



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD

CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES CIRCULANTES DE  
PRODUCTOS FINALES DE GLUCOSILACIÓN AVANZADA Y ESTRATIFICACIÓN  
DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:  
KARINA ROBLES RIVERA

NOMBRE DEL TUTOR  
JORGE SALMERÓN  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE POLÍTICAS, POBLACIONES Y SALUD  
(CIPPS), UNAM.

Ciudad Universitaria, CDMX, noviembre de 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.

## AGRADECIMIENTOS

A **CONACYT** por el apoyo económico brindado durante este proceso.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, mi alma mater, por permitirme continuar con mi formación académica a través de su valioso programa de posgrado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.

A mi director de tesis, el **Dr. Jorge Salmerón**, por el apoyo que me ha brindado a lo largo de este proceso, que con su ejemplo y conocimientos, me ha permitido crecer como profesional y también como persona.

A mi comité tutor, la **Dra. Berenice Rivera** y el **Dr. Mario Rojas** por su apoyo incondicional y enseñanzas, que me han permitido mejorar constantemente y aprender cada vez más.

A la **Dra. Lupita García de la Torre**, responsable del campo de conocimiento de Epidemiología, así como, a todos mis **profesores** de la Maestría en Epidemiología y del Departamento de Salud Pública, por guiarme en mi proceso de formación y por enseñarme con su ejemplo y dedicación, el amor por la Epidemiología.

Finalmente, quiero agradecer a **mi mamá, a mi papá, a toda mi familia y amigos** por su amor incondicional, por sus consejos y por siempre apoyarme a cumplir mis sueños.

## Índice

<b>I. Resumen .....</b>	<b>6</b>
1. Antecedentes .....	6
2. Métodos.....	6
3. Resultados .....	7
4. Conclusión.....	7
<b>II. Introducción.....</b>	<b>8</b>
<b>III. Antecedentes.....</b>	<b>10</b>
<b>IV. Marco teórico .....</b>	<b>11</b>
1. Productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs).....	11
2. Relación entre productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) y riesgo de enfermedad cardiovascular .....	16
Daño generado por la formación de enlaces covalentes .....	16
Daño generado por la interacción con el receptor RAGE .....	18
3. Revisión de distintos estimadores de riesgo de enfermedad cardiovascular..	20
<b>V. Planteamiento del problema .....</b>	<b>22</b>
1. Pregunta de investigación .....	22
<b>VI. Justificación .....</b>	<b>23</b>
<b>VII. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
1. Objetivo general .....	23
2. Objetivos específicos .....	23
<b>VIII. Hipótesis.....</b>	<b>24</b>
<b>IX. Metodología.....</b>	<b>24</b>
1. Diseño del estudio.....	25
2. Población de estudio .....	25
4. Criterios de inclusión y exclusión .....	26
Criterios de inclusión .....	26
Criterios de exclusión .....	26
5. Variables .....	28
Variable independiente.....	28
Variable dependiente .....	28
Variables confusoras.....	28

6. Diagrama causal de asociación de AGEs y riesgo cardiovascular .....	28
<b>X. Plan de análisis .....</b>	<b>30</b>
<b>XI. Consideraciones éticas y de bioseguridad .....</b>	<b>33</b>
<b>XII. Resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>XII. Discusión .....</b>	<b>41</b>
<b>XIV. Conclusiones .....</b>	<b>47</b>
<b>XV. Bibliografía.....</b>	<b>48</b>
<b>XVI. Anexos.....</b>	<b>53</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Síntesis de AGEs a través de la reacción de Maillard. ....	13
<b>Figura 2.</b> Mecanismos de producción de daño por AGEs. ....	14
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de daño cardiovascular producido por la interacción de AGEs y proteínas, a través de la generación de enlaces covalentes. ....	18
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de daño cardiovascular producido por la interacción de AGEs con su receptor RAGE. ....	20
<b>Figura 5.</b> Diseño de estudio: cohorte prospectiva con dos mediciones: 2004 y 2010. ....	25
<b>Figura 6.</b> Muestra del estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. ....	27
<b>Figura 7.</b> Diagrama causal DAG (Direct Acyclic Graph).....	29

## Índice de Gráficas

<b>Gráfica 1.</b> Cálculo de poder estadístico de acuerdo con la población de estudio y tamaño de efecto.....	<b>26</b>
<b>Gráfica 2.</b> Cambio intraindividual en el riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años por cambio en AGEs séricos .....	<b>41</b>

## Índice de Tablas

Tabla 1 Características sociodemográficas y biológicas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS. ....	34
Tabla 2 Caracterización del cambio en categorías sociodemográficas y biológicas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS. ....	34
Tabla 3 Niveles séricos de AGEs de acuerdo con categorías biológicas y sociodemográficas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS. ....	36
Tabla 4 Características sociodemográficas y biológicas en la primera medición de acuerdo con terciles de AGEs, de la HWCS. ....	37
Tabla 5 Características sociodemográficas y biológicas en la medición de seguimiento de acuerdo con terciles de AGEs, de la HWCS.....	40
Tabla 6 Modelo de regresión de efectos fijos.....	40
Tabla 7 Cambio en el riesgo cardiovascular de acuerdo a la concentración sérica de AGEs en el percentil 10, 35, 60 y 90.....	40

## Índice de Anexos

Anexo 1. Tabla comparativa sobre diversos índices de RCV y sus principales características .....	53
Anexo 2. Score de riesgo cardiovascular Framingham modificado (ATP III).....	54
Anexo 3. Descripción de características sociodemográficas, biológicas y clínicas de los sujetos incluidos en el estudio y los que fueron excluidos. ....	55
Anexo 4. Operacionalización de variables .....	56
Anexo 5. Evaluación de supuestos de modelo de efectos fijos .....	57
Anexo 6 Carta de consentimiento informado 2004-2006 .....	62
Anexo 7 Carta de consentimiento informado 2010-2012 .....	70
Anexo 8 Registro HWCS 2004-2006.....	74
Anexo 9 Registro HWCS 2010-2012.....	75

## I. Resumen

### 1. Antecedentes

La exposición continua a hiperglucemia es un precursor de una gran cantidad de enfermedades crónicas y sus complicaciones, lo cual hace su estudio un aspecto de suma importancia en su ocurrencia. Entre estas patologías se encuentra la enfermedad cardiovascular que representa la principal causa de muerte en México y en el mundo.

Este proyecto se propone evaluar la magnitud de la asociación entre un biomarcador de hiperglucemia crónica, como son los productos finales de glucosilación avanzada (*Advanced Glycation End products* - AGEs), y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los AGEs son compuestos que se sintetizan a partir de una serie de reacciones dependientes de la concentración de azúcares séricos. Los AGEs interactúan con diversas proteínas, entre ellas, las de la matriz extracelular, produciendo rigidez del endotelio cardiovascular y posteriormente su disfunción. Cuando los AGEs interactúan con su receptor (RAGE) se genera la activación de varias vías de señalización que producen un aumento en el estrés oxidativo e inflamación, contribuyendo a la disfunción endotelial y a la progresión de aterosclerosis.

El riesgo cardiovascular consiste en la probabilidad de ocurrencia de dicha enfermedad en un tiempo determinado. Se han propuesto una gran cantidad de índices, existen más de cien diferentes índices, que permiten categorizar el riesgo de ocurrencia de enfermedad cardiovascular en un determinado período de tiempo.

### 2. Métodos

Cohorte prospectiva de 1,095 sujetos (entre 20 y 79 años de edad) seguidos de 2004 a 2010, pertenecientes a la Cohorte de Trabajadores de la Salud (*Health Workers Cohort Study*, HWCS) en la Ciudad de Cuernavaca, Morelos, México. Para la obtención de datos socio-demográficos e historial médico se realizó, en la



medición basal y de seguimiento, un cuestionario auto-administrado. Para la medición de ciertos marcadores bioquímicos se colectaron muestras serológicas en cada medición, y para la estimación de los niveles de AGEs circulantes se utilizó una técnica por radioinmunoensayo desarrollada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”. El riesgo cardiovascular se obtuvo por medio del score de Framingham modificado (ATP III).

Se realizaron pruebas de normalidad de datos (sesgo, curtosis y Shapiro-Wilks). Para realizar la comparación entre las medidas de tendencia central, se realizó en las variables cuantitativas sin distribución normal la prueba Wilcoxon rank-sum. En las variables categóricas se utilizó chi-square Pearson’s *test* y *Test* de proporciones inmediato. Para evaluar la asociación utilizó un modelo de regresión de efectos fijos ajustando por las variables de diabetes, horas de tiempo libre destinados a la realización de actividad física y educación.

### **3. Resultados**

Por medio de un modelo de regresión de efectos fijos, se observa que por cada incremento en 100  $\mu\text{U/ml}$  en la concentración sérica de AGEs aumenta en 0.16% el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años ( $p < 0.001$ ), de acuerdo con el score de Framingham modificado (ATP III), independientemente de las variables de diabetes tipo 2, actividad física y educación.

### **4. Conclusión**

Los AGEs pueden ser utilizados para obtener una predicción del riesgo cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

## II. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de mortalidad en México y en el mundo. En 2016, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se registraron 17.9 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares, de las cuales, el 85% fueron atribuidas a enfermedad isquémica del corazón, siendo ésta la primera causa de mortalidad general. (1) En México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), durante el 2018 se registraron 722,611 defunciones totales, de las cuales, el 20.67% corresponden a la primera causa de mortalidad general por enfermedades del corazón (149,368), de éstas el 72.7% (108,616) son debidas a enfermedad isquémica del corazón. La segunda causa es diabetes mellitus con 14.01% (101,257) y la sexta es enfermedad cerebrovascular con el 4.88% (35,300). (2)

La ECV es definida por la OMS como el conjunto de patologías que afectan al corazón y los vasos sanguíneos entre las que se encuentran los síndromes coronarios agudos, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades congénitas del corazón, enfermedad arterial periférica, enfermedad reumática del corazón, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. (1)

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se pueden clasificar de acuerdo con la capacidad que tiene el sujeto para influir sobre ellos: no modificables y modificables. Siendo estos últimos los mayormente estudiados por el cambio significativo que se puede lograr sobre ellos a través de medidas preventivas. Entre los FRCV no modificables se encuentran la edad (a mayor edad, más RCV), sexo (las mujeres menores de 50 años tienen menor probabilidad de ECV por el efecto cardioprotector de los estrógenos; sin embargo, el riesgo aumenta durante la menopausia y se iguala con el de los hombres) y predisposición genética (el riesgo incrementa si existen antecedentes heredofamiliares de ECV, así como, con la presencia de diversos polimorfismos y locus cromosómicos). (1) (3)

Con respecto a los FRCV modificables se encuentran: 1) hipertensión arterial sistémica, en donde se ha observado una relación lineal entre cifras tensionales y

la incidencia de ECV y cuya prevalencia en México es del 18.4%; 2) diabetes mellitus tipo 2, los diabéticos tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de padecer ECV comparado con los sujetos sanos, y en México se reporta una prevalencia del 10.3%; 3) hipercolesterolemia, se ha observado una asociación lineal entre los niveles de ésta y la ocurrencia ECV, además, su normalización ocasiona disminución en el riesgo de ECV, y en México, se ha reportado que hasta el 28% de la población ha recibido este diagnóstico en algún momento de su vida; 4) tabaquismo es uno de los principales FRCV reversibles, es decir, la probabilidad de ECV disminuye cuando se ha cesado dicha práctica, alcanzando a igualarse a los que nunca lo han hecho, y en el 2017 se reportó que 14.9 millones de mexicanos de entre 12 a 65 años, es decir, el 17.6% de la población son fumadores; 5) la actividad física se asocia con una disminución en ECV al mejorar la función endotelial y contribuir con el peso, control glucémico, presión arterial, perfil lipídico y sensibilidad a la insulina, por lo que, la falta de ésta aumenta el riesgo de ECV, y el 14.4% de los mexicanos mayores de 20 años que no cumplen con las recomendaciones de la OMS (al menos 150 minutos de actividad física moderada-vigorosa por semana); 6) el sobrepeso y obesidad en mayores de 20 años es del 75.2%, encontrándose fuertemente asociados con la ECV y la mortalidad por la misma enfermedad, al generar diversos efectos metabólicos en el organismo; 7) finalmente, la ingesta de alcohol, con una prevalencia nacional del 49.1%, principalmente durante episodios con consumos elevados, se ha asociado con el incremento de ECV. (4) (5) (6) (7) (8)

La disfunción endotelial (DE) es el elemento clave para el desarrollo de la ECV. Ésta se caracteriza por una disminución del óxido nítrico (NO), así como un aumento en el estrés oxidativo y otros factores que promueven la trombosis e inflamación, por lo que la DE es una condición sistémica asociada a la mayoría de los FRCV (ateroesclerosis, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, inflamación, entre otros) (9). La DE es considerada como el evento inicial de la aterosclerosis al aumentar la expresión de moléculas de adhesión a la superficie endotelial, facilitando el reclutamiento y unión de leucocitos a la capa de la íntima; además, ocasiona mayor permeabilidad para la deposición de lipoproteínas de baja

densidad (LDL) de colesterol oxidadas, para posteriormente promover la aterogénesis. Entre los principales factores de riesgo para la DE se encuentran el tabaquismo, proceso de envejecimiento, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Recientemente, se han estudiado otros factores que pueden acelerar la DE, como es el caso de los estados de hiperglucemia crónica. Los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) son un marcador bioquímico de este fenómeno. Existe una gran cantidad de estudios que relacionan la presencia de los AGEs con diversas patologías cardiovasculares, entre ellas, los aneurismas, la hipertensión arterial, el aceleramiento de la aterosclerosis, la disfunción cardiovascular, la hipertrofia ventricular, los estados trombóticos y de lesión por isquemia-reperfusión. (10)

### III. Antecedentes

En investigaciones realizadas anteriormente se ha evaluado la asociación de AGEs con la enfermedad cardiovascular, así como eventos de mortalidad, entre ellos se encuentran un estudio de casos y controles efectuado por Prasad et al. en el año 2018, en pacientes con enfermedad renal crónica, aneurisma aórtico, hipertiroidismo, hipercolesterolemia, infarto sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y aneurisma aórtico, donde se encontró que en los pacientes con NSTEMI, los niveles de AGEs se encontraban aumentados el 78% en comparación con los sujetos controles. (11)

En una cohorte prospectiva con 140 paciente diabéticos en el 2018 se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de AGEs y el valor de grosor máximo de las capas íntima-media de la carótida ( $p < 0.001$ ), indicando que los AGEs podrían ser utilizados como indicadores de disfunción endotelial y de aterosclerosis en pacientes diabéticos. (12)

Hanssen et al. en el 2015 realizaron un estudio de cohorte-casos con 134 sujetos casos y 218 individuos de la subcohorte, en donde observaron que el aumento de

AGEs plasmáticos estuvieron asociados con eventos incidentes cardiovasculares (H.R.1.31 [1.06-1.61]) en los individuos con DM2 sin antecedentes de ECV previas; en aquellos pacientes con antecedentes de ECV se observó una tendencia similar (H.R. 1.37 [0.63-2.98]). Concluyeron que niveles elevados de AGEs se asociaron con eventos cardiovasculares incidentes en pacientes con diabetes tipo 2. (13)

Kizer et al. en el 2014 realizaron un estudio de cohorte con 2,111 individuos sanos mayores de 65 años, en donde se observó que los niveles de AGEs estuvieron asociados con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de eventos confusores y mediadores (H.R. 1.11, IC 95% 1.03-1.19). (14)

Won et al. en un estudio de casos y controles con 145 sujetos (44 pacientes diabéticos y 101 sanos) encontraron que el promedio de los niveles de AGEs fueron mayores en los pacientes con mayor CAD obstructiva que en aquellos sin CAD obstructiva ( $2.16 \pm 0.29$  vs.  $1.85 \pm 0.29$  mU/mL,  $p=0.010$ ). Los niveles de AGEs séricos predicen CAD obstructiva y la severidad de aterosclerosis coronaria. (15)

## IV. Marco teórico

### 1. Productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs)

Los AGEs son un grupo heterogéneo de compuestos formados durante un proceso de modificación postraslacional, a través de la interacción entre azúcares reducidos (glucosa, fructuosa y galactosa) o aldehídos de cadena corta (glucoaldehído) con el grupo amino de las bases nucleótidas, proteínas o ácidos grasos, dando como resultado conglomerados glucosilados, entre los que se encuentran: carboxymethyl-lysina, pyrrolina, pentosidina, argpyrimidina, glucosepane, entre otros. (16) (17) (18) (19)

Los AGEs se pueden producir de manera exógena y endógena. La vía exógena es la que mayor cantidad de AGEs aporta y deriva del consumo de alimentos que

contienen niveles elevados de azúcares, carbohidratos, proteínas y grasas (carnes rojas, lácteos, cereales y grasa animal), y cuya cocción se realizó durante largos periodos de tiempo y a temperaturas elevadas (freír, hervir, rostizar y hornear). (18) (10) (20) (21) Se han observado cómo diversos patrones alimentarios contribuyen con el contenido de AGEs, entre ellos, la dieta con elevada ingesta de ácidos grasos saturados es una de las principales con mayor contenido de AGEs, en cambio, la dieta mediterránea provee de la menor cantidad de estos, así como, cocinar los alimentos al vapor. (22)

