



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

“Desarrollo de un modelo de predicción de la incidencia de hipertensión arterial sistémica en adultos mexicanos”

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

LN. WENDOLYN ELIDETH DÁVILA OLMEDO

TUTOR:

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS

Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, UIEM.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, INCMNSZ

COMITÉ TUTORIAL

DRA. ROSALBA ROJAS MARTÍNEZ

Instituto Nacional de Salud Pública

DRA. HORTENSIA MORENO MACÍAS

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

Y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Julio de 2019



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.

Contenido

Resumen	3
Listado de abreviaturas utilizadas	4
Marco teórico	5
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	22
Objetivos	
a). General	22
b). Específicos	22
Materiales y métodos	
a). Diseño	23
b). Metodología	23
c). Procedimientos	23
d). Criterios de selección	25
e). Recursos	25
f). Definición y operacionalización de variables	25
g). Plan de análisis estadístico	33
h). Aspectos éticos	34
Resultados	35
a). Validación de modelos predictivos de hipertensión en población mexicana	38
b). Desarrollo de un modelo predictivo de hipertensión	43
c). Selección del modelo	50
d). Evaluación del rendimiento del modelo	50
e). Tasas de incidencia de hipertensión arterial	51
Discusión	53
Conclusiones	55
Referencias	56
Anexos	
1). Cuestionario de recolección de datos	60
2). Diario de alimentos	64
3). Consentimiento informado	68
4). Cronograma de actividades realizadas	72

Resumen

Título: “Desarrollo de un modelo de predicción de la incidencia de hipertensión arterial sistémica en adultos mexicanos”

Introducción: La hipertensión arterial sistémica (HTA) se considera uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y falla renal³, mismas que son importantes causas de morbi-mortalidad¹. Existen modelos de predicción del riesgo de HTA, los cuales han sido diseñados y desarrollados para diferentes poblaciones.²⁻⁵ En México no se cuenta con este tipo de herramientas, sin embargo, la aplicación de estos modelos en poblaciones distintas puede sobreestimar o subestimar el resultado debido a las diferencias étnicas y raciales⁶.

Objetivo: Desarrollar un modelo de predicción mediante variables clínicas, antropométricas y dietéticas para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica en adultos mexicanos de 18 a 65 años con buen desempeño y validez.

Materiales y métodos: Se planteó un estudio de cohorte retrospectiva. Para la creación del modelo predictivo se utilizó una cohorte de pacientes con y sin síndrome metabólico, representativa de estados del centro de México, desarrollada en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el departamento de endocrinología y metabolismo, en la que participaron 9637 sujetos durante un seguimiento de 3.5 años (2008-2011), se obtuvieron datos sociodemográficos, clínicos, dietéticos y de estilo de vida. El estudio se llevó a cabo en dos fases: validación de los modelos predictivos existentes de hipertensión arterial en la cohorte de adultos mexicanos y desarrollo del modelo predictivo en población mexicana.

Resultados: Se identificaron 484 casos de HTA incidente (mujeres 69.3%, hombres 30.7%). La tasa de incidencia fue de 75.21 por 1000 años-persona (IC 95%: 75.21-75.22). De los modelos validados, el que presentó mejor desempeño en población mexicana con un AUC de 0.600 (0.546-0.654) fue el de Corea (Lim, 2013), sin embargo, su calibración fue muy baja (X^2 HL=40.3). Una regresión de riesgos proporcionales de Cox demostró que la edad, IMC, glucosa, actividad física moderada y TAS son predictores independientes de la incidencia de HTA. El nuevo modelo predictivo presentó una baja capacidad de discriminación (AUC fue de 0.600, IC 95% 0.563-0.619), similar al mejor modelo validado, y una X^2 de Hosmer-Lemeshow aceptable de 5.3.

Conclusión: Se desarrolló un modelo predictivo con variables simples y fácilmente identificables que puede ser utilizado como una herramienta que ofrece una estrategia mejor orientada para apoyar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones para la prevención de la HTA.

Listado de abreviaturas utilizadas

Abreviatura	Significado
AHF	-Antecedentes heredofamiliares
AHFP	-Antecedentes heredofamiliares de primer grado
ALT	-Alanina transaminasa
ARIC	-Atherosclerosis risk in communities
ApoB	-Apolipoproteína B
AST	-Aspartato aminotransferasa
CAF	-Cuestionario de actividad física
CC	-Circunferencia de cintura
CCI	-Coeficiente de correlación intraclase
C-HDL	-Colesterol HDL
CHS	-Cardiovascular Health Study
C-LDL	-Colesterol LDL
C-total	-Colesterol total
EVC	-Enfermedad vascular cerebral
FSH	-Framingham Heart Score
GGT	-Gamma glutamil transpeptidasa
HBPM	-Monitoreo de la Presión Arterial en el Hogar
HL	-Hosmer-Lemeshow
HR	-Hazard ratio
HTA	-Hipertensión arterial
IC	-Intervalo de confianza
ICC	-Índice cintura cadera
ICE	-Índice cintura estatura
IMC	-Índice de masa corporal
Lp(a)	-Lipoproteína A
MAPA	-Monitorización ambulatoria de la presión arterial
NCBI	-National Center for Biotechnology Information
NIH	-National Institutes of Health
NOM	-Norma Oficial Mexicana
NR	-No registrado
OR	-Odds ratio
PCR	-Proteína c reactiva
ROC	-Area under the receiver operating characteristic
RR	-Riesgo relativo
SPSS	-Statistical Package for the Social Science
TA	-Tensión arterial
TAD	-Tensión arterial diastólica
TAS	-Tensión arterial sistólica
TI	-Tasa de incidencia
WHS	-Women Health Study

Marco teórico

Definición

La hipertensión arterial sistémica (HTA) es un padecimiento multifactorial que se caracteriza por la elevación persistente de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica a cifras mayores o iguales a 140/90 mm/Hg.¹ Esta clasificación ha sido propuesta por el Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, de acuerdo con el riesgo de desarrollar Enfermedades Cardiovasculares (EVC)² y es utilizada para adultos mayores y de mediana edad:³.

Cuadro 1. Clasificación de la Tensión Arterial en adultos

Clasificación de tensión arterial	PAS (mm/Hg)	PAD (MM/Hg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión (Estadio I)	140-159	90-99
Hipertensión (Estadio II)	≥160	≥100

Fuente: VII Reporte JNC, 2003
TAS: tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica

La relación entre los niveles de TA, los eventos cardiovasculares (CV) y los renales es continua. En la práctica clínica, los puntos de corte de TA se utilizan por razones prácticas para simplificar el diagnóstico y la toma de decisiones sobre el tratamiento. Las asociaciones entre la TA y el riesgo de desarrollar un CV se extienden desde niveles muy bajos de TAS (TAS>115 mmHg). Sin embargo, la HTA es definida como el nivel de TA en el que los beneficios del tratamiento superan los riesgos³, una elevación de 2 mm/Hg en la tensión arterial sistólica (TAS) se asocia con un aumento del 7% con el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y un 10% en el riesgo de mortalidad por accidente cerebrovascular, por lo que se considera a la hipertensión un importante factor de riesgo de infartos al miocardio, ictus isquémico y hemorrágico, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, deterioro cognitivo y muerte prematura⁴.

Clasificación

El 95% de las personas con presión arterial elevada padecen hipertensión arterial esencial o también llamada primaria, cuya causa resulta ser multifactorial, con inclusión de una combinación de factores genéticos y ambientales, tales como edad, sexo, factores de estilo de vida, estado hormonal (menopausia, resistencia a la insulina), factores alimentarios, etc. El 5% restante se da como resultado consecuente de una enfermedad, lo que se denomina como hipertensión arterial secundaria.⁵ La importancia del reconocimiento del proceso etiológico radica en que algunas de las formas secundarias de hipertensión arterial son curables al erradicar la causa.⁶ Las causas principales de hipertensión arterial secundaria son la apnea obstructiva del sueño, desordenes endócrinos tales como: hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, enfermedad de Cushing y feocromocitoma;

enfermedades parenquimatosas renales, estenosis de la arteria renal, coartación aortica y uso de glucocorticoides⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de HTA se confirma posterior a la identificación de una presión arterial $\geq 140/90$ mm/Hg, correspondiente a dos mediciones de escrutinio en la visita médica, mediante cualquiera de los siguientes métodos:

Realizando una Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA):

Se deben tomar al menos dos mediciones por cada hora durante las horas de vigilia habituales de la persona y se obtiene el valor promedio de al menos 14 mediciones tomadas.

O bien se puede utilizar el Monitoreo de la Presión Arterial en el Hogar (HBPM):

Se deben tomar dos mediciones consecutivas, separadas al menos un minuto en posición sentada, dos veces al día (idealmente por la mañana y por la tarde). Realizar esto entre 4 y 7 días. Se utiliza el valor promedio de todas las mediciones de presión arterial, excepto las del primer día.⁴

La medición estándar con el esfigmomanómetro en la práctica clínica habitual es la prueba de escrutinio de elección y se debe realizar mediante técnicas apropiadas.

Además, se debe realizar una adecuada historia clínica con anamnesis y exploración física detallada, para identificar la presencia de signos y síntomas relacionados a hipertensión secundaria.¹

Epidemiología

La hipertensión arterial es un importante problema de salud pública, afecta del 8 al 14% de la población mundial⁸. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES 2011-2014), en Estados Unidos se estimó una prevalencia de 29.0% de adultos que padecen esta enfermedad, mostrando un incremento con la edad: 18 a 39 años, 7.3%; de 40 a 59 años, 32.2% y mayores de 60 años, 64.9%.⁹ En México la situación resulta similar, la hipertensión es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro país,¹⁰ de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) la prevalencia actual fue de 31.5% (de los cuales el 47.3% desconocía su padecimiento), siendo más prevalente en hombres que en mujeres (33.3% vs 30.8%).¹¹

Desde décadas anteriores se ha observado un incremento en la prevalencia de esta enfermedad, de 25% a 26.4% de 1993 a 2000 y entre 2000 y 2006 la prevalencia de HTA incrementó 19.7% (de 26.4% a 31.6%).¹² Aunque aparentemente podría observarse una reducción de los casos de hipertensión de acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC, 2016) con una prevalencia de 25.5%, estos resultados no resultan comparables debido a que el instrumento de medición de la tensión arterial (esfigmomanómetro digital Omron HEM-907 XL), usado para la definición de hallazgos de la encuesta, difiere al utilizado en las encuestas anteriores (esfigmomanómetro de mercurio modelo TXJ-10). Por lo tanto, se puede considerar que

esta enfermedad sigue afectando aproximadamente a 1 de cada 3 adultos mexicanos en la actualidad.

En el análisis por grupos de edad, el número de casos de hipertensión arterial actual fue 4.6 veces más baja en el grupo de 20 a 29 años de edad que en el grupo de 70 a 79 años de edad, en el que se reportó la mayor cifra, lo que demuestra una prevalencia creciente a medida que avanza la edad.¹¹

La presencia de enfermedades crónicas como la obesidad, dislipidemias y diabetes, entre otros factores, participan en el desarrollo de éste padecimiento¹³, razón por la cual se ha identificado una prevalencia de hipertensión especialmente alta (20 a 60%) en personas con estas enfermedades¹⁴, en el 2012 se identificó que de la prevalencia total de hipertensión en México (31.5%), la prevalencia de HTA en adultos con obesidad fue mayor que en adultos con un peso normal (42.3% / 18.5%) y en adultos con diabetes la prevalencia de hipertensión fue mayor en comparación con quienes no padecían ésta enfermedad (65.6% / 27.6%)¹². En la actualidad la prevalencia de enfermedades crónicas como la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), diabetes y enfermedades cardiovasculares ha incrementado de manera considerable.

El sobrepeso y la obesidad afectan alrededor de 7 de cada 10 adultos mexicanos y aunque en los últimos diez años las cifras se han mantenido estables, es importante señalar que la prevalencia actual combinada (71.28%) es una de las más altas a nivel mundial.¹¹

La diabetes se encuentra dentro de las primeras causas de muerte, alrededor de 4 millones de personas en el 2012 refirieron haber sido diagnosticadas con este padecimiento.

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales representan la primera causa de muerte en México.

Al analizar esta situación se asume que, dados los efectos de la obesidad, la diabetes y otras enfermedades crónicas se observa una tendencia creciente de la hipertensión arterial en la población mexicana, por lo que se deben reforzar las acciones necesarias para poder frenarlo y de esta manera disminuir su efecto negativo en la salud de la población.

Costos

La hipertensión tiene importantes consecuencias para la salud pública y para la economía.

El costo del tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones es un problema importante especialmente para países industrializados y en desarrollo¹⁵.

En el 2013, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) reportó que durante el 2010 los gastos directos para la atención de la HTA (incluyendo consultas, medicamentos, hospitalización, ente otros) fue de más de 2,446 millones de dólares, para el 2012 el costo aumentó a 3,100 millones.

En cuanto a gastos indirectos como muerte, incapacidad permanente o temporal, en 2010 se atribuyó un total de 2,713 millones de dólares y para el 2012 se elevó a 3,437 millones.

Lo que se traduce en un incremento en los costos atribuibles a la hipertensión arterial en México, en un lapso de 2 años (2010 a 2012), de aproximadamente 1,400 millones de dólares, al pasar de 5,160 millones de dólares a 6,536 millones de dólares, lo que representa casi una cantidad similar a la que se atribuye a la atención a la diabetes¹⁶.

La evidencia indica que en medida que aumenta la carga de enfermedad por consecuencia aumenta también el impacto económico en los servicios de salud, por lo que se considera de gran relevancia la implementación de métodos y acciones de prevención más efectivos que contribuyan a resolver dicha problemática.

