. Toda la información que sea compartida con la UCLA será transferida de manera segura y confidencial, sin el uso de información personal que lo pudiera identificar.

Sólo el equipo de investigadores responsables del IMSS y la UCLA sabrán que usted está participando en este estudio, y en algunos casos lo sabrán su médico familiar y otras personas que estén involucradas en el cuidado de su salud. Nadie tendrá acceso a la información sobre usted, o que usted

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006

nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información:

si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidado de emergencia): o
si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad, su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarla/o no estará vinculada con la información que nos proporcione en los cuestionarios y con los resultados de sus estudios de gabinete y laboratorio. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso. Toda la información será destruida siete años después de concluir el estudio.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO

Usted no tiene que participar obligatoriamente en este estudio, su participación es completamente VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, eso no afectará su relación con el IMSS o con la UIESS, y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe en el IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. La no participación o el abandono del estudio en cualquier momento no resultará en la sanción o pérdida de los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

RESULTADOS NUEVOS:

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea significativo, por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, también le pediremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

IDENTIDAD DE LOS INVESTIGADORES:

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con las siguientes personas:

Investigador Responsable del Estudio de Cohorte de Trabajadores del IMSS:

Dr. Jorge Salmerón
UIESS, IMSS
Av. Plan de Ayala Esq. Calle Central S/N
Col. Chapultepec, Cuernavaca, Mor. C.P. 62450
Tel. (777) 100-1364
Tel/Fax (777) 316-2944
E-mail: jsalme@prodigy.net.mx

Investigadoras Co-Responsables del Estudio de Enfermedad de Hígado:

Dra. Roshan Bastani y Dra. Yvonne Flores (contacto)

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006

UCLA Division of Cancer Prevention and Control Research
650 Charles Young Drive South A2-125 CHS, Box 956900
Los Angeles, CA 90095-6900
Tel: (310) 794-9280
Fax: (310) 206-3566
E-mail: ynflores@ucla.edu

Coordinadora del Estudio:

Enf. -Griselda Díaz
UIESS, IMSS
Av. Plan de Ayala Esq. Calle Central S/N
Col. Chapultepec, Cuernavaca, Mor. C.P. 62450
Tel/Fax (777) 316-2944
E-mail: grisi69@hotmail.com

DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y puede discontinuar su participación sin consecuencia alguna. Usted no está renunciando la posibilidad de una reclamación legal, de sus derechos o remedios por su participación en este estudio de investigación. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con el Comité de Ética en Investigación del IMSS, Edificio Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Col Doctores, C.P. 06725, México D.F. Tel. (55) 5761-0939, Fax (55) 5761-0952.

QUÉ SIGNIFICA SU FIRMA EN ESTA FORMA DE CONSENTIMIENTO:

Su firma significa que usted entiende la información que le proporcionamos en esta forma de consentimiento acerca del estudio. Si usted firma, significa que usted está de acuerdo en participar en el estudio.

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006

FIRMA DEL PARTICIPANTE

He leído (o alguien me ha leído) la información proporcionada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Me han dado una copia de este formato.

AL FIRMAR ESTE FORMATO, ESTOY DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN QUE AQUÍ SE DESCRIBE.

Nombre del Participante _____

Nombre del Representante Legal (si aplica) _____

Firma del Participante o del Representante Legal _____

Fecha _____

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha (debe ser igual que la del participante) _____

FIRMA DE LOS TESTIGOS

Mi firma como testigo certifica que el/la participante (o su representante legal) firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo _____

Firma del Testigo _____

Fecha (debe ser igual que la del participante) _____

Nombre del Testigo _____

Firma del Testigo _____

Fecha (debe ser igual que la del participante) _____

Fecha de Elaboración: 4 de febrero, 2005
Número de Aprobación del IMSS: 2005-785-012
Número de Aprobación de la UCLA: G04-11-048-01
Fecha de Vencimiento: 13 abril, 2006



**Instituto Mexicano Del Seguro Social
Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud**

Carta de Consentimiento Informado

Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación "Cohorte de Trabajadores del IMSS" dirigido por el Dr. Jorge Salmerón, Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del Hospital Regional No. 1 del IMSS en Cuernavaca. Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque es un(a) trabajador(a) activo(a) o jubilado(a) de las unidades médicas del IMSS en Morelos o por ser familiar de un(a) trabajador(a) del IMSS. Si bien este estudio se viene desarrollando desde hace varios años y algunos(as) de los(as) participantes han sido contactados(as) e invitados(as) a continuar participando, en esta ocasión estamos invitando tanto a los(as) participantes de etapas previas como a nuevos(as) trabajadores(as) y sus familiares. Esto nuevos participantes pertenecen a otras instituciones como la Universidad Autónoma del Estado de México, la Universidad Autónoma del Estado de Tlaxcala, el Instituto Nacional de Salud Pública y el Instituto de Salud del Estado de México. Estimamos que aproximadamente 30,000 individuos participarán en esta nueva etapa.

