



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CONCENTRACION SÉRICA DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN, OBESIDAD O DIABETES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INGESTA DE SODIO. UNA
POSIBLE ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN CONTRA EL SARS- COV2

TESIS
PARA OPTAR POR EL
GRADO DE: MAESTRÍA EN
CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Adán Pacifuentes Orozco

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Marcela Ávila Díaz

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo-XXI, IMSS

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

Dr. Mauro Eduardo Berta Ramasko

Ciudad de México, agosto 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNAM – Dirección General de Bibliotecas

INDICE

Marco teórico	4
1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	4
2. Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2).....	8
3. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la diabetes mellitus	10
4. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la hipertensión.....	13
5. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la obesidad	14
6. Metabolismo del sodio.....	14
7. Modificación del SRAA con la ingesta de sal.....	17
8. Ingesta de sal de la población mexicana	18
9. Estudios experimentales de la ingesta de sodio con la ECA 2.	19
10. Patologías crónicas que alteran el SRAA -COVID.....	21
11. ECA 2 en la pandemia COVID-19.	21
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
Pregunta de investigación	24
OBJETIVOS	24
General	24
Específicos.....	24
HIPÓTESIS	24
MATERIALES Y METODOS	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	29
RESULTADOS	31
Características demográficas y clínicas de los participantes del estudio.....	31
VARIABLES BIOQUÍMICAS EN LOS PARTICIPANTES	32
CONCENTRACIONES DE ECA 2 EN PACIENTES CON DIFERENTES COMORBILIDADES Y CONTROLES SANOS.	33
CONCENTRACIONES DE ECA 2 y SODIO EN PACIENTES CON DIFERENTES PATOLOGÍA Y CONTROLES SANOS	34
CONCENTRACIONES DE ECA 2 y SODIO EN PACIENTES CON DIFERENTES PATOLOGÍA Y CONTROLES SANOS	¡Error! Marcador no definido.

CORRELACION DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS EN LOS PACIENTES	35
DISCUSIÓN.	42
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	48
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS.....	50
ANEXOS.....	57
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	57
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	58
ANEXO 3. CARTA DE APROVACION PROTOCOLO DE INVESTIGACION	61
ANEXO 4. CARTA DE APROVACION UMAE.....	62
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	64

CONCENTRACION SÉRICA DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN, OBESIDAD O DIABETES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INGESTA DE SODIO. UNA POSIBLE ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN CONTRA EL SARS- COV2

No R-2020-785-181 aprobado por el CNIC

Marcela Ávila Díaz a, Ma. del Carmen Prado Uribe a, Nelly Gonzales Audiffred b., Miguel Ángel Cuevas Budharta.

Tesista

Adán Pacifuentes Orozco d

a Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, UMAE Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS,

b Departamento de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

c Departamento de Medicina Interna, UMAE Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

d Hospital General Regional número 1, OOAD Michoacán.

TUTORA:

Dra. Marcela Ávila Díaz.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, UMAE Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, México, D. F., CP 06722

e-Mail: cramav@gmail.com

Teléfono 56276900 Ext. 21371.

RESUMEN

CONCENTRACION SÉRICA DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN, OBESIDAD O DIABETES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INGESTA DE SODIO. UNA POSIBLE ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN CONTRA EL SARS- COV2

Antecedentes. La enzima convertidora de la angiotensina ECA2 es una isoforma de la ECA 1 las cuales pertenecen al sistema y es un componente central del SRAA el cual participa en el control de la volemia y la natriuresis, tiene implicaciones en la inflamación crónica y se ha relacionado con las complicaciones vasculares, microangiopáticas y la morbimortalidad relacionada a la diabetes hipertensión y obesidad y más recientemente como sitio de entrada para el SARS COV 2 es necesario conocer su concentración en nuestra población y los principales factores que la modifican.

Objetivo. Comparar las concentraciones séricas de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes contra personas sanas, y determinar si estas se asocian con la ingesta de sodio.

Metodología. Se realizó un estudio prospectivo observacional en pacientes mayores de 18 años con obesidad, diabetes o hipertensión. Tras la aprobación del protocolo, se midió la ingesta de sodio en 24 horas y se tomaron muestras de sangre y orina. Mediante ELISA, se cuantificaron las concentraciones de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y se recopilieron datos clínicos. Se aplicaron análisis estadísticos descriptivos e inferenciales para detectar diferencias en las concentraciones de ECA según patología y correlaciones con la ingesta de sodio (prueba de Pearson). Se consideró un valor $p < 0.05$ como significativo.

Resultados

El estudio incluyó 93 pacientes, de los cuales 69 tenían diabetes, obesidad o hipertensión, y 24 no tenían estas enfermedades. Se encontró que las concentraciones de ECA2 fueron más bajas en pacientes con hipertensión y

diabetes (media de 0.88) que en aquellos sin estas afecciones (media de 7.74) ($p < 0.007$). Se halló relación entre excreción de sodio e ingesta. Personas con diabetes e hipertensión tenían menos ECA2 ($p < 0.05$).

Conclusión la metformina y los ARA2 afectan las concentraciones de ECA2. Aunque no se confirmó vínculo directo con la sal, se sugiere que controlar ECA2 podría proteger contra SARS-CoV-2 en enfermedades metabólicas.

Palabras clave. Enzima convertidora de la angiotensina, ingesta de sal, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus.

Marco teórico

1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), es un mecanismo muy complejo que regula la presión arterial sistémica, la perfusión sanguínea de varios órganos involucrados en el metabolismo del sodio y la conservación del volumen y composición bioquímica del medio interno, específicamente del líquido extracelular (1). Varios componentes del SRAA tienen propiedades como factores de crecimiento sobre el corazón y el riñón con participación importante en el desarrollo y progresión de enfermedades como la insuficiencia cardiaca y la nefropatía diabética (2).

Es un sistema que en su regulación intervienen una extensa variedad de factores como; receptores, genes, componentes, enzimas etc. que modulan acciones de protección y de no protección al organismo. La renina se sintetiza y almacena en forma inactiva conocida como pro-renina en las células yuxttaglomerulares de los riñones por estimulación β adrenérgica. Las células yuxttaglomerulares son miocitos lisos modificados situados en las paredes de las arteriolas aferentes, inmediatamente proximales a los glomérulos(3).

Cuando desciende la presión arterial en los riñones y en respuesta a niveles bajos de sodio, se produce una serie de reacciones intrínsecas que provocan la escisión de moléculas de pro-renina de las células yuxttaglomerulares hasta la liberación de renina activa, la mayor parte entra en la circulación sanguínea renal para circular después por todo el organismo. No obstante, quedan pequeñas cantidades de renina en los líquidos locales del riñón que inician varias funciones intrarrenales (4). El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un regulador crítico del volumen sanguíneo y de la resistencia vascular sistémica. Mientras que el reflejo barorreceptor responde a corto plazo a la disminución de la presión arterial, el SRAA es responsable de alteraciones más crónicas. Se compone de tres compuestos principales: renina, angiotensina II (Ang II) y aldosterona. Estos tres actúan para elevar la presión arterial en respuesta a la disminución de la presión arterial renal, la disminución del suministro de sal al túbulo contorneado distal y/o el beta-

agonismo. A través de estos mecanismos, el cuerpo puede elevar la presión arterial de manera prolongada (5, 6).

El SRAA involucra a los riñones, los pulmones, corazón, la vasculatura sistémica y el cerebro (7). El SRAA se asocia principalmente con la regulación de la presión arterial mediante la modulación del volumen sanguíneo, la reabsorción de sodio, la secreción de potasio, la reabsorción de agua y el tono vascular. Otras funciones descritas del SRAA incluyen inflamación, apoptosis y fibrosis (8).

El sistema renina-angiotensina es un mecanismo automático de retroalimentación que mantiene la presión arterial en un nivel normal o casi normal incluso cuando aumenta la ingestión de sal. Cuando la ingestión de sal disminuye por debajo de lo normal se consiguen efectos exactamente opuestos (9).

La angiotensina II puede degradarse por lo menos en 3 metabolitos: a) desaspartil-angiotensina II (angiotensina III), con funciones similares a la angiotensina II pero menos eficaz por su acelerado metabolismo in vivo; b) angiotensina IV, que puede causar vasodilatación y natriuresis, y c) angiotensina 1-7, que puede formarse directamente desde la angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina 2, (ECA2) (10).

La angiotensina II también estimula la vasoconstricción en el músculo liso vascular, incrementando el tono y la resistencia vascular. Indirectamente, modula la transmisión adrenérgica y estimula la producción de factores endoteliales constrictores como la endotelina-1 y el tromboxano A₂, contribuyendo a los efectos sistémicos al aumentar la vasoconstricción y la agregación plaquetaria (11).

Las células yuxtaglomerulares desencadenan la liberación de renina en respuesta a la disminución de sodio percibida por la mácula densa. La renina, una enzima proteolítica, escinde un enlace específico en el angiotensinógeno hepático, generando angiotensina I, un péptido inactivo de 10 aminoácidos que circula hacia los pulmones y los riñones, donde la enzima convertidora de angiotensina (ECA), una metalopeptidasa de la membrana celular, hidroliza dos aminoácidos de la angiotensina I, originando angiotensina II (Ang II). Además, un aumento en la actividad simpática, en respuesta a la reducción de la perfusión renal, potencia la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares, la Ang II se une a los

receptores de tipo 1 (AT1), ampliamente distribuidos en diversos órganos y sistemas. La existencia de receptores AT1 en diferentes áreas del sistema nervioso central se ha demostrado, y su estimulación provoca una activación del sistema nervioso simpático, lo que contribuye a la vasoconstricción inducida por Ang II. A nivel periférico, aumenta y facilita la actividad del sistema nervioso simpático, promoviendo la liberación y síntesis de catecolaminas (12).

En el tejido cardíaco, Ang II ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos, además de potenciar la respuesta a la estimulación simpática. La Ang II producida localmente en el corazón también influye en la comunicación intercelular del miocardio y en la conducción del impulso eléctrico. Adicionalmente la Ang II, juega un papel en la hipertrofia de los cardiomiocitos y en la fibrosis intersticial, la Ang II también estimula la secreción de aldosterona desde las glándulas suprarrenales. La aldosterona se une a los receptores de mineralocorticoides en las células tubulares distales y colectoras, activando la transcripción de genes responsables de la síntesis y tráfico de canales de sodio (ENaC) y de la bomba de sodio-potasio (Na⁺/K⁺-ATPasa). Adicionalmente, la vasoconstricción arteriolar inducida por la Ang II reduce el diámetro de las arteriolas y aumenta la resistencia vascular periférica, elevando la poscarga y contribuyendo al incremento de la presión arterial, la aldosterona actúa en los túbulos renales distales y colectores, promoviendo una mayor reabsorción de sodio y una excreción de potasio. La vasoconstricción arteriolar propiciada por la Ang II resulta en un aumento de la poscarga, incrementando la presión arterial(13).

La Ang II estimula la liberación de la hormona antidiurética (ADH) desde la neurohipófisis. La ADH se une a los receptores V2 en las células tubulares del conducto colector, activando la vía de la adenilato ciclasa y el aumento en la actividad de la proteína quinasa A. Esto resulta en la translocación de aquaporinas hacia la membrana apical, facilitando la reabsorción de agua desde el lumen tubular hacia la célula (14).

La combinación de la reabsorción de sodio y agua inducida por la aldosterona y la vasoconstricción arteriolar causada por la angiotensina II resulta en un aumento del volumen sanguíneo circulante, incrementando el volumen efectivo. La expansión

del volumen sanguíneo mejora la perfusión del aparato yuxtaglomerular, lo que establece una retroalimentación positiva en la activación del eje SRAA(15). (Fig. 1)

Figura 1 Eje Renina angiotensina aldosterona

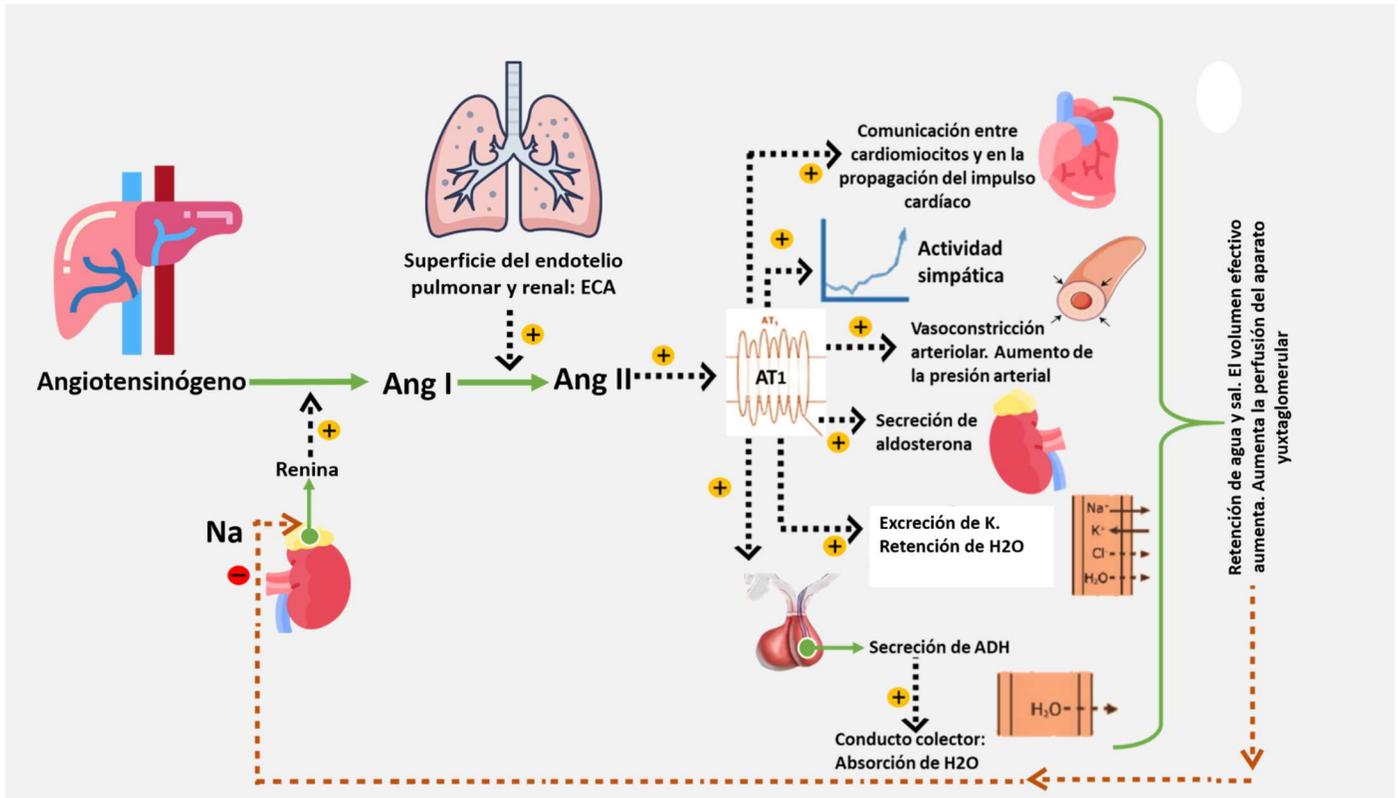


Fig. 1 Mecanismos metabólicos y neuro humorales del eje renina angiotensina aldosterona

La reducción de la perfusión renal desencadena la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares, con ayuda de ECA escinde dos aminoácidos de la angiotensina I, dando lugar a la formación de angiotensina II. La angiotensina II se une a los receptores de tipo 1 (**AT1**) presentes en las células tubulares renales. La activación del receptor AT1 promueve un aumento en la actividad simpática y estimula la expresión de diversos factores de transcripción (c-myc, c-fos, c-jun), favoreciendo la secreción de ADH. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona desde las glándulas suprarrenales y la vasoconstricción arteriolar aumentando la resistencia vascular periférica, elevando la poscarga y contribuyendo al incremento de la presión arterial.