Factores relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial

El desarrollo de HTA es un proceso crónico y multifactorial. Gran cantidad de estudios han demostrado, la participación de diversos factores que intervienen en la aparición de la hipertensión arterial esencial, tales como la edad, etnicidad, sexo, estado hormonal, obesidad, una ingestión elevada de sodio y grasas saturadas, ingestión disminuida de potasio, tabaquismo, consumo de alcohol, estilo de vida sedentario, estrés, y la presencia de enfermedades crónicas como obesidad, dislipidemias y diabetes, entre otros factores.¹⁷

Factores ambientales

La obesidad es a menudo relacionada con la hipertensión como un factor causante o coexistente.¹⁸ Existe fuerte evidencia que indica que la obesidad es un determinante importante de la elevación de la presión arterial. Estudios epidemiológicos, tales como Framingham Heart Study¹⁹ y Nurses Health Study²⁰ han identificado una relación directa y continua entre el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial (PA) y cuyas estimaciones de riesgo atribuible sugieren que la obesidad puede ser responsable de alrededor del 40% de padecer hipertensión (Nurses Health Study), 78% en hombres y 65% en mujeres (Framingham Heart Study). Se ha identificado que sujetos con un IMC >30 kg/m² tienen un riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad de 6.31 (95% IC 5.80 – 6.87), comparado con sujetos con un IMC <20 kg/m² y el incremento de 1 kg/m² de IMC fue asociado con un 12% de incremento en el riesgo de hipertensión.²⁰

El aumento de la resistencia vascular causado por el aumento de la viscosidad de la sangre en la obesidad es uno de los mecanismos más reconocidos de la fisiopatología de la hipertensión arterial.¹⁸

Se ha demostrado, tanto en estudios de tipo transversales²¹⁻²³ y observacionales²⁴, una asociación positiva entre el consumo excesivo de sodio y el aumento en los niveles de presión arterial.¹⁷ Takase y cols, en 2015 realizaron un estudio de cohortes para evaluar el impacto del consumo de sodio sobre la incidencia de hipertensión e identificaron un riesgo relativo de 1.25 (95% IC 1.04 – 1.50) en sujetos con un consumo elevado de sodio en comparación de quienes tenían un consumo bajo.²⁴ Además se ha demostrado que el consumo excesivo de sodio se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular.¹⁷

Estudios han demostrado una relación inversa entre la actividad física y los niveles de presión arterial e hipertensión²⁵. Incluso se ha identificado que niveles modestos de actividad física se han asociado con una disminución en el riesgo de hipertensión incidente.²⁶ Liu y cols, en el 2014, realizaron un estudio observacional en el que incluyeron hombres de 20 a 90 años de edad que fueron seguidos durante 3 a 28 años, identificaron que una mayor condición física disminuyó la tasa de aumento de la PAS a lo largo del tiempo y retrasó el inicio de la hipertensión.^{27,17}

La presencia de una relación directa entre el consumo de alcohol y los niveles de presión arterial ha sido identificada en diversos estudios. La estimación de la contribución del consumo de alcohol a la incidencia de la hipertensión varía según el nivel de su ingestión.¹⁷

La combinación de estos factores en un modelo multivariable para la estratificación del riesgo puede conducir a la identificación temprana a gran escala de la fracción de la población con un riesgo alto de desarrollar la enfermedad, misma que se beneficiaría de una prevención primaria.

Modelos predictivos en la atención clínica

En los últimos años, modelos matemáticos han sido utilizados de manera significativa a nivel de ciencias de la salud, gracias a la capacidad predictiva y explicativa sobre un fenómeno determinado, siendo de gran utilidad para el personal médico²⁸ al apoyar la toma de decisiones en la práctica clínica.

Los modelos predictivos son una herramienta simple y práctica para estimar el riesgo de desarrollar una enfermedad, identificar a las personas con alto riesgo y de esta manera orientar hacia la modificación de hábitos y estilo de vida.

Las medidas preventivas dirigidas a identificar a los sujetos con mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial pueden tener un gran impacto e implicación en las políticas de salud, educación y gestión de recursos²⁹ al disminuir la aparición de casos nuevos de la enfermedad.

La hipertensión arterial se puede prevenir mediante la aplicación de estrategias dirigidas a población general y especialmente a grupos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad; las estrategias de prevención aplicadas de manera temprana proveen un mayor potencial a largo plazo para evitar el desarrollo de la enfermedad.¹⁵

Ensayos clínicos recientes indican que las intervenciones adecuadas, tales como los programas de modificación del estilo de vida o medicamentos son estrategias efectivas para las personas con prehipertensión¹⁵ (clasificación que ha sido propuesta por el VII Informe del Comité Nacional sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión, que considera valores de presión arterial sistólica de 120 a 130 mmHg y/o diastólica de 80 a 89 mmHg)² así como para personas con presión arterial normal pero que se encuentran en alto riesgo de desarrollar hipertensión.

Aunque se han identificado, a lo largo del tiempo, factores relacionados al estilo de vida que han sido efectivos en la identificación de riesgo de hipertensión, la evidencia sobre modelos

de predicción de riesgo absoluto de incidencia es relativamente escasa y en nuestro país no existen.

Modelos predictivos existentes

Actualmente existen modelos de predicción de hipertensión arterial los cuales han sido diseñados y desarrollados en diferentes poblaciones para la estratificación del riesgo de progresión de la enfermedad a gran escala.³⁰ Los resultados de la búsqueda sistemática realizada pueden ser observados en el Cuadro 2.

Las variables más comunes incluidas en la mayoría de estos instrumentos han sido la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, historia de familiar de primer grado de hipertensión y cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).³¹⁻³⁹ De acuerdo a la naturaleza de sus variables, algunos modelos se basan en factores clínicos, antropométricos, y de estilo de vida, llamados por los autores modelos clínicos, así como también modelos que además de las variables antes mencionadas incluyen biomarcadores, tales como ApoB, Lp(a), Proteína C reactiva, C-HDL³³, glucosa, ácido úrico,^{35,38} triglicéridos³⁸, mismos que han sido identificados como predictores de hipertensión.

Hasta este momento se tiene evidencia de 13 modelos predictivos de hipertensión derivados de cohortes de origen estadounidense (Johns Hopkins, Framingham score, WHS Inclusive model, WHS Simplified model with lipids, WHS Simplified model, ARIC/CHS), europeo (MESYAS, Swedish risk model), asiático (Taiwan BP clinical risk model, Iran BP risk score, Korean risk model, Working-age Japanese male). La mayoría son dirigidos a poblaciones de ambos sexos, excepto cuatro de ellos: WHS inclusive model, WHS Simplified model with lipids y WHS Simplified model únicamente comprenden población femenina³³ y uno: Johns Hopkins y Working-age Japanese male únicamente comprende población masculina^{20,28}.

Para su construcción se utilizaron regresiones logística,^{22,23,25} Cox^{20,28}, Weibull^{21,24,25} y binaria²⁷. Los métodos utilizados para determinar los casos nuevos de hipertensión fueron presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg y/o prescripción de antihipertensivos, o por medio de auto reporte de la presencia de la enfermedad.^{31,39}

Todos los modelos reportaron un valor de estadístico C comprendido entre 0.70 a 0.80, lo que indica una capacidad de discriminación aceptable a buena y sólo 10 de ellos mostraron estar validados de manera interna. Sin embargo, ciertas limitaciones pueden verse reflejadas en los modelos existentes, lo que impide su aplicación en otras poblaciones con características distintas. Las características de cada uno de los modelos predictivos antes mencionados pueden ser observadas y comparadas en el Cuadro 3.

No existe evidencia de la efectividad de los modelos existentes, ya que no se han realizado análisis económicos de costo-efectividad de la aplicación de estos modelos de predicción de hipertensión arterial como estrategia de prevención primaria.

Cuadro 2. Estudios analizados sobre modelos predictivos existentes					
Autor, año, país	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Seguimiento	Resultado
Andrés E, y cols. 2012. España	Cohorte prospectiva	Trabajadores de automoción. Varones Participantes: 2,236 total (1085). Edad: 20-70 años	Elaborar una escala que estime el riesgo de progresión tras identificar los factores asociados	7 años Se aplica cuestionario para la obtención de variables demográficas y examen antropométrico. Se obtuvieron muestras bioquímicas	- <u>Variables predictoras:</u> Edad, historia familiar de HTA, IMC, glucosa, triglicéridos y ácido úrico séricos. -Valor predictivo positivo: 78.1% , valor predictivo negativo: 85.4% -Técnica de validación cruzada (en 25% de población total). - <u>Capacidad discriminativa:</u> C statistic 0.673
Echouffo JB, y cols. 2013. Perú	Revisión sistemática	11 artículos de estudios observacionales (cohortes prospectivas) que reportan modelos de predicción para el desarrollo de HTA (1990-2013) -Participantes: 1,103-11,407 ambos sexos. -Edad: 25-69 años. -Países: EUA, Inglaterra, Taiwán, Suecia, Irán, Corea.	Describir las ecuaciones de riesgo existentes para predecir HTA	3 – 30 años	Se reportan 13 modelos predictivos. - <u>Variables predictoras comunes:</u> Edad, sexo, IMC, TAS, TAD, historia familiar de HTA y tabaquismo. - <u>Capacidad discriminativa</u> C statistic: 0.70-0.80.

Otsuka T, y cols. 2014. Japón.	Cohorte prospectiva	Trabajadores de empresa electrónica. varones Participantes: 15,025. (Cohorte de derivación 80%, cohorte de validación 20%) -Edad: 19 a 63 años	Desarrollar un modelo de predicción de riesgo hipertensión incidente	4 años Se aplicó un cuestionario de antecedentes familiares de HTA y estilo de vida. Se realizó examen antropométrico, se tomaron muestras bioquímicas	- <u>Variables predictoras:</u> Edad, IMC, TAS, TAD, tabaquismo actual, consumo excesivo de alcohol e historia familiar de HTA. - <u>Capacidad discriminativa:</u> C statistic 0.861
Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; TAS: Tensión arterial sistémica; TAD: Tensión arterial diastólica					

Cuadro 3. Características de los modelos predictivos de hipertensión arterial

Nombre del modelo	País, año	Diseño de estudio	Participantes	Variables predictoras	Edad (Años)	Tiempo de seguimiento (años)	Discriminación: Estadístico C - Calibración	Método de validación	Método de diagnóstico	Tipo de regresión
Johns Hopkins	EUA 1990	Cohorte prospectiva	1130 Sólo hombres	Edad, TAS, padres HTA, IMC	≤25	30	NR / NR	NR	Autoreporte o antihipertensivos	Cox
Framingham Score	EUA. Raza blanca 2008	Cohorte prospectiva	1717 Ambos sexos	Edad, sexo, TAS, TAD, IMC, padres (3 categorías), tabaquismo	20.-69	3.8	0.788 / HL $\chi^2=4.35$ ($p=0.88$)	Aparente	TAS ≥140 TAD ≥90 o antihipertensivos	Weibull
Women's Health Study (WHS) Inclusive model	EUA Blancos e hispanos 2009	Cohorte prospectiva	9427 mujeres Sólo mujeres	Edad, IMC, PCR, ApoB, Lip(a), etnicidad, consumo total de granos	45-69	8	0.714 / HL $\chi^2=2.9$ ($p=0.94$)	Aparente	Autoreporte TAS ≥140 TAD ≥90	Logística
Women's Health Study (WHS) Simplified model with lipids				Edad, IMC, TAS, TAD, etnicidad, HDL			0.708 / HL $\chi^2=0.94$ ($p=0.31$)	Aparente		
Women's Health Study (WHS)				Edad, IMC, etnicidad, TAS, TAD			0.707 / HL $\chi^2=6.0$ ($p=0.64$)	Aparente		

Simplified model										
ARIC/CHS	USA 2010	Cohorte prospectiva	11407 Ambos sexos Población mayor	Edad, sexo femenino, TAS, TAD, tabaquismo, historia de HTA, IMC, Interacción edad TAD, Diabetes, No Ejercicio	45-64	9	0.739-3 años 0.755-6 años 0.800-9 años / NR	Aparente	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Logística
Taiwan BP clinical risk model	China 2010	Cohorte prospectiva	2506 Ambos sexos	Edad, sexo, IMC, TAS, TAD	\geq 35	6	0.732/ HL $\chi^2=10.9$ ($p=0.21$)	Aparente	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Weibull
Taiwan BP clinical risk model				Edad, sexo, IMC, TAS, TAD, glucosa ayuno, ácido úrico, glóbulos blancos		6	0.737/ HL $\chi^2=6.4$ ($p=0.60$)			
Iran BP risk score	Asia 2011	Cohorte prospectiva	4656 Ambos sexos	Mujeres: AHFP EVC, circunf de cintura, TAS, TAD Hombres: tabaquismo, TAS, TAD	42	6	0.730 mujeres 0.741 hombres	Aparente	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Weibull
MESYAS	España 2012	Cohorte prospectiva	2236 hombres	Edad, Antecedentes familiares de HTA, IMC,	20-70	7	NR	NR	TAS \geq 140 TAD \geq 90	Binaria

				glucosa >100 mg/dl, triglicéridos > 150 mg/dl y ácido úrico.						
Korean risk model	Asia 2013	Cohorte prospectiva	4747 Ambos sexos	Edad, sexo, tabaquismo, TAS, TAD, padres HAS, IMC	40-69	4	0.7805/ HL $\chi^2=4.17$ (p=0.8415)	Aparente	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Weibull
Swedish risk model	Suecia 2013	Cohorte prospectiva	10781 Ambos sexos	Edad, sexo, frecuencia cardiaca, obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, prehipertensión, AHF HTA, alcoholismo, estado civil, nivel alto de trabajo no manual, tabaquismo	NR	23	0.662 / NR	NR	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Logística
Working-age Japanese male	Japón 2014	Cohorte prospectiva	15,025 Sólo hombres	Edad, IMC, PAS, PAD, tabaquismo actual, consumo excesivo de alcohol e historia	19-63	4	0.861/ HL $\chi^2=15.2$ (p=0.085)	Validación interna	TAS \geq 140 TAD \geq 90 o antihipertensivos	Cox

				parental de HTA						
<p>Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistémica; PAD: presión arterial diastólica; PCR: proteína C reactiva; ApoB: apolipoproteína B; Lip(a): lipoproteína a; HDL: lipoproteína de alta densidad; AHFP EVC: antecedentes heredofamiliares de enfermedad vascular cerebral; NR: no registrado; HL: hosmer and lemeshow.</p>										

Modelo predictivo Framingham Score

La evidencia existente acerca de los modelos que han sido creados, indica que el modelo predictivo que más ha sido utilizado es el Framingham Score, el cual fue desarrollado con los datos de la cohorte “Framingham Heart Study” en Masachusset, Estados Unidos. Este modelo incluye múltiples factores y fue diseñado para su uso en la práctica clínica para identificar a aquellos sujetos con riesgo mayor de desarrollar hipertensión. Incluyó sujetos con edad de 20 a 69 años (edad media 42.2 ± 9.6), el total de participantes fue de 1717, de ambos sexos (54.1% mujeres), se tomaron datos de historia médica, examinación física, medidas antropométricas y pruebas bioquímicas.