Le recordamos que su participación en este estudio es voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar. Consideramos que los resultados de esta investigación permitirán proponer nuevas alternativas de prevención para enfrentar estos problemas de salud en nuestro país.

Propósito del estudio

El propósito de este estudio es investigar la relación que existe entre los estilos de vida y la incidencia de ciertas enfermedades crónicas en México. Estas enfermedades incluyen la obesidad, la enfermedad del hígado, la diabetes, la osteoporosis y las enfermedades del corazón, entre otras.

Procedimientos

Si usted acepta participar en esta nueva etapa de la Cohorte, le pediremos que haga lo siguiente:

Responder un cuestionario.

Le pediremos que conteste un cuestionario usted mismo (autoaplicado). Las preguntas que tendrá que contestar en el cuestionario son sobre su estado de salud, su alimentación, y su estilo de vida. El propósito del cuestionario es obtener información sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas. Es libre de no responder aquella pregunta que prefiere no contestar.

Completar el cuestionario le tomará algunas horas de su tiempo. Tendrá tres semanas para contestar el cuestionario y podrá contestarlo en las condiciones que usted considere más convenientes para proteger la privacidad de sus respuestas. Cuando termine de contestar el cuestionario, lo podrá entregar en las oficinas de la Unidad que se encuentran ubicadas en Plan de Ayala # 1986, Col. Chapultepec, Cuernavaca, Morelos. Al entregar el cuestionario le darán una cita para realizarle algunos estudios clínicos, de laboratorio y gabinete.

Participar en una serie de estudios clínicos, de laboratorio y gabinete.

Las pruebas clínicas que le realizaremos incluyen la medición de su peso y talla, así como de la medición de la circunferencia de su cintura y cadera. Además le tomaremos una muestra de aproximadamente 5 cucharadas de su sangre para realizarle algunos estudios de laboratorio; para estos estudios de laboratorio deberá presentarse en ayuno de 12 horas, esto es, no comer nada en las últimas 12 horas, sólo se permite agua. Nos tardaremos aproximadamente 5 minutos en tomarle las muestras de sangre. Los estudios de laboratorio incluyen la medición de su nivel de glucosa, su colesterol total, y su colesterol de alta y baja densidad, así como sus niveles de triglicéridos, creatinina y ácido úrico. También se determinará la velocidad de sedimentación globular, hematocrito, tipo de sangre, factor Rh) y de proteína C reactiva. Para evaluar el funcionamiento de su hígado determinaremos los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y albúmina en su sangre. En forma adicional en los hombres de 55 años y más se ofrecerá la medición de antígeno prostático específico.

También se le realizará una prueba de densitometría de cuerpo entero para determinar la densidad mineral de sus huesos, y se le hará un ultrasonido de antebrazo y tibia para evaluar la elasticidad de sus huesos. Además se le llevará a cabo un ultrasonido de vías biliares para la detección de problemas como por ejemplo la presencia de cálculos biliares. Así mismo, le tomaremos su presión arterial y le haremos una evaluación del funcionamiento de sus pulmones. Por último, se le realizará un electrocardiograma.



Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

determinar el funcionamiento de su corazón. El propósito de realizarle estos estudios es saber más sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas. Todos estos estudios de gabinete son pruebas clínicas rutinarias. Nos tardaremos entre una y dos horas en realizarle esta batería de pruebas.

En forma adicional, deseamos evaluar si algunos de sus genes favorecen o disminuyen la ocurrencia de ciertas enfermedades crónicas de las que estamos estudiando. Nuestros genes son un código especial que todos heredamos de nuestros padres y es este código el que define el color de nuestra piel, ojos, pelo y de muchas otras características de cada quien. Aunque la información genética que poseemos no es el único factor importante para el riesgo de enfermedades crónicas, ésta puede contribuir a su aparición. Por este motivo, nos gustaría saber más sobre estos genes y su relación con distintas patologías crónicas. Estas mediciones nos pueden ayudar a entender las razones por las que algunas personas presentan más frecuentemente estas enfermedades. Su muestra será cuidadosamente resguardada en el Laboratorio del Dr. Rafael Velázquez Cruz en el Instituto Nacional de Medicina Genómica ubicado en la Ciudad de México, y su identidad estará protegida usando un código en lugar de su nombre. Quisiéramos solicitar su aprobación para realizar tanto los análisis necesarios para este estudio como conservar parte de la muestra durante 10 años más con el fin de que en un futuro podamos emplear este material para probar nuevas hipótesis que pudieran surgir. Al final de esta forma de consentimiento deberá indicar si está de acuerdo en que se le tomen estas muestras para estudios genéticos y si autoriza su empleo para estudios posteriores.