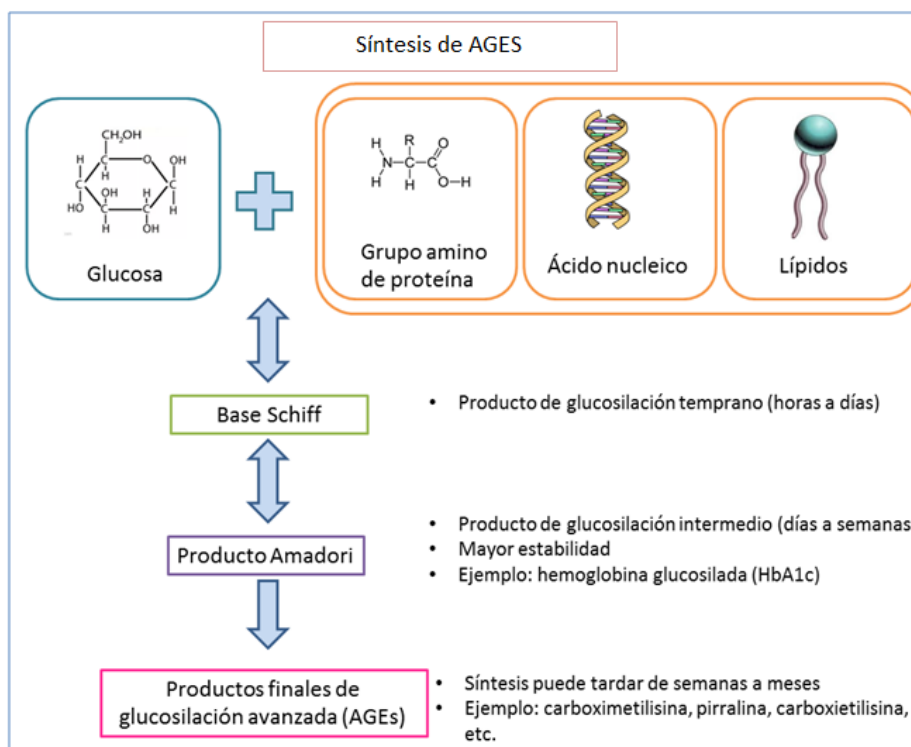
Otra fuente de AGEs exógenos es la inhalación del humo del cigarro que contiene productos altamente reactivos al proceso de glucosilación, por lo que se forman de manera rápida, siendo dependiente a la concentración y tiempo de exposición. (23)

La síntesis de los AGEs endógenos forma parte del proceso normal de envejecimiento de los individuos y es dependiente de la concentración de los azúcares reducidos. Los estados de hiperglucemia (por ejemplo, en la diabetes) aumenta la producción de azúcares reducidos al estimular la glucólisis y la vía de los polioles, además, diferentes azúcares tienen diferentes tasas de fluctuación, por ejemplo, la glucosa tarda más tiempo en generar AGEs, en cambio, la glucosa-6-fosfato y la fructuosa los sintetizan de manera más rápida. Otra vía para incrementar la formación de estos productos es el estrés oxidativo y el incremento de radicales libres, los cuales, a su vez, son también producto de los AGEs. También la activación de la protein kinasa C por estimulación de la vía de la hexosamina favorece la formación de AGEs. (16) (20)

La vía por la cual se generan los AGEs (endógenos y exógenos) es una serie de reacciones químicas denominadas Maillard, descritas por primera vez en 1912 por Louis Maillard al observar y describir las reacciones de glucosilación no enzimática durante el proceso de cocción de los alimentos. El proceso para la formación de AGEs consta de tres fases: la primera y más rápida es la formación de una base Schiff, cuando los grupos carbonil de los azucares reducidos interactúan con los grupos aminos de las proteínas; la segunda consiste en la formación de productos Amadori a través de rearreglos intramoleculares de las bases Schiff, produciendo

una mayor estabilidad en estos productos, uno de los ejemplos más representativos es la hemoglobina glucosilada; y finalmente, la formación de AGEs a través de un lento proceso de deshidratación, ciclización, fragmentación y oxidación de los productos Amadori. Este proceso puede tardar entre semanas a meses y afecta principalmente a proteínas con vida media larga. (16) (18) (19) (24) (Figura 1).

Los AGEs pueden interactuar con dos diferentes receptores: receptores scavenger, los cuales se encargan de su degradación, y los receptores de AGEs (RAGE, *Receptor of Advanced glycation end products*), los cuales pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas de la superficie de las células. Los RAGE se encuentran en varios linajes celulares (neumocitos, células endoteliales, miocitos, cardiomiocitos, linfocitos, monocitos, macrófagos, adipocitos, podocitos y tejido sinovial). Tienen diversas funciones, entre ellas, participan en la adherencia celular, la transmisión y amplificación de señales (principalmente de tipo inflamatoria) y la transición de los neumocitos tipo II a tipo I. (17) (18)

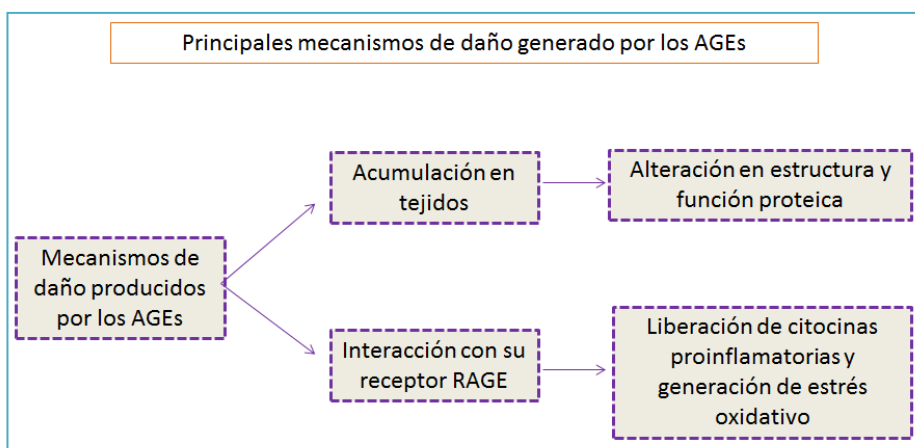


**Figura 1.** Síntesis de AGEs a través de la reacción de Maillard.

Fuente: Elaboración propia.

Los RAGE cuentan con la capacidad de reconocer una gran cantidad de moléculas proinflamatorias, entre las que se encuentran calgranulinas, S100, B- péptido amiloide, amfoterina y proteínas de ADN unidoras del grupo box 1 con alta movilidad (HMGB1). Cuando los RAGE interactúan con los ligandos anteriormente mencionados, amplifican las reacciones de inflamación y de lesión por la activación de vías de señalización autocrinas y parácrinas. (24) (16) (25) (18)

Los principales efectos por los cuales los AGEs son cada vez más estudiados, es por la generación de daño a través de su acumulación e interacción con proteínas y por el producto de su interacción con los RAGE. (Figura 2)



**Figura 2.** Mecanismos de producción de daño por AGEs.

Fuente: Elaboración propia.

1. La acumulación de AGEs genera la formación de enlaces covalentes con diversas proteínas de la matriz extracelular provocando alteraciones en su funcionamiento y recambio. Entre estas proteínas se encuentra el colágeno, el cual se vuelve insoluble, disminuyendo su recambio, pero aumentando su síntesis, lo cual conduce a una mayor dureza en las arterias. También altera a la elastina (reduciendo la elasticidad de las arteriolas), la albúmina (alterando su unión con diversos fármacos), el fibrinógeno (alterando la fibrinólisis), entre otros. Otros de sus efectos se producen al unirse con lipoproteínas y con su transportador, provocando la acumulación del colesterol LDL en los macrófagos y acelerando la aterosclerosis;



umentando el grosor de la membrana basal del glomérulo en el tejido renal; inestabilidad genómica al unirse y dañar al ADN tras la oxidación de la guanosina, además de cambios funcionales en el cristalino, reducción de la actividad del factor de crecimiento plaquetario y de insulina y el aumento en la producción de auto anticuerpos. (24) (18) (20)

2. La unión de AGEs y RAGE promueven la estimulación de vías de señalamiento intracelular produciendo liberación de citocinas proinflamatorias. Una de éstas es la generación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la activación de la nicotinamida adenina dinucleotido fosfata (NADPH) oxidasa, la cual cataliza la reducción de oxígeno al anión superóxido a través de la vía de las pentosas, y finalmente es convertido peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos, contribuyendo al estrés oxidativo en diversas células generando cambios funcionales y alteraciones estructurales. Además, la NADPH oxidasa activa al factor de transcripción nuclear kappa-beta (NF-Kb), incrementando la expresión genética de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1), citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-a, M-CSF), proteínas de fase aguda (factor de complemento C4 y B), así como, oxido nítrico sintasa y factores de crecimiento. (25) (24) (18) (26)

Los AGEs y RAGE han sido asociados a la fisiopatología de una gran cantidad de enfermedades, entre las que se encuentran: aterosclerosis, enfermedad coronaria, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cerebrovascular, hipertiroidismo, enfermedad de Alzheimer, daño renal, diabetes mellitus, psoriasis, osteoporosis, cáncer, infertilidad, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras. (24) (16) (17) (18)

La degradación de los AGEs comienza con la modificación intracelular de los mismos para que el sistema lisosomal se encargue de su detoxificación al ser marcadas por la ubiquitina y degradadas por el proteosoma, para finalmente eliminarlos por medio del riñón. Por lo anterior, la eliminación de los AGEs dependerá de entre otros factores, de los sistemas de eliminación, es decir, la función del riñón y de los sistemas lisosomal y ubiquitina-proteosoma. (24)

Se han desarrollado una gran cantidad de métodos para la medición de los niveles de AGEs entre los que se encuentran *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA), digestión de proteínas séricas, biopsias tisulares separadas por métodos de cromatografía líquida combinado con espectrometría, inmunohistoquímica y análisis de la fluorescencia emitida por fragmentos de AGEs en piel y en cristalino, entre otros; sin embargo, debido a que los AGEs son sintetizados intracelularmente, puede haber diferencias en el compartimento del cual se toma dicha muestra, por lo que, no se ha logrado un consenso sobre el mejor método de medición de AGEs ni sobre el rango y las unidades de medición de sus valores normales. (24) (19)

## **2. Relación entre productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) y riesgo de enfermedad cardiovascular**

En la actualidad, existen diversas líneas de investigación que estudian los efectos de la hiperglucemia crónica, a través de los AGEs, y el daño a diversos sistemas, entre ellos el cardiovascular. Los principales mecanismos por medio de los cuales los AGEs generan daño endotelial son: 1) los relacionados con la formación de enlaces covalentes en diversas proteínas; y 2) la interacción con su receptor RAGE.

### **Daño generado por la formación de enlaces covalentes**

La acumulación de AGEs propicia la formación de enlaces covalentes con diferentes proteínas de la matriz extracelular, intracelulares y circulantes, generando alteraciones en su estructura y su función.

Las principales proteínas de la matriz extracelular son el colágeno y la elastina. El colágeno se encarga de dar soporte y fuerza tensil a los tejidos, y la elastina proporciona flexibilidad y elasticidad. La formación de los enlaces covalentes con el colágeno ocasiona un incremento en la fuerza vascular y en el miocardio; en cambio, la alteración en la elastina da origen a pérdida de la elasticidad vascular y del músculo cardíaco. Además, ambas proteínas se vuelven insolubles a enzimas proteolíticas, siendo menos susceptible a su recambio y aumentando aún más su dureza. (11) (27) Dichas alteraciones, en conjunto, promueven la rigidez arterial y

miocárdica, resultado en hipertensión arterial sistólica aislada y disfunción cardíaca diastólica. (24) (16) (26) (27)

Entre las proteínas intracelulares mayormente afectadas por el enlace covalente con los AGEs se encuentran los receptores de rianodina, los cuales forman canales de calcio intracelular que regulan la liberación de estos iones durante la contracción muscular, y la ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico (SERCA2a), la cual se encarga de transferir calcio desde el citosol de la célula al lumen del retículo sarcoplásmico durante la relajación muscular. Las alteraciones de dichas proteínas promueven disfunción diastólica y arritmias atriales y ventriculares. (28) (29) (30)

Existen numerosas proteínas circulantes con las cuales interactúan los AGEs y afectan sus funciones, produciendo una gran cantidad de efectos en diferentes órganos y sistemas. Una de ellas, son las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que, al ser alteradas, impiden que sean reconocidas por su receptor, aumentando sus niveles plasmáticos, además, se vuelven más sensibles a la reacción de oxidación, por lo que se acelera la formación de células espumosas, aumentan las citocinas proinflamatorias endoteliales y, a su vez, acelera las lesiones ateroscleróticas. (27) (31) (18) De igual manera, los AGEs afectan a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y su alteración disminuye su vida media y limita su capacidad antioxidante, al disminuir el retiro de colesterol de las arterias. (32) (10) Estos efectos, en sinergia, aumentan la aterosclerosis de las arterias, principalmente coronarias, llevando a enfermedad macrovascular. (20)

Otras proteínas con las que los AGEs forman enlaces covalentes son las implicadas en la cascada de la coagulación, entre ellas, el factor tisular de tromboplastina y trombomodulina (alteraciones en la función plaquetaria), el factor tisular de tromboplastina (estado de procoagulación), y la trombomodulina (disminuye su función anticoagulante). Además, glucosila los receptores de glucoproteínas IIB y IIIA (GP IIB/ IIA) de las plaquetas, aumentando la agregación plaquetaria. (20) (27)

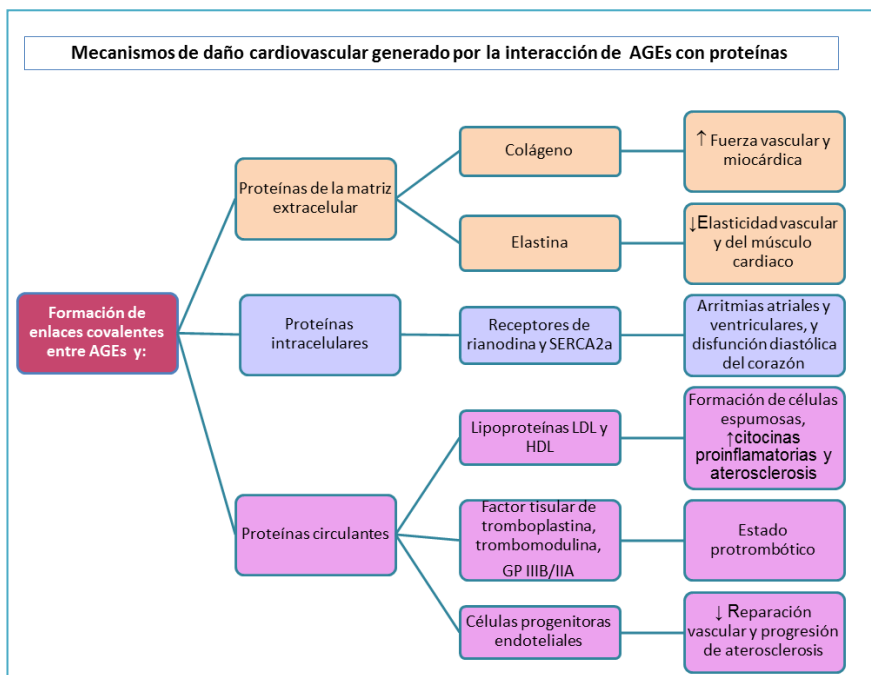
Las células progenitoras endoteliales (EPC) son células circulantes que expresan diversos marcadores de superficie y se adhieren al endotelio en sitios donde hay

lesiones (como hipoxia o isquemia), y participan en su reparación. Los AGEs alteran su actividad proliferativa y de reparación vascular. (27) (33) (34) (Figura 3).

### Daño generado por la interacción con el receptor RAGE

La interacción de los AGEs con su receptor estimula la señalización y producción de diversos compuestos que generan daño en el sistema cardiovascular.

El eje AGEs-RAGE genera la activación del complejo multiproteico nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa, el cual incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que al ser mayores que los mecanismos de defensa, generan un estado de estrés oxidativo, el cual origina daño en todos los



**Figura 3.** Mecanismo de daño cardiovascular producido por la interacción de AGEs y proteínas, a través de la generación de enlaces covalentes.