Las variables predictoras de hipertensión arterial que resultaron significativas y fueron incluidas en el modelo son: **edad** (HR 95%: 1.195 [IC 1.089-1.312] $p=0.001$), **sexo**: mujeres vs hombres (HR 95%: 1.260 [IC 1.091 - 1.456] $p=0.004$), **tensión arterial sistólica (TAS)** (HR 95%: 1.070 [IC 1.060 – 1.080] $p=0.001$), **tensión arterial diastólica (TAD)** (HR 95%: 1.158 [IC 1.087 - 1.234] $p=0.001$), **tabaquismo**: vs no fumadores (HR 95%: 1.243 [IC 1.058 – 1.460] $p= 0.013$), **historia parenteral de HTA**: (HR 95%: 1.209 [IC 1.047 – 1.395] $p= 0.014$), **índice de masa corporal (IMC)** (HR 95%: 1.039 [IC 1.025 – 1.054] $p<0.001$).

El modelo cuenta con una buena capacidad de discriminación evaluada mediante estadístico C 0.788, y una buena calibración (HL $\chi^2=4.35$ $p=0.88$).

Algunas limitaciones de este modelo son: 1) Fue desarrollado principalmente en población blanca, 2) No se puede generalizar a individuos de otras edades que no sean de 20 a 69 años, 3) Si se requiere aplicar a otras poblaciones, debido a la diferencia de étnica y racial de la incidencia y prevalencia de hipertensión, necesita ser recalibrada, 4) No fueron incluidas para el análisis variables como consumo de sal, vegetales y grasas, ejercicios, cambio de peso corporal, entre otras variables que han sido reportadas que contribuyen a la incidencia de hipertensión, 5) Fueron excluidos los pacientes con diabetes incidente, por lo que no puede ser aplicable a esa población.³²

El modelo no fue validado de manera externa con alguna cohorte independiente, por lo que los autores sugieren que se realicen estudios de validación del modelo predictivo en muestras multiétnicas.³²

Razón por la cual se han realizado estudios de validación externa del modelo predictivo antes mencionado en diferentes poblaciones. En el cuadro 4, se pueden observar los resultados de estos estudios.

Actualmente se ha publicado un total de 3 artículos, cuyo objetivo en común ha sido evaluar el rendimiento de la ecuación de Framingham para distintas poblaciones (E.U.A., Inglaterra, China),⁴⁰⁻⁴² de los cuales únicamente resultó una herramienta válida en la predicción de hipertensión en población Inglesa con una calibración (Estadístico C) de 0.804,⁴⁰ mientras que para población Estadounidense (la cual fue estratificada por diversos grupos raciales: negros, blancos, hispanos y asiáticos, residentes del mismo país) y China no resultó una herramienta válida debido a la subestimación y sobreestimación de la incidencia de hipertensión en ambas poblaciones.^{41,42}

Cuadro 4. Comparación de estudios realizados en otras poblaciones con Framingham Score					
Autor, año, país	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Seguimiento	Resultados
Kivimáki M, y cols. 2009. Inglaterra	Cohorte prospectiva	Londres Participantes: 6,704 ambos sexos Edad: 35-55 años	Examinar el score de predicción de riesgo de Framingham en una población europea (The British Whitehall II Study)	3 fases: 1° 1985-1988 2° 1991-1993 3° 1997-1999 Evaluación antropométrica y auto-reporte de factores de riesgo (tabaquismo, historia familiar de HTA)	2,043 casos incidentes -Capacidad discriminativa: C statistic 0.804 “FSH es una herramienta válida para estimar el riesgo de desarrollar hipertensión en ésta población”
Muntner P, y cols. 2010. E.U.A.	Cohorte prospectiva	4 grupos raciales étnicos: Blancos (45%), Negros (20%), Hispanos (22%) y Asiáticos (17%). EUA, Baltimore, Maryland, Chicago, Illinois, Condado de Forsyth, etc. Participantes: 2473 ambos sexos Edad media: 45 a 89 años.	Determinar el rendimiento del modelo de predicción de riesgo de HTA de Framingham utilizando criterios estándar en una población multiétnica contemporánea de adultos estadounidenses. (Estudio multiétnico de aterosclerosis-MESA)	4 evaluaciones 1.6 años por cada evaluación Se utilizó un cuestionario estandarizado para obtener información demográfica y de estilo de vida, condiciones médicas y uso de medicamentos. Se realizó evaluación antropométrica	849 casos incidentes (11.1%) Incidencia acumulada -Capacidad discriminativa: C statistic 0.768 p= 0.096 “FSH subestima sustancialmente el riesgo de HTA, sin embargo, puede corregirse con la recalibración” El rendimiento no fue estadísticamente significativo en

					comparación con el modelo de PAS único
Zheng L, y cols. 2013. China	Cohorte prospectiva	China Participantes: 24,434 Edad: ≥35 años, ambos sexos Muestreo por conglomerados	Evaluar el rendimiento de la ecuación de Framingham para la población China 1. Evaluar poder discriminativo de los 7 factores incluidos 2. Calibración de las funciones para evaluar la predicción de riesgo	4.8 años Se aplicó un cuestionario estandarizado para recopilar datos sociodemográficos y clínicos. Los médicos fueron entrenados para su aplicación. Modelo Framingham: sexo, edad, presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal, tabaquismo e historia familiar de HTA.	8,675 casos incidentes <u>-Capacidad discriminativa:</u> C statistic 0.573 (2 años) y 0.610 (4 años). 0.788 (FHS) “FSH no es una herramienta válida para estimar el riesgo de incidencia de HTA en población China.”
Abreviaciones: FSH: Framingham Heart Score; HTA: Hipertensión arterial.					

Autores sugieren que, aunque los factores que han sido incluidos en el modelo predictivo realizado por Framingham, pueden ser importantes en la patogénesis de la hipertensión, estos agregan poca información cuando se consideran desde la perspectiva de la predicción del riesgo, puesto que otros factores que no han sido incluidos en el modelo como, por ejemplo: factores dietéticos y actividad física se han asociado con un mayor riesgo de hipertensión. Por lo que puede ser útil considerar estos factores en futuros modelos de predicción de riesgo.⁴¹

De esta manera se ha sugerido la necesidad de futuros estudios en otras poblaciones, para validar aún más este modelo de predicción del riesgo de hipertensión. En dado caso se considera apropiado y justificable el desarrollo y la validación de nuevos modelos de riesgo de hipertensión.

Planteamiento del problema

La hipertensión arterial sigue siendo un reto importante para los profesionales de salud. Aunque se observó una tendencia creciente en la prevalencia de HTA en las últimas dos décadas, en los últimos seis años la prevalencia se ha estabilizado, sin embargo, debido a las consecuencias que ocasionan en la salud de la población, deben intensificarse los esfuerzos del sistema de salud para mejorar la identificación de grupos de mayor riesgo para su prevención y de esta manera contribuir en la reducción de costos del manejo de la enfermedad así como la reducción de morbilidad y mortalidad a causa de enfermedades cardiovasculares en nuestro país.

No se han establecido modelos predictivos del desarrollo de hipertensión arterial dirigidos específicamente a población mexicana, lo que dificulta la aplicación de intervenciones preventivas adecuadas y efectivas. Los modelos predictivos diseñados no pueden ser aplicados directamente a nuestra población debido a que existe una subestimación o sobrestimación significativa de las tasas de eventos cuando los modelos se aplican en poblaciones diferentes de aquellas a las que se desarrollan.⁴⁰⁻⁴²

Justificación

La evidencia indica que es de suma importancia la evaluación del desempeño de los diferentes modelos predictivos del desarrollo de hipertensión arterial en nuestra población, así como también la creación de un modelo predictivo dirigido especialmente a población mexicana, ya que la ponderación de sus variables predictoras deberá ser diferente en comparación con otros modelos creados, debido a los altos índices de sobrepeso, obesidad y diabetes, en comparación con otras poblaciones.

El desarrollo y la aplicación de un modelo predictivo resultará conveniente para adaptar e intensificar la prescripción de soluciones preventivas en la población con riesgo potencial de desarrollo de la enfermedad, lo que permitirá una estandarización en la toma de decisiones médicas así como intervenciones de gran impacto.¹⁵ Y de esta manera poder prevenir y evitar los costos relacionados al manejo de la enfermedad y sus complicaciones.

Por lo tanto, la creación de un instrumento que pueda ser aplicable por los profesionales de salud en primer nivel de atención que incluya variables clínicas, antropométricas, dietéticas y de actividad física, fáciles de medir y dirigida especialmente a nuestra población, promete ser una herramienta útil y costo-efectiva para la identificación temprana de factores modificables.

Pregunta de investigación

¿Cuál será el desempeño y la validez (AUC, X^2 Hosmer-Lemeshow) de un modelo predictivo creado para identificar a sujetos mexicanos con riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica construido mediante variables clínicas, antropométricas y dietéticas en comparación con los modelos existentes aplicados a población mexicana?

Hipótesis

El modelo predictivo para la identificación de sujetos mexicanos con riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica tendrá un buen desempeño y validez (AUC ≥ 0.70 y una X^2 Hosmer-Lemeshow <20) y será mayor o igual que el mejor modelo existente validado para población mexicana.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un modelo de predicción mediante variables clínicas, antropométricas y dietéticas para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica en adultos mexicanos de 18 a 65 años con buen desempeño y validez.

Objetivos específicos

- Evaluar la calibración y discriminación de los modelos predictivos existentes aplicados en población mexicana mediante Curva Roc y x^2 Hosmer-Lemeshow respectivamente.
- Analizar la evolución de las variables clínicas, antropométricas, dietéticas y bioquímicas durante el seguimiento y su asociación como factores de riesgo del desarrollo de hipertensión incidente.
- Determinar la calibración y capacidad de discriminación del modelo predictivo para población mexicana.
- Comparar el modelo desarrollado específicamente para población mexicana vs el modelo existente con mayor capacidad de discriminación validado en nuestra población.

Materiales y métodos

Diseño de estudio para la creación del modelo predictivo: Cohorte retrospectiva

Metodología:

Se utilizó una cohorte de pacientes con y sin síndrome metabólico, desarrollada en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el departamento de endocrinología y metabolismo, misma que fue creada con el objetivo de determinar la incidencia de las comorbilidades y complicaciones del síndrome metabólico en adultos mexicanos, en las que participaron 9637 sujetos y en la cual se realizaron dos evaluaciones al seguimiento de 3.5 años (2008-2011) en el que se incluyeron datos sociodemográficos, clínicos, dietéticos, de estilo de vida.

Lugar y tiempo del estudio:

Se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, INCMNSZ, departamento de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM). De Julio de 2017 a Julio 2019.

Procedimiento:

El estudio se llevó a cabo en dos fases:

Fase 1 validación de los modelos predictivos existentes de hipertensión arterial en la cohorte de adultos mexicanos: Se seleccionaron los modelos predictivos de HTA existentes en la literatura y se aplicaron a población mexicana para evaluar su capacidad predictiva y de rendimiento.

Fase de 2 desarrollo del modelo predictivo en población mexicana: Se desarrolló un modelo predictivo con un mayor desempeño y validez para predecir el riesgo de HTA en mexicanos.

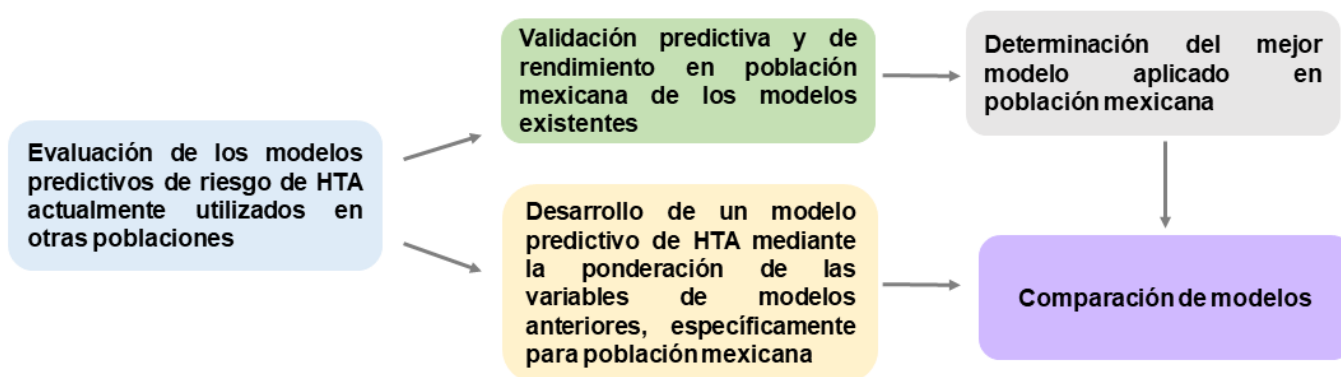


Figura 1. Procedimientos del estudio

Modelo arquitectónico

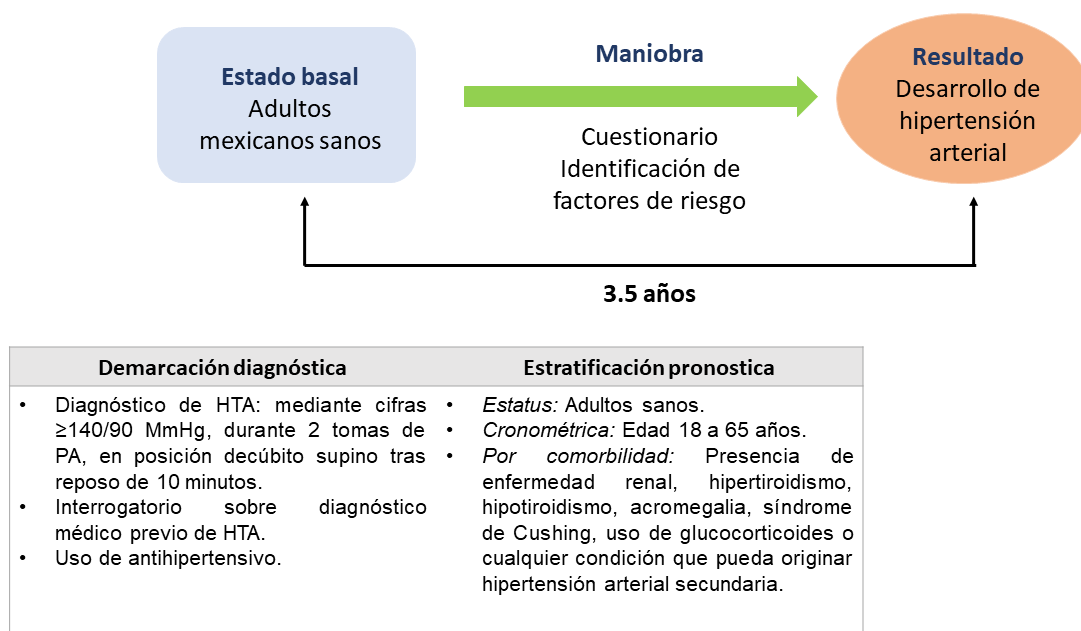


Figura 2. Modelo arquitectónico

Población de estudio

Adultos mexicanos sin hipertensión de 18 a 65 años, pertenecientes a los estados de Guanajuato, Ciudad de México, Estado de México, Aguascalientes, Michoacán, Morelos, incluidos en la “Cohorte prospectiva representativa de la población urbana adulta del centro de México”. Misma que fue construida por el departamento de endocrinología y metabolismo del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un periodo de 3.5 años (2008 a 2011).