Además de la vasoconstricción y la retención de líquidos, la Ang II también tiene efectos proinflamatorios y prooxidativos que pueden contribuir a la disfunción, endotelial y el daño vascular, Para contrarrestar los efectos elevados del eje RAA y mantener la presión arterial bajo control, el organismo activa varios mecanismos

contrarreguladores. Uno de los más importantes es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). A diferencia de la ECA, que convierte la Ang I en Ang II, la ECA2 degrada la Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), un péptido con propiedades vasodilatadoras y antihipertensivas. Conspirando lo anterior debemos de considerar que el efecto rector que tiene el sodio como el principal factor modulador del sistema (14).

2. Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se expresa preferentemente en la superficie apical de las células de riñón, en endotelios del corazón, en las células epiteliales alveolares tipo 2, endoteliales arteriales y venosas, en células del músculo liso arterial, enterocitos del intestino delgado, células de Leydig, células de Sertoli, en células de la corteza cerebral, hipotálamo, tronco encefálico y cuerpo estriado. Esta enzima se descubrió y se clonó por primera vez en el año 2000 (16).

La enzima ECA2, en contraste con la ECA convencional (ECA1), desempeña un papel en el sistema renina-angiotensina-(1-7) (SRAA alternativo), que tiene efectos contrarreguladores al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA clásico). En este sistema, la ECA2 convierte la angiotensina II (Ang II) en angiotensina 1-7 (Ang 1-7). La Angiotensina (1-7) y la alamandina estimulan la liberación de óxido nítrico (NO), lo que promueve la vasodilatación y la reducción de la presión arterial (17).

Un elemento principal en este sistema es la concentración de sodio, la vía clásica inicia con la transformación de Ang I a Ang II que se une al receptor. El receptor AT1 es el receptor principal al que se une Ang II. Por el contrario, el sistema de ECA2 presenta los siguientes pasos

La vía alterna sin embargo presenta los siguientes pasos (18, 19):

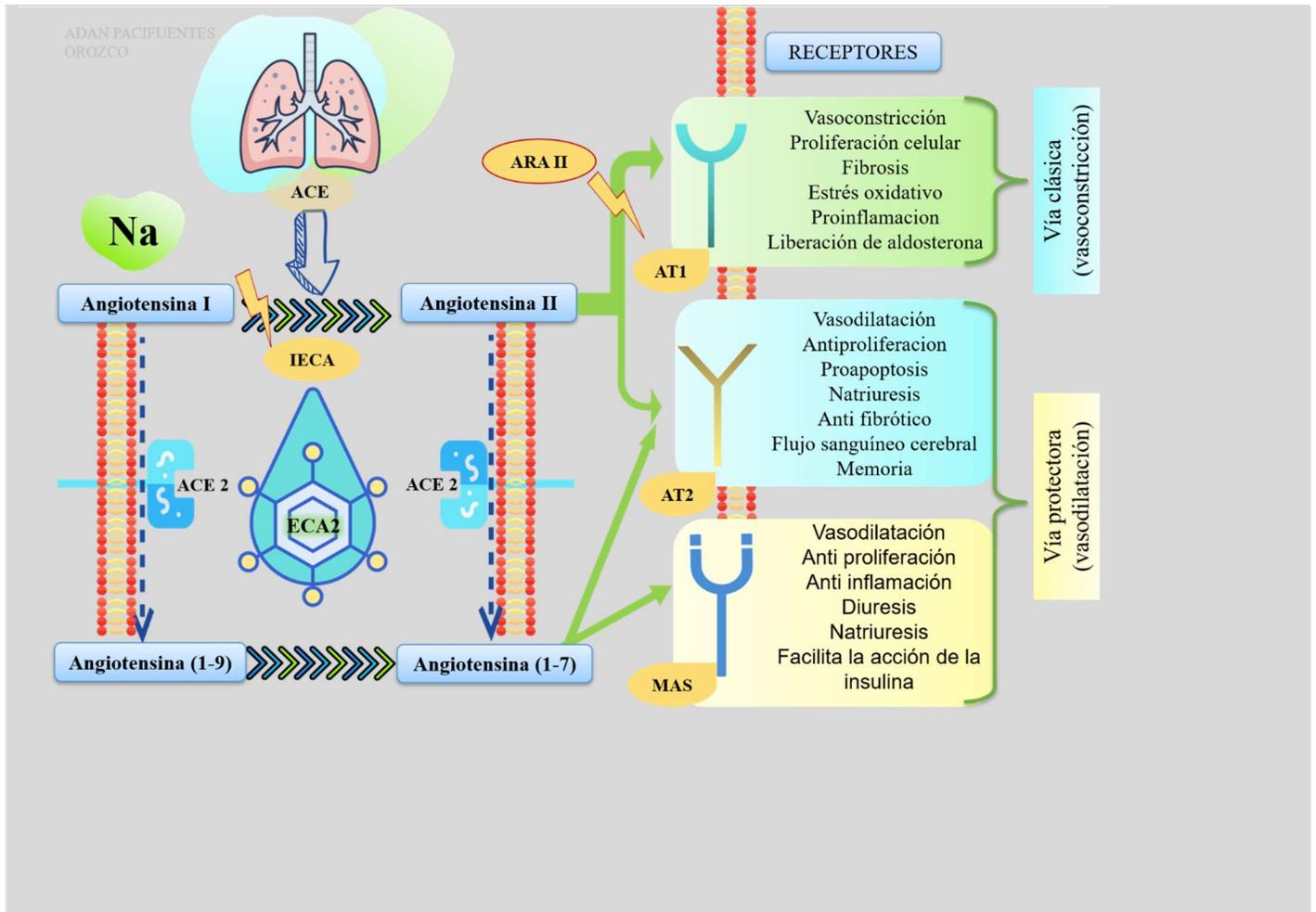
1. Conversión de Angiotensina I (Ang I) a Angiotensina 1-9 (Ang 1-9): ECA2 también desempeña un papel en la transformación de Ang I a Ang 1-9. En este proceso, ECA2 hidroliza el último aminoácido de Ang I, produciendo Ang 1-9. Aunque su función exacta no está completamente aclarada, se cree que Ang 1-9 también participa en la regulación de la función cardiovascular y la homeostasis.
2. Conversión de Angiotensina II (Ang II) a Angiotensina 1-7 (Ang 1-7): En este proceso, la ECA2 actúa como una enzima de carboxipeptidasa, escindiendo un

aminoácido terminal de Ang II para formar Ang 1-7. Esta transformación bioquímica tiene consecuencias significativas, ya que Ang 1-7 muestra propiedades antagónicas a las de Ang II. Ang 1-7 se considera un vasodilatador endógeno que contrarresta las propiedades vasoconstrictoras y proinflamatorias de Ang II. Mediante su unión a los receptores AT 1 y MAS puede unirse al receptor AT2. Esta unión tiene efectos contrarreguladores en comparación con la unión de Ang II al receptor AT1. La activación del receptor AT2 desencadena respuestas que incluyen la relajación de las células musculares lisas y la supresión de la proliferación celular,

3. Interacción con Receptor MAS: Ang 1-7 tiene una afinidad alta por el receptor MAS, que es considerado un componente clave en las acciones beneficiosas mediadas por Ang 1-7. La activación de MAS resulta en respuestas antiinflamatorias, vasodilatadoras y antiproliferativas, ejerciendo un papel esencial en la homeostasis cardiovascular y la modulación de la inflamación.

La unión a estos dos receptores da como consecuencia vasodilatación y disminución por ende de la volemia y fomenta la natriuresis

Figura 2 Vía de la Enzima convertidora de angiotensina 2



Las cargas agudas de NaCl suprimen la actividad de la renina plasmática. Debido a que la activación del RAAS conserva el contenido de sal del cuerpo, se establece un bucle de retroalimentación clásico entre la ingesta de sal/contenido de sal corporal y la renina. ECA2 es importante en la conversión de **Ang I en Angiotensina (1-9)** y de **Angiotensina II (Ang II)** en Angiotensina (1-7) que ejercen una serie de acciones al unirse a los diferentes receptores AT1, AT2 y MAS. ARA II actúa en el receptor AT1 junto con la Ang II favoreciendo la vasoconstricción y promoviendo la liberación de aldosterona, la Ang 1-7 junto con Ang II actúan en el receptor AT2 creando una vía protectora (vasodilatación). Ang 1-7 también actúa en el receptor MAAS para contribuir a la vasodilatación, diuresis, natriuresis y facilita la acción de la insulina.

3. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la diabetes mellitus

En personas con riesgo de diabetes, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona protege contra enfermedades renales y cardíacas y también reduce la incidencia de diabetes en ensayos clínicos extensos. A nivel celular, la Ang II y la

aldosterona inducen resistencia a la insulina al aumentar el estrés oxidativo y alterar la señalización de la insulina, lo que conduce a una disminución del transporte de glucosa. En este contexto, la Angiotensina II (Ang II), un componente clave del SRAA, ejerce efectos adversos en las células β pancreáticas y contribuye al desarrollo y progresión de la diabetes tipo 2 (20).

A nivel celular, se ha observado que la Ang II promueve el estrés oxidativo en las células β pancreáticas. El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad del sistema antioxidante para neutralizarlos. En la diabetes tipo 2, la Ang II puede aumentar la producción de ROS en las células β , lo que resulta en daño celular y disfunción. Además, la Ang II activa la inflamación en las células β , lo que contribuye al proceso de destrucción celular y deterioro de la función pancreática. Otro efecto relevante de la Ang II es su capacidad para inducir apoptosis en las células β pancreáticas. La apoptosis es un proceso de muerte celular programada, y su aumento en las células β puede disminuir la disponibilidad de estas células para secretar insulina, lo que a su vez contribuye a la resistencia a la insulina característica de la diabetes tipo 2 (21).

Por otro lado, la aldosterona, otro componente del eje RAA, también tiene un papel en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se ha demostrado que la aldosterona disminuye la secreción de insulina estimulada por glucosa tanto in vivo como in vitro a partir de islotes pancreáticos aislados y células β cultivadas. Este efecto ocurre a través de un mecanismo independiente del receptor de mineralocorticoides (MC-R), que es el receptor específico de la aldosterona (22).

La relación entre ECA2 y DM no ha sido estudiada a detalle, gran parte de los datos generados hasta ahora han sido en modelos animales. La infusión de Ang-II o la dieta alta en grasas y sacarosa incrementó la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina en ratones transgénicos que no expresan ECA2 (ACE knock-out, o ECA2KO) respecto a los controles (23).

Un estudio de cultivo celular de páncreas ex vivo, el tratamiento con Ang-(1-7) aumentó los niveles de ARNm de insulina y el marcador progenitor pancreático Ngn3, así como Nox4, la enzima generadora de ROS; estos efectos estimulantes fueron atenuados por el tratamiento conjunto lo que sugiere que Ang-(1-7), a través

de la señalización del receptor MAS, puede promover la diferenciación de progenitores pancreáticos en células productoras de insulina mediante la modulación de especies reactivas de oxígeno. Estos datos juntos sugieren que un mecanismo mediado por el receptor MAS puede estimular el desarrollo de células pancreáticas. En islotes pancreáticos se ha propuesto que ECA y ECA2, al regular los niveles de angiotensina II y/o angiotensina 1-7 están involucradas en el control de la secreción de insulina en la medida en que los niveles locales influyen en el flujo sanguíneo de péptidos de angiotensina. La disminución en la expresión o actividad de ECA2 en el páncreas puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes (24).

En estadios crónicos se genera reducción en los niveles de ECA2 y aumenta la angiotensina II, lo que promueve la baja en el flujo sanguíneo hacia los islotes y aumenta el estrés oxidativo, causando la apoptosis de las células pancreáticas, lo que a su vez disminuye la secreción de insulina (25).

Acciones similares de estos péptidos a nivel renal pueden determinar también la disminución de la tasa de filtración glomerular en las fases posteriores de la diabetes (26). Los ratones ECA2-KO alimentados con dietas altas en calorías, presentaron intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo cual fue por la deficiencia angiotensina 1-7. También se observó que en el tejido muscular y el adiposo de estos ratones ECA2-KO hay una disminución en la expresión génica del factor transcripcional específico de miocitos 2A (MEF2A). En estos ratones ECA2-KO se reportó que la angiotensina 1-7 regula positivamente los niveles de mRNA de las proteínas MEF2A y GLUT4. Estos hallazgos sugieren que la señalización de angiotensina 1-7/MAS a través de MEF2A Y GLUT4 favorece la absorción de glucosa en estos tejidos (27).

En el estudio FinnDiane la actividad cuantitativa de ECA2 en suero se midió mediante un ensayo fluorométrico en 859 pacientes con DM1 en el estudio parte de una cohorte de pacientes con nefropatía diabética finlandesa y en 204 controles sanos. Se realizó un análisis de ondas de pulso con medición del índice de aumento (Aix) en 319 pacientes con DT1 y 114 controles. La actividad de ECA2 aumentó en hombres con DT1 y microalbuminuria ($30,2 \pm 1,5$ ngE/ml) en comparación con

pacientes sin albuminuria ($27,0 \pm 0,5$ ngE/ml, $P < 0,05$) o controles ($25,6 \pm 0,8$ ngE/ml, $P < 0,05$) (28).

4. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la hipertensión.

La renina se sintetiza en los riñones como una forma inactiva y se libera a la circulación en respuesta a niveles bajos de sodio intratubular, hipotensión en las arteriolas aferentes del glomérulo renal y activación simpática. En el torrente sanguíneo, la pro-renina se activa mediante mecanismos proteolíticos y no proteolíticos para producir la forma activa

En ratas hipertensos, se ha observado una disminución significativa en la expresión y actividad de la ECA2 en varios órganos, incluidos el riñón, corazón y pulmón. Esta disminución conduce a un desequilibrio en el eje del SRAA, resultando en una mayor acumulación de Ang II. En pacientes con hipertensión arterial, se ha observado una disminución en la expresión y actividad de la ECA2, lo que conduce a una acumulación excesiva de Ang II y una disfunción del eje SRAA. Esta disfunción contribuye al desarrollo y progresión de la hipertensión y enfermedades cardiovasculares asociadas (29).

La disminución de ECA2 en el riñón puede contribuir a la progresión de la nefropatía diabética, ya que limita la degradación de Ang II y reduce la formación de Angiotensina (1-7), que tiene efectos antiproliferativos y antifibroticos en el riñón. Además, se ha observado que la expresión de ECA2 en los túbulos renales está disminuida en modelos murinos de hipertensión arterial (30).

En el corazón, la expresión de ECA2 parece variar según el modelo de hipertensión y la etapa de la enfermedad. En algunos casos, se ha encontrado un aumento de ECA2, mientras que, en otros, se ha observado una disminución en comparación con los controles (31, 32) . Esta variabilidad puede deberse a la complejidad de los mecanismos reguladores del eje SRAA en el corazón y requiere una investigación adicional para comprender completamente el papel de ECA2 en la hipertensión y enfermedades cardiovasculares asociadas (33).

En el pulmón, la ECA2 desempeña un papel protector en la lesión pulmonar aguda, ya que su expresión aumentada se ha asociado con una menor permeabilidad

vascular y edema pulmonar lo que es un condicionante para la aparición de hipertensión arterial pulmonar (34).

5. Cambios en el SRAA y ECA 2 en la obesidad

El SRAA se activa de manera inapropiada en la obesidad. Los adipocitos expresan angiotensinógeno (un precursor de Ang II), renina y el AT1-R, con cierta variabilidad de especie. La formación local de Ang II parece aumentar en la obesidad y conduce a la activación del factor nuclear kappa B (NFkB) y la formación de citoquinas inflamatorias (35). Ang II también inhibe el reclutamiento de preadipocitos, lo que lleva al almacenamiento de lípidos fuera del tejido adiposo, lipotoxicidad y resistencia a la insulina, efectos que pueden ser bloqueados por la inhibición del AT1-R (36). Desde hace 30 años en modelos animales de obesidad, la aldosterona se eleva inapropiadamente durante la alimentación rica en grasas, lo que se demuestra por un aumento de la aldosterona circulante a pesar del balance neto positivo de sodio(37) .