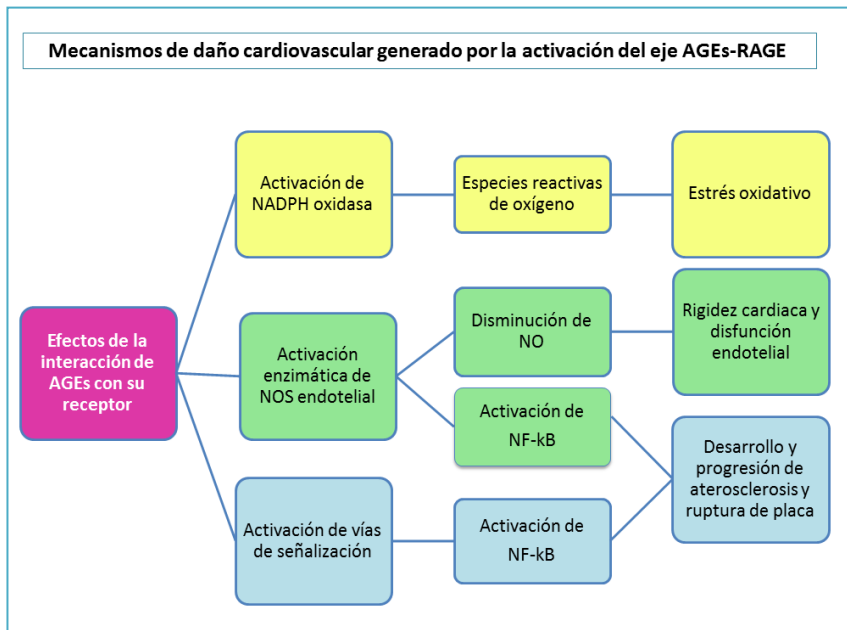
Fuente: Elaboración propia.

componentes celulares, incluyendo proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico (ADN), estimulando una gran cantidad de vías de señalización que resultan en inflamación, fibrosis, daño celular y disfunción cardiovascular. Dicho estado

aumenta la enfermedad cardiovascular debido al incremento en la oxidación de LDL en el endotelio, contribuyendo al proceso de aterosclerosis. El aumento de NADPH oxidasa, a su vez, promueve la subsecuente activación de NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) en las células de la pared vascular, aumentando la inflamación y el estrés oxidativo del corazón y la vasculatura, produciendo un aumento en los cambios aterogénicos. Además, la acumulación de AGEs contribuye a la depleción de sistemas detoxificantes de los ROS, como lo es el glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, aumentando el daño generados por ellos. (16) (17) (27) (34) (35)

Otro efecto de la interacción AGEs-RAGE consiste en la disminución de la activación de la enzima óxido nítrico (NO) sintetasa (NOS) endotelial, que inhibe la actividad del NO (el vasodilatador endógeno más potente que posee efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, antitrombóticos y antiaterogénicos) promoviendo rigidez cardíaca y disfunción endotelial. Esto ocasiona un aumento en la producción de la NOS inducible (iNOS), que reacciona con las ROS y conduce a la formación del peroxinitrito, un agente oxidante que ocasiona daño molecular en las proteínas y ADN, así como, toxicidad celular. Las ROS pueden producir contracción vascular a través del aumento de la expresión de la endotelina – 1 en las células mesangiales, aumento de la liberación del calcio del retículo endoplásmico logrando la contracción del músculo liso vascular dependiente de este, y a la reducción de la producción de PG-I<sub>2</sub>. (24) (17) (27) (34) (25) (30)

Finalmente, la activación del eje AGEs-RAGE estimula varias vías de señalización las cuales resultan en la activación del NF- $\kappa$ B, contribuyendo al desarrollo y progresión de la aterosclerosis y a la ruptura de esta, al modular la transcripción genética de endotelina 1, molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ). (20) (35) (24) (27) (34) (25) (Figura 4).



**Figura 4.** Mecanismo de daño cardiovascular producido por la interacción de AGEs con su receptor RAGE.

Fuente: Elaboración propia.

### 3. Revisión de distintos estimadores de riesgo de enfermedad cardiovascular

El riesgo cardiovascular (RCV) es un modelo multivariable de riesgo, que estima la probabilidad individual de ocurrencia de patologías cardiovasculares en un periodo determinado de tiempo (la mayoría están creados para la estimación dentro de los próximos 10 años, aunque existen para los 5 y 30 años). (36) Cada factor de riesgo aporta cierta probabilidad para su incidencia, por lo que, al crear diversos índices que contengan los factores más significativos, aumentará la capacidad para estimar el RCV. La aplicación de dichos índices es utilizada para estratificar a los individuos en diferentes grupos basados en el riesgo de desarrollar ECV, los cuales orientan a los profesionales de la salud a la toma de decisiones con respecto a la modificación de intervenciones de prevención y de tratamiento de acuerdo a las guías de práctica clínica y organismos internacionales, con el fin de disminuir dicha probabilidad. (37) (36) (38) (39) (40)

En la actualidad, existen más de cien diferentes índices de RCV entre los que se encuentran: *Framingham Global*, *Framingham CHD*, *Framingham* modificado por la ATP III, *SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)*, *Cardiovascular risk-prediction charts of WHO*, *Reynolds Risk Score*, *QRISK®2-2017*, *Progetto Cuore*. (37) (39) Debido a la disparidad entre el establecimiento de factores de RCV empleado en cada uno de ellos, la probabilidad de ocurrencia de la patología cardiovascular contendrá variaciones según el índice utilizado, por lo que se ha sugerido el uso de los creados o calibrados para la población en la que se utilizará.

A pesar de lo anterior, la mayoría de los índices de RCV coinciden en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, presión arterial sistólica, colesterol total y colesterol HDL. Sin embargo, existen algunos que son únicamente mencionados en algunos criterios, entre ellos: colesterol LDL, proteína C reactiva, hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide, hipertofia ventricular izquierda y privación social. (39) (36) (37) (38) (40) (41)

Existe una gran cantidad de estudios epidemiológicos que comparan la efectividad del uso de los diferentes índices para calcular el RCV; uno de ellos es el de Wilson P. et al donde señala que el índice que se utilizará con mayor frecuencia será el que sea fácil de aplicar y de manejar los resultados obtenidos, además de las diferentes recomendaciones emitidas por las sociedades profesionales. Los más utilizados son: *Framingham risk score*, *SCORE*, *Framingham* modificado por ATP III, *hard CHD risk score*, *ACC/AHA pooled cohort hard CVD risk score*, *QRISK* y *JBS3*. (41)

La decisión sobre cual índice de RCV utilizar en esta investigación fue basada en una amplia revisión de la literatura, con el objetivo de comparar diversas características de cada uno de ellos, ya que, el principal requisito es que entre las variables para la obtención del RCV no se encontrara la diabetes, debido a que la formación de AGEs endógenos aumenta y es acelerada por estados de hiperglucemia crónica, como es el caso de dicha patología. (Anexo 1)

Después de evaluar dicha información, se decidió utilizar el índice de RCV de Framingham modificado por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III). (42) (Anexo 2)

El índice de RCV de Framingham modificado (ATP III) se basa en el índice de Framingham, sin embargo, excluye de entre sus variables la diabetes, al considerarla un homólogo de ECV. Dicho índice está diseñado para poblaciones de mujeres y hombres, con edades de 20 a 79 años, utilizando las variables de colesterol total (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), tabaquismo y presión arterial sistólica (mmHg); a cada una se les asigna un puntaje, y al finalizar, se suma el total de puntos, obteniendo el riesgo de padecer ECV en 10 años, el cual va desde menos de 1% (con un puntaje menor a cero) a más de 30% de riesgo (con un puntaje mayor o igual a 17).

## V. Planteamiento del problema

En la actualidad, la primera causa de mortalidad en México y en el mundo es la enfermedad cardiovascular, con enormes costos en la población y los sistemas de salud. Debido a la gran magnitud del problema, es necesario buscar biomarcadores que se asocien a la aterosclerosis (fisiopatología principal de dicha enfermedad). Se ha estudiado la relación entre estados de exposición crónica a la glucosa a través de la presencia de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y el aceleramiento de la aterosclerosis, y por lo tanto, el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

### 1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre los niveles circulantes de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (síndromes coronarios agudos, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) en trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), en la Ciudad de Cuernavaca Morelos, México, en los años 2004 y 2010?



## VI. Justificación

La ECV es la primera causa de mortalidad en México y en el mundo. Los estados de hiperglucemia crónicos favorecen la síntesis de AGEs, generando daño en el sistema cardiovascular, al acelerar la disfunción endotelial, y a su vez, la aterosclerosis, fenómenos patológicos iniciales de la ECV. Resulta de interés evaluar la relación entre los niveles circulantes de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

No existe información sobre los niveles circulantes de AGEs y su asociación con la estratificación de RCV, por lo que, este trabajo de investigación pretende aportarlos, para que estos biomarcadores de estados de hiperglucemia crónica puedan convertirse, por medio de futuras investigaciones, en un criterio para la obtención del RCV.

## VII. Objetivos

### 1. Objetivo general

- Evaluar la asociación entre los niveles circulantes de AGEs y el riesgo cardiovascular estimado por medio del score de riesgo de Framingham modificado (ATP III) en trabajadores del IMSS y el INSP, en el estado de Morelos.

### 2. Objetivos específicos

- Caracterizar variables sociodemográficas y biológicas en los sujetos del estudio.
- Calcular el riesgo cardiovascular de los participantes utilizando el índice de riesgo Framingham modificado (ATP III).
- Estimar la asociación entre los niveles de AGEs séricos y el puntaje de riesgo cardiovascular del índice Framingham.

## VIII. Hipótesis

Los sujetos de la HWCS con mayores niveles de AGEs circulantes tendrán mayor riesgo de enfermedad cardiovascular estimado por el score de Framingham modificado (ATP III).

## IX. Metodología

Este proyecto de investigación se llevará a cabo a partir de la información derivada de la Cohorte de Trabajadores de la Salud (*Health Workers Cohort Study*, HWCS). Se trata de un estudio prospectivo realizado en el estado de Morelos, México; con el objetivo de examinar la asociación entre estilos de vida y factores genéticos con diferentes eventos en la salud. La medición basal se realizó en 1,923 sujetos. En esta cohorte participaron trabajadores de diversas instituciones: IMSS e INSP.

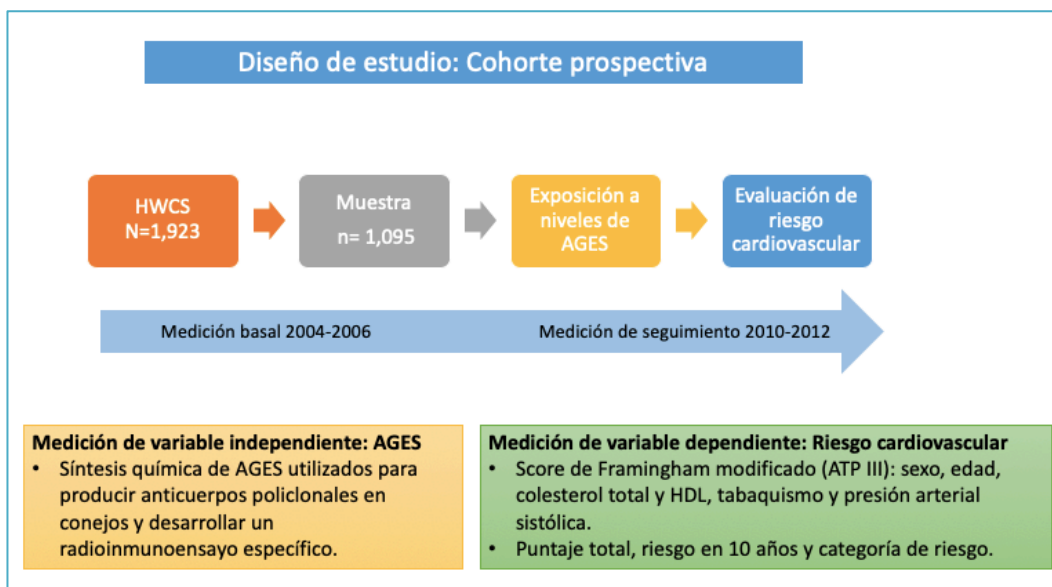
Para la obtención de datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, estilo de vida y factores psicosociales, se realizó en cada medición un cuestionario auto-administrado (43).

Posteriormente, a cada sujeto se le realizaron diversas medidas corporales: para la medición del peso corporal, se utilizó una báscula electrónica calibrada (modelo BC-533; Tanita), con el uso de ropa mínima y sin calzado; y la medición de la altura se realizó a través del uso de un estadiómetro convencional (Seca).

Finalmente, se colectó una muestra de 20 mililitros de sangre venosa en ayuno  $\geq 8$  horas para realizar pruebas químicas (glucosa, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, entre otros). Todos los estudios biomédicos fueron procesados usando el instrumento Selectra XL (Randox). Para la medición de niveles de AGEs circulantes, se utilizó la técnica por radioinmunoensayo, efectuada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”.

## 1. Diseño del estudio

Cohorte prospectiva con dos mediciones; la basal fue realizada entre los años 2004 y 2006; y la segunda medición entre los años 2010-2012. (Figura 5).



**Figura 5.** Diseño de estudio: cohorte prospectiva con dos mediciones: 2004 y 2010.

## 2. Población de estudio

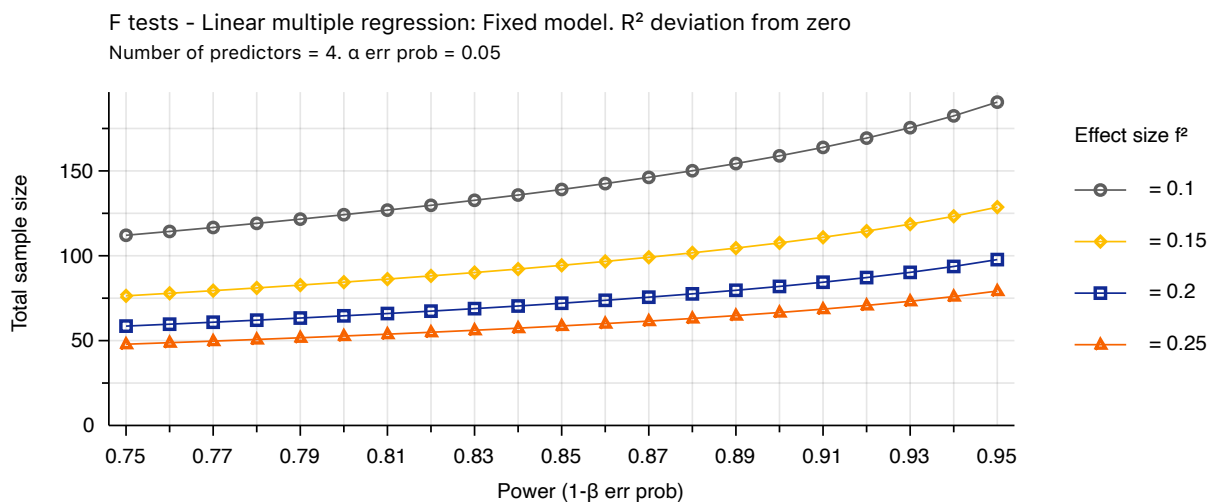
De la población basal de 1,923 trabajadores médicos, administrativos, académicos y sus familiares, del IMSS e INSP del Estado de Morelos, México, cumplieron criterios de inclusión al estudio únicamente 1,095 participantes (Mujeres: 81.2%; n=889) y una mediana de edad de 45 años (IQR 17).

Se realizó cálculo de poder estadístico de acuerdo con la población de estudio utilizando el programa G\* power versión 3.1.

A través del análisis para regresión lineal múltiple utilizando el modelo de efectos fijos *post hoc* se observó que para obtener un poder estadístico de 0.80, con diversos tamaños de efecto, el tamaño de muestra total necesario se alcanza a partir de 50 sujetos (tamaño de efecto 0.25) o de 120 sujetos (tamaño de efecto 0.1); esto

significa que, con el tamaño de muestra del estudio (n=1,095) se alcanza el poder suficiente para obtener asociaciones estadísticamente significativas. (Gráfica 1)

**Gráfica 1. Cálculo de poder estadístico de acuerdo con la población de estudio y tamaño de efecto**



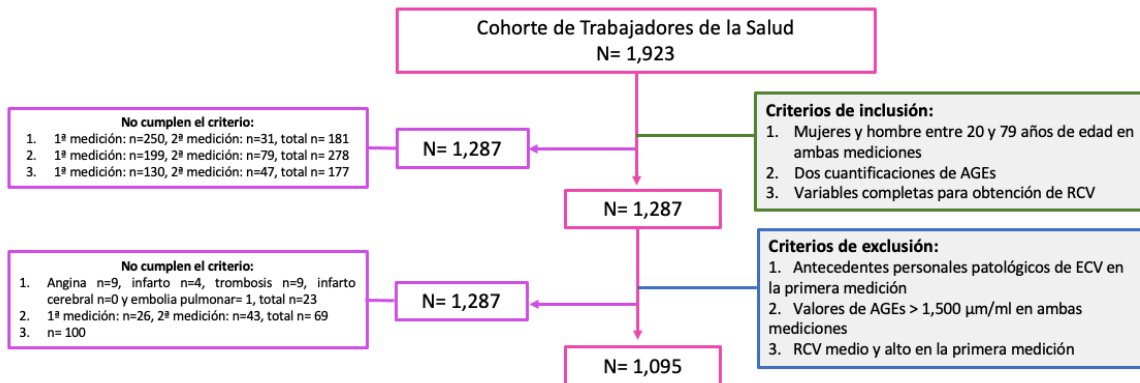
#### 4. Criterios de inclusión y exclusión

##### Criterios de inclusión

- Mujeres y hombres con edades entre 20 a 79 años de edad en ambas mediciones. (Figura 6)
- Participantes con dos mediciones de AGEs y con variables completas para la obtención del score de Framingham modificado (ATP III).