Tipo de muestreo para la creación de la cohorte: Muestreo Aleatorio Estratificado.

Para la evaluación de los participantes de la cohorte se aplicó un cuestionario de recolección de información, el cual fue creado por especialistas del departamento de endocrinología y metabolismo, para evaluar la existencia de síndrome metabólico y sus diferentes comorbilidades, considerando ítems relacionados con la historia personal y familiar de enfermedades crónicas tales como obesidad, dislipidemias, diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, consumo de alcohol y tabaco, consumo de medicamentos, recolección de los parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos evaluados (glucosa, creatinina, insulina, Colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, GGT, AST, ALT, ApoB, ApoA1, peso, talla, circunferencia de cintura, cadera, tensión arterial sistólica y diastólica, entre otros).

- Para evaluar la actividad física, dentro de este cuestionario se incluyó el cuestionario de actividad física (CAF) de la Universidad de Laval, que fue creado en población canadiense, fue traducido, adaptado y validado en población mexicana en el año

1999, mediante una prueba test-retest con un CCI (coeficiente de correlación intraclase) de 0.86, lo que indica una concordancia óptima y mostró ser sensible para detectar diferencias entre sujetos con diferente nivel de actividad física.⁴³

- Además, para evaluar el consumo energético de los participantes se aplicó un cuestionario de consumo de alimentos de 3 días, adaptado por los especialistas en nutrición del departamento, en el que se estandarizaron las porciones y cantidades de alimentos registrados.

El cuestionario de recolección de datos, el cuestionario de actividad física (CAF) de Laval y el cuestionario de alimentación de 3 días fueron aplicados por médicos y nutriólogos estandarizados, en las dos evaluaciones de la cohorte (basal y final) y pueden observarse en la sección de anexos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Sujetos pertenecientes al estudio "Creación de una cohorte representativa de la población mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico".
2. Sujetos sin hipertensión arterial sistémica en la primera evaluación y que desarrollen hipertensión en la segunda evaluación.
3. Hombres y mujeres de 18 a 65 años.
4. Que tengan ambas mediciones completas.

Criterios de exclusión

Que padezcan alguna enfermedad que a juicio del investigador limite su expectativa de vida a menos de 3 años.

Recursos

Humanos

Se contó con personal capacitado para la realización de los procedimientos antes mencionados:

1. Tutor principal: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, médico endocrinólogo, con línea de investigación en el desarrollo de herramientas predictivas o terapéuticas para las dislipidemias y la diabetes tipo 2.
2. Comité tutorial: Dra. Rosalba Rojas-Martínez, epidemióloga de Instituto Nacional de Salud Pública de México y Dra. Hortensia Moreno Macías, especialista en identificación de población genética, ambiental y socialmente susceptible a desarrollar enfermedades complejas.
3. Alumna de maestría: Licenciada en nutrición con conocimientos en metodología y estadística aplicada a la investigación clínica.

Materiales

Se contó con los siguientes recursos materiales dentro la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM), INCMNSZ:

1. Impresora y fotocopidora
2. Computadora con el software para el análisis estadístico de los datos SPSS (Statistical Package for the Social Science), versión 20.0.

Económicos

Se contó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) para el desarrollo de este proyecto.

Definición y operacionalización de variables

Definición nominal	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Medición de variables
Variable dependiente				
Hipertensión arterial sistémica (HTA)	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mm/Hg. (NOM-030-SSA2-1999)	Se estableció el diagnóstico de HTA mediante 3 mecanismos: 1. Se realizaron 2 tomas de tensión arterial mediante un esfigmomanómetro digital Omron con brazaletes adecuados, en posición decúbito supino tras reposo de 10 minutos y si resultó $\geq 140/90$ mm/Hg, para confirmar un diagnóstico de HTA, se realizó una historia clínica del paciente. 2. <u>Autoreporte</u> : Se interrogó al paciente sobre si anteriormente algún médico le ha dado el diagnóstico de HTA. 3. <u>Toma de antihipertensivo</u> : Se preguntó al paciente si tomaba algún	Cualitativa nominal dicotómica	0=Ausente 1=Presente

		medicamento para reducir su presión arterial que haya sido prescrito por algún médico.		
Variables independientes				
Antecedentes heredofamiliares de HTA	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos. (NIH)	Registro de HTA en padres, abuelos y /o hermanos. Se preguntó al paciente si algún miembro de su familia tiene diagnóstico de hipertensión.	Cualitativa nominal	0= Ausente 1= Padres 2= Hermanos 3= Abuelos
Edad	Cantidad de años vividos de una persona desde su nacimiento	(Fecha de aplicación del cuestionario) – (Fecha de nacimiento)	Cuantitativa continua	años
Peso	Cantidad de masa de un individuo expresado en libras o kilogramos (NCBI)	La medición se realizó sin zapatos y con ropa ligera. El participante debía estar con la vejiga vacía y sin haber ingerido alimentos. Se usó una báscula digital calibrada, el paciente se mantuvo inmóvil.	Cuantitativa continua	Kg
Estatura	Distancia desde la planta del pie hasta la coronilla con el cuerpo extendido sobre una superficie plana. (NCBI)	El sujeto descalzo, se colocó de pie con los talones unidos, las piernas rectas y los hombros relajados. Los talones, cadera, escápulas y la parte trasera de la cabeza se pegaron a la superficie vertical en la que se sitúa el estadímetro. La cabeza se colocó en plano horizontal de Frankfort. Se utilizó un estadímetro con una longitud de 2.2 m y una precisión de 1 mm.	Cuantitativa continua	cm

Circunferencia de cintura	Medición del cuerpo a nivel del abdomen y justo por encima del hueso de la cadera. (NCBI, 2009)	La medición se tomó entre la última costilla y la parte más prominente de la cresta ilíaca. La medición se realizó al final de una espiración normal, sin comprimir la piel con la cinta. Se utilizó una cinta antropométrica metálica con longitud de 2 m y precisión de 0.1 cm.	Cuantitativa continua	cm
Circunferencia de cadera	Medición del cuerpo que rodea la parte que se proyecta en cada lado del cuerpo, formado por el lado de la pelvis y la parte superior del fémur. (NCBI)	La medición se tomó en un plano horizontal a nivel del pubis y la parte más prominente de los glúteos. Se utilizó una cinta antropométrica metálica con longitud de 2 m y precisión de 0.1 cm.	Cuantitativa continua	cm
Índice de Masa Corporal	Indicador de la densidad corporal según la relación entre el peso y la altura. (NCBI)	Se calculó con la fórmula: $IMC (kg/m^2) = \frac{\text{Peso en Kg}}{\text{Talla en } m^2}$	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Índice Cintura Cadera	Medición de la circunferencia de la cintura dividida por la medida de la circunferencia de cadera. Un ICC saludable es igual a 0,90 o menos para los hombres y 0,80 o menos para las mujeres. (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2004)	Se calculó con la fórmula: $ICC = \frac{\text{Circunferencia de cintura en cm}}{\text{Circunferencia de cadera en cm}}$	Cuantitativa continua	cm
Índice Cintura Estatura	Medición de la circunferencia de la cintura dividida por	Se calculó con la fórmula: $ICE = \frac{\text{Circunferencia de}}$	Cuantitativa continua	cm

	la medida de la estatura. ICE de riesgo: ≥ 0.50	Cintura en cm / estatura en cm		
Tabaquismo	Inhalación y exhalación del humo de la combustión tabaco. (NCBI)	Registro del consumo de número de cigarrillos del paciente por día	Cuantitativa continua	Número de cigarrillos
Consumo de alcohol	Comportamientos asociados con la ingesta de bebidas alcohólicas, incluyendo el consumo social. (NCBI)	Registro del consumo de bebidas alcohólicas del paciente por día	Cualitativa ordinal	0=Ausente, 1=Leve, 2=Moderado, 3=Alto
Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. (OMS, 2017)	Se midió mediante el cuestionario validado de actividad física LAVAL. Horas por semana.	Cualitativa ordinal	0=Ligera, 1=Moderada, 2=Vigorosa
Sedentarismo	Nivel habitual de actividad física menor de 30 minutos de actividad de intensidad moderada en la mayoría de los días de la semana. (NCBI, 2010)	Horas por semana que el paciente permanezca sentado, frente a una computadora, TV, leyendo, etc.	Cuantitativa continua	Horas
Tensión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Hay dos tipos: tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica	Las mediciones de TA se tomaron usando un esfigmomanómetro calibrado, en posición decúbito supino tras reposo de 10 minutos, se realizaron después de 10 horas de la última ingesta de cafeína. Se colocó al paciente en un ambiente tranquilo con los pies planos sobre el piso, la	Cuantitativa continua	Mm/Hg

		espalda contra la silla y con el brazo izquierdo descansando. Se pidió al paciente vaciar la vejiga minutos antes y guardar silencio durante la medición.		
Kcal totales / día	Cantidad total de energía consumida al día	Cálculo del total de energía consumida por el paciente mediante recordatorio de 24 horas.	Cuantitativa continua	Kcal
Hidratos de Carbono / día	Cantidad de hidratos de carbono presentes en los alimentos que contienen almidones, azúcares y otras fibras dietéticas digeribles por día	Se calculó mediante el análisis de recordatorio de alimentos de 24 horas	Cuantitativa continua	Kcal
Lípidos / día	Cantidad de grasa presente en los alimentos por día	Se calculó mediante el análisis de recordatorio de alimentos de 24 horas	Cuantitativa continua	Kcal
Proteínas / día	Cantidad de proteínas y/o aminoácidos obtenidos de los alimentos por día	Se calculó mediante el análisis de recordatorio de alimentos de 24 horas	Cuantitativa continua	Kcal
Glucosa	Concentración de glucosa en sangre	Se procesó en el laboratorio de análisis clínicos del departamento de endocrinología del INCMNSZ. Se extrajo 0.5 mL de muestra del paciente por medio de personal capacitado y estandarizado en toma de muestras y se transportó en tubos, al laboratorio, en un tiempo no mayor a 2 horas, posteriormente se	Cuantitativa continua	Mg/dL

		realizó la separación del plasma y células, y se procesó en equipo calibrado Deckman Coulter Unicel Synchron DxC 600, con reactivo Glucosa (GLU).		
Triglicéridos	Tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados	Se procesó en el laboratorio de análisis clínicos del departamento de endocrinología del INCMNSZ. Se extrajo 0.5 mL de muestra del paciente por medio de personal capacitado y estandarizado en toma de muestras y se transportó en tubos, al laboratorio, en un tiempo no mayor a 2 horas, posteriormente se realizó la separación del plasma y células, y se procesó en equipo calibrado Deckman Coulter Unicel Synchron DxC 600, con reactivo Trigliceridos GPO.	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol total	Concentración de colesterol total en sangre	Se procesó en el laboratorio de análisis clínicos del departamento de endocrinología del INCMNSZ. Se extrajo 0.5 mL de muestra del paciente por medio de personal capacitado y estandarizado en toma de muestras y se transportó en tubos, al laboratorio, en un tiempo no mayor a 2 horas, posteriormente se realizó la separación	Cuantitativa continua	mg/dL

		del plasma y células, y se procesó en equipo calibrado Deckman Coulter Unicel Synchron DxC 600, con reactivo Colesterol (CHOL).		
C-HDL	Cantidad de partículas de c-HDL (lipoproteínas de alta densidad) en sangre	Se procesó en el laboratorio de análisis clínicos del departamento de endocrinología del INCMNSZ. Se extrajo 0.5 mL de muestra del paciente por medio de personal capacitado y estandarizado en toma de muestras y se transportó en tubos, al laboratorio, en un tiempo no mayor a 2 horas, posteriormente se realizó la separación del plasma y células, y se procesó en equipo calibrado Deckman Coulter Unicel Synchron DxC 600, con reactivo HDL Colesterol (HDL). (HDL).	Cuantitativa continua	mg/dL
C-LDL	Concentración de c-LDL (lipoproteínas de baja densidad) en sangre.	Se procesó en el laboratorio de análisis clínicos del departamento de endocrinología del INCMNSZ. Se extrajo 0.5 mL de muestra del paciente por medio de personal capacitado y estandarizado en toma de muestras y se transportó en tubos, al laboratorio, en un tiempo no mayor a 2 horas, posteriormente se realizó la separación	Cuantitativa continua	mg/dL

		del plasma y células, y se procesó en equipo calibrado Deckman Coulter Unicel Synchron DxC 600, con reactivo LDL Colesterol (LDLD).		
Variable confusora				
Tiempo de seguimiento	Tiempo en que el paciente estuvo expuesto a los factores de riesgo y posteriormente evaluado	Diferencia entre: (Fecha en que ingreso al estudio) – (Fecha en que se realizó la evaluación)	Cuantitativa continua	Meses

Plan de análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los datos:

Se realizó un análisis exploratorio para determinar la distribución de los datos utilizando pruebas de normalidad como Shapiro-Wilk si era menor a 50 y Kolmogorov-Smirnov si era mayor a 50. Las variables con distribución normal se representaron mediante media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con distribución no normal se representaron mediante mediana y rango intercuartilar (P25-P75), las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se presentaron como porcentaje.