En humanos, las concentraciones de aldosterona en plasma se correlacionan con el índice de masa corporal o índices de resistencia a la insulina. Los estudios de cultivos celulares demuestran que los adipocitos humanos producen sustancias estimulantes de la aldosterona, como los derivados oxidados del ácido linoleico. Por el contrario, la pérdida de peso en los seres humanos produce una disminución del angiotensinógeno circulante, la actividad de la renina plasmática y las concentraciones de aldosterona, así como del angiotensinógeno lipídico (38).

6. Metabolismo del sodio

El sodio es el principal catión extracelular con una concentración estimada de 135 meq por litro, la principal fuente de sodio en la dieta proviene de la sal, por lo tanto, en términos prácticos, cualquier recomendación para la reducción de sodio se traduce en la reducción de la sal. Los términos sal y sodio son frecuentemente usados como sinónimos, sin embargo, la sal comprende 40% de sodio y 60% de cloruro, la ingesta promedio de sodio es de 120 mmol/día. El sodio experimenta una absorción prominente en el intestino delgado, particularmente en el yeyuno y el íleon, mediante la acción de transportadores de sodio dependientes de glucosa

(SGLT1) en la membrana apical de las células epiteliales intestinales. Estos transportadores posibilitan la absorción activa de sodio en conjunción con otros solutos al sincronizar su ingreso con la captación de glucosa y otros nutrientes. En el contexto de su distribución plasmática y afinidad por proteínas, el sodio se encuentra predominantemente en su forma iónica (Na^+) en el plasma sanguíneo, exhibiendo una escasa unión a proteínas plasmáticas debido a su naturaleza iónica(39).

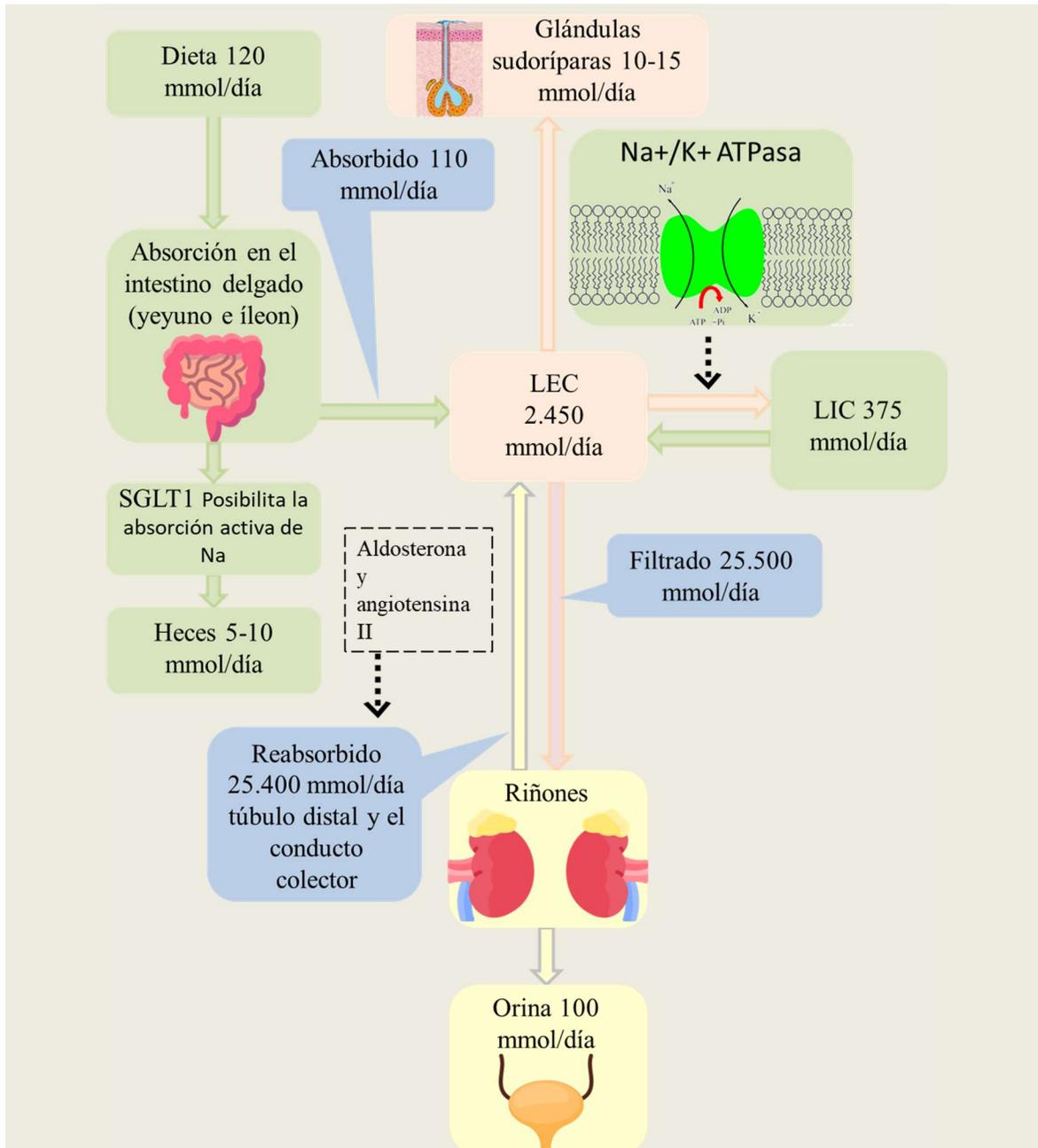


Fig. 3 Al día se ingieren 120 mmol de sodio, el cual, se absorbe en el intestino delgado, particularmente en el yeyuno e íleon, donde, mediante la acción de transportadores de sodio dependientes de glucosa (SGLT1) se llevará a cabo absorción activa de sodio. El egreso de sodio por el tubo digestivo es de 5-10 mmol/día. En el túbulo distal y el conducto colector, la reabsorción de sodio se halla bajo el dominio de hormonas tales como la aldosterona y la angiotensina II, con este mecanismo se reabsorben 25.500 mmol/día, excretando aproximadamente 100 mmol/día por la orina. El Na se distribuirá entre el líquido extracelular y el líquido intracelular. La enzima Na^+/K^+ ATPasa, mediante la hidrólisis de adenosín trifosfato (ATP), ejerce la extrusión activa de tres iones de sodio fuera de la célula a cambio de dos iones de potasio hacia el interior, manteniendo un estado de homeostasis.

La filtración en el glomérulo, reabsorción tubular y excreción de sodio se erige como un procedimiento crucial en la regulación de la homeostasis. La mayor porción del sodio filtrado es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal, representando aproximadamente un 67% de la carga filtrada. Esta reabsorción es constante y carece de influencia hormonal, lo que asegura un flujo invariable de sodio que retoma su curso en la circulación. En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el sodio es reabsorbido por medio del cotransportador Na-K-2Cl y canales de potasio (40).

En el túbulo distal y el conducto colector, la reabsorción de sodio se halla bajo el dominio de hormonas tales como la aldosterona y la angiotensina II. La aldosterona, segregada en respuesta a una baja presión arterial o una elevada concentración de potasio plasmático, instiga la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo distal y conducto colector

A nivel intracelular, la meticulosa regulación de canales iónicos y transportadores desempeña un papel fundamental en la concentración de sodio. Uno de los protagonistas principales es el intercambiador Na^+/K^+ ATPasa (41), una enzima transmembrana que, mediante la hidrólisis de adenosín trifosfato (ATP), ejerce la extrusión activa de tres iones de sodio fuera de la célula a cambio de dos iones de potasio hacia el interior. Este proceso no solo sustenta el gradiente de potencial eléctrico esencial para la excitabilidad neuronal y muscular, sino que también desempeña un papel crucial en la regulación del contenido de sodio intracelular (42).

Ver figura 3

La cantidad de sodio excretada en la orina se considera un reflejo de la ingesta de sodio en la dieta. Cuando la ingesta de sodio es alta, el cuerpo intenta eliminar el exceso de sodio a través de la orina, lo que resulta en un aumento en la concentración de sodio en la orina. el sodio en la orina se convierte en un marcador indirecto del sodio en la dieta debido a la sofisticada regulación fisiológica que ocurre en los riñones para mantener un equilibrio adecuado del sodio en el organismo. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), junto con otros mecanismos renales y hormonales, juega un papel crucial en esta regulación (43). En resumen; cuando se consume altas concentraciones de cloruro de sodio, aumenta el volumen circulatorio efectivo, esto lo censan los barorreceptores de presión y la Ang II disminuye, disminuye la actividad simpática y aumenta el Factor natriurético auricular aumentando el filtrado glomerular y disminuyendo la resorción tubular de sodio para finalmente dar una excreción aumentada de sodio, y así mantener una homeostasis de sodio en el organismo (44).

7. Modificación del SRAA con la ingesta de sal

Las cargas agudas de Na^+Cl^- o las ingestas elevadas de sal durante más tiempo suprimen la actividad de la renina plasmática, mientras que las reducciones en la ingesta de Na^+Cl^- la estimulan. Debido a que la activación del SRAA conserva el contenido de sal del cuerpo, se establece un bucle de retroalimentación clásico entre la ingesta de sal/contenido de sal corporal y la renina. A pesar de su importante papel en la homeostasis de los fluidos corporales, las vías de señalización precisas que conectan la ingesta de sal con la síntesis y liberación de renina solo se conocen de forma incompleta (45). Se han sugerido cuatro controladores putativos de la regulación dependiente de la sal del SRAA: 1) el mecanismo de la mácula densa que ajusta la liberación de renina en respuesta a los cambios en la concentración de sal en los túbulos renales; 2) cambios dependientes de la sal en la presión sanguínea arterial; 3) hormonas dependientes de la sal circulantes, particularmente el péptido natriurético atrial (ANP); y 4) actividad nerviosa simpática renal, que está regulada por el volumen extracelular y la presión sanguínea arterial (46).

Las cargas agudas de NaCl o las ingestas elevadas de sal a largo plazo tienen un impacto molecular en la actividad de la renina plasmática (47).

A nivel molecular, el aumento de la concentración de sodio en la sangre provoca la entrada de sodio a las células del AYG a través de diversos cotransportadores de sodio. Uno de los cotransportadores involucrados es el cotransportador de sodio-potasio-cloro (NKCC2), que transporta sodio, potasio y cloruro desde la luz del túbulo hacia el interior de las células del AYG. Además, el canal epitelial de sodio sensible al amiloride (ENaC) también juega un papel importante en la entrada de sodio a las células del AYG. El aumento de la concentración de sodio intracelular activa la enzima NADPH oxidasa, lo que lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS desencadenan una cascada de señalización intracelular que resulta en la inhibición de la liberación de renina la cual ya fue previamente descrita (48, 49).

8. Ingesta de sal de la población mexicana

En la población mexicana se ha reportado una asociación entre la ingesta de sodio y potasio y los niveles de presión arterial. Al respecto, Vargas- Meza y cols describieron la ingesta dietética y el aporte de sodio y potasio a la dieta mexicana, y describieron su asociación con el estado nutricional y las características clínicas. Analizaron una encuesta nacional con 4219 participantes. La ingesta media (mg/d) de Na fue de 1512 en preescolares, 2844 en escolares, 3743 en adolescentes y 3132 en adultos. La ingesta media (mg/d) de K fue de 1616 en preescolares, 2256 en escolares, 2967 en adolescentes y 3401 en adultos. Los alimentos procesados y ultra procesados aportaron el 49% de la ingesta de Na en preescolares, el 50% en escolares, el 47% en adolescentes y el 39% en adultos. Los adultos con alto consumo de Na tenían concentraciones séricas más bajas de colesterol, HDL-c y LDL-c. Una proporción importante de la población mexicana tiene un alto consumo de Na (64-82%) y bajo de K (58-73%) (50).

Mientras que Colin Ramírez y cols(51) caracterizaron a la media de la ingesta diaria de sodio de 2647.2 ± 976.9 y 3497.2 ± 1393.0 mg/día estimada por los registros de alimentos de tres días y la excreción de sodio en orina de 24 horas fue en la población general, respectivamente. La carne procesada fue el principal contribuyente a la ingesta diaria de sodio, representando el 8 % de la ingesta total de sodio per cápita Vega-Vega y cols. identificaron y caracterizaron las principales

fuentes alimentarias de sodio en la dieta en una muestra de la cohorte Sal Mexicana y México (SALMEX) (52).. En total, se analizaron 950 participantes (edad media 38.6 ± 10.7 años) para determinar el sodio total aportado por las principales fuentes alimentarias de sodio identificadas. La ingesta diaria media de sodio estimada por los registros de alimentos de tres días y la excreción de sodio en orina de 24 horas fue de 2647.2 ± 976.9 mg/día y 3497.2 ± 1393.0 , en la población general, respectivamente (52).

9. Estudios experimentales de la ingesta de sodio con la ECA 2.

Algunos estudios previos han evaluado la asociación de la ingesta de sodio con los niveles séricos de la ECA2. Sin embargo, en la literatura actual, son pocos los trabajos clínicos que se han enfocado en este tema tal como se muestra a continuación. Por lo tanto, en este trabajo se incluyen como evidencia los resultados de ensayos experimentales.

En el estudio experimental de Bernardi y cols. (53). investigaron si el daño renal asociado con una dieta alta en sal podría ser el resultado de cambios en la relación entre la ECA/ECA2 y cómo podría ocurrir. Una dieta con alto contenido de sal aumentó significativamente la relación ECA/ECA2 glomerular. Esto se asoció con un aumento del estrés oxidativo. Para evaluar si estos eventos estaban relacionados, se midió el estrés oxidativo renal en ECA2-KO y se descubrió que la ausencia de ECA2 promovía el estrés oxidativo, que podría prevenirse mediante la inhibición de la ECA. *Con base en los resultados, uno de los mecanismos por los que una dieta rica en sal conduce al daño renal parece ser la modulación del cociente ECA/ECA2 que, a su vez, es fundamental para la causa del estrés oxidativo, a través de la Ang II* (53)..

Mientras que Samuel y cols. (54) también llevaron a cabo un ensayo pre clínico en roedores, en donde, evaluaron la expresión de proteínas y/o ARNm de angiotensinógeno, renina, AT1-R, ECA, AT2-R, ECA2 y el receptor AT2-R- Ang (1-7)- Mas (MasR) en la corteza renal después de 2 semanas de una dieta alta en sodio al 8 % en ratas Zucker delgadas y obesas. Los datos de expresión mostraron que el patrón de expresión relativo de ECA y AT1-R aumentó, la renina disminuyó la ECA2, AT2-R y MR permanecieron inalterados en ratas delgadas alimentadas

con una dieta alta en sodio. Una dieta alta en sodio puede disminuir la expresión de ECA2 en el riñón, lo que resultaría en una menor producción de angiotensina 1-7 y una mayor predominancia de angiotensina II, con efectos vasoconstrictores y proinflamatorios. Esto sugiere que estos componentes del SRAA no parecen estar directamente afectados por el aumento en la ingesta de sodio en el contexto de la obesidad. Los niveles corticales de Ang II aumentaron tres veces en ratas obesas con una dieta alta en sodio en comparación con ratas obesas con sal normal, que no fue diferente que en ratas delgadas. La ingesta de una dieta alta en sodio elevó la presión arterial media en ratas obesas (27 mmHg) más que en ratas delgadas (16 mmHg). Este estudio sugiere que la ingesta de una dieta alta en sodio provoca un aumento pronunciado en los niveles de Ang II y una reducción en la expresión del eje ECA2-AT2-R-MASR en la corteza renal de ratas obesas.