##### Criterios de exclusión

- Participantes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares en el 2004 (síndromes coronarios agudos, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades congénitas del corazón, enfermedad arterial periférica, enfermedad reumática del corazón, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar).
- Sujetos con mediciones de AGEs  $\geq 1500$   $\mu\text{m}/\text{ml}$  en ambas mediciones.
- Sujetos con riesgo cardiovascular medio y alto en la primera medición.



**Figura 6.** Muestra del estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Se hizo el análisis de las características basales de los sujetos que no fueron incluidos en el estudio (n=167) en comparación con los que pertenecen al mismo (n=1095). Para la evaluación de variables categóricas, se realizó Chi-square Pearson's test, así como, para variables cuantitativas continuas sin distribución normal se llevó a cabo Rank-sum test (Wilcoxon test). Se empleó el paquete estadístico de Stata v.14. El valor de significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

El Rank-sum test prueba la hipótesis que dos muestras independientes (es decir, datos no pareados) provienen de poblaciones con la misma distribución. La hipótesis nula es que las muestras tienen la misma mediana. Por lo tanto, un valor  $p < 0.05$  significa que las medianas no son estadísticamente iguales.

Para la evaluación de dos variables categóricas se utiliza Chi-square Pearson's test. La hipótesis nula indica que no hay diferencia entre las proporciones evaluadas. La hipótesis alternativa indica que si hay diferencia entre ellas. Por lo tanto, un valor  $p < 0.05$  rechaza la hipótesis nula y se considera que la diferencia entre los grupos comparados son estadísticamente significativas.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los incluidos y excluidos del estudio en cuanto a los valores de parametros séricos (incluidos AGEs), presión arterial sistólica, actividad física, educación e índice de masa

corporal (IMC). Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas (valor  $p=0.903$ ) en el riesgo de presentar ECV en 10 años en los sujetos incluidos en el estudio. Por lo anterior, se concluye que no existe sesgo de selección entre los sujetos incluidos en el estudio y aquellos no incluidos, ya que, a pesar de que en la presión sistólica muestra significancia estadística, clínicamente no hay diferencia. (Anexo 3)

## 5. Variables

### Variable independiente

Niveles séricos de los productos finales de glucosilación avanzada en ambas mediciones, la variable es cuantitativa continua. Los niveles séricos de AGEs se agruparon en terciles, la variable es categórica.

### Variable dependiente

Riesgo cardiovascular obtenido por medio del score de Framingham modificado (ATP III) en ambas mediciones, la variable es cuantitativa discreta. El RCV agruparse como variable categórica de la siguiente manera: bajo (<10%), medio (10-20%) y alto (>20%). (Anexo 4)

### Variables confusoras

El ajuste por variables confusoras se hará con respecto a la diabetes tipo 2, horas a la semana dedicadas a la actividad física y educación.

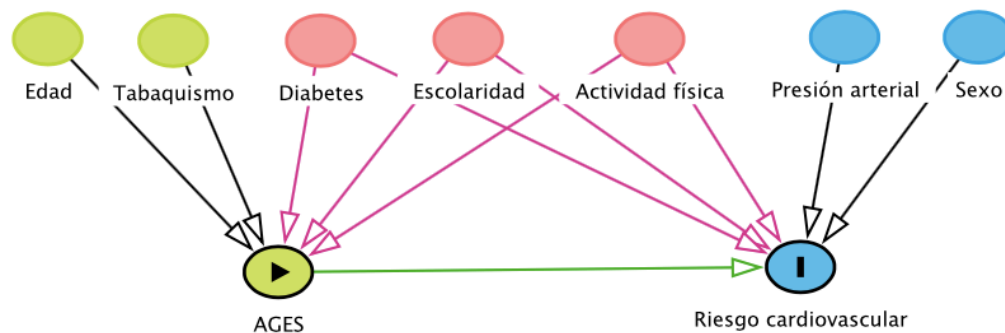
## 6. Diagrama causal de asociación de AGEs y riesgo cardiovascular

De acuerdo con el diagrama causal DAG (*Direct Acyclic Graph*), se observa que la variable independiente de niveles séricos de AGEs tiene como variables antecesoras la edad, tabaquismo, diabetes, escolaridad y actividad física, esto es por que influyen en los niveles circulantes de AGEs de los individuos; es decir, la mayor edad (envejecimiento) y el tabaquismo actual son factores que aumentan los

niveles de AGEs, al igual que los estados de hiperglucemia crónica, es decir, diabetes. Por el contrario, se ha observado que mayores niveles de actividad física se encuentran relacionados con menores niveles séricos de AGEs, así como, el nivel de escolaridad, debido a que la alimentación puede ser diferente por el nivel educativo, sin embargo, la dirección dependerá de la etapa en que se encuentre la población en la transición nutricional.

El riesgo cardiovascular de los individuos es afectado por diversas variables, entre las que se encuentran la presión arterial, el sexo (por el papel cardioprotector de los estrógenos), el tabaquismo, la diabetes, la actividad física y el nivel de escolaridad. Sin embargo, en el modelo no se ajusta por sexo, presión arterial ni tabaquismo porque esas variables se encuentran incluidas dentro del score de riesgo cardiovascular, por lo que hacerlo ocasionaría un sobreajuste en el modelo.

Por lo tanto, las variables de ajuste que nos permitirán cerrar todos los caminos de puerta trasera (*backdoor pathway*) son: diabetes, escolaridad y actividad física.



**Figura 7.** Diagrama causal DAG (*Direct Acyclic Graph*). Factores que intervienen en la producción de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) y el riesgo cardiovascular.

En amarillo: variable independiente (▶) y variables antecesoras.  
 En azul: variable dependiente (I) y variables que antecesoras.  
 En rojo: variables confusoras o de ajuste.

## X. Plan de análisis

Para alcanzar el primer objetivo específico se realizó la prueba de normalidad de los datos de cada una de las variables utilizando las medidas de forma de sesgo y curtosis, así como, la prueba de Shapiro-Wilks. Se llenaron los datos faltantes para las variables de tabaquismo (110 datos) y nivel educativo (68 datos) por medio de los datos que cada uno de los sujetos habían proporcionado en los levantamientos de información realizados por la HWCS (2004, 2010 y 2016).

Las medidas de tendencia central y de dispersión que fueron estimadas para las variables cuantitativas con distribución normal que se utilizaron fueron la media y la desviación estándar; en el caso de las variables cuantitativas sin distribución normal se estimaron la mediana y el rango intercuartil.

Para realizar la comparación entre las medidas de tendencia central por sexos, se realizó en las variables cuantitativas con distribución normal la prueba T de student, y en las variables sin distribución normal la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. En las variables categóricas se utilizó ji-cuadrada de Pearson y Test de proporciones inmediato.

Para obtener el riesgo cardiovascular en los sujetos del estudio y alcanzar el segundo objetivo específico, se utilizó el score de Framingham modificado (ATP III).

Se realizó la caracterización de las variables sociodemográficas y biológicas de interés de acuerdo a la categoría de riesgo cardiovascular, así como, y de los terciles de los niveles circulantes de AGEs. Al categorizar los AGEs en terciles, se realizaron las comparaciones entre el tercil uno y el tercil tres; en el caso de la comparación entre variables categóricas se utilizó la prueba Chi-square Pearson's y para comparar variables cuantitativas continuas se utilizó el Test de proporciones inmediato.

Para lograr el tercer objetivo se utilizó un modelo de regresión lineal de efectos fijos, utilizando como variable dependiente el riesgo de enfermedad cardiovascular (riesgo de presentar ECV en 10 años, expresado como porcentaje), y como variable



independiente, los niveles séricos de AGES, los cuales, fueron escalados a 100  $\mu\text{m/ml}$  para poder mejorar la interpretación del modelo.

El modelo de regresión lineal de efectos fijos es ideal para el estudio de datos longitudinales, siendo su principal ventaja la habilidad de controlar para todas las características estables de los individuos del estudio, por lo que se eliminan potencialmente grandes fuentes de sesgo. En los datos longitudinales, el resultado (variable dependiente) es observado varias veces en diferentes momentos en el tiempo para cada sujeto de estudio.

El modelo de efectos fijos ignora la variabilidad entre-individuos y se enfoca solo en la variabilidad intra-individuos. Al descartar la variación entre-individuos se pueden producir errores estandar considerablemente mayores que aquellos producidos por métodos que utilizan ambas variaciones. Sin embargo, la variación entre-individuos se encuentra propensa a estar "contaminada" por características personales no medidas que se encuentran correlacionadas con el resultado; por lo que, restringir a la variación intra-individuo, se elimina la "contaminación", siendo mayormente propenso a generar estimaciones no sesgadas. Es decir, se prefiere sacrificar eficiencia para poder reducir sesgos. (44)

El modelo de regresión de efectos fijos permite controlar por variables que no fueron medidas y que no varían en el tiempo, es decir, cada sujeto es su propio control, ya que únicamente la variación intra-individuos es utilizada para estimar los parámetros de la regresión, y todas las características estables de los sujetos están controladas; por ejemplo, genes y antecedentes heredofamiliares que aumenten el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este tipo de modelo, las variables que no fueron observadas son tratadas como un conjunto de parámetros fijos que pueden ser estimados directamente o parcialmente de las ecuaciones.

Existen dos requisitos para el uso de este modelo: la variable dependiente debe ser medida para cada individuo en al menos dos ocasiones, y las variables predictoras deben cambiar en valores a través de múltiples ocasiones para alguna proporción sustancial de la muestra.

El modelo de efectos fijos trata diferencias no observadas entre individuos como un conjunto de parámetros fijos que pueden ser estimados directamente o parcialmente de las ecuaciones de estimación. Su estimación utiliza únicamente diferencias intra-individuos, desechando la información sobre las diferencias entre-individuos debido a que es probable que exista confusión con las características no observadas de los individuos; por lo que, se sacrifica eficiencia del modelo con el objetivo de disminuir sesgo. En realidad, el análisis de efectos fijos producirá errores estándar bajos porque la variación entre-sujetos no es parte del término de error. Sin embargo, una limitación importante de los métodos de efectos fijos sucede cuando la razón entre la varianza intra y entre-individuos disminuye a 0, ya que no puede estimar los coeficientes para las variables que no tienen variación intra-sujeto; por lo que, no dará los coeficientes para variables como raza, sexo o región de nacimiento.

El modelo de regresión lineal de efectos fijos se considera adecuado para datos en los cuales la variable dependiente es medida en una escala de intervalo y es dependiente de manera lineal a un conjunto de variables predictoras; se tiene un conjunto de individuos, los cuales han sido medidos dos o más veces en el tiempo. El modelo de regresión lineal de efectos fijos se puede expresar:

$$Y_{it} = \beta_0 + \beta_1 x_{it} + \sum_{k=4}^k \beta_k z_{k,it} + \varepsilon_{it}$$

En donde  $i$  representa el conjunto de individuos ( $i=1, \dots, n$ ) y  $t$  se refiere a las diferentes mediciones intra-individuo ( $t=0, 1$ , por ejemplo la misma variable medida en diferentes momentos). La variable dependiente cambio en el riesgo cardiovascular ( $Y_{it}$ ). El término  $\beta_1 x_{it}$  se describe como el efecto fijo (cambio de  $AGE_{sit}$ ), y otro conjunto de variables confusoras ( $z_i$ ) que varían en el tiempo. Así como,  $\varepsilon_{it}$  representa el error aleatorio (representando disturbios en el resultado, asumiendo la homocedasticidad), y  $\varepsilon_{ij}$  es una variable aleatoria con una distribución probablemente normal (es decir, con una media de 0 y una varianza  $\sigma^2$ ).

El modelo se ajustó por las variables de horas de tiempo libre destinadas a la actividad física, educación y diabetes tipo 2. Se llevó a cabo la revisión de los supuestos de dicho modelo de análisis. (Anexo 5)

Para el análisis, se empleó el paquete estadístico de Stata v.14. El valor de significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

## XI. Consideraciones éticas y de bioseguridad

- Cada participante firmó el consentimiento informado ante de ingresar al estudio, en donde se especificaron los procedimientos que se realizarían y los objetivos de la investigación. (Anexo 6 y 7)
- El protocolo del estudio, los cuestionarios, los procedimientos y los formatos de consentimiento informado fueron aprobados por los Comités de Ética correspondientes de cada institución participante, con los siguientes registros: (Anexo 8 y 9)
  - Instituto Mexicano del Seguro Social (12CEI 09 006 14)
  - Instituto Nacional de Salud Pública (13CEI 17 007 36)

## XII. Resultados

El 81.2% de los sujetos del estudio son mujeres ( $n=889$ ), en la primera medición (2004-2006) la mediana de edad fue de 45 años. Con respecto a los parámetros clínicos, el colesterol HDL se encuentra disminuido y el colesterol LDL cerca del óptimo. En el seguimiento, el colesterol LDL se encuentra por arriba del nivel óptimo y los triglicéridos se encuentran en el nivel límite alto ( $p < 0.001$ ). (Tabla 1)

El puntaje de riesgo cardiovascular del score Framingham modificado (ATP III) en la primera medición fue de 8 puntos y de 11 puntos en la medición de seguimiento ( $p < 0.001$ ). El riesgo de ECV a 10 años en la medición fue de 1% y de 2% ( $p < 0.001$ ).

Con respecto al valor de los AGEs, la mediana en la medición basal es de 325.3  $\mu$ U/ml, incrementando a 456.5  $\mu$ U/ml ( $p < 0.001$ ) en el seguimiento.

El 13.9% de los sujetos son fumadores en la medición basal, el 42.3% de los sujetos se encuentran en la categoría de sobrepeso de acuerdo a sus valores de IMC y el 47.7% se encuentra en un nivel educativo mayor al de la preparatoria. (Tabla 2)

**Tabla 1. Características sociodemográficas y biológicas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS.**

Características	Medición basal	Medición de seguimiento	Valor p
	(2004-2006) (N=1,095)	(2010-2012) (N=1,095)	
Mujer [n(%)]	889 (81.2)		1.0000
Edad (años) *	45 (17)	51 (17)	0.0000
Colesterol total (mg/dL)*	193 (49.1)	199 (52)	0.0000
Colesterol HDL (mg/dL)*	38 (13)	44.4 (13.9)	0.0000
Colesterol LDL (mg/dL)*	121 (51)	124.2 (45.2)	0.0000
Triglicéridos (mg/dL)*	133 (95)	156 (98)	0.0000
Presión arterial sistólica (mmHg)*	114 (14.7)	117 (20)	0.0000
Presión arterial diastólica (mmHg)*	70 (12)	73 (13)	0.0000
Glucosa sérica (mg/dL)*	90 (14)	96 (15)	0.0000
Productos finales de glucosilación avanzada ( $\mu$ U/ml)*	325.3 (262.2)	456.5 (280)	0.0000
Puntaje de riesgo cardiovascular *	8 (10)	11 (8)	0.0000
Riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años (%)*	1 (3)	2 (5)	0.0000
Índice de masa corporal(kg/m <sup>2</sup> )*	25.9 (5.5)	26.5 (5.2)	0.0000
Horas dedicadas a la actividad física semanales *	1.5 (3.7)	1.5 (3.1)	0.0313
*p50 (IQR). Para las variables cuantitativas continuas sin distribución normal se utilizó Wilcoxon matched-pairs signed-rank test.			
El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05			

En la medición basal, el 18.3% contaba con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) (por medio de autoreporte, uso de medicamentos antihipertensivos o medición de tensión arterial al momento de la evaluación física), incrementando a 30.2% en la medición de seguimiento ( $p < 0.001$ ). La prevalencia en la medición basal de la diabetes tipo 2 (autoreporte, uso de hipoglucemiantes o insulina, y valores de glucemia en ayuno durante la evaluación) fue del 8.1% y aumentó a 15.25% en la medición de seguimiento.

En la medición de seguimiento, el 6.9% de los sujetos se encontraron en la categoría de RCV medio ( $\geq 10\%$  y  $< 20\%$  de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en 10 años), y el 1.3% aumentó a la categoría de alto RCV ( $\geq 20\%$  de riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años).