Para el cálculo de la significancia estadística de las características basales:

Para el cálculo de la significancia estadística de las características basales se utilizaron la prueba **Chi cuadrada** para las variables cualitativas, **T Student** para las variables cuantitativas con distribución normal y **U de Mann Whitney** para las variables cuantitativas con distribución no normal.

Para la evaluación al seguimiento de las variables involucradas:

Se realizaron mediante el cálculo de diferencia de medianas, utilizando la prueba de **Wilcoxon** para la significancia estadística.

Validación de modelos predictivos de hipertensión arterial:

- 1. Validación predictiva del modelo:** se determinó la función de supervivencia mediante una regresión de **riesgos proporcionales cox** utilizando los coeficientes beta del modelo aplicado a población mexicana
- 2. Validación de rendimiento del modelo:** se elaboró mediante **curva ROC** para determinar la capacidad de clasificación del modelo aplicado a población mexicana.

Desarrollo del modelo de predicción:

-Se realizó una regresión de **riesgos proporcionales de Cox** para calcular los coeficientes B que se incluyeron en el modelo y los Hazard Ratio (HR) para estimar la probabilidad de riesgo por cada variable del modelo, se hizo mediante la inclusión paso por paso de las variables.

-Se determinó el rendimiento del modelo mediante **Hosmer-Lemeshow** para su calibración y se usó **curva ROC** para calcular la capacidad de discriminación.

Se realizó la validación interna del modelo de predicción para evaluar su rendimiento y sobreajuste usando validación cruzada -cross validation- por k-medias y bootstrap, obteniendo los estadísticos **Dxy** y AUC.

Se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science), versión 20.0. y lenguaje de programación R versión 3. 5.1

Aspectos éticos

Este estudio se basó en las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki. El estudio de la cohorte fue sometido y aceptado en el Comité de ética e investigación del “Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” con número de referencia **1544**. El consentimiento escrito y los objetivos del estudio les fueron explicados a los participantes del estudio en forma detallada.

En todo momento del análisis se respetó la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, su clave de identificación y su identidad no fue divulgada.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron entregados a los pacientes en los días siguientes a su inclusión. El consentimiento informado se encuentra adjunto en la sección de anexos.

Resultados

Se incluyeron 2694 sujetos en el estudio, de los cuales se identificaron 484 que desarrollaron hipertensión arterial durante el seguimiento de la cohorte, en comparación con 2210 que no presentaron el desenlace. Participantes que presentaron diagnóstico de HTA en la visita basal (n=2402), así como aquellos que no cumplían con los criterios de edad (n=231) y quienes tuvieron datos incompletos (n=4310) no fueron incluidos en el análisis. (Figura 3)

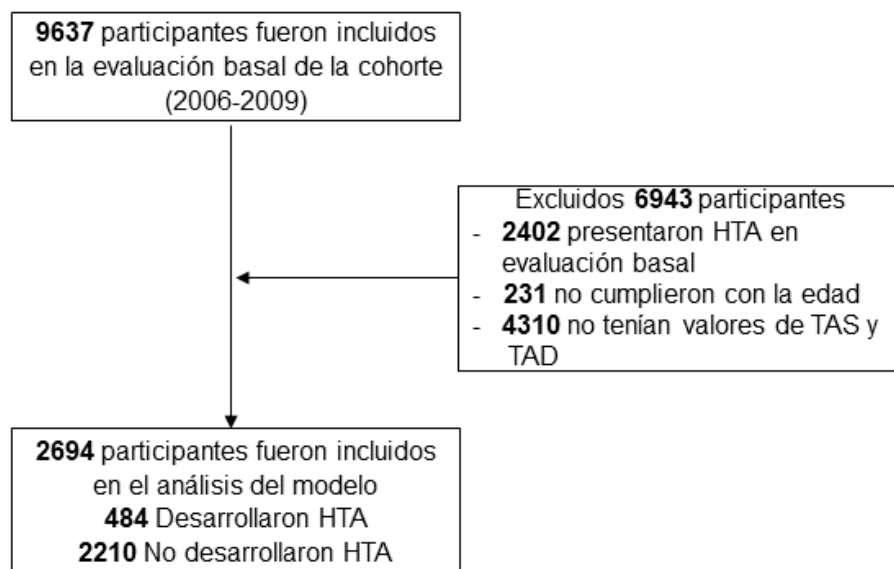


Figura 3. Diagrama de flujo de los participantes del estudio

Las tasas de participación quedaron de la siguiente manera: Ciudad de México 52.6%, (n=1419), Guanajuato 26.0% (n=699), Estado de México 19.9%, (n=536), Morelos 1.1% (n=29) y Aguascalientes 0.4% (n=11).

Se llevó a cabo un análisis para evaluar la diferencia entre grupos de las variables características en los sujetos incluidos y excluidos en el estudio, tomando en cuenta los sujetos que fueron excluidos únicamente por datos incompletos (valores de TAS Y TAD). Fueron identificados un total de 4310 sujetos que presentaron datos incompletos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en variables tales como edad, índice de masa corporal y glucosa, siendo cifras mayores en los sujetos que fueron excluidos, sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, se atribuye dicha diferencia al tamaño de las muestras que fueron comparadas (2694 vs 4310), ver anexo 4. La mayor diferencia se observó en la distribución de género, debido a que hubo un mayor porcentaje de mujeres incluidas en el análisis (73.4 vs 63.4%) por lo que adicionalmente se hizo un análisis para explorar las diferencias por grupo de edad y nivel socioeconómico.

En ambos sexos se demostró una distribución similar en los diferentes estratos socioeconómicos, con respecto al análisis por grupos de edad, se observa una proporción equitativa de los sujetos incluidos y excluidos por sexo en cada grupo. En el anexo 5 se puede observar la información detallada de dicho análisis. Expuesto lo anterior, se determina que no se produjo sesgo de selección y la muestra analizada tiene una distribución de características similares a la población de estudio.

De acuerdo con los criterios de diagnóstico utilizados para identificar a los participantes que desarrollaron hipertensión arterial en la evaluación final, se obtuvo un hallazgo de 233 casos en la cohorte, mediante niveles de tensión arterial elevados ($\geq 140/90$ mmHg), 187 casos mencionaron tener un diagnóstico de HTA previamente, y 64 casos reportaron tomar algún medicamento antihipertensivo.

Se realizó la descripción de los datos demográficos, antropométricos, clínicos, bioquímicos y de estilo de vida, basales, en ambos grupos de acuerdo con su clasificación como casos incidentes y no casos. En el Cuadro 5 se pueden observar diferencias significativas en la mayoría de las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas incluidas. Los sujetos con HTA incidente ($n=484$) tenían una mayor edad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura y cadera, niveles de tensión arterial, perfil de lípidos, niveles de glucosa e insulina en sangre más elevados, comparados con quienes no desarrollaron la enfermedad ($n=2210$). En ambos grupos predomina la participación de mujeres, siendo aún mayor la distribución en el grupo con HTA incidente (69.3%), se observó un mayor porcentaje de sujetos con nivel socioeconómico bajo, así como de antecedentes familiares con HTA en los casos respecto a quienes no desarrollaron la enfermedad. Se registró una prevalencia más alta de consumo de tabaco en el grupo de HTA incidente, y prevalencias similares de consumo de alcohol, con un ligero aumento en quienes no presentaron HTA al seguimiento (51% vs 57%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables dietéticas y de actividad física en ambos grupos, sin embargo, al comparar las horas de inactividad física, contrario a lo que se esperaría, se observó una modesta diferencia de inactividad, siendo mayor en sujetos sin HTA.

Se analizó la evolución de las variables hasta el final del seguimiento y se observó que en los pacientes con HTA hubo diferencias significativas en el aumento de la circunferencia de cintura, glucosa en sangre, colesterol HDL y ambas tensiones arteriales.

Las variables que constituyen nuestro desenlace, (TAS y TAD), conforme a lo esperado mostraron un incremento en el grupo con HTA incidente, en cambio en el grupo sin HTA, la TAS se mantuvo generalmente sin cambios y la TAD mostró una disminución en la mediana de 2 mmHg. Se observaron cambios mínimos en la reducción de IMC y circunferencia de cintura en el grupo con HTA (mediana de 29.0 a 28.1 y 94.0 a 93.0 respectivamente), no hubo cambios en la mediana de la circunferencia de cintura y cambios mínimos en el incremento de IMC en los sujetos sin HTA.

Cuadro 5. Características basales de los participantes de la cohorte con y sin HTA incidente

Variable	Sin hipertensión (n=2210)	Con hipertensión (n=484)	p
Edad	39.0 (33.0-46.0)	43.0 (37.0-51.0)	<0.0001
Género			
Femenino	1636 (74.0%)	343 (70.9%)	0.154
Masculino	574 (26.0%)	141 (29.1%)	
Estado socioeconómico			
Bajo	303 (13.9%)	103 (21.5%)	<0.0001
Medio	1868 (85.6%)	375 (78.1%)	
Alto	11 (0.5%)	2 (0.4%)	
TAS	110.0 (100.0-120.0)	117.5 (110.0-120.0)	<0.0001
TAD	72.0 (70.0-80.0)	80.0 (70.0-80.0)	<0.0001
Antecedentes heredofamiliares			
Si	1239 (58.6%)	292 (62.3%)	0.139
IMC (Kg/m ²)	27.4 (25.0-30.3)	29.0 (26.3-32.7)	<0.0001
Cintura (cm)	90.0 (84.0-97.0)	94.0 (87.0-101.0)	<0.0001
Cadera (cm)	102.0 (97.0-107.0)	104.0 (99.6-110.0)	<0.0001
Glucosa (mg/dL)	86.0 (80.0-92.0)	88.0 (82.0-95.0)	<0.0001
C-Total (mg/dL)	197.0 (173.0-225.0)	204.0 (179.0-229.0)	0.002
C-HDL (mg/dL)	43.0 (36.0-51.0)	42.0 (35.0-50.0)	0.025
C-LDL (mg/dL)	121.0 (101.0-142.0)	126.0 (105.0-148.0)	0.010
Triglicéridos (mg/dL)	147.0 (102.0-213.0)	163.5 (116.0-235.0)	<0.0001
Insulina	9.2 (6.5-13.3)	10.4 (7.2-15.8)	<0.0001
Kcal totales	1768.0 (1397.0-2225.0)	1722.0 (1368.5-2243.5)	0.478
Hidratos de Carbono (%)	56.0 (50.0-62.0)	57.0 (50.0-63.0)	0.490
Proteínas (%)	15.0 (13.0-18.0)	15.0 (13.0-17.0)	0.229
Lípidos (%)	28.0 (23.0-34.0)	28.0 (23.0-33.0)	0.907
Actividad física moderado n (%)			
Si	779 (35.2)	192 (39.7)	0.067
No	1431 (64.8)	292 (60.3)	
Actividad física vigorosa n (%)			
Si	469 (21.4)	97 (20.2)	0.547
No	1722 (78.6)	384 (79.8)	
Inactividad física (horas/día)	6.0 (3.0-9.0)	4.0 (2.0-8.0)	<0.0001
Tabaquismo n(%)			
Si	548 (31.3%)	91 (25.9%)	0.041
Consumo de alcohol n(%)			
Si	1203 (56.6%)	234 (50.0%)	0.010

Las variables cualitativas se representan como n(%), se utilizó la prueba χ^2 para la significancia estadística. Las variables cuantitativas se representan como mediana y percentil 25-75. Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para la significancia estadística debido a su distribución no normal.

Los niveles de glucosa aumentaron y los triglicéridos disminuyeron ligeramente al seguimiento, en ambos grupos. Se obtuvo una mejoría leve en los niveles de colesterol total en el grupo con HTA y un aumento mínimo en el grupo sin HTA, sin embargo, a pesar de dichos cambios, es importante recalcar que, en el grupo con HTA, los sujetos tienen cifras más altas de glucosa, colesterol total y triglicéridos, desde la visita basal. Las diferencias entre las variables dietéticas al seguimiento carecen de significancia estadística, a excepción del consumo de proteínas que incrementó levemente en ambos grupos. En conclusión, aunque algunas variables mostraron cambios estadísticamente significativos (IMC, cintura, cadera, glucosa, colesterol y porcentaje de consumo de proteínas en la dieta) durante el seguimiento, estas diferencias no resultan tener relevancia clínica que demuestre una diferencia del cambio de dichas variables entre grupos (Ver cuadro 6).

Cuadro 6. Diferencias de medianas de las variables al seguimiento en los pacientes con y sin hipertensión arterial incidente.