Así mismo, Zhang y cols. (55) investigaron si el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la COVID-19 podrían estar indicados por la expresión de ECA2 y la proteasa transmembrana serina tipo 2 TMPRSS2 en el pulmón. Se utilizó un modelo de rata con dieta alta en sal y bloqueo del SRAA para evaluar si estos factores afectan la expresión de ECA2 y TMPRSS2 en el pulmón. Ratas alimentadas con una dieta normal (0.3% NaCl), media (2% NaCl) o alta (8% NaCl) en sal durante 12 semanas, junto con enalapril o telmisartán, después se examinó el pulmón en busca de alteración histopatológica. Mediante inmunofluorescencia y qRT-PCR, se investigaron la localización y la expresión de ARNm de ECA2 y TMPRSS2. Los hallazgos proporcionan evidencia de que tanto TMPRSS2 como ECA2 se expresan en gran medida en las células epiteliales bronquiales y que ECA2 también se expresó en las células alveolares de tipo 2. Contrariamente, este autor, encontró que la exposición a una dieta alta en sal en ratas conduce a una expresión elevada de ECA2 en el nivel de proteína. El tratamiento con bloqueadores de SRAA no tuvo efecto sobre la expresión de tejido pulmonar de ECA2 y TMPRSS2.

Cao et al en 2017 (56), demostró en roedores una expresión de ECA2 casi 5 veces mayor en ratas espontáneamente hipertensas alimentadas con una dieta baja en sodio en comparación con aquellas con una dieta alta en sodio.)

10. Patologías crónicas que alteran el SRAA -COVID

Estudios epidemiológicos han mostrado de manera casi unánime que la susceptibilidad para contraer la infección por SARS-CoV-2 y para sufrir las formas más graves de la enfermedad se concentra en poblaciones de mayor edad, especialmente adultos mayores (>65 años), de sexo masculino, con hipertensión arterial o enfermedades cardíacas, obesidad o diabetes(57).

Todas estas comorbilidades son conocidas porque se asocian a la disminución de la respuesta inmunológica y que tienen frecuentemente un estado de inflamación crónica de baja intensidad que limita la respuesta inmunológica a agentes externos y también tienen como relación su implicación en el SRAA (58).

Las principales comorbilidades asociadas con muerte por COVID 19 que se han descrito en México han sido la hipertensión arterial en un 45.1%, diabetes en un 37.3%, obesidad en un 21.9 %, tabaquismo en un 7.63%, en conjunto se presentaron en un total de 73 % de todas las muertes confirmadas por COVID-19 (59)

En los últimos años, se ha reconocido que las consecuencias de algunas patologías pueden resultar de la hiperactividad del SRAA. Los estados de enfermedad clínica tales como estenosis de la arteria renal, hipertensión, nefropatías diabéticas y no diabéticas, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis coronaria, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva son ejemplos. Parte de los efectos cardiorrenales adversos del SRAA pueden estar relacionados con el papel destacado que juega este sistema en la activación del sistema nervioso simpático, la desregulación de la función endotelial y la progresión de la aterosclerosis, así como la inhibición del sistema fibrinolítico. Además, las acciones profibróticas directas de la Ang II y la aldosterona en el riñón y el corazón favorecen la lesión de órganos diana (60).

11. ECA 2 en la pandemia COVID-19.

En la pandemia de COVID-19 con investigaciones experimentales a ECA 2, se le identificó como el punto de entrada del virus SARS-CoV-2 a las células huésped e infectarlas, por lo tanto, recientemente se ha dedicado mucha investigación para estudiar la desregulación de SRAA en COVID-19(61).

La ECA2 no solo es la ruta de entrada de la infección por SARS-CoV-2, sino que también la ECA 2 tisular desregula al SRAA cuando se une al SARS-Cov-2, porque disminuye la ECA 2 tisular, por lo tanto, hay una sobre activación de la Ang II y ésta desencadena un mecanismo de agravamiento con SARS-CoV, que induce a un estado hiperinflamatorio en varios órganos, a lesión pulmonar, alteraciones hematológicas y desregulación inmunológica (62).

Los inhibidores de la ECA (IECAS) y los bloqueadores de los receptores AT1-R de Ang II (ARAI) inhiben la hiperactivación perjudicial del SRAA y aumentan la expresión de ECA 2, que es un contrarregulador del SRAA (63). Varios estudios han demostrado el beneficio de los inhibidores de SRAA en COVID-19; sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias, este hallazgo sigue sin estar definido. No se conocen las concentraciones de ECA2 en las diferentes comorbilidades. Así como si hay asociación del consumo de sal en las concentraciones de sal (64).

En base a lo anterior se propone la siguiente pregunta:

¿Existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes, y se asocian estas con la ingesta de sodio?

JUSTIFICACIÓN

La pandemia de SARS-CoV-2 ha sido el problema de salud mundial más importante en los últimos cien años, generando graves problemas económicos y sociales y saturando hospitales incluso en países desarrollados.

Enfermedades, como diabetes, obesidad e hipertensión, se han demostrado como predisponentes para contraer la infección y sufrir formas más graves de la enfermedad, siendo prevalentes en la población mexicana.

El eje renina angiotensina aldosterona (SRAA) ha ganado relevancia debido a su relación con la morbilidad generada por la enfermedad y los efectos de la contra regulación de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), la cual se ve modificada en pacientes con comorbilidades.

El estudio propuesto busca investigar la concentración sérica de ECA2 en pacientes con hipertensión, obesidad o diabetes, y su posible relación con la ingesta de sodio. Comprender esta asociación proporcionaría información valiosa sobre la

fisiopatología de estas enfermedades y su conexión con el sistema SRAA, lo que podría tener implicaciones importantes para el manejo clínico de pacientes con enfermedades crónicas y para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.

Este estudio se justifica por la necesidad de explorar la concentración sérica de ECA2 en pacientes con comorbilidades, y su relación con la ingesta de sodio, con el objetivo de mejorar la comprensión de las enfermedades crónicas y proporcionar información relevante para la prevención, el manejo y la protección contra la infección por SARS-CoV-2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ausencia de tratamientos específicos y efectivos para el tratamiento de la infección por SARS-CoV2 y de estrategias de prevención de esta enfermedad en las poblaciones más susceptibles, hacen necesario avanzar en la identificación de los mecanismos fisiopatológicos que hacen de la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la diabetes factores de riesgo para contraer la enfermedad y sus formas más graves y mortales. Todas estas comorbilidades coinciden en que tienen hiperactividad del SRAA.

Sin embargo, la información de la concentración de la ECA2 no está claramente conocida en pacientes se conoce enzima que sirve como receptor del SARS-CoV-2 y que lo introduce a la célula e infecta. Así mismo, uno de los factores más importantes que estimulan al SRAA es la baja ingesta de sodio.

El SRAA sistémico está profundamente influenciado por la ingesta de sal en la dieta. Bajo condiciones de normo tensión, las dietas altas en sodio (DAS) inhiben el SRAA sistémico mientras que la dieta baja en sal (LSD) activa este sistema. El contenido de sodio corporal disminuido influye directamente en el volumen extracelular que a su vez afecta la actividad simpática renal, los barorreceptores vasculares pre glomerulares y las células de la mácula densa, y finalmente la renina es liberada por las células yuxtglomerulares del riñón y estimula las arteriolas aferentes. Se conoce que los componentes SRAA del tejido se sobre expresan en modelos animales y en pacientes hipertensos sensibles a la sal, lo que sugiere que la participación de diferentes mecanismos moleculares, que no se conocen todavía.

En los pacientes con en la Hipertensión Diabetes y Obesidad, se conoce la hiperactividad del RASS además de la susceptibilidad por la infección por SARS COV 2. Estudios experimentales demostraron que la ingesta alta de sal disminuye a la mitad la concentración de ECA2 en riñones. En animales hipertensos la expresión de ECA2 aumento hasta 5 veces en dietas bajas en sal. Sin embargo, no se conoce como es la concentración de ECA2 en suero en los pacientes con Hipertensión, Diabetes Mellitus y Obesidad.

en el presente trabajo se quiere conocer la concentración de ECA2, Renina, angiotensina y Aldosterona y su asociación con la ingesta de sodio en pacientes con hipertensión arterial, obesos y diabéticos

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes, y se asocian estas con la ingesta de sodio?

OBJETIVOS

General

Comparar las concentraciones séricas de la Enzima Convertidora de la Angiotensina II en pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes versus personas sanas, y determinar si estas se asocian con la ingesta de sodio.

Específicos

1. Conocer la concentración de ECA2 en pacientes con hipertensión arterial, con obesidad y diabéticos con respecto a personas sanas
2. Analizar la ingesta de sal en los diferentes grupos de patologías pacientes hipertensos, obesos o diabéticos.
3. Conocer la concentración de sodio en la excreción en la orina.
4. Analizar si la ingesta de sodio en los pacientes hipertensos, obesos y diabéticos se asocia con la concentración de ACE 2.

HIPÓTESIS

Ha

En pacientes con hipertensión arterial, diabéticos o con obesidad la concentración de ECA2 es diferente y se asocia con la ingesta de sodio.

Ho

En pacientes con hipertensión arterial, diabéticos o con obesidad la concentración de ECA2 no es diferente y no se asocia con la ingesta de sodio.

MATERIALES Y METODOS

Diseño.

Se realizó un estudio transversal analítico de tipo exploratorio, con derechohabientes del IMSS del departamento de Medicina Interna del Hospital General de Regional No1., Charo Michoacán, HGZ–UMF 8 y Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

Este es estudio que forma parte de un estudio Multicéntrico con No. de registro R-2020-785-181 en la Comisión Nacional de Investigación en Salud (ver anexo 3).

Pacientes.

Criterios de inclusión:

Los pacientes fueron con diagnósticos o historial previo de Hipertensión arterial, (HP) de Obesidad (O) y de Diabetes Mellitus tipo2 (DM), y un grupo control, la definición de variables se encuentra en el Anexo 1.

- Sexo indistinto, edades entre 18 y 60 años.

Criterios de no inclusión:

- Enfermedad cardiovascular establecida.
- Antecedentes de Neumonía por COVID 19, es decir que desde el inicio de la pandemia no haya cumplido con criterios de diagnósticos para Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):
- Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.
- Enfermedad hepática
- Enfermedad renal crónica
- Microangiopatía diabética.

Criterios de Eliminación

- Pacientes con información requerida incompleta.

- Pacientes con muestra de sangre insuficiente.
- Pacientes con recolección errónea de orina de 24 hrs.

El grupo control de sujetos aparentemente sanos libres de enfermedades agudas en los últimos seis meses.

Procedimiento

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó e invitó al proyecto, los que aceptaron firmaron la carta de consentimiento. Se les citó en sus correspondientes Hospitales.

Obtención de datos

El día que asistieron a su cita, se recabaron sus datos demográficos y clínicos. Se registraron los tratamientos previos y vigentes. A todos los participantes se les midió la presión arterial sistólica y diastólica, el peso, la estatura, para calcular el índice de masa corporal.

Se le tomó una muestra de sangre de la vena ante cubital después de ayuno de 12 horas, el mismo día se les solicitó la orina colectada en las 24 horas.

Mediciones antropométricas y bioquímicas.

El peso y la estatura se midieron con una balanza y un estadiómetro calibrados. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro en tres ocasiones.

La muestra de sangre se centrifugó, el suero y el plasma se mantuvieron en alícuotas preservados a -70°C hasta su procesamiento. Se midió el volumen de la orina de 24 horas y se preservó el alícuotas en forma similar a las muestras de suero y plasma, para posterior análisis de sodio, glucosa, creatinina y urea. Se midieron en un equipo automatizado llamado Vitros 4600 con la técnica de Espectrofotometría.

El sodio en la orina se midió de la siguiente manera: El volumen de orina de 24 h se midió y se preservó en alícuotas para posterior análisis de sodio, creatinina, con el equipo anterior mencionado.

En el suero se midió, la concentración de ECA 2, todas con estuches comerciales R&D Systems® ELISA Kits validados con curvas de calibración y estándares. Con un coeficiente de variación de 2%.

Registro de Sodio en los alimentos.

A cada sujeto se le registró los alimentos y bebidas consumidas durante tres días anteriores (uno de ellos de fin de semana) a la recolección de los datos para estimar la ingesta de sodio en dieta, para esto se preguntaron los alimentos ingeridos en el desayuno, comida, cena y posibles colaciones.

Para los cálculos de sodio en alimentos se utilizó un formato digital del Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE), el cual fue adaptado en la Unidad de Investigación de Nefrología de Siglo XXI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se presentarán en promedios y desviaciones estándar, medianas y rangos Inter cuartiles, frecuencias, de acuerdo a las variables y distribución de éstas. Para conocer las diferencias demográficas, clínicas y bioquímicas entre grupo control y de pacientes se utilizó. *t* de Student, y Kruskal-Wallis y X^2 para comparar frecuencias de los grupos. cuando se tomaron en cuenta las comorbilidades y sus combinaciones y entre las comorbilidades, se utilizó el análisis de varianza de una vía. Se realizaron correlaciones de Spearman por ser distribuciones no paramétricas. También se utilizaron correlaciones parciales multivariadas ajustadas por edad, género y tipo de tratamiento. La regresión Logística Univariada y Multivariada se utilizaron para conocer los factores que afectan a la ECA2.

La Significancia fue de <0.05 , se utilizó el paquete estadístico de SPSS v 26. Para el cálculo del tamaño de la muestra de utilizó el EPI cal.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando que en las personas sanas que la variable de mayor dispersión es la presión arterial sistólica, se definirá con un intervalo de confianza de 95%, con una precisión de 3%, y una proporción de 0.45, se utilizó la siguiente formula

Cálculo del tamaño muestral:

$$N = Z_{\alpha}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

N: tamaño muestral;
 Z_{α} : nivel de confianza;
p: proporción poblacional;
 δ : precisión de la estimación.

El resultado fue de 91 pacientes en total. Según la fórmula por proporciones. Pero se le adicionó un 10% por los pacientes que se eliminen.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18^a. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia de junio de 1964 y enmendada por la 29^a. Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón de octubre; 35^a. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia de octubre de 1983; 41^a. Asamblea Médica Mundial de Hong Kong de septiembre de 1989; 48^a. Asamblea General Somerset West, Sudáfrica de octubre de 1996 y la 52^a. Asamblea General de Edimburgo, Escocia de octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y Helsinki 2008 y de acuerdo a lo normado en la Ley General de Salud y en el Instituto Mexicano del Seguro Social para investigación en seres humanos.

Se incluye carta de consentimiento informado (ver adelante), la cual será presentada al paciente y personas sanas por investigadores asociados que estén debidamente acreditados ante las autoridades Médicas, explicando detalladamente a los pacientes en que consiste el estudio y que en el momento en que desee retirarse del mismo, lo puede hacer sin que esto tenga ninguna repercusión en la calidad de atención médica que recibe.

Con la información derivada del estudio se contribuirá a la mejor comprensión de la asociación entre las enfermedades y la cantidad en sangre de ACE 2, proteína a la cual se une el virus SARS-CoV-2 y entender la razón por la que la hipertensión, la obesidad y la diabetes son factores de riesgo para contraer la infección y sus formas más graves.

El balance riesgo/beneficio es positivo puesto que la toma de muestra sanguínea causa solamente dolor de poca intensidad y duración, la cantidad (10 mililitros) no tiene complicaciones agudas ni crónicas y el valor potencial de la información es relevante.

Una vez seleccionados, los participantes tuvieron un código, no se resguardaron nombres o información sensible, el manejo de la información fue con base en él y la vinculación con su nombre, dirección y número de afiliación serán sólo del conocimiento del personal de salud que les atienden directamente.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Para el desarrollo de este proyecto se consultaron los documentos de los Lineamientos Generales recomendados de la Ley General de Salud y Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA.

El presente proyecto, tiene implicaciones de bioseguridad, a pesar de que se trata de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, o de personas en aparente buen estado de salud, ya que involucra el uso de material biológico infecto-contagioso; sangre y orina. Pero NO cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas, o material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud o los derechohabientes del IMSS, o que afecte al medio ambiente.

Además de lo anterior, en este proyecto no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

En la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas (EIMEN), del Hospital de Especialidades en donde se llevó a cabo dicho estudio, existe la evidencia documental auditable en el sitio donde se desarrolló el protocolo.