**Tabla 2. Caracterización del cambio en categorías sociodemográficas y biológicas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS.**

Características	Medición basal	Características	Medición de seguimiento	Valor p
	(2004-2006) (N= 1,095)		(2010-2012) (N= 1,095)	
<b>Tabaquismo</b>	n (%)	<b>Tabaquismo</b>	n (%)	
Nunca	678 (61.9)	Nunca	651 (96)	0.000
		Exfumador	24 (3.5)	0.000
		Fumador activo	3 (0.4)	0.000
Exfumador	265 (24.2)	Exfumador	243 (91.7)	0.000
		Fumador activo	22 (8.3)	0.000
Fumador activo	152 (13.9)	Exfumador	72 (47.4)	0.000
		Fumador activo	80 (52.6)	0.000
<b>Índice de masa corporal</b>		<b>Índice de masa corporal</b>		
Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> )	436 (39.8)	Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> )	325 (74.6)	0.000
		Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m <sup>2</sup> )	108 (24.8)	0.000
		Obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	3 (0.7)	0.000
Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m <sup>2</sup> )	463 (42.3)	Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> )	59 (12.7)	0.000
		Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m <sup>2</sup> )	338 (73)	0.000
		Obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	66 (14.3)	0.000
Obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	196 (17.9)	Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> )	1 (0.5)	0.000
		Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m <sup>2</sup> )	31 (15.8)	0.189
		Obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	164 (83.7)	0.000
<b>Nivel educativo</b>		<b>Nivel educativo</b>		
Menor a preparatoria	336 (30.7)	Menor a preparatoria	316 (94.1)	0.000
		Diploma de preparatoria	11 (3.3)	0.000
		Mayor a preparatoria	9 (2.7)	0.000
Diploma de preparatoria	237 (21.6)	Diploma de preparatoria	216 (91.1)	0.000
		Mayor a preparatoria	21 (8.9)	0.000
Mayor a preparatoria	522 (47.7)	Mayor a preparatoria	522 (100)	0.000
<b>Riesgo cardiovascular</b>		<b>Riesgo cardiovascular</b>		
Bajo (≤10%)	1095 (100)	Bajo (≤10%)	1005 (91.8)	0.000
		Medio (≥10 - <20%)	76 (6.9)	0.000
		Alto (≥20%)	14 (1.3)	0.000
<b>Hipertensión arterial</b>		<b>Hipertensión arterial</b>		
No	880 (80.4)	No	716 (81.4)	0.552
		Si	123 (14)	0.000
Si	200 (18.3)	Si	200 (100)	0.000
<b>Diabetes</b>				
No	1006 (91.9)	No	928 (92.3)	0.729
		Si	78 (7.8)	0.000
Si	89 (8.1)	Si	89 (100)	0.000

Para las variables categóricas se utilizó Test de proporciones inmediato. El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05

Se encontraron niveles de concentraciones séricas de AGEs mayores en los sujetos con obesidad en comparación con peso normal, y en los >60 y <80 años en comparación con sujetos más jóvenes. (Tabla 3)

En la medición basal, la mayor concentración de AGEs se encontró en las categorías de obesidad, exfumadores y edades entre los 60 y 80 años.

Se puede observar en la medición basal, que los sujetos que no tienen diabetes tienen una menor concentración de AGEs (317.6 μU/ml), en comparación con

aquellos casos prevalentes de dicha enfermedad (399.2  $\mu$ U/ml). Los sujetos sanos que en la segunda medición se volvieron diabéticos tipo 2, tuvieron niveles menores de AGEs (480.1  $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ) en comparación con aquellos que eran diabéticos desde la medición basal (549.4  $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ); sin embargo, las menores concentraciones continúan encontrándose en los sujetos no diabéticos (480.1  $\mu$ U/ml).

**Tabla 3. Niveles séricos de AGEs de acuerdo con categorías biológicas y sociodemográficas en la primera medición y en la de seguimiento, de la HWCS.**

Productos finales de glucosilación avanzada ( $\mu$ U/ml)				
Características [p50 (IQR)]	Medición basal	Características [p50 (IQR)]	Medición de seguimiento	Valor p
	(2004-2006) (N= 1,095)		(2010-2012) (N= 1,095)	
IMC normal	298.7 (259.5)	IMC normal	434.1 (310.5)	0.0000
		IMC sobrepeso	441.9 (241.9)	0.0000
		IMC obesidad	420.6 (88.8)	0.2850
IMC sobrepeso	332 (268.6)	IMC normal	462.2 (278.5)	0.0010
		IMC sobrepeso	457.5 (280.2)	0.0000
		IMC obesidad	474.4 (353.3)	0.0004
IMC obesidad	358.3 (273.7)	IMC normal	522 (0)	0.3173
		IMC sobrepeso	444.4 (387.1)	0.0684
		IMC obesidad	481.8 (252.9)	0.0000
Nunca ha fumado	325 (253.6)	Nunca ha fumado	460.4 (268.1)	0.0000
		Exfumador	418 (228.7)	0.0033
		Fumador activo	491.6 (204.1)	1.0000
Exfumador	328.3 (305.8)	Exfumador	451.6 (327.3)	0.0000
		Fumador activo	384.8 (354.4)	0.0130
Fumador activo	313.7 (262.4)	Exfumador	418.5 (355.9)	0.0032
		Fumador activo	445.7 (245.1)	0.0001
Edades entre $\geq 20$ a < 40 años	288.4 (241.9)	Edades entre > 20 a < 40 años	282.6 (302.8)	0.0000
		Edades entre > 40 a < 60 años	411.9 (302.6)	0.0001
Edades entre > 40 a < 60 años	335.7 (277)	Edades entre > 40 a < 60 años	464.1 (262.4)	0.0000
		Edades entre > 60 a < 80 años	509.1 (310.3)	0.0000
Edades entre > 60 a < 80 años	411.5 (239)	Edades entre > 60 a < 80 años	515 (272.7)	0.0000
Diabéticos	399.2 (309.3)	Diabéticos	549.4 (338.8)	0.0000
No diabéticos	317.6 (257)	Diabéticos	480.1 (296.6)	0.0006
		No diabéticos	445.7 (277.3)	0.0000
Hipertensos	387.7 (275)	Hipertensos	506.9 (279.7)	0.0000
No hipertensos	314.5 (265.3)	Hipertensos	474.4 (266.9)	0.0000
		No hipertensos	433.1 (296.2)	0.0000

\*p50 (IQR). Para las variables cuantitativas continuas sin distribución normal se utilizó Wilcoxon matched-pairs signed-rank test.  
El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05

Se observa el mismo comportamiento en el caso de la HAS, aquellos sujetos sin diagnóstico de HAS tienen una mediana de concentración sérica de AGEs de 314.5  $\mu$ U/ml, en comparación con 387.7  $\mu$ U/ml de los hipertensos. Además, se observa en la medición de seguimiento que los nuevos casos de hipertensión cuentan con valores de AGEs de 474.4  $\mu$ U/ml ( $p < 0.001$ ), en comparación de 506.9  $\mu$ U/ml ( $p$

<0.001), en los hipertensos prevalentes desde la medición basal; y nuevamente, se observa que los sujetos que continúan sin dicho diagnóstico en la segunda medición, continúan con los niveles menores de AGEs (433.1  $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ).

De acuerdo con los terciles de los niveles séricos de AGEs en la medición basal, podemos observar que en el tercil 1 (cuyo rango va de 0 a 248.8  $\mu$ U/ml) la mediana de edad es de 42 años, el 61.1% nunca ha fumado, el 94.8% no tienen el diagnóstico de diabetes, el 86.3% no son hipertensos, el 56.4% tiene un nivel educativo mayor a preparatoria y el 45.2% se encuentra en la categoría normal de IMC. En el tercil 3 (rango de 425 a 1500  $\mu$ U/ml), la edad aumentó a 47 años ( $p < 0.001$ ), así como, la prevalencia de diabéticos (11%) ( $p = 0.004$ ) e hipertensos (23.6%,  $p < 0.000$ ). Con respecto al nivel educativo, aumentaron a 38.9% los sujetos de la categoría menor a preparatoria, y los sujetos con sobrepeso y obesidad a 43.6% y 20.8% respectivamente ( $p = 0.002$ ). (Tabla 4)

Se observa una relación proporcional entre los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, con el tercil de AGEs, es decir, a menores cifras de colesterol, menor es el tercil de AGEs en el que se encuentra.

La mediana del puntaje de riesgo cardiovascular en el primer tercil es de 7 puntos (IQR 9 puntos), seguido de 8 puntos (IQR 10 puntos) y 10 puntos (IQR 9 puntos) ( $p = 0.002$ ) en el segundo y tercer tercil, respectivamente. En tanto que, el riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años en el tercil 1 es menor de 1%, en el segundo y tercer tercil es de 1%. ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 4. Características sociodemográficas y biológicas en la primera medición de acuerdo con terciles de AGEs, de la HWCS.**

Características	Productos finales de glucosiliación avanzada (AGES) (μU/ml)				
	Medición basal (2004-2006) (N= 1,095)				
	General	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Valor p
	N= 1,095	0-248.8 μU/ml n=365	248.9-424.9 μU/ml n=365	425-1500 μU/ml n=365	
<b>Mujer</b> ¤	889 (81.2)	316 (86.6)	288 (78.9)	285 (78.1)	0.003
<b>Edad (años)*</b>	45 (17)	42 (13)	45 (18)	47 (18)	0.000
Edades entre ≥20 a <40 años ¤	389 (35.5)	158 (43.3)	131 (35.9)	100 (27.4)	0.000
Edades entre ≥40 a <60 años ¤	579 (52.9)	190 (52.1)	185 (50.7)	204 (55.9)	0.303
Edades entre ≥60 a <80 años ¤	127 (11.6)	17 (4.6)	49 (13.4)	61 (16.7)	0.000
<b>Tabaquismo</b>					
Nunca ¤	678 (61.9)	223 (61.1)	237 (64.9)	218 (59.7)	0.699
Exfumador ¤	265 (24.2)	89 (24.4)	76 (20.8)	100 (27.4)	0.355
Tabaquismo activo ¤	152 (13.9)	53 (14.5)	52 (14.3)	47 (12.9)	0.530
<b>No diabéticos</b> ¤	1006 (91.9)	346 (94.8)	335 (91.8)	325 (89)	0.004
<b>Diabéticos</b> ¤	89 (8.1)	19 (5.2)	30 (8.2)	40 (11)	0.004
<b>No hipertensos</b> ¤	880 (80.4)	315 (86.3)	289 (79.2)	276 (75.6)	0.000
<b>Hipertensos</b> ¤	200 (18.3)	43 (11.8)	71 (19.5)	86 (23.6)	0.000
<b>Colesterol total (mg/dL)*</b>	193 (19.1)	189.6 (50.4)	191.1 (47.2)	198.3 (49)	0.236
<b>Colesterol HDL (mg/dL)*</b>	38 (13)	39 (14)	38 (13)	37 (13)	0.016
<b>Colesterol LDL (mg/dL)*</b>	121 (51)	113 (55)	121 (48)	127 (45)	0.035
<b>Triglicéridos (mg/dL)*</b>	133 (95)	127 (91)	131 (90)	147 (103)	0.270
<b>Glucosa sérica (mg/dL)*</b>	90 (14)	87 (11)	91 (15)	91 (16)	0.022
<b>Presión arterial sistólica (mmHg) *</b>	114 (14.7)	113 (14)	114 (15)	114 (15)	0.058
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)*</b>	70 (12)	70 (12)	71 (12)	70 (12.3)	0.097
<b>Puntaje de riesgo cardiovascular*</b>	8 (10)	7 (9)	8 (10)	10 (9)	0.002
<b>Riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años (%)*</b>	1 (3)	<1 (3)	1 (3)	1 (4)	0.000
<b>Categoría de riesgo cardiovascular</b>					
Bajo (<=10%) ¤	1095 (100)	365 (100)	365 (100)	365 (100)	1.000
Medio (>=10 - <20%) ¤	-	-	-	-	
Alto (>=20%) ¤	-	-	-	-	
<b>Horas semanales dedicadas a la actividad física *</b>	1.5 (3.7)	1.5 (3.3)	1.5 (3.7)	1.5 (4.1)	0.397
<b>Nivel educativo</b>					
Menor a preparatoria ¤	336 (30.7)	77 (21.1)	117 (32.1)	142 (38.9)	0.000
Diploma de preparatoria ¤	237 (21.6)	82 (22.5)	84 (23)	71 (19.5)	0.320
Mayor a preparatoria ¤	522 (47.7)	206 (56.4)	164 (44.9)	152 (41.6)	0.000
<b>Índice de masa corporal (kg/m2) *</b>	25.9 (5.5)	25.3 (4.9)	26.1 (5.5)	26.2 (5.9)	0.400
Normal (<25 kg/m2) ¤	436 (39.8)	165 (45.2)	141 (38.6)	130 (35.6)	0.008
Sobrepeso (>=25 - <30 kg/m2) ¤	463 (42.3)	155 (42.5)	149 (40.8)	159 (43.6)	0.764
Obesidad (>=30 kg/m2) ¤	196 (17.9)	45 (12.3)	75 (20.6)	76 (20.8)	0.002

\*[p50 (IQR)], ¤[n(%)]. Para las variables categóricas se utilizó Chi-square Pearson's test y para las variables cuantitativas continuas se utilizó Test de proporciones inmediato. Se comparó el tercil 1 vs. Tercil 3. El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05

En la medición de seguimiento, la mediana de edad en el primer tercil es de 47 años, en comparación con 55 años en el tercil superior (p <0.001). (Tabla 5)

La prevalencia de la diabetes aumenta respecto al tercil, es decir, el 10.7%, el 14.3% y el 20.8% de los diabeticos se encuentran en el tercil 1, 2 y 3. La prevalencia de la hipertensión en el primer tercil es de 23.6% y 36.7% en el tercil superior.



**Tabla 5. Características sociodemográficas y biológicas en la medición de seguimiento de acuerdo con terciles de AGEs, de la HWCS.**

Características	Productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) (μU/ml)				
	Medición de seguimiento (2010-2012) (N= 1,095)				
	General	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Valor p
	N= 1,095	0-374.7 μU/ml n=365	374.8-536.6 μU/ml n=365	536.7-1500 μU/ml n=365	
Mujer ¨	889 (81.2)	294 (80.6)	298 (81.6)	297 (81.4)	0.783
Edad (años)*	51 (17)	47 (16)	51 (18)	55 (15)	0.000
Edades entre ≥20 a <40 años ¨	173 (15.8)	82 (22.5)	47 (12.9)	44 (12.1)	0.000
Edades entre ≥40 a <60 años ¨	641 (58.5)	227 (62.2)	224 (61.4)	190 (52.1)	0.006
Edades entre ≥60 a <80 años ¨	281 (25.7)	56 (15.3)	94 (25.8)	131 (35.9)	0.000
Tabaquismo					
Nunca ¨	651 (59.4)	203 (55.6)	223 (61.1)	225 (61.6)	0.100
Exfumador ¨	339 (31)	126 (34.5)	100 (27.4)	113 (31)	0.314
Tabaquismo activo ¨	105 (9.6)	36 (9.9)	42 (11.5)	27 (7.4)	0.230
No diabéticos ¨	928 (84.8)	326 (89.3)	313 (85.8)	289 (78.2)	0.000
Diabéticos ¨	167 (15.3)	39 (10.7)	52 (14.3)	76 (20.8)	0.000
No hipertensos ¨	722 (65.9)	265 (72.6)	239 (65.5)	218 (59.7)	0.000
Hipertensos ¨	331 (30.2)	86 (23.6)	111 (30.4)	134 (36.7)	0.000
Colesterol total (mg/dL)*	199 (52)	199 (49)	199 (46)	198 (64)	0.362
Colesterol HDL (mg/dL)*	44.4 (13.9)	45 (13.9)	43.2 (13.7)	44.6 (13.9)	0.086
Colesterol LDL (mg/dL)*	124.2 (45.2)	120.1 (43.1)	127.2 (41.7)	124.9 (54)	0.277
Triglicéridos (mg/dL)*	156 (98)	147 (109)	156 (93)	161 (93)	0.664
Glucosa sérica (mg/dL)*	96 (15)	94 (16)	96 (15)	98 (15)	0.004
Presión arterial sistólica (mmHg) *	117 (20)	116 (18)	117 (21)	118 (21)	0.019
Presión arterial diastólica (mmHg)*	73 (13)	73 (13)	73 (14)	74 (13)	0.506
Puntaje de riesgo cardiovascular*	11 (8)	10 (8)	11 (8)	12 (6)	0.003
Riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años	2 (5)	1 (4)	2 (5)	2 (4)	0.000
Categoría de riesgo cardiovascular					
Bajo (<10%) ¨	1005 (91.8)	338 (92.6)	332 (91)	335 (91.8)	0.687
Medio (≥10 - <20%) ¨	76 (6.9)	25 (6.9)	25 (6.9)	26 (7.1)	0.916
Alto (≥20%) ¨	14 (1.3)	2 (0.6)	8 (2.1)	4 (1.1)	0.462
Horas semanales dedicadas a la actividad física *	1.5 (3.1)	1.5 (3.3)	0.9 (3.3)	1.5 (3.1)	0.122
Nivel educativo					
Menor a preparatoria ¨	316 (28.9)	72 (19.7)	110 (30.1)	134 (36.7)	0.000
Diploma de preparatoria ¨	227 (20.7)	83 (22.7)	75 (20.6)	69 (18.9)	0.206
Mayor a preparatoria ¨	552 (50.4)	210 (57.5)	180 (49.3)	162 (44.4)	0.000
Índice de masa corporal (kg/m2) *	26.5 (5.2)	26.3 (5)	26.5 (5.3)	27 (5.7)	0.278
Normal (<25 kg/m2) ¨	385 (35.2)	139 (38.1)	124 (34)	122 (33.4)	0.185
Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m2) ¨	477 (43.6)	161 (44.1)	164 (44.9)	152 (41.6)	0.495
Obesidad (≥30 kg/m2) ¨	233 (21.3)	65 (17.8)	77 (21.1)	91 (24.9)	0.019

\*[p50 (IQR)], ¨[n(%)]. Para las variables categóricas se utilizó Chi-square Pearson´s test y para las variables cuantitativas continuas se utilizó Test de proporciones inmediato. Se comparó el tercil 1 vs. Tercil 3.  
El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05

Con respecto al puntaje de riesgo cardiovascular, la mediana de puntaje de riesgo cardiovascular en el tercil inferior es de 10 puntos, en el segundo tercil de 11 puntos y en el tercil superior de 12 puntos ( $p = 0.003$ ). En tanto, que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en 10 años en el tercil 1 es de 1%, y en los terciles 2 y 3 es de 2%. ( $P$  value <0.001). El 92.6% de los sujetos en el tercil 1 se encuentran

en la categoría de bajo riesgo cardiovascular, en comparación con el 91.8% de los sujetos en el tercil 3; el 0.6% en el tercer 1 se encuentra en la categoría de riesgo cardiovascular alto, en comparación con el 1.1% en el tercil 3.