	Con hipertensión arterial (n=484)				Sin hipertensión arterial (n=2210)			
	Basal	Final	Dif	p	Basal	Final	Dif	p
Edad	43.0 (37.0-51.0)	46.0 (40.0-53.1)	3.0	<0.0001	40.0 (33.0-47.0)	43.0 (36.1-49.3)	3.0	<0.0001
TAS	117.5 (110.0-120.0)	120.0 (110.0-132.0)	2.5	<0.0001	110.0 (100.0-120.0)	110.0 (100.0-119.5)	0	0.237
TAD	80.0 (70.0-80.0)	83.0 (78.0-90.0)	3.0	<0.0001	74.0 (70.0-80.0)	72.0 (70.0-80.0)	-2.0	0.845
IMC	29.0 (26.3-32.7)	28.1 (25.7-32.0)	-0.9	0.010	26.7 (24.4-29.2)	27.0 (24.6-29.7)	0.3	0.008
Cintura	94.0 (87.0-101.0)	93.0 (85.0-101.0)	-1.0	0.001	89.0 (83.0-95.0)	89.0 (82.0-96.0)	0	0.069
Cadera	104.0 (99.6-110.0)	104.0 (98.5-110.0)	0	0.067	102.0 (97.0-107.0)	101.0 (96.0-106.5)	-1	<0.0001
Glucosa	88.0 (82.0-95.0)	89.0 (81.0-96.0)	1.0	<0.0001	85.0 (80.0-92.0)	86.0 (79.0-92.0)	1.0	<0.0001
Colesterol	204.0 (179.0-229.0)	202.0 (180.0-228.0)	-2.0	0.026	195.0 (175.0-222.0)	196.0 (171.0-221.0)	1.0	<0.0001
HDL	42.0 (35.0-50.0)	44.0 (36.00-52.0)	2.0	<0.0001	44.0 (37.0-52.0)	43.0 (37.0-51.0)	-1.0	<0.0001
LDL	126.0 (105.0-148.0)	129.0 (111.0-153.0)	3.0	0.438	125.0 (105.0-145.0)	123.0 (105.0-144.0)	-2.0	0.279
Triglicéridos	163.5 (116.0-235.0)	163.0 (120.0-230.0)	-0.5	0.342	131.0 (95.0-177.0)	130.0 (94.0-174.5)	-1.0	0.004
Kcal totales	1722.0 (1368.0-2243.5)	1681.0 (1331.5-2032.5)	9.5	0.233	1761.0 (1407.0-2202.5)	1741.0 (1407-2118.5)	-20.0	0.454
Hidratos de carbono (%)	57.0 (50.0-63.0)	57.0 (48.0-62.0)	0	0.094	57.0 (50.0-63.0)	56.0 (50.0-62.0)	-1.0	0.761
Proteína (%)	15.0 (13.0-17.0)	16.0 (14.0-19.0)	1.0	0.001	15.0 (13.0-18.0)	16.0 (14.0-19.0)	1.0	<.0001
Lípidos (%)	28.0 (23.0-33.0)	28.0 (23.0-34.0)	0	0.420	28.0 (22.0-33.0)	28.0 (23.0-33.0)	0	0.166
Sedentarismo (horas/día)	4.0 (2.0-8.0)	6.0 (3.0-8.0)	2.0	0.551	8.0 (4.0-10.0)	6.0 (4.0-8.0)	-2.0	<0.0001

Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnof para calcular la normalidad de las diferencias y se realizaron análisis de wilcoxon para calcular la significancia de dichas diferencias.

Fase 1. Validación de modelos predictivos existentes de hipertensión arterial en población mexicana

Se realizó una revisión exhaustiva de los 13 modelos de predicción de riesgo de HTA, que existen actualmente, de los cuales sólo 4 modelos fueron seleccionados para su validación predictiva y de rendimiento en nuestra población, fueron excluidos aquellos que incluían variables no disponibles en nuestra cohorte (gamma glutamil-transferasa, neutrófilos, granulocitos y genes), así como aquellos que no reportaron los coeficientes β de las variables incluidas (ver figura 4).

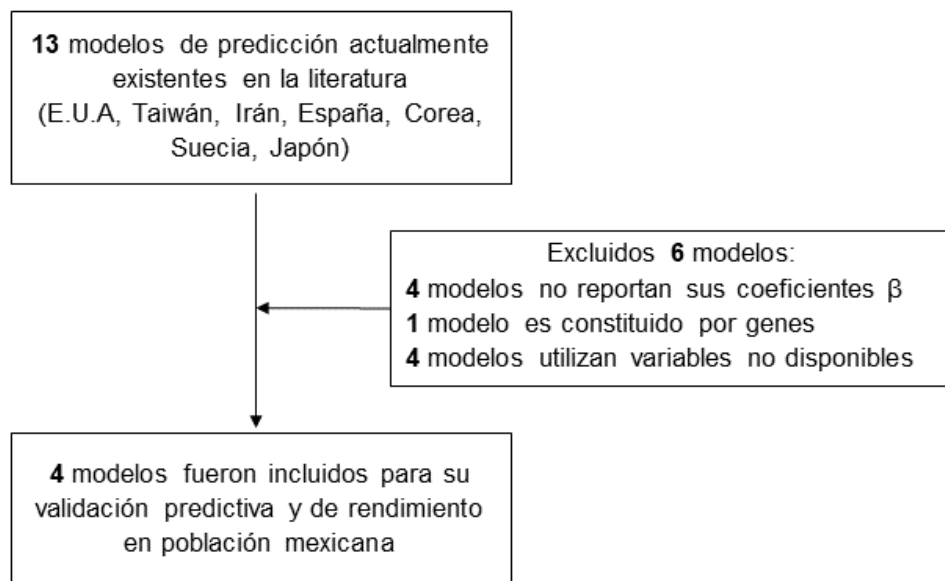


Figura 4. Diagrama de flujo de los modelos seleccionados para la validación en población mexicana

En el cuadro 7, se presentan las principales características de los 4 modelos predictivos que fueron seleccionados para su validación, las variables más comunes utilizadas en los modelos son la edad, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y diastólica y algunos comprenden la variable tabaquismo actual, consumo de alcohol y antecedentes hereditarios de HTA. Fueron desarrollados para sujetos de 20 a 69 años aproximadamente.

Cuadro 7. Características de los modelos predictivos seleccionados para su validación

Modelo	País	Variables	Características
Parikh, 2008 Framingham Score	Estados Unidos	Edad, sexo, PAS, PAD, tabaquismo actual, HTA padres, IMC, PAS/edad	Hombres y mujeres de 20 a 69 años
Chien, 2011	Taiwan	Sexo, edad, IMC, PAS PAD	Hombres y mujeres ≥ 35 años
Lim, 2013	Corea	Edad, sexo, PAS, PAD, tabaquismo actual, HTA padres, IMC, PAS/edad	Hombres y mujeres de 40 a 69 años
Otsuka, 2014	Japón	Edad, IMC, PAS, PAD, tabaquismo actual, Consumo excesivo de alcohol, HTA padres	Hombres de 19 a 63 años

1. Modelo predictivo: Parikh, 2008, Framingham Score

Durante un promedio de 3.5 años de seguimiento, fueron incluidos 2694 participantes en la validación de este modelo predictivo, de los cuales se identificaron un total de 484 fueron casos, es decir una prevalencia de 17.9%, comparada con la prevalencia propia de la cohorte estadounidense en la que fue diseñada el modelo que fue de 46.3% (796 casos) en una mediana de seguimiento de 3.8 años. Se realizó la validación predictiva del modelo mediante una regresión de riesgos proporcionales Cox, en la que se obtuvo la función de supervivencia utilizando los coeficientes β de las variables incluidas, se obtuvo una X^2 Hosmer-Lemeshow de 50.44 ($p = <0.0001$), mismo que indica una mala calibración (valores de X^2 HL <20 , indican buena calibración).

En la figura 5, se muestra el gráfico que representa el área bajo la curva (AUC) que se obtuvo al evaluar su rendimiento en población mexicana, la cual indica que éste modelo tiene una capacidad de clasificar correctamente a los sujetos con riesgo de desarrollar o no hipertensión del 59.2%, baja capacidad de discriminación, en comparación con la excelente capacidad que muestra en población estadounidense (Cuadro 8).

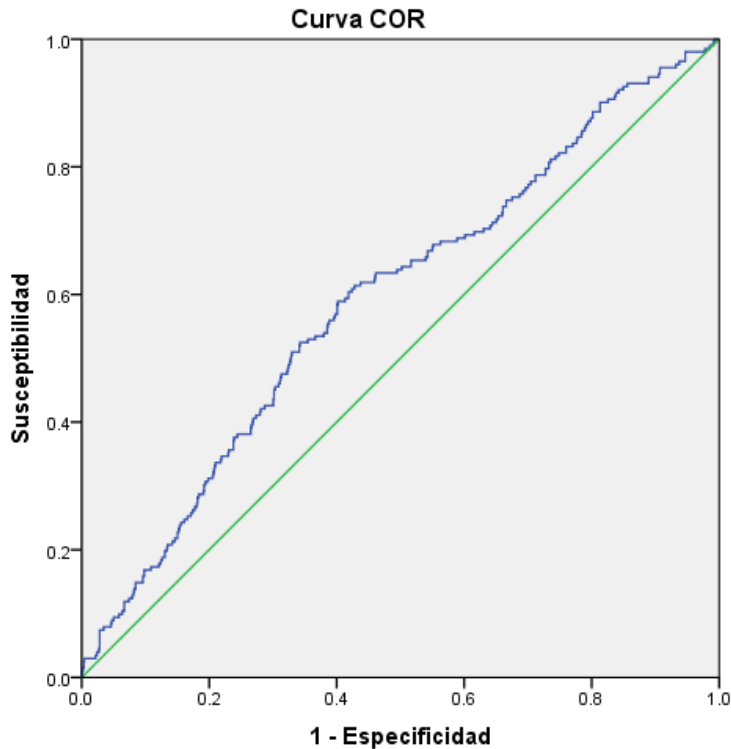


Figura 5. Area bajo la curva que representa la capacidad de discriminación del modelo Framingham, aplicado a población mexicana

Cuadro 8. Comparación de las medidas de rendimiento del modelo en su población de origen y en población mexicana

Modelo	Chien, 2011		Parikh, 2008		Lim, 2013		Otsuka, 2014	
	México	Taiwán	México	E.U.A	México	Corea	México	Japón
AUC	0.577	0.732	0.592	0.788	0.600	0.791	0.596	0.861
P	<0.001	<0.050	<0.001	<0.50	<0.001	NR	0.018	<0.050
IC 95%	0.54-0.60	0.71-0.75	0.54-0.63	0.73-0.80	0.54-0.65	0.76-0.81	0.51-0.67	0.84-0.87
X ² HL	70.2	NR	50.4	4.35	40.3	29.73	13.0	15.2

Regresión proporcional de Cox y Curva ROC.

2. Modelo predictivo: Chien, 2011

Para la validación de este modelo predictivo se incluyeron 1910 sujetos, hombres y mujeres, mayores de 35 años, de los cuales 398 desarrollaron HTA a lo largo del seguimiento. El seguimiento de la cohorte de Taiwán en la que fue desarrollado el modelo fue de 6.15 años y desarrollaron la enfermedad 1029 sujetos de los 2506 incluidos en el estudio (41%).

Se realizó la validación predictiva del modelo mediante una regresión de riesgos proporcionales Cox, en la que se obtuvo la función de supervivencia utilizando los coeficientes β de las variables incluidas, se obtuvo una X² Hosmer-Lemeshow de 70.29 (p=<0.0001), que indica una mala calibración.

El área bajo la curva (AUC) que se obtuvo al evaluar su rendimiento en población mexicana figura 6, indica que éste modelo tiene una baja capacidad de discriminación en nuestra

población, en el Cuadro 8 se aprecian las diferencias entre el rendimiento del modelo en Taiwán y México.

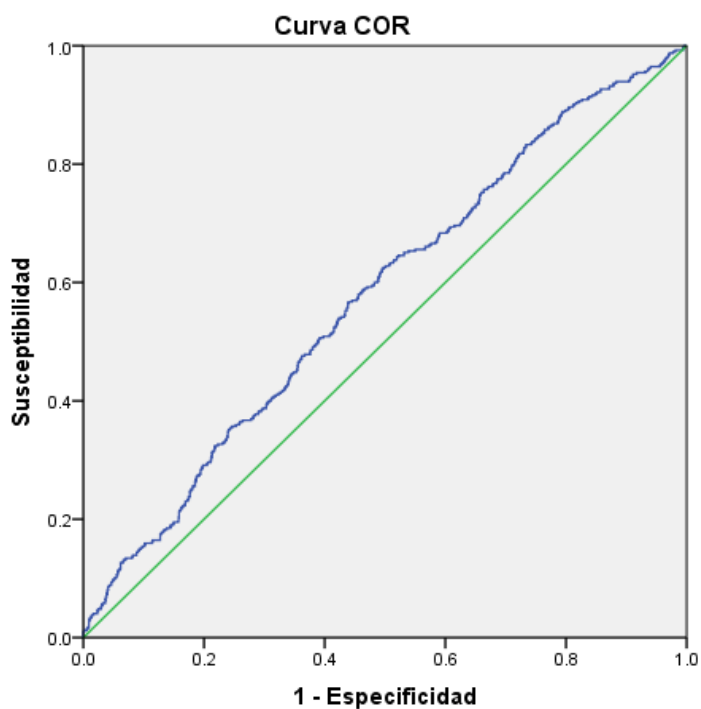


Figura 6. Área bajo la curva que representa la capacidad de discriminación del modelo de Taiwán, aplicado a población mexicana

3. Modelo predictivo: Lim, 2013

Se incluyeron 1407 sujetos para la validación de éste modelo, 327 fueron casos de HTA (23.2%). La cohorte para el diseño de este modelo realizó un seguimiento de 4 años en los que 819 participantes de 4747, desarrollaron la enfermedad (17.3%). Se llevó a cabo la validación predictiva del modelo mediante una regresión de riesgos proporcionales Cox, en la que se obtuvo la función de supervivencia utilizando los coeficientes β de las variables incluidas, se una X^2 Hosmer-Lemeshow de 40.35 ($p = <0.0001$), mismo que indica una mala calibración (valores de X^2 HL <20 , indican buena calibración).

El área bajo la curva (AUC) que se obtuvo al evaluar su rendimiento en población mexicana fue de 0.60 (figura 7), la cual indica que éste modelo tiene una capacidad de clasificar correctamente a los sujetos con riesgo de desarrollar o no hipertensión del 60%, considerada de acuerdo a los puntos de corte, aceptable, sin embargo, sigue siendo una clasificación muy deficiente para el objetivo del modelo. En el cuadro 8 se presenta la comparación entre el rendimiento obtenido en población mexicana y población Coreana.