Las instalaciones de los laboratorios, el equipo y dispositivos personales involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto. El protocolo se habría suspendido en caso de haber alguna irregularidad.

Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.

Se mantuvieron las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del protocolo y que

Resguardo de las muestras

Las muestras se resguardaron a -70°C en el área de congeladores de los laboratorios de Investigación. Para ello se dispone de una zona de almacenamiento de aproximadamente 12 m^2 donde se cuenta con un ultra congelador de -70°C , un congelador de -20°C y un refrigerador de 8°C , cada uno dispone de un sistema de alarma de temperaturas y corriente eléctrica y cuentan con un sistema de alimentación Ininterrumpida (SAI) que proporciona energía eléctrica en caso de apagón y regulador que filtra subidas y bajadas de corriente eléctrica.

La responsable del proyecto salvaguardará las muestras en los congeladores ubicados en el cuarto de congelación de las Unidades de Investigación del Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS: Conservándolas hasta 1 año más, de terminado el proyecto para medir biomarcadores de nutrición.

Residuos Peligrosos Biológico-Infeciosos (RPBI)

Los materiales utilizados o sobrantes, se eliminaron en forma apropiada de acuerdo a prácticas de bioseguridad consignadas en la NOM-052-SEMARNAT-2005 y NOM-087-SSA1-2002 en las que se establecen los lineamientos de seguridad e higiene en el trabajo, así como el manejo de residuos peligrosos biológico infecciosos, además el Instituto cuenta con convenios con compañías especializadas en recolección y manejo. Los procedimientos para el manejo de los residuos químicos (CRETI) que se generen durante la realización del proyecto se llevarán a cabo de acuerdo a los Lineamientos Generales Recomendados para la Utilización de Muestras Biológicas y otras sustancias de riesgo del Comité de Bioseguridad del IMSS.

El sobrante de las muestras biológicas, será colocado en bolsas rojas y el material desechable utilizado para su manejo (puntas, tubos etc.) será colocado en bolsas rojas. Los materiales punzocortantes se depositarán en cajas rojas especiales para desechos de los mismos. Todo este material será recolectado por el personal destinado para el transporte del RPBI diariamente para ser llevado al almacén temporal de RPBI del Hospital de Especialidades.

RESULTADOS

Se incluyeron 93 participantes, 69 fueron del grupo de pacientes (con diabetes, hipertensión y obesidad) y 24 en el grupo control. Las características demográficas y clínicas se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1

Características demográficas y clínicas de los participantes del estudio.

	PACIENTE N=69	CONTROLES N=24	VALOR -p
EDAD, (AÑOS)	61.5±9.1	55.5±10.6	0.01
SEXO: MUJER% (n)	77.9 (53)	64(16)	0.19
ESCOLARIDAD BÁSICA: PRIMARIA Y SECUNDARIA % (n)	68.1(47)	20.8(5)	0.001
LABORALMENTE ACTIVO%(n)	31.9(22)	83.3(20)	0.001
TABAQUISMO% (n)	13.2(9)	4.2(1)	0.22
ALCOHOLISMO% (n)	13 (9)	12.5 (3)	0.90
ESTADO CIVIL: CON PAREJA (CASADO O UNIÓN LIBRE% (n)	68.1(47)	70.8(17)	0.80
NO VACUNADO COVID 19	8.8 (6)	0(0)	0.12
PAS (mmHG)	126.76±18.13	118.88±12.65	0.05
PAD (mmHG)	75.25±10.74	72.12±10.093	0.21
IMC (KG/M ²)	31.34±10.80	27.84±10.30	0.001

IMC=Índice de masa corporal= Peso kg/talla(m²), PAS =presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica. Los datos se expresaron en Media ± desviación estándar, las diferencias entre grupos se calcularon con t de Student y X² a una p<=0.05.

Se compararon las características demográficas y clínicas entre el grupo de pacientes (n=69) y el grupo de controles (n=24). Se puede observar que el grupo de

pacientes comparado con el control, fue de mayor: edad, escolaridad básica, IMC y presión arterial sistólica, menor porcentaje de ocupación laboralmente activo. En el cuadro 2 se describen las diferencias de las variables bioquímicas de los pacientes comparados con los controles

CUADRO 2

VARIABLES BIOQUÍMICAS EN LOS PARTICIPANTES.

	PACIENTE	CONTROL	P
Na⁺ en alimentos (g/d)	2 (1.4-3.4)	2 (1.5-3.4)	0.85
Na⁺ orina (mmol/d)	144.41± 66.16	134.05 ± 48.09	0.48
Na⁺ sérico (meq/L)	138.49 ±4.43	140.15 ± 2.27	0.11
K⁺ sérico (meq/L)	4.32 ±0.50	4.32 ± 0.25	0.98
Volumen orina (L/24 hrs)	2.04 ±0.90	2.13 ± 0.68	0.62
Creatinina sérica mg/dl	0.81±0.11	0.77±0.2	0.7
Creatinina urinaria mg/dl	56(35.5-91)	62(48-105)	0.11
TFG (ml/min/1.73 m²)	98 ± 17.9	99.5 ± 13.5	0.41
ECA² (ng/ml)	0.6(0.09-0.9)	1.3 (0.42-14.85)	0.001

TFG=tasa de filtrado glomerular calculada con CKD-EPI, ECA2 = enzima convertora de angiotensina 2. Los valores se expresaron en media ± desviación estándar, mediana (rango inter cuartil). Las diferencias se hicieron con t de Student y U de Mann Whitney con una p<=0.05.

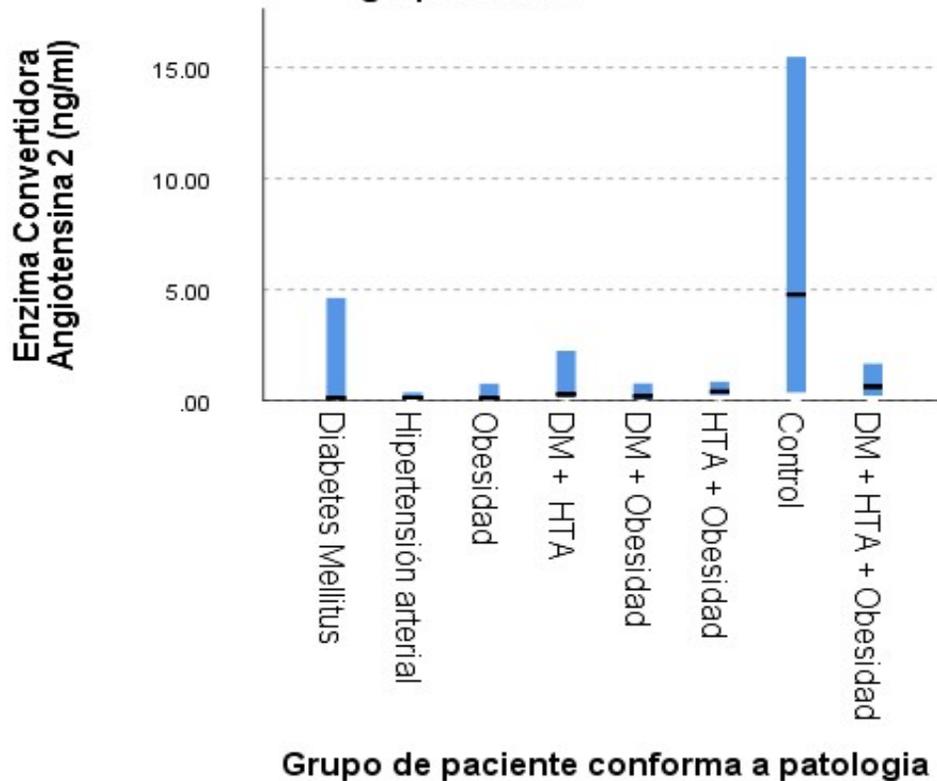
No se encontraron diferencias en la concentración de sodio sérico, sodio urinario y sodio en dieta entre los pacientes y los controles, pero si se encontraron diferencias entre las concentraciones de cloro, las concentraciones de ECA2, en ambos grupos, fue mayor en el grupo control.

En la gráfica 1, se muestra la concentración de ECA 2 en los diferentes subgrupos de comorbilidades

GRAFICA 1

CONCENTRACIONES DE ECA 2 EN PACIENTES CON DIFERENTES COMORBILIDADES Y CONTROLES SANOS.

Concentracion de ECA2 en las diferentes comobilidades y grupo control



Los valores de las concentraciones se muestran en medianas y rangos intercuartiles el siguiente cuadro 3

La concentración de ECA2 fue mayor en el grupo control, comparado con DM, HP O y las combinaciones de los grupos DM+HP, DM+O, HP+O, DM+HP+O

CUADRO 3

CONCENTRACIONES DE ECA 2 y SODIO EN PACIENTES CON DIFERENTES PATOLOGÍA Y CONTROLES SANOS.

	1	2	3	4	5	6	7	8	ρ
N	4	12	13	9	6	9	24	16	-
ECA 2 (ng/ml)	0.1120 (.09-4.62) ^{a, b}	0.1400 (.09-.36) ^a	0.1110 (.05-1.43) ^a	0.2770 (.1960-2.2425) ^a	0.1890 (.7730-.0640) ^a	0.4(.23-.85)	4.77(.36-15.48). ^a	0.63(0.227-1.66) ^b	0.01
Na+ sérico meq/l	142.3±3.2	139.44±4.0	139.6±1.36	135±6.64	139.2±4.19	137.2±7.4	140.1±2.2	137.7±3.7	0.11
Na+ Dieta g/día	1.2 (1.1-1.6)	1.62 (1.18-2.47)	1.45(1.14-1.98)	2.16(1.56-3.86)	1.61(1.49-4.20)	2.34(1.59-3.89)	1.84(1.41-4.27)	2.49(1.66-4.21)	0.21
Na+ orina mmol/día	113.15(82.7-152.0)	99.07 (72.71-171.23)	125.24(102.56-148.28)	165.55(80.5-8-248.02)	148.23(97.27-206.82)	145.79(118.83-211.30)	124.55(98.80-222.24)	148.71(109.56-236.90)	0.31

Grupos 1; Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial=2, Obesidad=3, Diabetes mellitus + hipertensión arterial=4, Diabetes mellitus + Obesidad=5, hipertensión arterial + Obesidad=6, Control=7, Diabetes mellitus + Obesidad + hipertensión =8 a= diferencia significativa del grupo 7vs 1,2,3,4,5,6,8, b= diferencia significativa del grupo 1 vs 8
Resultados expresados en desviación estándar mediana (RIC) a, b, c, d, e, f relaciones significativas entre los grupos.
Comparaciones realizadas con Kruskal Wallis para no paramétricas, y ANOVA de una vía para datos paramétricos * significativa en el nivel $p > 0,05$ (bilateral),

En el cuadro 3, los controles se observaron diferencias significativas en las concentraciones de ECA2 y los grupos de diabéticos, hipertensos, obesos, así como la combinación de estos. Siendo la concentración más alta en el grupo control. Se encontró también diferencia entre el grupo de diabéticos comparado con la combinación de las 3 comorbilidades basadas en el valor de p. Los niveles de sodio en suero, dieta y orina no fueron significativamente diferentes entre los grupos. En el cuadro 4 se muestra la correlación de las variables bioquímicas de los pacientes del estudio.

CUADRO 4

CORRELACION DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS EN LOS PACIENTES

		<i>ECA2</i> (ng/ml)	<i>TFG</i> <i>CKD-EPI</i> (ml)	<i>Na⁺</i> <i>Sérico</i> (meq/l)	<i>Na⁺ en</i> <i>alimentos</i> (g/día)	<i>Na⁺ en</i> <i>Orina</i> (mmol/d)	<i>Cl⁻</i> <i>Sérico</i> (meq/l)
<i>ECA2</i> (ng/ml)	r	1					
	p						
<i>TFG</i> <i>CKD-EPI</i> (ml)	r	-0.013	1				
	p	0.922					
<i>Na⁺ Sérico</i> (meq/l)	r	-0.214	.379	1			
	p	0.168	0.011				
<i>Na⁺ en</i> <i>alimentos</i> (g/día)	r	-0.019	-0.040	-.513*	1		
	p	0.879	0.754	0.000			
<i>Na⁺ en Orina</i> (mmol/d)	r	-0.014	-0.088	-.323*	.674	1	
	p	0.912	0.496	0.034	0.000		
<i>Cl⁻ Sérico</i> (meq/l)	r	0.104	0.077	.345	-.312*	0.022	1
	p	0.522	0.631	0.027	0.047	0.896	

TFG (tasa de filtrado glomerular, CKD-EPI, ECA2 = Enzima convertora de angiotensina 2

* correlaciones positivas. La correlación es significativa en el nivel $p > 0,05$ (bilateral), se realizó método de Spearman. $p < 0,05$.

En el cuadro 4 con pacientes, se encontró una correlación positiva entre el sodio sérico y la tasa de filtrado glomerular estimada mediante la ecuación CKD-EPI, con un coeficiente de correlación (r) de 0.379 y un valor de significancia (p) de 0.011. Además, se encontró una correlación significativa negativa entre el sodio sérico y el sodio en alimentos, con un coeficiente de correlación (r) de -0.513 y un valor de significancia (p) menor a 0.001. Esta correlación indica que un mayor consumo de sodio a través de la dieta está asociado con niveles más bajos de sodio en el suero sanguíneo.

Asimismo, se observó una correlación negativa significativa entre el sodio sérico y el sodio en la orina, con un coeficiente de correlación (r) de -0.323 y un valor de significancia (p) de 0.034. Esto sugiere que una mayor excreción de sodio en la orina está asociada con niveles más bajos de sodio en el suero sanguíneo. Es muy importante remarcar que hubo correlación positiva entre el sodio orina y el sodio en alimentos, así como el cloro sérico tiene correlación positiva con el sodio sérico y correlación negativa con el sodio de orina.

En el cuadro 5 se describió la correlación entre variables bioquímicas en el grupo de controles. La ECA2 mostró una correlación negativa con el sodio sérico y con la tasa de filtrado glomerular, y una correlación positiva con la excreción de sodio en la orina. Este último mostró correlación positiva con el sodio de la dieta y negativa

CUADRO 5

CORRELACION VARIABLES BIOQUÍMICAS EN LOS CONTROLES

		<i>ECA2</i>	<i>TFG</i> <i>CKD-EPI</i> <i>(ml)</i>	<i>Na⁺</i> <i>Sérico</i> <i>(meq/l)</i>	<i>Na⁺ en</i> <i>alimentos</i> <i>(g/día)</i>	<i>Na⁺ en</i> <i>Orina</i> <i>(mmol/d)</i>	<i>Cl⁻</i> <i>Sérico</i> <i>(meq/l)</i>
<i>ECA2</i> <i>(ng/ml)</i>	<i>r</i>	1					
	<i>p</i>						
<i>TFG CKD-EPI</i> <i>(ml)</i>	<i>r</i>	0.164	1				
	<i>p</i>	0.465					
<i>Na⁺ Sérico</i> <i>(meq/l)</i>	<i>r</i>	-.479*	-.454*	1			
	<i>p</i>	0.044	0.044				
<i>Na⁺ en</i> <i>alimentos</i> <i>(g/día)</i>	<i>r</i>	.594	0.033	-0.358	1		
	<i>p</i>	0.005	0.885	0.144			
<i>Na⁺ en Orina</i> <i>(mmol/d)</i>	<i>r</i>	.643	0.096	-.592*	.567	1	
	<i>p</i>	0.001	0.657	0.006	0.006		
<i>Cl⁻ Sérico</i> <i>(meq/l)</i>	<i>r</i>	0.114	-0.281	.554	0.024	-0.079	
	<i>p</i>	0.663	0.244	0.014	0.927	0.749	

TFG =tasa de filtrado glomerular calculada con CKD-EPI, ECA2 = Enzima convertora de angiotensina 2. Con el método de Spearman, $p < 0.05$

correlación negativa con el sodio sérico. Para conocer el efecto de los medicamentos en los sodios en orina y ECA2, hicimos un análisis de Kruskal Wallis y *t* de Student.