De acuerdo con el modelo de regresión de efectos fijos, se observa que por cada incremento en 100  $\mu\text{U/ml}$  de AGEs, aumenta 0.16% el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en 10 años de acuerdo con el score de Framingham modificado (ATP III), ajustando por actividad física, educación y diabetes tipo 2 (valor  $p < 0.001$ , IC 95% 0.092– 0.234). (Tabla 6)

**Tabla 6. Modelo de regresión de efectos fijos**

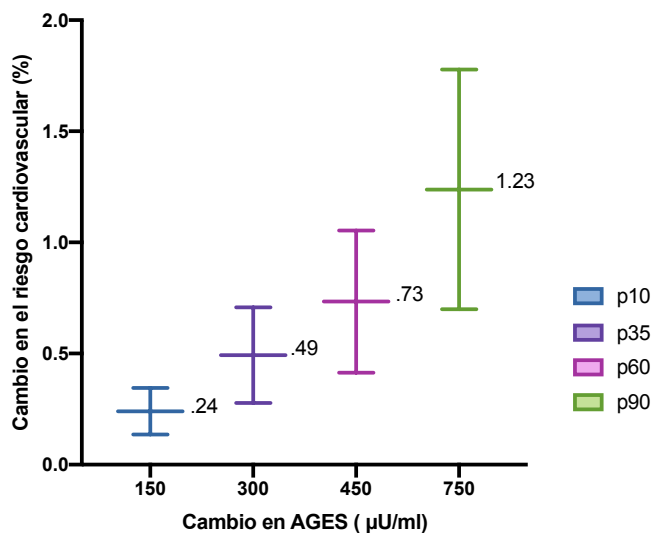
Variables	Coefficiente	Valor p	Intervalo de confianza al 95%	
<b>AGEs</b>	0.1631617	0.000	.0920445	.2342788
<b>Actividad física</b>	-0.0065308	0.803	-0.0579384	0.0448769
<b>Nivel educativo</b>				
Diploma de preparatoria	1.648149	0.045	.0395826	3.256715
Mayor a preparatoria	2.888365	0.001	1.226543	4.550186
<b>Diabetes</b>	1.817827	0.000	1.046427	2.589227

Para poder observar el cambio intraindividuo de porcentaje de riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años por aumento en la concentración sérica de AGEs, se realizó una gráfica utilizando el percentil 10, 35, 60 y 90 de la población de la HWCS, y utilizando el beta obtenido del modelo para cada concentración de AGEs séricos en dichos percentiles. (Tabla 7) (Gráfica 1)

**Tabla 7. Cambio en el riesgo cardiovascular de acuerdo a la concentración sérica de AGEs en el percentil 10, 35, 60 y 90**

Percentil	AGEs séricos ( $\mu\text{U/ml}$ )	Beta	Intervalo de	confianza al 95%
10	150	0.240	0.136	0.345
35	300	0.493	0.278	0.708
60	450	0.734	0.414	1.054
90	750	1.238	0.699	1.778

**Gráfica 2. Cambio intraindividual en el riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años por cambio en AGEs séricos**



## XII. Discusión

Los AGEs son un grupo de proteínas y lípidos glicosados y oxidados después del contacto persistente o crónico con azúcares reducidos o con aldehídos de cadena corta, así como, con altos niveles de estrés oxidativo. Su acumulación en el organismo es un proceso natural que ocurre con el envejecimiento, cuando disminuye la remoción de proteínas. Sin embargo, el incremento de AGEs circulantes se ha descrito en etapas más tempranas de la vida, y ha sido asociado con diversos resultados adversos, en especial la enfermedad cardiovascular. Los AGEs contribuyen con el desarrollo de ECV a través de la formación de enlaces covalentes y a través del receptor RAGE en la superficie celular. (30)

En esta investigación evaluamos la asociación entre los niveles circulantes de AGEs y el riesgo de ECV utilizando el score de Framingham modificado (ATP III). Por medio de un modelo de regresión de efectos fijos se observó que por cada incremento en 100 µU/ml de AGEs séricos aumenta en 0.16% el riesgo cardiovascular, después de ajustar por variables confusoras, observando una asociación estadísticamente significativa (valor  $p < 0.001$ , IC 95% 0.092– 0.234)

Hasta el momento, no se han realizado investigaciones en las que se busque evaluar dicha asociación.

Entre las fortalezas que tiene este estudio se encuentran que es de tipo longitudinal (medición basal y seguimiento), así como, los participantes incluyen a mujeres y hombres con un amplio rango de edad (20-79 años) debido a que el RCV puede ser calculado en ellos por el score de Framingham modificado (ATP III). El score utilizado para el cálculo de RCV es específico para cada sexo e intervalo de edad, por lo que es diferente la ponderación de cada una de las variables que lo componen de acuerdo con las características de los sujetos. De igual manera, se utilizaron procedimientos estandarizados y personal capacitado para la realización de las mediciones de peso, talla, tensión arterial sistémica y exámenes sanguíneos; además, se utilizaron instrumentos previamente validados para la medición de exposiciones. La principal limitación del estudio es que se encuentra realizado en una cohorte de trabajadores, por lo que, conlleva al sesgo del trabajador sano, pudiendo encontrarse subestimada la asociación.

Como se mencionó anteriormente, no existen artículos que evalúen la asociación entre los niveles séricos de AGEs y el RCV en 10 años, por lo que los datos obtenidos pueden ser comparados con otras investigaciones que evalúan la asociación entre los AGEs y la ECV en sujetos sanos y diabéticos; esto debido a que la medida de asociación es la esperada con respecto a la encontrada en otros estudios.

Los datos encontrados en este estudio muestran que los sujetos cuyos niveles circulantes de AGEs son mayores, muestran un aumento en el IMC encontrándose el máximo de los valores en la categoría de obesidad. En un estudio longitudinal llevado a cabo en diversos países europeos con un total de 255,170 participantes con edades entre 25 a 70 años, se encontró que mayores ingestas de dietas altas en AGEs se asociaron con un mayor aumento de peso; es decir, el incremento en una desviación estándar de ingesta de AGEs estuvo asociado con el incremento de 0.111 kilogramos (IC 95% 0.087-0.135) durante un seguimiento de 5 años, después de ajustar por confusores. (45)

En este estudio se muestra que existe mayor nivel de AGEs en aquellos sujetos con tabaquismo activo, en comparación con aquellos que nunca han fumado. De acuerdo con la revisión realizada por Prasad, el proceso de combustión de productos precursores de AGEs en las hojas del tabaco, llevan a una serie de reacciones que finalizan en la producción de AGEs; por lo cual, los niveles de dichos productos se encuentran elevados en fumadores de cigarrillos. También, los niveles de AGEs circulantes en los fumadores y exfumadores eran mayores que en las personas que nunca habían fumado. En nuestro estudio observamos que los mayores niveles de AGEs se encuentran en los fumadores activos, sin embargo, no sucedía lo mismo con respecto a la categoría de exfumadores. (23)

De acuerdo con los datos obtenidos, los sujetos con edades mayores ( $\geq 60$  y  $< 80$  años) son los que tuvieron mayor nivel de AGEs circulantes, en comparación con aquellos más jóvenes. De igual manera, en un estudio transversal con 172 individuos sanos se encontraron resultados similares. Los participantes con edades mayores de 60 años tuvieron niveles significativamente mayores de AGEs, en comparación con aquellos sujetos menores de 45 años, después de ajustar por IMC, sexo e ingesta calórica (valor  $p < 0.05$ ). Los AGEs pueden estar aumentados en las personas mayores debido a una disminución en la función renal para excretarlos secundario a enfermedades crónicas, diabetes o a la ingesta elevada de AGEs. (46)

Con respecto a los sujetos diabéticos, se observó que éstos tienen mayores niveles de AGEs circulantes, en comparación con los sujetos sanos; además, aquellos pacientes diabéticos (casos prevalentes), contaban con mayor nivel de AGEs en comparación con los casos incidentes.

Existe una gran cantidad de información con respecto a la relación de los AGEs en la patogénesis de la diabetes. Entre las principales vías causales se encuentran la cascada inflamatoria originada por los AGEs y sus receptores RAGE, la cual interfiere con la vía de señalización de transducción de la insulina, en especial la activación de JNK y de IKK/NF- $\kappa$ B. Además, el eje AGE-RAGE aumenta el estrés oxidativo, el cual también se encuentra asociado con el desarrollo de la resistencia

a la insulina. Finalmente, los AGEs tienen un efecto citotóxico en las células B de los islotes pancreáticos, contribuyendo a su disfunción, al inducir apoptosis. (47)

En 540 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ECV del estudio CORDIOPREV se midieron los niveles séricos de AGEs y se observó que fueron mayores en los pacientes con diabetes establecida (4.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), en comparación con aquellos con diabetes de nuevo diagnóstico (3.09  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (valor  $p < 0.001$ ), mostrando mayor DE, y por lo tanto, mayor RCV. (48)

Por otro lado, se observó que los pacientes hipertensos en comparación con los sujetos sanos, y los casos prevalentes en comparación con los casos incidentes tienen mayores niveles de AGEs. Estos resultados son similares a los encontrados en un estudio transversal realizado con 46 sujetos normotensos e hipertensos. Las concentraciones plasmáticas de AGEs son significativamente mayores en sujetos hipertensos que en aquellos sin dicha patología, y está asociado a la rigidez aórtica, independiente de la edad y presión arterial (valor  $p < 0.01$ ). (49)

En nuestra investigación, el valor sérico de AGEs que se encuentra en el percentil 50 es de 396  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . En la investigación realizada por Uribe y colaboradores, se evaluó la concentración sérica de AGEs por radioinmunoensayo para establecer valores de referencia en población sana y evaluar el potencial diagnóstico de cambios longitudinales en las concentraciones circulantes de AGEs para predecir el desarrollo de diabetes. A través de un análisis de regresión logística multinomial se estableció que los sujetos con concentraciones de AGEs mayores a 400  $\mu\text{U}/\text{ml}$  en la medición basal tenían un riesgo relativo de 1.98 para desarrollar alteración de la glucemia en ayunas siete años después (p value= 0.003). (50)

En nuestro estudio a través de un modelo de regresión de efectos fijos se estimó que por cada aumento en 100  $\mu\text{U}/\text{ml}$  de AGEs séricos, el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en 10 años aumenta en 0.16%. Lotfaliany y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si una intervención educativa sobre el estilo de vida fue efectiva en reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes en poblaciones con

bajos y medios ingresos. El *Kerala Diabetes Prevention Program* fue realizado en 1007 individuos en Kerala, India a través de un ensayo controlado aleatorizado. El programa consistió en 12 meses de intervención educativa con 15 sesiones grupales y actividades comunitarias, con el fin de lograr y mantener cambios en el estilo de vida. El riesgo de enfermedad cardiovascular en los grupos de intervención y control fueron similares en la medición basal. Se realizó un seguimiento de dos años (tasa de seguimiento de 95.7%). La reducción de riesgo cardiovascular observada fue de 0.69% al primer y segundo año (IC95% 0.09-1.19,  $p=0.024$ ; IC95% 0.10-1.29,  $p=0.023$ ). Al analizar dicho resultado se concluyó que los cambios favorables en el riesgo de enfermedad cardiovascular fue dada principalmente por la reducción en el uso de tabaco. (51)

Es decir, el aumento en 100  $\mu\text{U/ml}$  de AGEs séricos incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular 0.16%, es decir, representa una cuarta parte del efecto conseguido por la intervención educativa en cambios del estilo de vida con reducción en el uso de tabaco.

En un estudio se evaluó si los niveles plasmáticos de AGEs y de productos oxidativos predicen la incidencia de ECV en pacientes con diabetes tipo 2 a través de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte (en el estudio ACCORD -*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*-) y en una subcohorte del *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), demostrando que los niveles aumentados de AGEs se encontraban asociados con mayores edades, disminución de la función renal, ECV previa, mayor duración de diabetes, y que los sujetos con mayor RCV eran aquellos con concentraciones bajas de metionina sulfoxido y un tipo de AGEs (deoxiglucosona hidroimidazolone) (HR 1.70;  $P= 0.01$ ), así como, aquellos sujetos con concentraciones elevadas de glioxal hidroimidazolone y carboximethyl lisina ( $p=0.004$ ). (52)

Otro estudio evaluó la asociación entre los niveles de AGEs a través de autofluorescencia en piel (SAF) y la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes con diabetes tipo 1 durante un seguimiento de 7 años. Encontraron que los sujetos con valores mayores de AGEs se asociaban

con incremento en el RCV (HR: 4.13, CI 95% 1.30 – 13.07) después de ajustar por duración de diabetes, hipertensión arterial, tratamiento con estatinas, parámetros renales y ECV previa. Los participantes que tuvieron MACE tenían 9 años más de duración de diabetes, pero similar HbA1c. Concluyendo que los niveles altos de AGEs medidos por SAF ( $2.63 \pm 0.73$  AU vs.  $2.08 \pm 0.54$  AU) predice MACE en pacientes con diabetes tipo 1. (53)

En una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de estimar la relación entre los AGEs por SAF y el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas a través de datos observacionales, incluyó diez estudios, y mostró que los niveles mayores de AGEs fueron asociados con un mayor riesgo estimado para mortalidad cardiovascular (HR: 2.06, IC 95% 1.58 – 2.67), sugiriendo que los niveles de AGEs pueden ser considerados predictores para la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con riesgos altos y muy altos. (54)

En un estudio transversal realizado en el *Punjab Institute of Cardiology* en Pakistan, se estudiaron individuos sanos y con ECV. Se observó que la media de los valores séricos de AGEs en casos de ECV (2.74 ng/ml) fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) que en los sujetos saludables (0.85 ng/ml), los cuales han sido propuestos como biomarcadores ligados con los cambios bioquímicos durante condiciones de aumento en el estrés oxidativo, jugando un rol esencial en los factores pronóstico de estas enfermedades. (55)

Finalmente, el grado máximo de estudios en los sujetos también se relaciona con el nivel de AGEs circulantes, encontrándose la mayoría de los sujetos con más de diploma de preparatoria en el tercil 1 de AGEs; en comparación con el tercil 3, debido a que la educación influye en la toma de decisiones saludables, así como, en el empoderamiento de la población para hacerse responsable de su salud y en este caso, prevenir la ECV.

En un estudio con 488 pacientes mayores de 18 años se analizó el número de años de educación formal (menor a 10 años y entre 10 a 15 años) y diversas comorbilidades cardiometabólicas. Se observó que el grupo de sujetos con baja



educación tuvo una mayor prevalencia de obesidad visceral ( $p= 0.021$ ), hipertensión ( $p=0.01$ ), síndrome metabólico ( $p<0.001$ ), microalbuminuria ( $p<0.001$ ) y mayor riesgo cardiovascular global ( $p<0.001$ ); estableciendo una fuerte asociación entre la baja educación y las comorbilidades cardiometabólicas; por lo que, las estrategias preventivas necesitan ser más eficientes y efectivas en este grupo poblacional. (56)

Con respecto a la validez externa de esta investigación, los resultados pueden ser extrapolados a poblaciones con características sociodemográficas (mujeres y hombres entre 20 a 79 años de edad), biológicas y clínicas similares a los de la población de estudio, es decir, la población de la HWCS podría ser representativa de los adultos que viven en áreas urbanas del centro de México.

## XIV. Conclusiones

El uso de biomarcadores que permitan la identificación temprana de sujetos con riesgo cardiovascular elevado podría facilitar la detección y monitoreo de estos sujetos. Implementar diversas estrategias de promoción y prevención de la salud dirigidas a disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, así como, la disminución de los factores de riesgo y determinantes sociales de la salud que conducen a la primera causa de mortalidad en México y en el mundo, es decir, la enfermedad cardiovascular.

Los AGEs pueden ser utilizados para estimar el riesgo cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Por cada incremento en 100  $\mu\text{U/ml}$  en la concentración sérica de AGEs el riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años, estimado por el score de Framingham modificado (ATP III), se incrementa 0.16%, independientemente de otros factores como actividad física, educación y diabetes; lo cual puede ser visto como la cuarta parte de la reducción ocasionada por programas educativos enfocados en el cambio de estilo de vida, primordialmente debido al cese del tabaquismo.