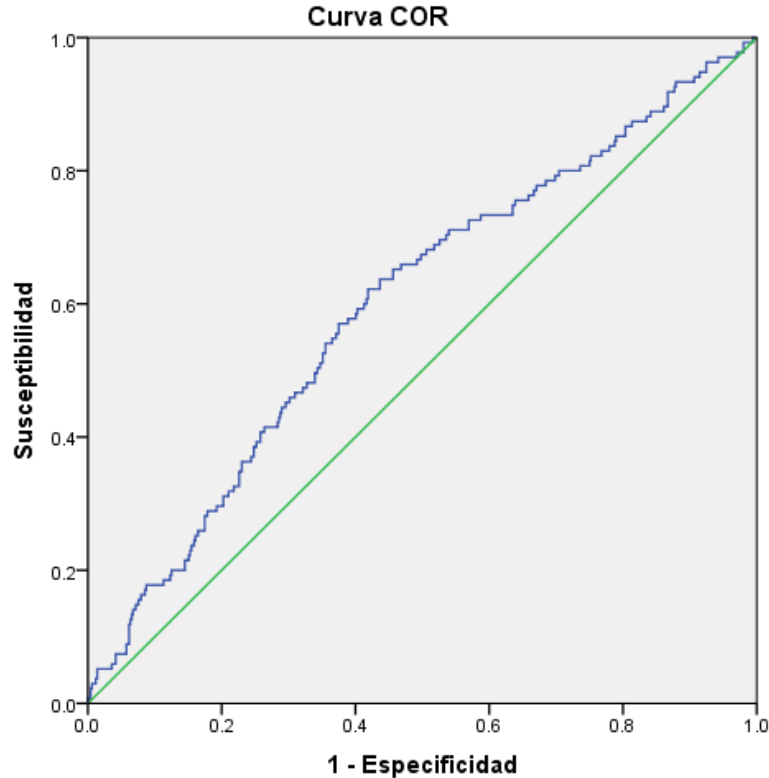


Figura 7. Área bajo la curva que representa la capacidad de discriminación del modelo de Corea, aplicado a población mexicana

4. Modelo predictivo: Otsuka, 2014

Para la validación de este modelo se incluyeron 710 participantes, únicamente hombres, de 19 a 65 años, de los cuales se identificaron un total de 139 casos (19.5%). La cohorte Japonesa en la que fue desarrollado originalmente el modelo realizó un seguimiento de 4.0 años. Se evaluó la validación predictiva del modelo mediante una regresión de riesgos proporcionales Cox, en la que se obtuvo la función de supervivencia utilizando los coeficientes β de las variables incluidas, se una X^2 Hosmer-Lemeshow de 13.06 ($p < 0.0001$), mismo que indica una buena calibración.

En la figura 8, se muestra el área bajo la curva (AUC) que se obtuvo al evaluar su rendimiento en población mexicana, la cual indica que éste modelo tiene una capacidad de clasificar correctamente a los sujetos con riesgo de desarrollar o no hipertensión del 59.6%, baja capacidad de discriminación, en comparación con la excelente capacidad que muestra en población Japonesa (Cuadro 8).

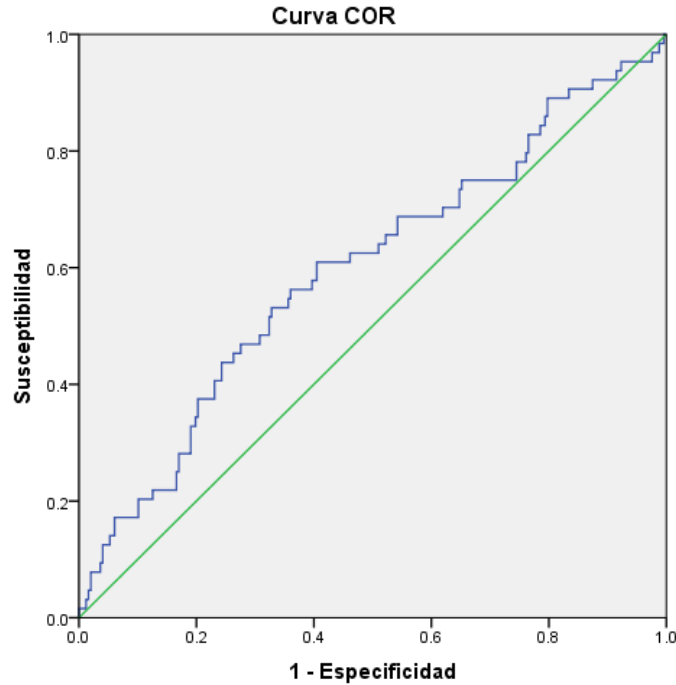


Figura 8. Área bajo la curva que representa la capacidad de discriminación del modelo de Japón, aplicado a población mexicana

Fase 2. Desarrollo del modelo predictivo en población mexicana

Para seleccionar las variables que se incluirían en el modelo se realizó un análisis de correlaciones entre las variables cuantitativas que obtuvieron significancia estadística en los análisis descriptivos entre grupos para ver su relación con los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica. Se encontró que la mayoría de las variables se relacionan con el desenlace, en un mayor o menor grado, excepto, las variables dietéticas como consumo de calorías totales al día y porcentaje de calorías de grasas e hidratos de carbono, las cuales no obtuvieron una significancia estadística (ver Cuadro 9).

Cuadro 9. Análisis de correlaciones entre las variables

	Tensión Arterial Sistólica 2ª evaluación		Tensión Arterial Diastólica 2ª evaluación	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
<i>Edad (años)</i>	0.229	<0.0001	0.143	<0.0001
<i>Tensión arterial sistólica basal (mmHg)</i>	0.293	<0.0001	0.240	<0.0001
<i>Tensión arterial diastólica basal (mmHg)</i>	0.238	<0.0001	0.242	<0.0001
<i>Índice de masa corporal (Kg/m²)</i>	0.207	<0.0001	0.231	<0.0001
<i>Cintura (cm)</i>	0.192	<0.0001	0.218	<0.0001
<i>Cadera (cm)</i>	0.117	<0.0001	0.116	<0.0001
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	0.165	<0.0001	0.117	<0.0001
<i>C-HDL (mg/dL)</i>	-0.70	<0.0001	-0.102	<0.0001
<i>C-LDL (mg/dL)</i>	0.095	<0.0001	0.039	<0.0001
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	0.138	<0.0001	0.116	<0.0001
<i>Kcal totales / día</i>	0.018	0.364	0.014	0.486
<i>Consumo hidratos de carbono (%)</i>	0.029	0.145	0.019	0.341
<i>Consumo proteínas (%)</i>	-0.041	0.043	-0.055	0.007
<i>Porcentaje de lípidos (%)</i>	-0.018	0.363	-0.003	0.872
<i>Inactividad /día (horas)</i>	-1.104	<0.0001	-0.118	<0.0001

Se determinaron correlaciones Spearman, debido a que todas las variables presentaron una distribución no normal, se presenta el coeficiente de correlación así como la significancia estadística entre correlaciones.

Se calcularon medidas de asociación (riesgos relativos) entre las variables independientes cualitativas para evaluar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (Cuadro 10). El consumo de alcohol, además de obtener un RR >1, presenta un intervalo de confianza superior a la unidad, las demás variables como el sexo, antecedentes heredofamiliares y actividad física moderada presentan una tendencia de significancia estadística.

Cuadro 10. Análisis de riesgo de las variables cualitativas

Variable	RR	IC (95%)
Sexo	1.172	0.942-1.457
Antecedentes heredofamiliares	1.168	0.951-1.435
Tabaquismo	0.764	0.590-0.990
Alcohol	1.302	1.065-1.591
Actividad física vigorosa	0.927	0.726-1.185
Actividad física moderada	1.208	0.987-1.478

Desarrollo del modelo de predicción para hipertensión arterial

Se desarrollaron modelos multivariados usando la regresión de riesgos proporcionales de Cox, en los que se incluyeron las variables que resultaron asociadas al desarrollo de hipertensión incidente en el análisis bivariado. Las variables predictoras potenciales fueron la edad, sexo, antecedentes heredofamiliares, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), actividad física moderada, glucosa en ayuno, colesterol HDL, LDL, triglicéridos en sangre, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica. Además, fueron consideradas en los modelos algunas variables que han sido reportadas por la literatura como factores de riesgo, tales como antecedentes heredofamiliares de primer grado, consumo de grasas, colesterol, tabaquismo y consumo de alcohol.

En el cuadro 11 se muestran los modelos realizados utilizando el método de inclusión de variables paso por paso.

Se consideró una variable predictora si dentro del modelo la variable obtenía una medida de asociación de riesgo (HR) mayor a 1.0 y mantenía significancia estadística, valor de p bilateral <0.05 (dentro del modelo).

Inicialmente se incluyeron las variables demográficas, clínicas y dietéticas, mismas que no fueron factores predictivos de HTA. Después incorporamos las antropométricas, el índice de masa corporal (IMC), la índice cintura estatura (ICE) y la circunferencia de cintura fueron significativas dentro del modelo de regresión, sin embargo, se decidió utilizar el IMC, debido a que proporcionaba un mayor ajuste al modelo. Posteriormente se incorporaron las variables bioquímicas, el Colesterol total, el C-LDL y Triglicéridos, obtuvieron un HR ≥ 1.0 , pero no mantuvieron significancia. La glucosa resultó ser un factor predictivo. Luego se incluyeron las variables de estilo de vida tales como tabaquismo actual y consumo de alcohol, las cuales no brindaron un buen rendimiento al modelo. La actividad física moderada se incluyó como una variable predictiva de la enfermedad. Al final se

incorporaron las variables de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y la tensión arterial media (TAM), se realizaron modelos individuales con cada una de estas variables y las variables predictoras anteriormente seleccionadas, su inclusión mejoró de manera mínima el ajuste del modelo y sus rendimientos resultaron ser muy similares entre sí (AUC 0.600, 0.601, 0.598), fueron considerados estos como modelos finales.

La variable sexo no tuvo una significancia estadística dentro de los modelos, sin embargo, se incluyó en ellos como un ajuste para el análisis estadístico.

Se evaluaron también modelos con interacciones entre las variables (Edad-TAD, TAS-TAD, Sexo-Tabaquismo), sin embargo, no fueron significativas.

Cuadro 11. Modelos multivariados para la predicción de hipertensión arterial y medidas de rendimiento

Modelo	Variables	n	p	HR	IC	β	SE	p	AUC	Harrell's C
1	Edad	468	.000	1.035	1.02-1.04	.035	.005	.000	0.563	0.598
	Sexo		.479	1.076	0.87-1.31	.073	.103			
	AHF		.284	1.108	0.91-1.33	.103	.096			
2	Edad	277	.000	1.025	1.01-1.03	.025	.007	.000	0.537	0.579
	Sexo		.381	1.127	0.86-1.47	.119	.136			
	AHF 1 grado		.156	1.667	0.82-3.37	.511	.360			
3	Edad	429	.000	1.033	1.02-1.04	.033	.005	.000	0.548	0.589
	Sexo		.669	1.047	0.85-1.28	.045	.106			
	%Lp		.791	1.002	0.99-1.01	.002	.006			
4	Edad	431	.000	1.034	1.02-1.04	.033	.005	.000	0.548	0.592
	Sexo		.375	1.103	0.88-1.37	.098	.111			
	Kcal totales		.125	1.000	1.00-1.00	.000	.000			
5	Edad	480	.034	1.035	1.02-1.04	.034	.005	.000	0.582	0.620
	Sexo		1.00	1.105	0.90-1.34	.100	.102			
	IMC		.056	1.057	1.04-1.07	.056	.009			
6	Edad	181	.001	1.028	1.01-1.04	.027	.008	.000	0.595	0.618
	Sexo		.785	1.066	0.67-1.68	.064	.235			
	ICC		.221	5.005	0.37-66.0	1.61	1.31			
	Talla		.058	9.840	0.92-104.2	2.28	1.20			
7	Edad	480	.000	1.033	1.02-1.04	.032	.005	.000	0.575	0.616
	Sexo		.394	1.090	0.89-1.32	.086	.101			
	ICE		.000	21.365	6.96-65.51	3.062	.572			
8	Edad	480	.000	1.034	1.02-1.04	.033	.005	.000	0.576	0.618
	Sexo		.754	0.957	0.72-1.26	-.044	.140			
	Cintura		.000	1.020	1.01-1.02	.020	.004			
	Talla		.794	0.823	0.19-3.54	-.194	.745			
9	Edad	480	.000	1.033	1.02-1.04	.032	.005	.000	0.586	0.619
	Sexo		.454	1.079	0.88-1.31	.076	.102			
	IMC		.000	1.052	1.03-1.07	.051	.009			
	Glucosa		.022	1.011	1.00-1.02	.011	.005			
10	Edad	480	.000	1.032	1.02-1.04	.031	.005	.000	0.586	0.619

	Sexo		.479	1.075	0.88-1.31	.073	.102			
	IMC		.000	1.052	1.03-1.07	.051	.009			
	Glucosa		.024	1.011	1.00-1.02	.010	.005			
	Colesterol		.595	1.001	0.99-1.00	.001	.001			
11	Edad	480	.000	1.033	1.02-1.04	.032	.005	.000	0.586	0.617
	Sexo		.643	1.050	0.85-1.29	.049	.106			
	IMC		.000	1.051	1.03-1.07	.050	.009			
	Glucosa		.032	1.010	1.00-1.01	.010	.005			
	Triglicéridos		.342	1.000	1.00-1.00	.000	.000			
12	Edad	478	.000	1.034	1.02-1.04	.033	.005	.000	0.587	0.620
	Sexo		.546	1.067	0.86-1.31	.065	.107			
	IMC		.000	1.051	1.03-1.07	.049	.009			
	Glucosa		.025	1.010	1.00-1.02	.010	.005			
	C-HDL		.497	0.997	0.98-1.00	-.003	.004			
13	Edad	376	.000	1.029	1.01-1.04	.029	.006	.000	0.576	0.616
	Sexo		.279	1.140	0.89-1.44	.131	.121			
	IMC		.000	1.049	1.02-1.06	.048	.010			
	Glucosa		.055	1.010	1.00-1.02	.010	.005			
	C-LDL		.609	1.001	0.99-1.00	.001	.002			
14	Edad	480	.000	1.033	1.02-1.04	.032	.005	.000	0.587	0.618
	Sexo		.524	1.067	0.87-1.30	.065	.102			
	IMC		.000	1.051	1.03-1.07	.050	.009			
	Glucosa		.015	1.011	1.00-1.02	.011	.005			
	No AF moderada		.019	1.249	1.03-1.50	.222	.094			
15	Edad	351	.000	1.032	1.02-1.04	.031	.006	.000	0.592	0.611
	Sexo		.170	1.172	0.93-1.47	.159	.116			
	IMC		.000	1.052	1.03-1.07	.051	.011			
	Glucosa		.171	1.007	0.99-1.01	.007	.005			
	No AF moderada		.051	1.247	0.99-1.55	.220	.113			
	Tabaquismo		.110	0.818	0.64-1.04	-.201	.125			
16	Edad	467	.000	1.033	1.02-1.04	.032	.005	.000	0.593	0.622
	Sexo		.208	1.145	0.92-1.41	.135	.107			
	IMC		.000	1.049	1.03-1.06	.048	.009			
	Glucosa		.020	1.011	1.00-1.02	.011	.005			