Las pruebas y mediciones que le realicemos pueden tener resultados anormales aún cuando no exista enfermedad. En caso de que algunas de sus pruebas básicas resulten anormales se le recomendará e invitará a que se realice algunos exámenes adicionales. Por ejemplo, si en la evaluación inicial sus resultados de ALT ó AST salieran fuera de rango le invitaríamos a una nueva evaluación, esto es, una nueva toma de sangre para llevar a cabo pruebas adicionales como: la confirmación de los niveles de ALT, AST y albúmina en su sangre, seropositividad a hepatitis B y hepatitis C, y algunas pruebas inmunológicas del hígado. En caso de que exista alguna anomalía en estos estudios adicionales para evaluar el funcionamiento de su hígado, se le ofrecerán las recomendaciones necesarias para una mejor atención de su problema y será referido(a) al servicio médico apropiado dentro del IMSS.

Le entregaremos los resultados de todos sus estudios clínicos, de laboratorio y de gabinete, aproximadamente en dos semanas. Estos resultados los puede compartir con su médico familiar, quien le podrá proporcionar una explicación cuidadosa de lo que significan y le ofrecerá orientación sobre cualquier pregunta que usted pueda tener, y le podrá brindar el manejo médico necesario.

Posibles riesgos y beneficios

Todos los estudios clínicos, de laboratorio y de gabinete que le realizaremos son pruebas clínicas no invasivas que no ocasionan ninguna, incomodidad, o riesgo. La toma de muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia., en ocasiones puede producir un pequeño moretón que desaparecerá en dos o tres días.

El posible beneficio de su participación en esta investigación es que al realizarse los estudios clínicos, de laboratorio y gabinete podrá tener una mejor idea sobre su estado de salud en general. Se pudiera enterar de que tiene una enfermedad, de la cual no se hubiera enterado si no hubiese participado en este estudio. Es posible que se logre detectar casos de enfermedad sub-clínica, que en sus etapas tempranas pudieran tener una mejor respuesta a tratamiento. El poder descubrir una condición médica que desconoce pudiera ser un beneficio para usted. No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

Por otro lado, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal de algunas enfermedades crónicas de gran relevancia en la población mexicana. Por medio de este estudio esperamos encontrar que algunos padecimientos pueden ser detectados oportunamente por medio de ciertas pruebas clínicas, y este hallazgo podría ser de gran utilidad para futuros programas de prevención primaria de enfermedades crónicas.

Privacidad y confidencialidad

La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o, (su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial. Sus datos personales serán guardados por separado para mantener la confidencialidad de sus respuestas a los cuestionarios y de los resultados de sus pruebas clínicas. Sus datos personales, sus cuestionarios, y sus resultados serán guardados en un archivero bajo llave en las oficinas de la UfES, en Salud Pública, y el equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a su información.



Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de glucosilación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Sólo el equipo de investigadores responsables del proyecto sabrán que usted está participando en este estudio, sin embargo, si usted así lo desea podrá compartir con su médico familiar todos sus resultados. Nadie tendrá acceso a la información sobre usted, o que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidado de emergencia); o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida en todo momento, para ello su identidad, su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarlo (a) no estará vinculada con la información que nos proporcione en los cuestionarios y con los resultados de sus estudios de gabinete y laboratorio. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso.

Participación y retiro

Recuerde que su participación es voluntaria. Si usted decide no participar, esto no afectará su derecho a los servicios de salud u otras prestaciones que recibe en el IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. La no participación o el abandono del estudio en cualquier momento no resultará en la sanción o pérdida de los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

Contactos para cualquier duda sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con el Dr. Jorge Salmerón, en la UIESS, IMSS, Blvd. Benito Juárez No. 31, Col. Centro, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62000, Tel. (777) 100-1364 y 65. E-mail: jsalme@prodigy.net.mx, o con la Enf. Griselda Diaz, UIESS, IMSS, Av. Plan de Ayala Esq. Calle Central S/N, Col. Chapultepec, Cuernavaca, Mor. C.P. 62450, Tel (777) 100 08 55, E-mail: uiess@hotmail.com.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tels. (55) 56276900 Ext. 21216, de 9 a 16:00 hrs; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725. México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido respondidas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Para el estudio de genes: por favor marque con una X una de las opciones cajas que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que corresponda)

- No autorizo que se tome la muestra para las pruebas genéticas
 Si autorizo que se tome la muestra para las pruebas genéticas de este estudio únicamente
 Si autorizo que se tome la muestra para las pruebas genéticas de este estudio y su empleo para estudios futuros

Nombre del Participante (y/o representante legal)

Firma del Participante (y/o representante legal)

Página 3 de 4



Evaluación de la magnitud de la asociación entre los niveles de productos finales de gluco-silación avanzada y la tasa de filtrado glomerular

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento

Firma del encargado de obtener el consentimiento

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