En el cuadro 6 se muestran las concentraciones de sodio sérico, en orina y de ECA2 en los pacientes que tomaron IECAS, ARA II, calcio antagonistas y Metformina

CUADRO 6.
CONCENTRACIÓN DE SODIO SÉRICO, EN ORINA Y ALIMENTOS, ECA2, EN
LOS PACIENTES QUE TOMARON IECA, ARA2, Ca ANTAGONISTA Y
METFORMINA

	IECA			ARA 2			CALCIO ANTAGONISTA			METFORMINA		
	SI	NO	P	SI	NO	p	SI	NO	P	SI	NO	p
NA ⁺ S G/D	137.7 ± 2.4	139.1 ± 4	0.3	137.3 ± 5.2	139.1 ± 4	0.3	136.7 ± 6.1	139.3 ± 3.5	0.6	139.4 ± 4.2	138.8 ± 3.8	0.5
NA ⁺ ORINA MMOL/ L	169.4 ± 93.8	138.2 ± 56.5	0.01	140.5 ± 69.2	142.2 ± 58.8	0.06	132.1 ± 58.5	142.8 ± 62.4	0.8	139.4 ± 4.2	138.8 ± 3.8	0.9
ECA2 ng/mL	0.15 (0.09-4.4)	0.3 (0.1-1.7)	0.6	0.23(0.09-0.2)	0.5(0.1-5)	0.04	0.3 (0.08-0.1)	0.3 (0.1-4.4)	0.3	0.19 (0.08-0.4)	0.76 (0.14-8.4)	0.006

IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA2= antagonista de los receptores de angiotensina 2

ECA 2 =Enzima Convertidora de Angiotensina 2. Resultados expresados en media y desviación estándar, así como mediana y rango intercuartil comparaciones realizadas con Kruskal Wallis, y *t* deStudent, *p*<0.05.

Se realizó una comparación entre las concentraciones de sodio sérico, en orina, así como las concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), en pacientes que consumieron diferentes tipos de medicamentos: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de los Receptores de Angiotensina 2 (ARA2), Calcio Antagonistas y Metformina.

Los resultados revelaron que no hubo diferencias significativas en las concentraciones de sodio sérico en función de los medicamentos consumidos. Sin embargo, los pacientes que tomaron IECA y ARA2 mostraron concentraciones significativamente más altas de sodio en la orina en comparación con aquellos que

no consumieron estos medicamentos. Por otro lado, los pacientes que tomaron ARA2 y Metformina presentaron concentraciones significativamente más altas de ECA2 en comparación con los no usuarios.

Se procedió a realizar una correlación parcial entre las concentraciones de sodio en orina (considerando a ésta como representada por Na en alimentos), y ECA2 corrigiendo por Metformina, los resultados se muestran en el cuadro 7.

Cuadro 7
Correlación parcial entre las concentraciones de sodio en orina y ECA2 ajustado por Metformina

			ECA 2 (ng/ml)	Na ⁺ O (mmol)	Na ⁺ A (mg/día)
Se mostró en el correlación	ECA 2 (ng/ml)	r	1.000		
		p			
	Na ⁺ O (MMOL/día)	r	0.250		
		p	0.045		
	Na ⁺ A (MG/DÍA)	r	0.192	0.643	1.000
		p	0.084	0.000	

ECA2 = Enzima Conversora De Angiotensina 2, Na⁺O= Sodio en orina, Na⁺A= Sodio alimentos
*. La Correlación es Significativa en el Nivel P >0,05 (Bilateral), Se Realizó Método De Sperman. P<=0.05

cuadro 7 que la entre las concentraciones de sodio en orina y la ECA2 fueron significativas. Así como Na en alimentos con Na en orina. Esto quiere decir que, quitando el efecto de Metformina, si hay asociación entre Ingesta de sodio en alimentos con concentración de ECA2 (r = 0.250, p = 0.045).

En el cuadro 8 se muestra la correlación parcial entre las concentraciones de sodio en orina y ECA2 corregido por el consumo de ARA 2.

Cuadro 8
Correlación parcial entre las concentraciones de sodio en orina y ECA2
ajustado por ARA 2

		Na ⁺ o (mmol)	Na ⁺ a (mg/día)
ECA2 (ng/ml)			
ECA2 (ng/ml)	r 1.000		
	p		
Sodio en alimentos (mg/día)	r 0.180	1.000	
	p 0.106		
sodio orina (mmol en 24 hrs)	r 0.214	0.667	1.000
	p 0.050	0.000	

Eca2 = Enzima Conversora De Angiotensina 2 *. La correlación es significativa en el nivel $p < 0,05$ (Bilateral), Se realizó método de Serman.

Los resultados revelaron que se encontró una correlación significativa entre sodio urinario y ECA2 corregido por ARA 2. Igual que corregido por metformina. Se conservó la correlación positiva entre sodio ingerido y sodio excretado ($r=0.667$, $p<0.000$).

Para conocer los factores que están asociados con la ECA2 se realizó un análisis de regresión logística, univariado y multivariado.

En el cuadro 9 se encuentran los resultados del modelo univariado.

Cuadro 9
Análisis Univariado de regresión logística para la ECA2

Variable	B	OR	I.C(95%)		P
			Inferior	Superior	
Edad (años)	0.02	1.02	0.978	1.064	0.34
Tabaquismo	-1.114	0.328	0.079	1.359	0.24
Grupo Estudio (pacientes)	-1.539	0.215	0.072	0.641	0.006
Alcohol	-0.966	0.38	0.106	1.366	0.13
IMC (kg m ²)	0.014	1.014	0.942	1.091	0.7
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m ²)	0	1	0.99	1.01	0.9
Urea (mg/dl)	0.014	1.014	0.971	1.058	0.05
Colesterol (mg/dl)	0.001	1.001	0.99	1.012	0.8
Potasio sérico (meq/L)	0.224	1.251	0.384	4.069	0.7
Vacunación COVID 19	-1.864	0.155	0.017	1.384	0.09
Sodio sérico (meq/l)	0.109	1.115	0.976	1.274	0.1
Sodio en alimentos (mg/día)	0	1	1	1	0.4
Sodio orina (mmol en 24 hrs)	-0.005	0.995	0.987	1.002	0.1
Creatinina en orina (mg/L)	-0.001	0.999	0.986	1.012	0.8
IECAS	0.598	1.818	0.426	7.755	0.4
ARA2	-0.937	0.392	0.159	0.966	0.042
Calcio antagonista	-0.169	0.844	0.227	3.138	0.8
Beta bloqueador	-0.414	0.661	0.166	2.635	0.5
Metformina	-2.132	0.119	0.042	0.336	0.001

análisis de regresión logística binaria es significativa en el nivel $p > 0,05$ (bilateral), imc=índice de masa corporal
ieca= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2, ara 2= antagonista de los receptores de angiotensina eca2 = enzima conversora de angiotensina 2*.

Se puede observar que la comorbilidad, sodio en alimentos, los ARA2 y Metformina, tuvieron que ver con la concentración de ECA2 cuando se meten por separado las variables.

Cuando las variables se meten al mismo tiempo, es decir el análisis multivariado, se muestran solo las que fueron significativas en la Cuadro 10.

Cuadro 10
Análisis multivariado del modelo de regresión logística para ECA2

Variable	B	OR	95% OR(IC)		P
			Inferior	Superior	
Metformina	-1.696	5.453	5.453	1.131	0.035
sodio sérico (meq/l)	0.227	0.991	1.589	1.589	0.059
Sodio en alimentos (mg/día)	0.000	0.999	1.000	1.000	0.319
sodio orina (mmol en 24 hrs)	0.007	0.989	1.026	1.026	0.446
ARA2	1.054	2.869	0.542	15.196	0.215
Grupo de Estudio(pacientes)	-1.038	0.855	1.472	1	0.225

El resultado es significativo en el nivel $p > 0,05$ (Bilateral), IMC=índice de masa corporal ARA 2= Antagonista de los receptores de angiotensina ECA2 = Enzima Conversora De Angiotensina 2 *. C.I = Intervalo de confianza, B=coeficiente de relación OR= Odds ratio

Se encontró que la administración de Metformina tiene riesgo para disminuir las concentraciones de ECA 2, OR; 5.453, (IC 95%: 1.131 - 5.453, $p = 0.035$). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas con las otras variables en este análisis multivariado.

DISCUSIÓN.

Los resultados de este estudio mostraron que la concentración de ECA2 sérica, fue mayor en el grupo control que en el grupo de Diabéticos, Hipertensos y Obesos. La ingesta de sodio y excreción de sodio en la orina fue similar entre los pacientes con las diferentes comorbilidades y controles. En los controles se encontró una relación directa entre ECA2 y el sodio en la ingesta de los alimentos y el sodio en la orina, no así en los pacientes. Esto debido por el efecto del consumo de medicamentos como los Antagonistas de la Ang II (ARAI) y Metformina.

Con respecto a las características demográficas y clínicas de la población en estudio, el grupo de pacientes fue más añoso, con mayor desempleo y el nivel escolar bajo, con mayor IMC y presión sistólica comparado con el grupo de controles, se demostró entonces que los criterios de inclusión fueron adecuados.

Los resultados del consumo de sal en los pacientes Diabéticos (DM), Hipertensos (HP) y Obesos (O) fue similar, con una mediana de sodio de 2 g/día y un rango Inter cuartil de 1.4 a 3.4. Dato dentro de lo permitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) < 2 g/d de sodio equivalente a 5 g de sal. Es importante destacar que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha establecido el objetivo de reducir el consumo de sal a menos de 5 g/d de sal (65).

El estudio de Vargas-Meza (66) en 2016 reportó una ingesta promedio de sal de 3.13 ± 0.17 g al día. en 4219 participantes seleccionados de la Encuesta Nacional de Nutrición de 2016, adicionalmente este estudio utilizó un recordatorio de 24 horas para obtener la información dietética.

Asimismo, el estudio SALMEX con 727 sujetos mexicanos adultos de una cohorte de 1009 trabajadores, registraron el consumo de sodio con un recordatorio dietético de tres días, media de 3.49 ± 1.38 g/día, mayor en hombres que en mujeres (4.14 vs. 3.11 g/día, $p \leq 0.001$) (52).

Colin-Ramírez midió la ingesta diaria media de sodio también estimada por los registros de alimentos de tres días fue de 2647.2 ± 976.9 mg/día y de la excreción de sodio en orina de 24 horas de 3497.2 ± 1393 mg/d en la población general (67).

Datos mayores a lo reportado en el presente trabajo, debido posiblemente, a que nuestro grupo de estudios incluyo a DM, HP, O y controles que tuvieron acceso a seguridad social de 2° y 3er nivel de atención, los cuales tienen accesos a Especialistas, a mejores accesos de tratamientos farmacológicos como no farmacológicos. Estos grupos podrían tener mejores hábitos de nutrición, un mayor conocimiento de la salud. Además, de conocer los riesgos del consumo de la sal. En el caso del grupo control, el consumo de sodio fue adecuado, debido posiblemente a que fue personal trabajador y profesionales de la Salud.

El consumo de poca sal, también pudo ser por, la subestimación el sodio proveniente de la información que proporcionaron los encuestados. Se consideró que la metodología fue la correcta: se utilizó el recordatorio de 24 hrs del consumo de alimentos, durante tres días, y el programa de SMAE para la cuantificación del sodio en los alimentos, consideramos la sal que se le agregó en mesa.

Con respecto al sodio excretado en la orina, en los pacientes en (142.85 ± 65.42 mmol/d y controles de (138.58 ± 52.24 mmol/d) no hubo diferencia significativa, y dentro de los límites (<160 mmol/24 hrs). Cantidad menor que la reportada en el estudio SALMEX (52) en donde la excreción promedio de sodio urinario fue de 151.32 ± 60.2 mmol/día. Al igual que Carrillo-Larco y Bernabé-Ortiz (68) cuantificaron una excreción diaria de sodio de 179.15mmol/día, (rango de 166-192) en sujetos sanos de América Latina (Brasil, Argentina, barbados, Colombia, Ecuador, Perú y Uruguay) y el Caribe, así como Powles y col 171.83 mmol/día (168-174) (69) indicaron que en América del Norte (Estados Unidos y Canadá) la excreción diaria de sodio fue de 3.62 g (157.3 mmol/24h), 2.61 g (113.4 mmol/24h) en el Caribe y 3.19 g (138.6 mmol/24h) en América Central (60).

El resultado de la excreción de sodio puede variar por varios factores: por el consumo de sal (que a su vez depende de costumbres culturales etc.), neurohumoral, filtración y reabsorción de sodio en el riñón, estado de hidratación del paciente. La cantidad de sodio que nosotros encontramos es coherente con el consumo bajo del mismo en los alimentos.

Sin embargo, la metodología, puede tener resultados erróneos, es decir, si la recolección de orina no fue la correcta; como, faltaron mixiones o que incluyeran

más de 24 horas. A pesar de ello se considera que la excreción de sodio representa el consumo de sal.

La excreción baja de sodio en la orina igual en los pacientes y controles con respecto a otras poblaciones, se debió al bajo consumo de sodio

Lo que entre otras cosas quiere decir que si podemos tomar en cuenta al sodio en la orina como muestra de la ingesta de sodio, resultado importante y esperado.

Un segundo hallazgo importante en el presente trabajo, fue que las concentraciones de ECA2 de los controles: 1.3 ng/mL (0.42-14.85), estuvieron dentro de las cifras recientemente reportadas, similar a los resultados de Rieder M en Alemania en 2021 de 1.4 ± 1.1 ng/mL (70).

Analizamos los factores que afectan a las concentraciones de ECA2, como edad, sexo, variables demográficas y clínicas, los pacientes que se vacunaron y el tipo de vacuna etc. Ninguna de ellas fue significativa.

En cuanto a la edad, las concentraciones de ECA2 no se afectaron con la edad. Tal vez porque todos fueron adultos entre 61 a 55 años. Contrario a los resultados de Gu y col (71), en 2021 evaluaron la expresión de ECA-2 en diferentes grupos de edad, y encontraron que los menores de un año sanos, tuvieron una concentración mayor de ECA-2 (1800 pg/ml), comparada con adultos la cual fue de 800 pg/ml.

Con respecto al efecto del género, la información es controversial, por un lado, Jing Xie (72) en China en 2023 y Bernardi et al(73) en 2020 en Italia encontraron que los hombres tuvieron más altas concentraciones de ECA2 comparado con las mujeres. Otros autores como Zhang y Maza mencionaron que la concentración de ECA2 es similar en hombres y mujeres, resultados similares a los de nosotros.

Un tercer hallazgo importante que nos mostró el presente estudio, fue que la ECA 2 fue igual entre los DM, HP y O y menor que en el grupo control.

La información en la literatura acerca de las concentraciones de ECA2 en DM, HP, y O comparada con controles, es controversial, algunos autores como Voors y colaboradores en 2016, reportaron que en 1698 pacientes con DM e HP las concentraciones de ECA2 fueron más altas que en controles (74). Así mismo Jing Xie (72) y col en 2023 determinaron la concentración plasmática de ECA2 (n=503) encontraron que la concentración plasmática de ECA2 fue mayor en pacientes con

hipertensos que en individuos con tensión arterial normal, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre usuarios de inhibidores de SRAA y otros fármacos antihipertensivos ($p = 0.64$).

Resultados contrarios a lo obtenido en el presente trabajo, pero igual, que los resultados de Elemam (75) y colaboradores en 2021, en muestras de suero de 50 pacientes con DM2 y 50 controles sanos, los niveles de ECA2 estuvieron disminuidos en el suero de pacientes con DM2, además de estar más bajos en aquellos pacientes con complicaciones secundarias a la diabetes. Similar también al trabajo de Zhang y colaboradores en donde las concentraciones plasmáticas de ECA2 fueron más bajas en pacientes con DM que en individuos sanos (2352.42 vs 4308.21 pg/mL) (76).