## XV. Bibliografía

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). [Online].; 2017 [cited 2020 Julio 25]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. [Online].; 2018 [cited 2020 Julio 25. Available from: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
3. Dhingra R, Vasan R. Age as cardiovascular risk factor. Medical Clinic of North America. 2012;; p. 87-91.
4. ENCODAT Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. Reporte de alcohol. Instituto Nacional de Salud Pública. [Online].; 2017. Available from: [https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte\\_encodat\\_alcohol\\_2016\\_2017.pdf](https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte_encodat_alcohol_2016_2017.pdf).
5. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. Reporte de Tabaco. Secretaria de Salud; 2017.
6. World Health Organization. Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. [Online]. [cited 2020 Julio 25. Available from: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/es/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/).
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. [Online]. México; 2018 [cited 2020 Julio 25. Available from: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf).
8. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. Reporte de Tabaco. Mexico: Secretaria de Salud; 2017.
9. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. Diabetes Research and Clinical Practice. 2009;; p. 1-10.
- 10 Reynaert N, Gopal P, Rutten E, Wouters E, Schalkwijk C. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; overview of clinical evidence and potential contributions to disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2016;; p. 403-418.
- 11 Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? Molecular and Cellular Biochemistry. 2018 Junio; 451: p. 139-144.

- 12 Ninomiya H, Katakami N, Sato I, Osawa S, Yamamoto Y, Takahara M, et al. Association between . Subclinical Atherosclerosis Markers and the Level of Accumulated Advanced Glycation End-Products in the Skin of Patients with Diabetes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018 Mayo; 25: p. 1274-1284.
- 13 Hanssen NMJ, Beulens JWJ, Van Dieren S, Scheijen JLJM, Van Der A DL, Spijkerman AMW, et al. Plasma . Advanced Glycation End Products Are Associated With Incident Cardiovascular Events in Individuals With Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study With a Median Follow-up of 10 Years (EPIC-NL). *Diabetes*. 2015 Enero; 64(1): p. 257-265.
- 14 Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Ix JH, Mukamal KJ, Djousse L, et al. Advanced Glycation/Glycoxidation . Endproduct Carboxymethyl- Lysine and Incidence of Coronary Heart Disease and Stroke in Older Adults. *Atherosclerosis*. 2014 Julio; 235(1): p. 116-121.
- 15 Won KB, Chang HJ, Park SH, Hong SY, Jang Y, Chung N. High Serum Advanced Glycation End-Products . Predict Coronary Artery Disease Irrespective of Arterial Stiffness in Diabetic Patients. *Korean Circulation Journal*. 2012 Mayo; 42(5): p. 335-340.
- 16 Luévano-Contreras C, Gómez-Ojeda A, Macías-Cervantes MH, Garay-Sevilla ME. Dietary advanced . glycation end products and cardiometabolic risk. *Current Diabetes Report*. 2017;; p. 1-11.
- 17 Petrie J, Guzik T, Touyz R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and . vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;; p. 574-584.
- 18 Prasad K, Mishra M. AGE-RAGE stress, stressors, and antistressors in health and disease. *International . Journal of Angiology*. 2018;; p. 1-12.
- 19 Davis K, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Advanced glycation end products, inflammation, and . chronic metabolic diseases: links in a chain? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;; p. 989-998.
- 20 Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;; p. . 129-146.
- 21 Clarke R, Dordevic A, Min Tan S, Ryan L, Coughland M. Dietary advanced glycation end products and risk . factors for chronic disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2016;; p. 1-26.
- 22 Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro G, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Nieves DC. Mediterranean diet . reduces serum advanced glycation end products and increases antioxidant defenses in elderly: a randomized controlled trial. *JAGS*. 2016;; p. 901-904.
- 23 Prasad K, Dhar I, Caspar-Bell G. Role of advanced glycation end products and its receptors in the . pathogenesis of cigarette smoke-induced cardiovascular disease. *International Journal of Angiology*. 2015;; p. 75-80.

- 24 de Vos LC, Lefrandt JD, Dullaart RPF, Zeebregts CJ, Smit AJ. Advanced glycation end products: an emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;; p. 291-299.
- 25 Prasad K, Dhar I. Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *International Journal of Angiology*. 2014;; p. 217-225.
- 26 Daffu G, Hurtado del Pozo C, O'Shea K, Ananthkrishnan R, Ramasamy R, Schmidt AM. Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;; p. 19891-19910.
- 27 Yamagishi Si, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes. *Molecular Medicine*. 2015;; p. S32-S40.
- 28 Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas AM. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2012;; p. 90-102.
- 29 Chang GJ, Yeh YH, Chen WJ, Ko YS, Jong-Hwei P, Hsiao-Yu L. Inhibition of advanced glycation end products formation attenuates cardiac electrical and mechanical remodeling and vulnerability to tachyarrhythmias in diabetic rats. *ASPET Journals*. 2018;; p. 1-44.
- 30 Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids*. 2017;; p. 2464-2468.
- 31 Mapanga R, Essop MF. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. *American Journal of Physiology Heart Circulation*. 2016;; p. H153-H173.
- 32 Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;; p. 27-39.
- 33 Takeuchi M. Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases. *Diagnostics*. 2016;; p. 1-22.
- 34 Barlovic D, Thomas M, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease: what's all the AGE/RAGE about? *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2010;; p. 7-15.
- 35 Goh SY, Cooper M. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008;; p. 1143-1152.
- 36 ACC/AHA. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Noviembre;(2935-2959).
- 37 Allan GM, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Current Opinion In Lipidology*. 2014;; p. 254-265.

- 38 Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Variation among . cardiovascular risk calculators in relative risk increases with identical risk factor increases. BMC Research Notes. 2015.
- 39 Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among . cardiovascular disease risk calculators. Circulation. 2013;: p. 1948-1956.
- 40 Finkelstein EA, Khavjou OA, Will JC, Farris R, Prabhu M. Assessing the ability of cardiovascular disease . risk calculators to evaluate effectiveness of trials and interventions. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2006;: p. 417-424.
- 41 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary . heart disease using risk factors categories. Circulation. 1998;: p. 1837-1847.
- 42 National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. ATP III Guidelines At-A-Glance . Quick Desk Reference. [Online]. [cited 2018. Available from:  
<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>.
- 43 E. DG, YN F, Gallegos-Carrillo K, P. RP, B. RP, Muñoz-Aguirre P. Self-administered questionnaires for the . Health Workers Cohort Study. [Online].; 2016. Available from:  
<https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.4286660>.
- 44 Allison PD. Fixed effects regression models. Series: Quantitative applications in the social sciences . United States of America: SAGE; 2009.
- 45 Cordova R, Knaze V, Viallon V, Rust P, Schalkwijk CG, Weiderpass E, et al. Dietary intake of advanced . glycation end products (AGEs) and changes in body weight in European adults. European Journal of Nutrition. 2019;: p. 1-12.
- 46 Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, et al. Circulating glycotoxins and Dietary . Advanced Glycation Endproducts: Two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. The Journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2009;: p. 1-16.
- 47 Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The role of Dietary Advanced Glycation End Products in . metabolic dysfunction. Molecular Nutrition & Food Research. 2020;: p. 1-11.
- 48 de la Cruz-Ares S, Cardelo M, Gutiérrez-Mariscal F, Torres-Peña J, García-Rios A, Katsiki N, et al. . Endothelial Dysfunction and Advanced glycation end products in patients with newly diagnosed versus established diabetes: From the CORDIOPREV study. Nutrients. 2020;: p. 1-11.
- 49 McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced Glycation End-Products and Arterial Stiffness in . Hypertension. American Journal of Hypertension. 2007 |;: p. 242-247.
- 50 Uribe I, Díaz-Díaz E, Salmerón J, Pérez J, Cárdenas M, Alvarado J, et al. Circulating concentrations of . Advanced Glycation end Products, its association with the development of diabetes mellitus. Archives of Medical Research. 2017;: p. 360-369.

- 51 Lotfaliany M, Sathish T, Shaw J, Thomas E, Tapp RJ, Kapoor N, et al. Effects of a lifestyle intervention on cardiovascular risk among high-risk individuals for diabetes in a low-and middle-income setting: Secondary analysis of the Kerala Diabetes Prevention Program. *Preventive Medicine*. 2020;; p. 1-7.
- 52 Koska J, Saremi A, Howell S, Bahn G, De Courten B, Ginsberg H, et al. Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;; p. 570-576.
- 53 Blanc-Bisson C, Velayoudom-Cephise FL, Cougnard-Gregoire A, Helmer C, Rajaobelina K, Delcourt C, et al. Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;; p. 1-7.
- 54 Cavero-Redondo I, Soriano-Cano A, Álvarez-Bueno C, Cunha PG, Martínez-Hortelano JA, Garrido-Miguel M, et al. Skin autofluorescence-Indicated advanced glycation end products as predictors of cardiovascular an all-causes mortality in high-risk subjects: A systematic review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;; p. 1-19.
- 55 Rasool M, Malik A, Tahir T, Abdul M, Rasool RZA, Waquar S, et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;; p. 334-339.
- 56 Di Chiara T, Scaglione A, Corrao S, Argano C, Pinto A, Scaglione R. Association between low education and higher global cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;; p. 332-337.
- 57 Secretaria de Salud & Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. Ciudad de México;; 2016.
- 58 World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control Genova: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011.
- 59 Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco 2016-2017: reporte de tabaco. México;; 2017.
- 60 American College of Cardiology & American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;; p. 2935-2959.
- 61 World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2017. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- 62 Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids Springer*. 2017;; p. 1535-1541.

## XVI. Anexos

### Anexo 1. Tabla comparativa sobre diversos índices de RCV y sus principales características

Comparación de variables utilizadas por diversos índices de RCV															
Variables empleadas	Framingham	Framingham modificado (ATP III)	Reynolds	SCORE	Edinburg	JBS 3	OMS	PROCAM	Mayo clinic	QRISK	Global risk of coronary heart disease	AHA	Australian absolute CVD risk	New Zealand CVD risk charts	UKPDS Risk Engine
Sexo															
Edad															
IMC															
Tabaquismo															
Colesterol total															
Colesterol HDL															
Colesterol LDL															
Triglicéridos															
HAS/tratamiento															
Presión arterial															
Diabetes															
PAS															
PAD															
AHF de ECV															
HbA1c															
PCR-HS															
HVI															
Etnia															
ERC															
FA															
AR															
Actividad física															
Fruta/verdura															
Alimentos ↑en grasas															

Abreviaturas y siglas: ATP III (*Adult Treatment Panel III*), SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), JBS (*Joint British Societies for the prevention of cardiovascular disease*), OMS (Organización Mundial de la Salud), AHA (*American Heart Association*), CVD (*Cardiovascular disease*), UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), IMC (índice de masa corporal), HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), HAS (Hipertensión arterial sistémica), PAS (presión arterial sistémica), PAD (presión arterial diastólica), AHF (antecedentes heredofamiliares), ECV (Enfermedad cardiovascular), RCV (riesgo cardiovascular), ERC (enfermedad renal crónica), FA (fibrilación atrial), AR (artritis reumatoide), HVI (Hipertrofia ventricular izquierda), PCR-HS (Proteína C reactiva de alta sensibilidad), HbA1c (Hemoglobina glucosilada)

## Anexo 2. Score de riesgo cardiovascular Framingham modificado (ATP III)

Men			Women		
Estimate of 10-Year Risk for Men			Estimate of 10-Year Risk for Women		
(Framingham Point Scores)			(Framingham Point Scores)		
<b>Age</b>	<b>Points</b>		<b>Age</b>	<b>Points</b>	
20-34	-9		20-34	-7	
35-39	-4		35-39	-3	
40-44	0		40-44	0	
45-49	3		45-49	3	
50-54	6		50-54	6	
55-59	8		55-59	8	
60-64	10		60-64	10	
65-69	11		65-69	12	
70-74	12		70-74	14	
75-79	13		75-79	16	
<b>Total Cholesterol</b>			<b>Total Cholesterol</b>		
	<b>Points</b>				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1
<b>Total Cholesterol</b>			<b>Total Cholesterol</b>		
	<b>Points</b>				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2
<b>Smoking Status</b>			<b>Smoking Status</b>		
	<b>Points</b>				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1
<b>Smoking Status</b>			<b>Smoking Status</b>		
	<b>Points</b>				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1
<b>HDL (mg/dL)</b>			<b>HDL (mg/dL)</b>		
	<b>Points</b>			<b>Points</b>	
≥60	-1		≥60	-1	
50-59	0		50-59	0	
40-49	1		40-49	1	
<40	2		<40	2	
<b>Systolic BP (mmHg)</b>			<b>Systolic BP (mmHg)</b>		
	<b>If Untreated</b>	<b>If Treated</b>		<b>If Untreated</b>	<b>If Treated</b>
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥160	2	3	≥160	4	6
<b>Point Total</b>			<b>Point Total</b>		
	<b>10-Year Risk %</b>			<b>10-Year Risk %</b>	
<0	< 1		< 9	< 1	
0	1		9	1	
1	1		10	1	
2	1		11	1	
3	1		12	1	
4	1		13	2	
5	2		14	2	
6	2		15	3	
7	3		16	4	
8	4		17	5	
9	5		18	6	
10	6		19	8	
11	8		20	11	
12	10		21	14	
13	12		22	17	
14	16		23	22	
15	20		24	27	
16	25		≥25	≥ 30	
≥17	≥ 30				

10-Year risk \_\_\_\_\_%

10-Year risk \_\_\_\_\_%



**Anexo 3.** Descripción de características basales sociodemográficas, biológicas y clínicas de los sujetos incluidos en el estudio y los que fueron excluidos.

Características	Sujetos incluidos n=1,095	Sujetos no incluidos n=167	Valor p
Mujer°	889 (81.2)	133 (79.6)	0.6350
Edad (años) *	45 (17)	44 (19)	0.9370
Edades entre > 20 a < 40 años °	389 (35.5)	54 (32.3)	0.6720
Edades entre > 40 a < 60 años °	579 (52.9)	91 (54.5)	
Edades entre > 60 a < 80 años °	127 (11.6)	22 (13.2)	
Nunca ha fumado °	678 (61.9)	89 (53.3)	0.0610
Exfumador °	265 (24.2)	54 (32.3)	
Fumador activo °	152 (13.9)	24 (14.4)	
Diabetes°	89 (8.1)	9 (5.4)	0.225
Hipertension arterial°	175 (16)	3 (1.8)	0.3070
Colesterol total (mg/dL) *	193 (49.1)	191 (49.2)	0.6281
Colesterol HDL (mg/dL) *	38 (13)	39 (14)	0.4522
Colesterol LDL (mg/dL) *	121 (51)	119 (44)	0.4638
Triglicéridos (mg/dL) *	133 (95)	130 (73)	0.2462
Glucosa sérica (mg/dL)*	90 (14)	89 (14)	0.7929
Productos finales de glucosilación avanzada (µU/ml)*	325.3 (262.2)	290.3 (270.6)	0.6370
Presión arterial sistólica (mmHg)*	114 (14.7)	113 (14)	0.1808
Presión arterial diastólica (mmHg)*	70 (12)	69 (14)	0.0065
Riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años (%)*	1 (4)	1 (10)	0.9034
Categoría de riesgo cardiovascular			0.0000
Bajo (≤10%) °	1095 (100)	152 (91)	
Medio (≥10 - <20%) °	-	12 (7.2)	
Alto (≥20%) °	-	3 (1.8)	
Horas semanales dedicadas a la actividad física *	1.5 (3.7)	1.5 (4.6)	0.2031
Nivel educativo			0.001
Menor a preparatoria *	336 (30.7)	27 (16.2)	
Diploma de preparatoria *	237 (21.6)	41 (24.6)	
Mayor a preparatoria *	522 (47.7)	99 (59.3)	
Índice de masa corporal (kg/m2) *	25.9 (5.5)	25.8 (5.3)	0.9905
Normal (<25 kg/m2) °	436 (39.8)	69 (41.3)	0.688
Sobrepeso (≥25 - <30 kg/m2) °	463 (42.3)	65 (38.9)	
Obesidad (≥30 kg/m2) °	196 (17.9)	33 (19.8)	
*p50 (IQR), ° n (%). Para las variables categóricas se utilizó Chi-square Pearson's test y para las variables cuantitativas continuas sin distribución normal se utilizó Wilcoxon rank-sum test.			
El valor de significancia estadística se estableció en (p value) <0.05			

## Anexo 4. Operacionalización de variables

Operacionalización de variables			
VARIABLES RELEVANTES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD	VARIABLE/ESCALA
Productos finales de glucosilación avanzada	Valor de nivel de AGES	μU/mL	Cuantitativa/Continua
	Terciles de valor de AGES	μU/mL	Catagórica
Riesgo cardiovascular	Valor de puntaje de riesgo cardiovascular por ATP III	NA	Cuantitativa/Discreta
	Valor de riesgo de padecer un evento cardiovascular en 10 años	%	Cuantitativa/Discreta
	Categoría de riesgo cardiovascular	Bajo (<10%), medio (10-20%) y alto (>20%)	Cualitativa/Ordinal
VARIABLES DE CONFUSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD	VARIABLE/ESCALA
Diabetes	Presencia o ausencia de diagnóstico de diabetes por autoreporte, uso de tratamiento y glucemia	Sí/No	Catagórica
Actividad física	Horas libres a la semana destinadas a la actividad física	Horas	Cuantitativa/Continua
Nivel máximo de estudios	Categoría de nivel máximo de estudios	Menos de preparatoria, diploma de preparatoria y más de preparatoria.	Catagórica
Otras variables	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD	VARIABLE/ESCALA
Sexo	Categoría de sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa/Discreta
Edad basal	Edad que tenían los participantes en la primera medición	años	Cuantitativa/Discreta
Colesterol total	Valor sérico de colesterol total	mg/dl	Cuantitativa /Discreta
Colesterol HDL	Valor sérico de lipoproteína de alta densidad	mg/dl	Cuantitativa/Discreta
Colesterol LDL	Valor sérico de lipoproteína de baja densidad	mg/dl	Cuantitativa/Discreta
Hipertensión arterial sistémica	Presencia o ausencia de reporte de diagnóstico de hipertensión	Sí/No	Catagórica
Presión arterial sistólica	Valor de presión arterial sistólica	mmHg	Cuantitativa/Discreta
Presión arterial diastólica	Valor de presión arterial diastólica	mmHg	Cuantitativa/Discreta
Índice de masa corporal	Valor de IMC	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa/Continua
	Categoría de IMC	Peso normal, sobrepeso y obesidad.	Catagórica
Tabaquismo	Categoría de estatus de fumador	Nunca, exfumador y fumador activo.	Catagórica

## Anexo 5. Evaluación de supuestos de modelo de efectos fijos

### I. Análisis de colinealidad, heterogeneidad y normalidad previo al modelaje.

#### 1. Colinealidad

Se refiere a la relación de dependencia lineal fuerte entre más de dos variables explicativas en una regresión múltiple.