ECA2 es crucial para mantener la homeostasis tisular y está presente en la mayoría de los tejidos, incluida la vasculatura, el páncreas y el tejido adiposo. Algunos autores sugieren que la actividad de la ECA2 en estos tejidos se puede representar con la ECA2 circulante, aunque no está bien definido en humanos, sin embargo, esto puede ser la razón del porque fue mayor la concentración de ECA2 en los controles.

Este fenómeno se debe a que la ECA2 de la membrana celular puede ser liberada al suero en respuesta al estrés oxidativo, inflamación, traumatismos mecánicos, agentes químicos tóxicos y otros factores que generan respuestas. Los cambios en la expresión de ECA2 en los tejidos pueden influir en el equilibrio entre las isoformas soluble y de membrana. Aunque las concentraciones séricas no funcionan como un reflejo directo de la actividad tisular, pueden ofrecer información sobre aspectos bioquímicos en los tejidos donde ECA2 desempeña roles funcionales (77).

La concentración de ECA2 también se ha relacionado con la inhibición de la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), por lo que puede esperarse que en pacientes con enfermedades crónicas los niveles de ECA2 sean menores que en los pacientes sanos por la elevación de la vía de la angiogénesis (78).

La diferencia de concentraciones de ECA2 entre DM, HP, O y control también pudo afectarse por el tratamiento farmacológico, en el grupo de pacientes.

Esto lo comprobamos en la correlación de Spearman, por grupos separados, en donde la asociación entre la ingesta, excreción de sodio y las concentraciones de ECA2, tuvieron una correlación directa. Sorpresivamente en el grupo de DM, HP y O no se dio esta asociación.

Cuando hay una ingesta elevada de sal (Cloruro de sodio) en el organismo, aumenta el volumen circulante efectivo, estimulando a los barorreceptores para presión elevada y entre otros factores, disminuye la AngII, como se explicó en antecedentes, esto condiciona a un aumento en la concentración de la ECA2, por un aumento en filtrado glomerular, disminución de la resorción tubular de sodio. Además, la Ang I-7 se une al receptor MAS para aumentar la natriuresis.

Por lo que los resultados de la correlación en el grupo control (sin medicamentos) coinciden con lo descrito en la literatura, es decir altos consumos de sodio en alimentos, altas concentraciones de ECA2 y altas concentraciones de sodio en la orina (79).

Para conocer que fue lo que paso en los pacientes, se analizaron las concentraciones de ECA2 en los pacientes con y sin medicamentos. Los medicamentos que se tomaron en cuenta, fueron los más frecuentes, en este caso: ARA II: (Telmisartán, y Losartán), IECAS: (Enalapril y Captopril), Calcio antagonistas: (Amlodipino y Nifedipino) y Metformina.

Se demostró que los ARA2 y Metformina fueron los únicos medicamentos que influyeron en la concentración de ECA2. Los IECAS influyeron en las concentraciones de Na⁺ en orina

Dado que los ARA2 disminuyeron la concentración de ECA2, se propone que la acción de los ARA2 al bloquear sus receptores AT1, lleva a una disminución en la expresión de ECA2 como una forma de regular el sistema (80).

Este mecanismo puede ser a través de estimular la actividad de una proteasa llamada ADAM17, que está involucrada en el proceso de eliminación de la ECA2 de la membrana celular y su liberación en forma soluble (81, 82). El péptido Angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)], que es producido por la acción de la ECA2, contrarresta los efectos de Ang-II al activar el receptor MAS e inhibir la actividad de

ADAM17, que está involucrada en el proceso de eliminación de la ECA2 de la membrana celular y su liberación en forma soluble

Además, Ang-II también puede aumentar la producción de factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), lo que contribuye a la disminución de la ECA2 (83). (84). Con respecto a los pacientes que consumieron Metformina presentaron concentraciones menores de ECA2 con respecto a los que no consumieron, como lo menciona la bibliografía, se cree que fue debido a la acción de este medicamento en la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta activación conduce a la fosforilación de ECA2 en la serina 680, en las células endoteliales humanas. La fosforilación mediada por AMPK resulta en una disminución de ECA2 en la actividad y expresión de ECA2 en la superficie celular. Por lo tanto, más ECA2 se encuentra disponible en la membrana celular, lo que puede llevar a una disminución de la forma soluble o intracelular de ECA2(85).

La metformina también activa la enzima sirtulina 1 (SIRT1), así lo reportó en 2014 que está involucrada en la regulación de la expresión de ECA2. SIRT1 se expresa junto a la región promotora del gen ECA2 y su activación está asociada con una disminución en la expresión de ECA2 (86).

Recientemente se han reportado resultados de pacientes con COVID-19 y ECA2, mencionan que tienen mayor ECA2 que los controles

Los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas presentan mayor riesgo de padecer SARS-COV-2 por lo que nos dimos a la tarea de investigar los posibles factores biológicos que explicaran la susceptibilidad de esta población al SARS-CoV-2. Anteriormente se describió que los niveles séricos bajos de ECA2 aumentarían el riesgo de desarrollar síntomas graves y fatales por COVID-19, ya que la acumulación de angiotensina 1 está relacionada con la mortalidad en estos pacientes (87).

En estudios experimentales, como es el de Zhang, con ratas (61), se demostró que un aumento de sal en el consumo disminuye en la expresión de la ECA2 tisular.

La información sobre la relación entre los niveles de ECA2 y de complicaciones por COVID-19 es muy reciente y controversial.

Por un lado, Mariappan et al(88) encontraron que los pacientes con COVID-19 presentaron concentraciones elevadas de ECA2, al igual que Fagyas et al (89).

Pero otros estudios no encontraron diferencias significativas en los niveles de ECA2 entre pacientes con COVID-19 y controles sanos, como los trabajos de Zhang et al(76) y Reindl-Schwaighofer (90).

Nosotros medimos la ECA2 en sujetos que manifestaron no haber tenido COVID.

A pesar de los hallazgos ambiguos, se ha planteado la hipótesis de que los niveles elevados de ECA2 podrían contribuir a la gravedad de la enfermedad.(63).

Esto se basa en la idea de que, los niveles más altos de ECA2 pueden aumentar la cantidad de virus que ingresa a las células huésped, lo que podría influir en la replicación viral y la respuesta inflamatoria.

Los resultados del grupo de HP, DM y O de nuestro estudio mostraron que la Metformina y ARA2 disminuyeron la concentración de ECA2, los cuales pueden disminuir la infección SARS-CoV-1 y a su vez la respuesta inflamatoria y reducir la vasoconstricción pulmonar y sistémica. Efectivamente fueron pacientes que manifestaron no haberse contagiado

Considerando la interrelación entre las concentraciones aumentadas de ECA2 y la patogénesis de la COVID-19, no podemos recomendar a la ingesta de sodio en pacientes da partir de las correlaciones desveladas porque a pesar de demostrar que existe una relación entre las concentraciones de ECA2 en el suero con la ingesta de sodio , en la COVID-19 seno se ha establecido de forma definitiva una relación lineal y causal con la ingesta de sodio , como se ha analizo en este trabajo los pacientes y los controles presentan factores que modifican este fenómeno a diferencia de los modelos experimentales como son el consumo de fármacos y la misma comorbilidad la literatura científica no respalda de manera contundente la modificación de la ingesta de sodio como una medida terapéutica en la abordaje de la COVID-19.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio presenta limitaciones y fortaleza. Dentro de las primeras:

1.El diseño del presente estudio fue un estudio transversal, significa que solo se establecieron asociaciones y no se demostraron relaciones de causa y efecto de la ingesta de sal.

2. La muestra del estudio fue relativamente pequeña y se limitó a pacientes de centros médicos específicos, lo que podría limitar la generalización de los resultados.

3. Fue un estudio exploratorio, en donde no sabemos si la ECA2 circulante equivale a la ECA tisular

Fortalezas.

1.El estudio incluyó pacientes con diferentes condiciones de salud, como hipertensión, obesidad y diabetes, lo que permitió analizar las concentraciones de ECA2 en una variedad de situaciones clínicas. Además, se compararon con un grupo control de personas sanas, lo que proporcionó un punto de referencia para evaluar las diferencias.

2. Se logró realizar una medición clínica estandarizada de las ECA2 en pacientes de clínicas del IMSS. Conocer los resultados.

3.En relación al consumo de sal, la estrategia implementada en los niveles de atención 2 y 3 emerge como un método efectivo para mejorar los hábitos de consumo de sal en la población. Los resultados obtenidos en el estudio, que indican que los pacientes consumían menos de 2.5 gramos de sal, fortalecen la viabilidad de esta estrategia en la práctica clínica.

3. La administración de medicamentos como los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2) y la metformina se posiciona como un enfoque efectivo para optimizar las vías metabólicas en pacientes. Los resultados del estudio, que demuestran concentraciones reducidas de ECA2 incluso en comparación con individuos sanos, respaldan la eficacia de estos tratamientos en la regulación de tales concentraciones, sugiriendo un papel significativo en pacientes con desequilibrios metabólicos.

Perspectivas Adicionales sobre los Resultados:

Un camino interesante podría ser llevar a cabo un estudio longitudinal para profundizar en los factores que influyen en las concentraciones de ECA2 en

pacientes, incluyendo aquellos infectados por el virus SARS-CoV-2. Esto podría proporcionar información valiosa sobre la interacción entre la enzima y la infección viral, con potenciales implicaciones terapéuticas.

Dado que las concentraciones de ECA2 están relacionadas con complicaciones vasculares, sería relevante explorar si estas concentraciones podrían servir como biomarcadores predictivos de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes. Esto permitiría una estratificación de riesgo más precisa y la implementación de medidas preventivas personalizadas.

CONCLUSIONES

- Las concentraciones de ECA2 son mayores en individuos sanos que en pacientes con DM, HP y OB.
- La ingesta de Sodio en la dieta y la excreción de sodio en orina fue igual en los pacientes con DM, HP, O y comparados con los sujetos sanos.
- Las concentraciones de Na⁺ en alimentos están relacionados con las de NA⁺ en orina.
- Los niveles de ECA2 son menores en consumidores de ARA2 y Metformina
- Las concentraciones del sodio en alimentos se asociaron con la ECA2 en los controles.
- Estos sirven pueden servir como guía como piloto para recomendaciones del consumo de sodio para controlar la ECA 2 y evitar contagios de Sars-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1164-80.
2. Oudit GY, Pfeffer MA. Plasma angiotensin-converting enzyme 2: novel biomarker in heart failure with implications for COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1818-20.
3. Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(1):52-62.

4. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):363-82.
5. Liu J, Zhou Y, Liu Y, Li L, Chen Y, Liu Y, et al. (Pro) renin receptor regulates lung development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2019;317(2):L202-L11.
6. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature reviews nephrology.* 2019;15(6):367-85.
7. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2019.
8. Laghnam D, Jozwiak M, Nguyen LS. Renin–angiotensin–aldosterone system and immunomodulation: A state-of-the-art review. *Cells.* 2021;10(7):1767.
9. Loader J, Lampa E, Gustafsson S, Cars T, Sundström J. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Primary Prevention and COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e021154.
10. Verano-Braga T, Martins ALV, Motta-Santos D, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(23):3063-78.
11. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system and cardiovascular autonomic control in aging. *Peptides.* 2022;150:170733.
12. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6).
13. Sumners C, Fleegal MA, Zhu M. Angiotensin AT1 receptor signalling pathways in neurons. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(5-6):483-90.
14. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(6):1231-9.
15. Wolf S, Abd Alla J, Quitterer U. Sensitization of the Angiotensin II AT1 Receptor Contributes to RKIP-Induced Symptoms of Heart Failure. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:359.
16. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1-9.
17. Vilella DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):130-4.
18. Suh SH, Ma SK, Kim SW, Bae EH. Angiotensin-converting enzyme 2 and kidney diseases in the era of coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2021;36(2):247-62.
19. Junior AG, Tolouei SEL, Dos Reis Lívero FA, Gasparotto F, Boeing T, de Souza P. Natural Agents Modulating ACE-2: A Review of Compounds with Potential against SARS-CoV-2 Infections. *Curr Pharm Des.* 2021;27(13):1588-96.
20. Chhabra KH, Xia H, Pedersen KB, Speth RC, Lazartigues E. Pancreatic angiotensin-converting enzyme 2 improves glycemia in angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(8):E874-84.
21. Liu M, Jing D, Wang Y, Liu Y, Yin S. Overexpression of angiotensin II type 2 receptor promotes apoptosis and impairs insulin secretion in rat insulinoma cells. *Mol Cell Biochem.* 2015;400(1-2):233-44.

22. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(12):734-9.
23. Ulmasov B, Xu Z, Tetri LH, Inagami T, Neuschwander-Tetri BA. Protective role of angiotensin II type 2 receptor signaling in a mouse model of pancreatic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(2):G284-94.
24. Wang L, Liang J, Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas Axis Regulates the Development of Pancreatic Endocrine Cells in Mouse Embryos. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128216.
25. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82-97.
26. Zhao S, Sun W, Jiang P. Role of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis in glucose metabolism. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):769-77.
27. Takeda M, Yamamoto K, Takemura Y, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, et al. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice. *Diabetes.* 2013;62(1):223-33.
28. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* 2012;30(2):375-83.
29. Le D, Brown L, Malik K, Murakami S. Two Opposing Functions of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) That Links Hypertension, Dementia, and Aging. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
30. Weinberger MH. Examined mice having the angiotensin converting enzyme (ACE)-2 gene knock-out in comparison to wild-type mice. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(4):257-8.
31. Raedle-Hurst T, Wissing S, Mackenstein N, Obeid R, Geisel J, Wagenpfeil S, et al. Determinants of soluble angiotensin-converting enzyme 2 concentrations in adult patients with complex congenital heart disease. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(2):154-62.
32. Ytrehus K, Ludvigsen S, Mancusi C, Gerdtz E, de Simone G. Heart Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Expression Associated With Male Sex and Salt-Sensitive Hypertension in the Dahl Rat. *Front Physiol.* 2021;12:663819.
33. Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, Strand H, Christensen G, Høiseth AD, et al. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study. *Biomarkers.* 2018;23(7):654-63.
34. Mohamed T, Abdul-Hafez A, Uhal BD. Regulation of ACE-2 enzyme by hyperoxia in lung epithelial cells by post-translational modification. *J Lung Pulm Respir Res.* 2021;8:47-52.
35. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2003;35(6):807-25.
36. Sharma AM, Janke Jr, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension.* 2002;40(5):609-11.

37. Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K, Ball DL. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension*. 1995;25(1):30-6.
38. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke Jr, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45(3):356-62.
39. Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(5):R945-r62.
40. Delpire E, Gagnon KB. Na(+) -K(+) -2Cl(-) Cotransporter (NKCC) Physiological Function in Nonpolarized Cells and Transporting Epithelia. *Compr Physiol*. 2018;8(2):871-901.
41. Fedosova NU, Habeck M, Nissen P. Structure and Function of Na,K-ATPase-The Sodium-Potassium Pump. *Compr Physiol*. 2021;12(1):2659-79.
42. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11(9).
43. Armanini D, Sabbadin C. Is sodium excretion a reliable marker of sodium intake? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):306.
44. Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2147-63.
45. Laverman GD, Navis G. Improvement of sodium status to optimize the efficacy of Renin-Angiotensin system blockade. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(6):397-9.
46. Xie Y, Qi H, Peng W, Li B, Wen F, Zhang F, et al. Higher Potassium Intake and Lower Sodium Intake May Help in Reducing CVD Risk by Lowering Salt Sensitivity of Blood Pressure in the Han Chinese Population. *Nutrients*. 2022;14(20).
47. Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, Sato R, Miura T, Fuwa D, et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. *Physiol Rep*. 2017;5(11).
48. Vendrov AE, Stevenson MD, Lozhkin A, Hayami T, Holland NA, Yang X, et al. Renal NOXA1/NOX1 Signaling Regulates Epithelial Sodium Channel and Sodium Retention in Angiotensin II-induced Hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(7-9):550-66.
49. Frame AA, Wainford RD. Mechanisms of altered renal sodium handling in age-related hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(1):F1-f6.
50. Vargas-Meza J, Gonzalez-Rocha A, Campos-Nonato I, Nilson EAF, Basto-Abreu A, Barquera S, et al. Effective and Scalable Interventions to Reduce Sodium Intake: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Nutr Rep*. 2023.
51. Colin-Ramirez E, Espinosa-Cuevas Á, Miranda-Alatraste PV, Tovar-Villegas VI, Arcand J, Correa-Rotter R. Food sources of sodium intake in an adult Mexican population: a sub-analysis of the SALMEX study. *Nutrients*. 2017;9(8):810.
52. Vega-Vega O, Fonseca-Correa JI, Mendoza-De la Garza A, Rincón-Pedrero R, Espinosa-Cuevas A, Baeza-Arias Y, et al. Contemporary Dietary Intake: Too Much Sodium, Not Enough Potassium, yet Sufficient Iodine: The SALMEX Cohort Results. *Nutrients*. 2018;10(7).

53. Bernardi S, Toffoli B, Zennaro C, Tikellis C, Monticone S, Losurdo P, et al. High-salt diet increases glomerular ACE/ACE2 ratio leading to oxidative stress and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1793-800.
54. Samuel P, Ali Q, Sabuhi R, Wu Y, Hussain T. High Na intake increases renal angiotensin II levels and reduces expression of the ACE2-AT(2)R-MasR axis in obese Zucker rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(3):F412-9.
55. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110678.
56. Cao G, Della Penna SL, Kouyoumdzian NM, Choi MR, Gorzalczany S, Fernández BE, et al. Immunohistochemical expression of intrarenal renin angiotensin system components in response to tempol in rats fed a high salt diet. *World J Nephrol*. 2017;6(1):29-40.
57. Peña JE, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*. 2021;52(4):443-9.
58. Xue B, Zhang Y, Johnson AK. Interactions of the brain renin-angiotensin-system (RAS) and inflammation in the sensitization of hypertension. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:650.
59. Rodríguez Esteves JM. Desastres y covid-19: dos modelos para reducir el riesgo en México. *Frontera norte*. 2022;34.
60. Ashour L. Roles of the ACE/Ang II/AT1R pathway, cytokine release, and alteration of tight junctions in COVID-19 pathogenesis. *Tissue Barriers*. 2022.
61. Pouremamali A, Babaei A, Malekshahi SS, Abbasi A, Rafiee N. Understanding the pivotal roles of ACE2 in SARS-CoV-2 infection: from structure/function to therapeutic implication. *Egypt J Med Hum Genet*. 2022;23(1):103.
62. Pucci F, Bogaerts P, Rooman M. Modeling the Molecular Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Renin-Angiotensin System. *Viruses*. 2020;12(12).
63. Pucci F, Annoni F, Dos Santos RAS, Taccone FS, Rooman M. Quantifying renin-angiotensin-system alterations in COVID-19. *Cells*. 2021;10(10):2755.
64. Matsuzawa Y, Kimura K, Ogawa H, Tamura K. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on COVID-19. *Hypertension Research*. 2022;45(7):1147-53.
65. Legetic B, Campbell N. Reducing salt intake in the Americas: Pan American Health Organization actions. *J Health Commun*. 2011;16 Suppl 2:37-48.
66. Vargas-Meza J, Cervantes-Armenta MA, Campos-Nonato I, Nieto C, Marrón-Ponce JA, Barquera S, et al. Dietary Sodium and Potassium Intake: Data from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2016. *Nutrients*. 2022;14(2).
67. Colin-Ramirez E, Espinosa-Cuevas Á, Miranda-Alatraste PV, Tovar-Villegas VI, Arcand J, Correa-Rotter R. Food Sources of Sodium Intake in an Adult Mexican Population: A Sub-Analysis of the SALMEX Study. *Nutrients*. 2017;9(8).
68. Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A. Sodium and Salt Consumption in Latin America and the Caribbean: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies and Surveys. *Nutrients*. 2020;12(2).

69. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003733.
70. Rieder M, Wirth L, Pollmeier L, Jeserich M, Goller I, Baldus N, et al. Serum ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. *Am J Hypertens*. 2021;34(3):278-81.
71. Gu J, Yin J, Zhang M, Li J, Wu Y, Chen J, et al. Study on the Clinical Significance of ACE2 and Its Age-Related Expression. *J Inflamm Res*. 2021;14:2873-82.
72. Xie J, Huang QF, Zhang Z, Dong Y, Xu H, Cao Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 in human plasma and lung tissue. *Blood Press*. 2023;32(1):6-15.
73. Bernardi S, Toffoli B, Tonon F, Francica M, Campagnolo E, Ferretti T, et al. Sex Differences in Proatherogenic Cytokine Levels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11).
74. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810-7.
75. Elemam NM, Hasswan H, Aljaibaji H, Sulaiman N. Circulating Soluble ACE2 and Upstream microRNA Expressions in Serum of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10).
76. Zhang Y, Sun Y, Liu K, Alolga RN, Xu X, Feng G, et al. Low plasma angiotensin-converting enzyme 2 level in diabetics increases the risk of severe COVID-19 infection. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(9):12301-7.
77. Osman IO, Melenotte C, Brouqui P, Million M, Lagier JC, Parola P, et al. Expression of ACE2, Soluble ACE2, Angiotensin I, Angiotensin II and Angiotensin-(1-7) Is Modulated in COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2021;12:625732.
78. Zhang Q, Lu S, Li T, Yu L, Zhang Y, Zeng H, et al. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):173.
79. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505-53.
80. Markan U, Pasupuleti S, Pollard CM, Perez A, Aukszi B, Lymperopoulos A. The place of ARBs in heart failure therapy: is aldosterone suppression the key? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719868134.
81. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(5):C1169-74.
82. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014;64(6):1368-75.
83. Chuang HC, Chen YY, Hsiao TC, Chou HC, Kuo HP, Feng PH, et al. Alteration in angiotensin-converting enzyme 2 by PM(1) during the development of emphysema in rats. *ERJ Open Res*. 2020;6(4).

84. Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, et al. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;66:167-76.
85. Liu J, Li X, Lu Q, Ren D, Sun X, Rousselle T, et al. AMPK: a balancer of the renin-angiotensin system. *Biosci Rep.* 2019;39(9).
86. Clarke NE, Belyaev ND, Lambert DW, Turner AJ. Epigenetic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) by SIRT1 under conditions of cell energy stress. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(7):507-16.
87. Kragstrup TW, Singh HS, Grundberg I, Nielsen AL, Rivellese F, Mehta A, et al. Plasma ACE2 predicts outcome of COVID-19 in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252799.
88. Mariappan V, Ranganadin P, Shanmugam L, Rao SR, Balakrishna Pillai A. Early shedding of membrane-bounded ACE2 could be an indicator for disease severity in SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2022;201:139-47.
89. Fagyas M, Fejes Z, Sütő R, Nagy Z, Székely B, Pócsi M, et al. Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2022;115:8-16.
90. Reindl-Schwaighofer R, Hödlmoser S, Eskandary F, Poglitsch M, Bonderman D, Strassl R, et al. ACE2 Elevation in Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):1191-6.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CONCENTRACION SÉRICA DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN, OBESIDAD O DIABETES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INGESTA DE SODIO”

Folio: _____ Edad: _____ años

<p>Sexo</p> <p><input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino</p> <p>Patología base</p> <p><input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Otra: _____</p> <p>IMC</p> <p>_____ Kg/m²</p> <p>Última HbA1c</p> <p>_____ %</p> <p>Niveles séricos de renina</p> <p>_____ ng/mL</p> <p>Niveles séricos de aldosterona</p> <p>_____ ng/mL</p>	<p>Niveles séricos de ECA2</p> <p>_____ RFU/ min /ug de proteína</p> <p>Ingesta de sodio en 24 horas</p> <p>_____ mg</p> <p>Uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA-2)</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Benazepril (Lotensin) <input type="checkbox"/> Captopril <input type="checkbox"/> Enalapril (Vasotec) <input type="checkbox"/> Fosinopril <input type="checkbox"/> Lisinopril (Prinivil, Zestril) <input type="checkbox"/> Moexipril <input type="checkbox"/> Perindopril <input type="checkbox"/> Quinapril (Accupril) <input type="checkbox"/> Ramipril (Altace) <input type="checkbox"/> Trandolapril</p>
---	---

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES NEFROLÓGICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

LUGAR _____ Fecha _____

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: Concentración sérica de la enzima Conversora de Angiotensina 2 en pacientes con hipertensión, obesidad o diabetes y su asociación con la ingesta de sodio. Una posible estrategia de protección contra el Sars- Cov2

con número de registro: _____, que se llevara a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El propósito del estudio es conocer si UNA sustancia o molécula que se encuentra en nuestro organismo, denominada Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE 2) se relaciona con la hipertensión, obesidad o diabetes. Esto es importante porque la ECA2, es lo que utiliza el virus COVID-19 como un vehículo para entrar al organismo e infectarlo. Además, queremos conocer si la cantidad de ECA2 se relaciona con la sal que comemos en la dieta.

Usted está siendo invitado porque se encuentra en el grupo de riesgo de contagio de COVID 19 por ser hipertenso, obeso o diabético. Al igual que Usted, 300 personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Esto también se va a comparar con personas sanas.

Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar en el presente estudio, vendrá en una ocasión a la Hospital General Regional 1 “CHARO”, ahí usted entregará su orina obtenida de 24 horas. De una de las venas de sus brazos le tomaremos una muestra de sangre de 10 ml (equivalente a dos cucharaditas), tendrá que tener al menos 12 horas de ayuno para esta toma. Tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre y 30 minutos en registrar toda la información de su historia clínica, como serían antecedentes de enfermedades de sus familiares, tipo y cantidad de medicamentos etc. y la revisión física habitual: peso, talla, temperatura, presión arterial.

La evaluación clínica que realizaremos no ocasiona dolor, incomodidad o riesgo alguno. En lo que se refiere a la toma de las muestras de sangre, las molestias son mínimas, el procedimiento puede causar un poco de dolor o discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo, los resultados obtenidos se brindarán al participante, los cuales permitirán obtener información que servirá para conocer la cantidad de ECA2 en pacientes hipertensos, obesos y con diabetes comparados con sujetos que no presenten estas enfermedades y si esta cantidad se asocia con el consumo de sal.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (nombre, teléfono y dirección), al igual que sus respuestas al historial clínico y los resultados de sus pruebas bioquímicas, serán guardados de manera confidencial en bases de datos a las cuales sólo tendrán acceso los investigadores responsables, con el fin de garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 horas, de lunes a viernes con el Dra. Marcela Ávila Díaz que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 56 27 69 00 Extensión 21371

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 Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs., o si lo prefiere, al correo electrónico. 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.

Después de haber leído y habiéndome explicado todas las dudas de este estudio. Si acepto participar y que se tomen mis muestras para este y estudios futuros conservando su sangre hasta por un año tras

lo cual se destruirá la misma.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 3. CARTA DE APROVACION PROTOCOLO DE INVESTIGACION

28/8/23, 21:13

Gmail - ACUERDO SUBCOMITE CM_ABRIL 2022



Adan Pacifuentes <adnudg@gmail.com>

ACUERDO SUBCOMITE CM_ABRIL 2022

Magnolia Silva Mendez <magnoliasm@posgrado.unam.mx>
Para: Adan Pacifuentes <adnudg@gmail.com>

7 de abril de 2022, 12:43

Estimado(a) alumno(a):

Envío acuerdo del Subcomité Académico de la sesión del 7 de abril de 2022.

ASUNTO: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CAMBIO DE PROYECTO

NOMBRE DEL ALUMNO: Pacifuentes Orozco Adán

ASUNTO	PROYECTO INICIAL	PROYECTO PROPUESTO	No.DE ACUERDO
1. Solicitud de autorización de cambio de proyecto.	"Caracterización del eje reinina angiotensina aldosterona en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en un hospital 100% COVID-19 de la Delegación del IMSS en Michoacán"	"Concentración sérica de la enzima convertora de angiotensina 2 en pacientes con hipertensión, obesidad o diabetes y su asociación con la ingesta de sodio. Una posible estrategia de protección contra el SARS-COV2"	El Subcomité Académico dictaminó autorizar el cambio de proyecto. AA8-(CM/SCA/SO242/22)
RECOMENDACIONES: "Se acepta, se sugiere hacer un análisis usando una curva ROC para conocer los puntos de corte de la ingesta de sal con los niveles de ACE y se recomienda un análisis preliminar del tamaño de muestra con base a la ingesta de sodio".			
DICTAMEN: ACEPTADO Comisión de evaluación: Dr. José Ramón Paniagua Sierra Dr. Rodolfo Rivas Ruíz Dr. Ricardo Berea Baltierra			

Saludos cordiales.

ANEXO 4. CARTA DE APROVACION UMAE.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Miércoles, 16 de diciembre de 2020

Ref. 09-B5-61-2800/202000

Dra. Marcela Ávila Díaz

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas Siglo XXI (U INVEST MED ENF NEFROLOGICAS S XXI), Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **CONCENTRACION SÉRICA DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN, OBESIDAD O DIABETES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INGESTA DE SODIO. UNA POSIBLE ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN CONTRA EL SARS- COV2**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2020-785-181.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité Nacional de Investigación Científica

Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2020-246

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext.21210 ccnis@cis.gob.mx

ANEXO 5. Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Medición en:	Tipo de variable	Definición (valor esperado en pacientes)
Diabetes Mellitus	Expediente o exámenes de sangre	Cualitativa	Glicemia en ayunas > 126 mg/dL en dos ocasiones, Hemoglobina A1c > 6.5%, tolerancia a la glucosa >200mg/dL. Albuminuria >300mg/24hrs.
Glucosa	Suero	Cuantitativa	126 mg/dL
Hemoglobina Glicosilada	Suero	Cuantitativa	Valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida. Luego de que los alimentos son digeridos (6-7.5%).
Diagnóstico de: Hipertensión Arterial	Antebrazo	Cuantitativa	En individuos con riesgo; Presión arterial diastólica < de 85 y presión arterial sistólica de < 135mm de Hg, en tres días diferentes durante 3 veces al día.
Obesidad	IMC: Peso/talla ²	Cuantitativa	Acumulación anormal o excesiva de grasa, se mide Índice de Masa Corporal: Hombres >30 Kg/m ² Mujeres >29
Renina	Plasma	Cuantitativa	Enzima que forma parte del SRAA, controla presión arterial, flujo de sangre renal, filtración glomerular, homeostasis de Na ⁺ y K ⁺ , (5.6 pg/mL/min).
Aldosterona	Suero	Cuantitativa	Hormona corticosuprarrenal que provoca la retención de sodio y favorece la eliminación

de potasio en el riñón, incrementa la presión sanguínea. (19.0 ng/dL)

ECA2 Suero Cuantitativa Enzima convertidora de Angiotensina II (14.4 RFU/ min /ug de proteína)

Uso de inhibidores de la ECA2 Expediente Cualitativa () Captopril () Enalapril (Vasotec)

Ingesta de Sodio Orina de Cuantitativa Medición que nos dice la ingesta de Na. 24 horas (150mmol/día).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

<u>Actividad</u>	<u>2021</u>		<u>2022</u>				<u>2023</u>	
	<u>Sep.-oct</u>	<u>Nov-Dic</u>	<u>Ene-mar</u>	<u>abr-jun</u>	<u>julio-sep.</u>	<u>octubre-diciembre</u>	<u>Enero-marzo</u>	<u>abril-Agosto</u>
<u>Escritura del protocolo</u>								
<u>Sometimiento a los comités de investigación y de ética en investigación</u>								

<u>para revisión y aprobación</u>							
<u>Obtención de la información retrospectiva</u>							
<u>Recolección de los recordatorios y datos clínicos</u>							
<u>Envío a publicación una revisión bibliográfica</u>							
<u>Análisis de resultados</u>							
<u>Informe final y envío de trabajo a publicar</u>							