El Factor de Inflación de la Varianza (VIF) indica el grado de colinealidad entre los regresores de un modelo; en caso de un VIF mayor a 10 se concluye que existe colinealidad. Se puede observar que ninguna de las variables explicativas tiene un VIF mayor a 10, y que el VIF promedio es de 1.16, por lo que, se concluye que no existe colinealidad.

Variable	VIF	1/VIF
<b>AGEsc</b>	1.03	0.97
<b>Horas de actividad física</b>	1.01	0.99
<b>Educación</b>		
Diploma de preparatoria	1.37	0.73
Mayor a preparatoria	1.39	0.72
<b>Diabetes</b>	1.03	0.97
<b>Mean VIF</b>	<b>1.16</b>	

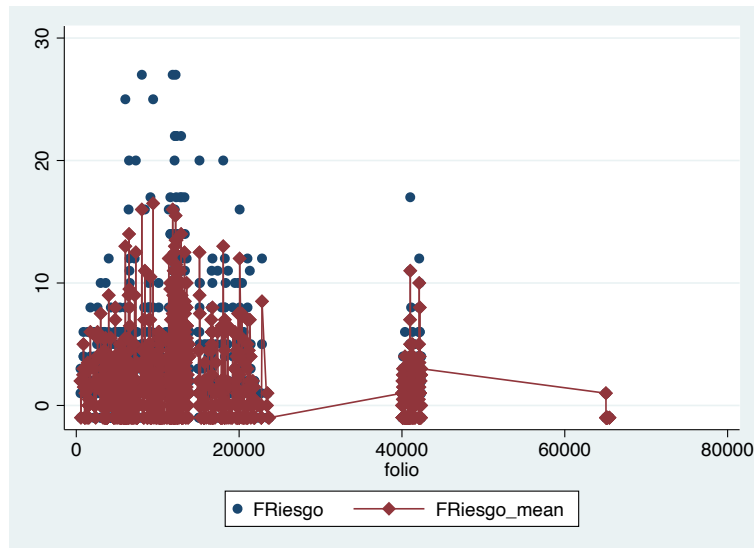
De manera adicional se puede evaluar la correlación de Pearson, y de acuerdo con los resultados de dicha prueba, se puede concluir que no existe correlación alguna entre las variables explicativas que se utilizaron en el modelo.

	Riesgo cardiovascular	AGEs	Actividad física	Educación	Diabetes
<b>Riesgo cardiovascular</b>	1.0000				
<b>AGEs</b>	0.1360	1.0000			
<b>Actividad física</b>	-0.0276	0.0436	1.0000		
<b>Educación</b>	-0.2435	-0.1349	0.0337	1.0000	
<b>Diabetes</b>	0.1660	0.0764	-0.0396	-0.1312	1.0000

## 2. Heterogeneidad

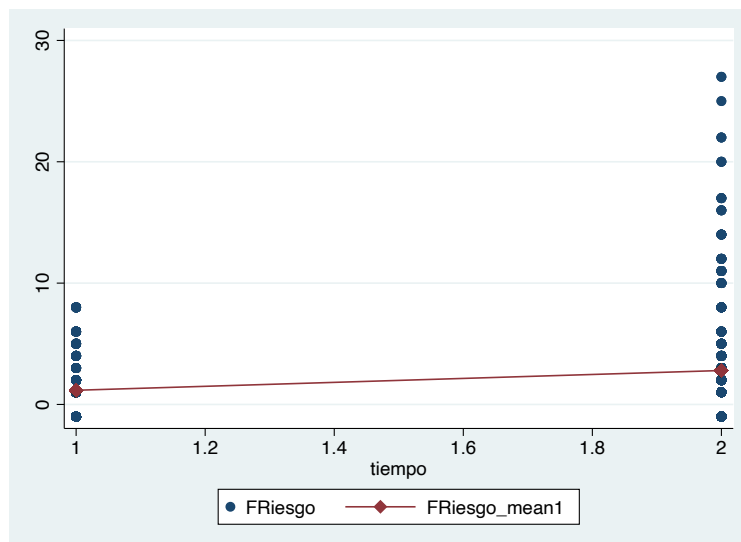
### A. Entre sujetos

En el siguiente gráfico se observa una variación en la variable dependiente (Riesgo cardiovascular) dadas las mediciones de cada sujeto.



### B. Entre etapas

En el siguiente gráfico se representa en forma de círculos el valor correspondiente a la medición de riesgo cardiovascular en cada etapa, y los diamantes sólidos representan el promedio de ellos. Se puede observar que existe poca variación de la variable dependiente en las diferentes etapas.



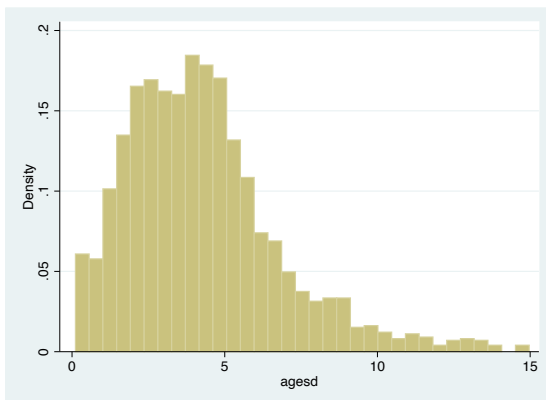
### 3. Normalidad

De acuerdo con el test de Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad de un conjunto de datos, se plantea como hipótesis nula que la población está distribuida normalmente. Si el valor p es menor a alfa (nivel de significancia) entonces se rechaza la hipótesis nula, y se concluye que los datos no vienen de una distribución normal. Si el valor p es mayor a alfa, se concluye que no se puede rechazar dicha hipótesis. Las variables de AGEs y factor de riesgo cardiovascular no cuentan con distribución normal, ya que los valores de p son menores a 0.05.

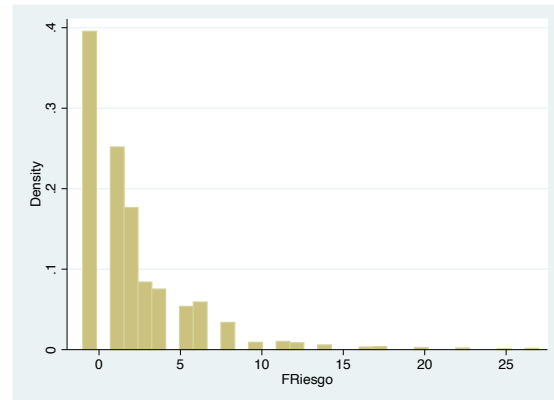
#### Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Observaciones	W	V	z	Prob>z
AGEs	2,190	0.93501	83.706	11.299	0.0000
Riesgo cardiovascular	2,190	0.85794	182.969	13.295	0.0000

Histograma AGEs



Histograma de riesgo cardiovascular



## II. Modelo de efectos fijos, modelo de efectos aleatorios y prueba de Hausman para la variable dependiente (Riesgo cardiovascular).

### 1. Modelo de efectos fijos:

Un modelo de efectos fijos muestra la diferencia en la variable de respuesta respecto a la media de cada sujeto y cómo ésta depende de las variaciones de las variables explicativas, es decir, no es posible incluir variables fijas en el tiempo.

Variables	Coefficiente	Valor p	Intervalo de confianza al 95%	
<b>AGEs</b>	.1631617	0.000	.0920445	.2342788
<b>Actividad física</b>	-0.0065308	0.803	-0.0579384	0.0448769
<b>Nivel educativo</b>				
Diploma de preparatoria	1.648149	0.045	.0395826	3.256715
Mayor a preparatoria	2.888365	0.001	1.226543	4.550186
<b>Diabetes</b>	1.817827	0.000	1.046427	2.589227

### 2. Modelo de efectos aleatorios:

En el modelo de efectos aleatorios, las características del individuo que están fijas en el tiempo no están correlacionadas con las variables independientes del modelo:

Variables	Coefficiente	Valor p	Intervalo de confianza al 95%	
<b>AGEs</b>	.151342	0.000	.0966034	.2060806
<b>Actividad física</b>	-0.0090376	0.664	-0.0497764	.0317013
<b>Nivel educativo</b>				
Diploma de preparatoria	-1.691253	0.000	-2.171995	-1.210511
Mayor a preparatoria	-1.324856	0.000	-1.726188	-.9235227
<b>Diabetes</b>	1.690545	0.000	1.213821	.0317013

### 3. Prueba de Hausman:

La prueba de Hausman compara si hay diferencias sistemáticas entre los coeficientes aleatorios y fijos. Si existen diferencias, entonces hay evidencia de correlación entre el error inter-sujeto y las variables del modelo. Con base en la hipótesis nula de la prueba de Hausman que los estimadores de efectos aleatorios y de efectos fijos no difieren sustancialmente, por lo que, es apropiado utilizar el modelo de efectos aleatorios. La hipótesis alternativa propicia el uso del modelo de efectos fijos. De acuerdo con el resultado obtenido en esta prueba ( $\text{Prob}>\chi^2=0.0001$ ) se concluye que se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, se debe de utilizar el modelo de efectos fijos.

<i>Coefficientes</i>				
	(b) fe	(B) re	(b-B) Difference	Sqrt(diag(V_b-V_B)) S.E.
<b>AGEsc</b>	.1631617	.151342	.0118197	.0231012
<b>Actividad fisica</b>	-.0065308	-.0090376	.0025068	.0159493
<b>Educación</b>				
Preparatoria	1.648149	-1.691253	6.286786	.9214322
Mayor a preparatoria	2.888365	-1.324856	3.339402	.7822418
<b>Diabetes</b>	1.817827	1.690545	4.21322	.821811

b = consistent under Ho and Ha; obtained from xtreg

B = inconsistent under Ha, efficient under Ho; obtained from xtreg

Test: Ho: difference in coefficients not systematic

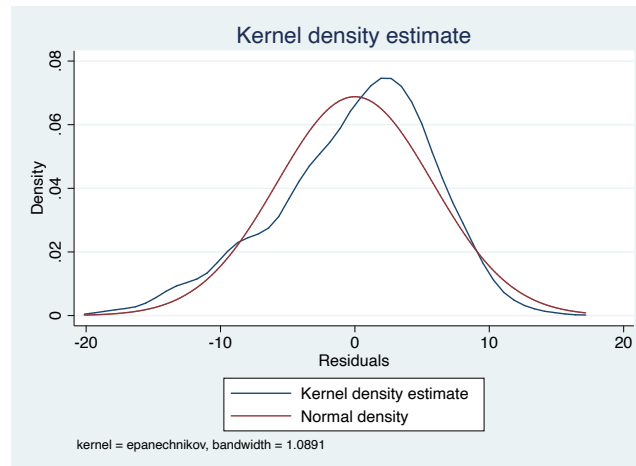
$$\chi^2(5) = (b-B)[(V_b-V_B)^{-1}](b-B)$$

$$= 28.90$$

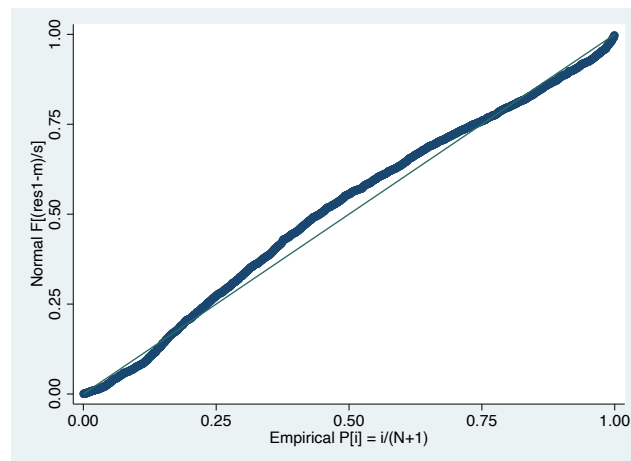
$$\text{Prob}>\chi^2 = 0.0000$$

#### 4. Evaluación de residuos:

Se generan los residuos para evaluar el modelo de efectos fijos. La gráfica *Kernel density estimate* es una prueba no paramétrica para estimar la función de probabilidad de densidad de una variable. Se observa en la curva azul el *kernel density estimate* y en rojo la curva normal.



Como se observa gráficamente, los residuos no cumplen el supuesto de normalidad.





## Anexo 6. Carta de consentimiento informado 2004-2006

Página 1 de 7



### 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

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

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 endoscopías 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

## Anexo 7. Carta de consentimiento informado 2010-2012



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.

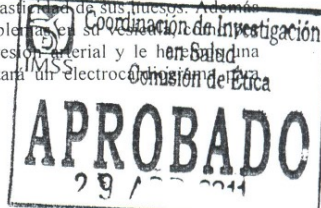
Le pediremos que conteste un cuestionario usted mismo (autoaplicado). Las preguntas que tendrá que contestar en el cuestionario son sobre su estado de salud, su alimentación, y su estilo de vida. El propósito del cuestionario es obtener información sobre sus factores de riesgo para el desarrollo de ciertas 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 en su hígado. Como un ejemplo la presencia de cálculos biliares. Así mismo, le tomaremos su presión arterial y le realizaremos una evaluación del funcionamiento de sus pulmones. Por último, se le realizará un electrocardiograma.





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 invitáramos 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**

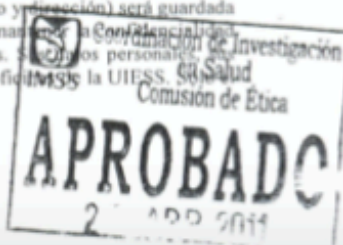
Todos los estudios clínicos, de laboratorio y de gabinete que le realizaremos son pruebas clínicas no invasivas que no ocasionan ninguna, incomodidad, o riesgo. La toma de muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia., en ocasiones puede producir un pequeño moretón que desaparecerá 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 los datos de sus respuestas a los cuestionarios y de los resultados de sus pruebas clínicas. Sus datos personales, los cuestionarios, y sus resultados serán guardados en un archivero bajo llave en las oficinas de la UIESS. El equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a su información.



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 Díaz, 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)



**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



## Anexo 8. Registro HWCS 2004-2006



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

## Anexo 9. Registro HWCS 2010-2012



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
COMISIÓN DE ÉTICA  
"2011, Año del Turismo en México"

29 de abril de 2011  
Ref. 09-B5-61-2800/201100/ 747

**Dr. Jorge Salmerón Castro**  
Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud  
Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1  
Cuernavaca, Morelos  
Presente

En relación a su solicitud de evaluación de documentos del proyecto: Cohorte de trabajadores del IMSS Morelos, con número de registro 2005-785-012, me permito informarle que la Comisión aprobó el 29 de abril del año en curso lo siguiente:

- Enmienda del 26 de abril del 2011
- Protocolo titulado: "Cohorte de trabajadores de la Salud"
- Carta de consentimiento informado del 26 de abril del 2011
- Carta de asentimiento del 26 de abril del 2011

Sin otro particular

  
**Dr. Fabio Salamanca Gómez**  
Presidente  
Comisión Nacional de Investigación Científica



Con copia:

- Dr. Jorge Aguirre Lazcano. Director del Hospital General Regional No. 1 con Medicina Familiar, Cuernavaca, Morelos
- MC. Laura Avila Jiménez. Coordinadora Delegacional de Investigación en Salud, Delegación Morelos.
- Dr. Juan Ortiz Peralta. Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital General Regional No. 1 con Medicina Familiar, Cuernavaca, Morelos.

mgm, scr, lvp  
2005-048

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 conise@cis.gob.mx