	No AF moderada		.044	1.213	1.00-1.46	.193	.096			
	Alcohol		.013	0.786	0.65-0.95	-.240	.097			
17	Edad	480	.000	1.027	1.01-1.03	.027	.005	.000	0.600	0.635
	Sexo		.968	0.996	0.81-1.21	-.004	.103			
	IMC		.000	1.044	1.02-1.06	.043	.009			
	Glucosa		.021	1.011	1.00-1.02	.011	.005			
	No AF moderada		.022	1.243	1.03-1.49	.217	.094			
	TAS		.000	1.020	1.01-1.03	.020	.005			
18	Edad	480	.000	1.028	1.01-1.03	.027	.005	.000	0.601	0.652
	Sexo		.800	0.974	0.79-1.19	-.026	.103			
	IMC		.000	1.042	1.02-1.06	.042	.009			
	Glucosa		.012	1.011	1.00-1.02	.011	.005			
	No AF moderada		.042	1.213	1.02-1.45	.193	.095			
	TAD		.000	1.043	1.03-1.05	.042	.007			
19	Edad	480	.000	1.026	1.01-1.03	.026	.005	.000	0.598	0.645
	Sexo		.786	0.972	0.79-1.19	-.028	.103			
	IMC		.000	1.042	1.02-1.06	.041	.009			
	Glucosa		.019	1.011	1.00-1.02	.011	.005			
	No AF moderada		.027	1.232	1.02-1.48	.209	.095			
	TAM		.000	1.020	1.01-1.02	.019	.004			
<i>AF: actividad física, AHF: Antecedentes heredo familiares, ICC: índice cintura cadera, ICE: índice cintura estatura, IMC: índice de masa corporal, %Lp: Porcentaje de lípidos en la dieta, TAM: tensión arterial media.</i>										

Selección del modelo

Se consideraron 3 modelos finales, los cuales fueron diferenciados por la presencia de TAS, TAD o TAM. Aunque los 3 modelos presentan una capacidad de discriminación similar (AUC de 0.600, 0.601 y 0.598, respectivamente), se eligió mejor modelo el que incluye la TAS debido a que clínicamente esta variable es más significativa ya que se asocia con un mayor riesgo de la incidencia de ECV y con una mayor reducción en la esperanza de vida. El modelo está constituido de 5 variables predictoras (Edad, IMC, Glucosa, Actividad física moderada y tensión arterial sistólica), en el cuadro 12 se presentan las variables que lo constituyen, sus respectivos valores β , su asociación de riesgo y su significancia estadística.

Cuadro 12. Modelo final para la predicción de riesgo de hipertensión arterial

Variable	β	s.e	HR	p	IC 95%
Edad	.027	.005	1.027	<.0001	1.01-1.03
IMC	.043	.009	1.044	<.0001	1.02-1.06
Glucosa	.011	.005	1.011	.021	1.00-1.02
No AF moderada	.217	.094	1.243	.022	1.03-1.49
TAS	.020	.005	1.020	<.0001	1.01-1.03

AF: actividad física, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica

Evaluación del rendimiento del modelo

Se evaluó la capacidad del modelo de predicción de riesgo para diferenciar a los individuos que desarrollaran HTA de los que no, usando el área bajo la curva (AUC), siendo ésta la medida más utilizada para cuantificar la capacidad de discriminación, sin embargo, aplicamos la sugerencia de utilizar una extensión de estadístico C propuesto por Harrell y cols⁴⁴ utilizando este análisis como un análogo del AUC en estudios de supervivencia, puesto que toma en cuenta el tiempo de sobrevida de los individuos y la probabilidad pronosticada para desarrollar el evento en dicho tiempo.

Se obtuvo un AUC de **0.600** y estadístico C de **0.635** lo cual indica una probabilidad muy baja de clasificación correcta de los individuos con y sin HTA ($0.5 \leq$ sin capacidad de discriminación, 1= discriminación perfecta).

Para comparar las probabilidades predichas del modelo con las frecuencias observadas del evento de interés, se evaluó mediante una X^2 de Hosmer-Lemeshow como medida de calibración del modelo, la cual usa el estimador de Kaplan-Meier para determinar el número de eventos observados en cada decil de riesgo y se basa en las probabilidades predichas de la regresión de Cox.⁴⁵ Se mostró una buena calibración, X^2 HL= **5.3**, df 6. (valor < 20).

Se realizó la validación interna del modelo pronóstico estimado, usando validación cruzada -cross validation- por k-medias (k=10, Dxy= 0.2688), calculada mediante una división de datos en k grupos de igual o similar tamaño que permite reducir el sesgo y la variabilidad en la estimación del rendimiento del modelo. Y por bootstrap (simulación de muestras de

manera aleatoria con reemplazamientos, corregido por optimismo obteniéndose un $Dxy=0.2611$, $AUC=0.630^{46}$

El desempeño de nuestro modelo de predicción de riesgo fue comparado con el desempeño de los modelos existentes aplicados en población mexicana. Se obtuvo un rendimiento similar que el mejor modelo validado (Lim, 2003) $AUC 0.600$. Ver cuadro 8.

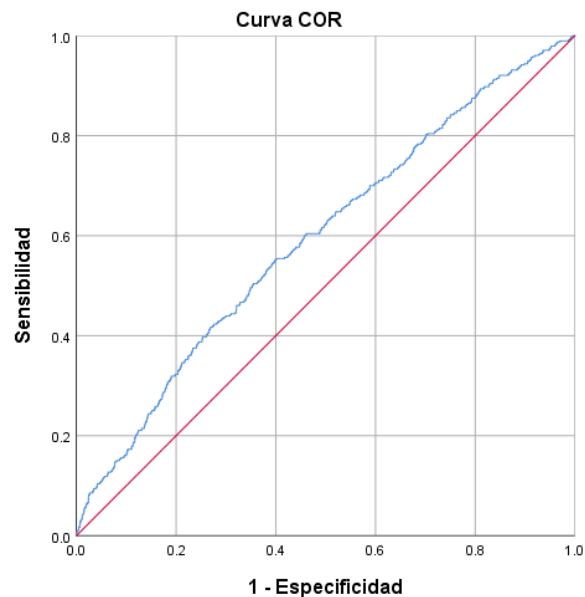


Figura 9. Área bajo la curva que representa la capacidad de discriminación del nuevo modelo creado para población mexicana

Tasa de incidencia de hipertensión arterial

Finalmente se realizó el cálculo de la incidencia de casos de hipertensión arterial en la cohorte. En un periodo de 3.5 años de seguimiento, la tasa de Incidencia total fue de 75.21 casos por cada 1000 años persona (IC 95%: 75.21-75.22, 484 Casos), siendo mayor la tasa en hombres 81.35 Ca/1000 años persona (IC 95%: 81.35-81.36 (141 Ca) que en mujeres 72.95 Ca/1000 años persona (IC 95%: 75.94-75.96, 342 Ca). En el cuadro 13 se muestran las tasas de incidencia calculadas por sexo y grupos de edad.

Cuadro 13. Tasas de incidencia de hipertensión arterial en adultos mexicanos. N=484

Grupo de edad (años)	Mujeres			Hombres			Total		
	Casos	TI	IC 95%	Casos	TI	IC 95%	Casos	TI	IC 95%
20-29	24	42.17	27.83-56.50	9	41.58	27.25-55.92	33	42.01	27.67-56.34
30-39	90	55.00	45.21-64.78	34	57.24	47.45-67.02	124	55.59	45.81-65.38
40-49	132	78.54	66.86-90.23	51	86.63	74.95-98.32	183	80.64	68.96-92.33
50-59	70	108.93	87.15-130.71	38	129.87	108.09-151.65	108	115.48	93.70-137.26
≥60	26	182.67	126.80-238.53	10	146.67	90.80-202.53	36	171.01	115.14-226.87

*TI: Tasa de incidencias calculada por 1000 años persona.

Discusión

Los modelos pronósticos están adquiriendo mayor importancia en la literatura y la práctica médica, ya que son esenciales para individualizar las decisiones de tratamiento preventivo.⁴⁷ En éste estudio se realizó la búsqueda de los factores que de manera independiente se asocian con el riesgo del desarrollo de hipertensión arterial en población mexicana, así como su interacción dentro de un modelo estadístico para estratificar el riesgo predecible de la enfermedad en adultos de mediana edad con un seguimiento de 3.5 años. La mayoría de los factores que incluye el modelo propuesto (edad, IMC, cifras de glucosa en sangre, realización de actividad física moderada y tensión arterial sistólica) son fácilmente identificables y se pueden ser obtenidas a bajo costo por profesionales de salud en primer nivel de atención; generalmente estas características suelen presentarse juntas lo que conlleva a afectar de manera acumulativa, incrementando el riesgo de desarrollar la enfermedad en quienes las presentan.

Nuestros hallazgos en la búsqueda de los factores que incluidos dentro de un modelo pronostiquen el riesgo de desarrollar la enfermedad, coinciden con los presentados en otros estudios. Los modelos que han sido desarrollados en diferentes países incluyen dentro de sus variables la edad^{31-35,37-40}, el IMC^{31-35,37,38,40} y la tensión arterial sistólica^{31-36,38,40}, y sólo 2 de ellos incluyen como variable predictora la cifra de glucosa^{35,37}, sin embargo, en nuestro estudio se demostró que en población mexicana el factor predictor estadística y clínicamente más importante fue la falta de actividad física (realización de 150 min/semana), con un Hazard ratio de 1.243, IC 95%= 1.03-1.49. La cual en otros modelos no se incluye o los estudios muestran que carece de significancia estadística, lo que puede deberse a una incorrecta o mala estandarización en su medición, siendo este uno de los factores modificables principales en la prevención de la hipertensión.

Estudios han demostrado que algunas variables de estilo de vida, tales como, consumo de alcohol^{48,49} y tabaco⁵⁰, han sido asociados positivamente con el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, en nuestro estudio no se obtuvo significancia estadística en ninguna de estas, esto podría atribuirse a la dificultad de su medición debido a un sesgo en las respuestas de los individuos.

Uno de nuestros objetivos fue evaluar el desempeño en nuestra población de los modelos predictivos existentes, el modelo desarrollado en Corea (Lim, 2013) obtuvo un mejor rendimiento en comparación con los demás evaluados, sin embargo, al compararlo con el modelo que proponemos, ambos presentan igual capacidad de discriminación (AUC=0.600, baja discriminación), a pesar de esto, la diferencia que distingue a nuestro modelo y lo hace más adecuado para ser utilizado es que incluye las variables predictoras preponderantes en nuestra población, tales como niveles de glucosa en sangre (HR= 1.011, p=0.021) y realización de actividad física moderada (HR= 1.243, p=0.022) principales factores modificables para la reducción de riesgo de HTA, por el contrario, el modelo creado por Lim incluye en su mayoría variables no modificables, como la edad, sexo, antecedentes de hipertensión en padres y la interacción entre la edad y el nivel de TAD. Además, este modelo es aplicable únicamente para población a partir de 40 años, lo que dificulta su aplicación a adultos jóvenes, siendo esta una de las prioridades actuales de nuestro estudio

y de los servicios de salud, la evaluación y disminución del riesgo desde edades tempranas para prevenir o retrasar la enfermedad y evitar las complicaciones.

Las medidas de asociación (HR) de las variables incluidas en nuestro modelo son muy débiles (1.011-1.243) esto se podría explicar debido a que el periodo de seguimiento fue menor en comparación con los demás modelos que presentan medidas de asociación (HR u OR) mayores, esto no resta valor a nuestras variables predictoras, por el contrario, es importante considerar el efecto positivo estadísticamente significativo en un corto periodo de tiempo. Con respecto a la evaluación de los modelos, la mayoría de los estudios utilizaron las mismas medidas de rendimiento, tales como el AUC o estadístico C, estadístico de Hosmer-Lemeshow o χ^2 modificada de Hosmer-Lemeshow, esto hace que los modelos puedan ser comparados de acuerdo con su desempeño. En este sentido, se plantea una pequeña discusión en cuanto a la medida de discriminación utilizada para evaluar la capacidad del modelo para clasificar a individuos con y sin la enfermedad, nosotros calculamos el AUC (medida utilizada por la mayoría de los estudios^{34,36-39}) para poder comparar nuestro modelo, sin embargo, argumentamos que la medida más adecuada para evaluar esta capacidad es el estadístico C propuesto por Harrell y cols. 1996, calculado para análisis de supervivencia cuando se utiliza una regresión Cox, éste análisis evalúa la probabilidad de la concordancia dada la comparabilidad entre individuos de acuerdo a si las probabilidades predichas de supervivencia y tiempos de supervivencia van en la misma dirección. Nuestro modelo obtuvo una baja capacidad de discriminación (0.635), esto se considera una de las principales limitantes de nuestro estudio, pues a pesar de que los valores pronosticados y observados concuerdan, el modelo tiende a tener una baja precisión para clasificarlos.

Una recomendación para mejorar la predicción de los modelos de riesgo de hipertensión es el empleo de marcadores que pudieran ser más adecuados para la población, como factores dietéticos, por ejemplo, consumo de sodio⁵¹⁻⁵⁵ y vegetales, además se sugiere en estudios posteriores, debido a los altos índices de diabetes en nuestro país, incluir en la muestra individuos con este padecimiento, para que el modelo pueda ser aplicable a esta población. Aunque nuestro modelo propuesto tiene un bajo poder de discriminación se consideró necesaria su validación interna, la cual debe evaluarse en todos los modelos predictivos, antes de ser validado en poblaciones externas o independientes, para evaluar su estabilidad y reproductividad (validación externa) este tipo de validación interna es menos estricta, ya que usa los mismos datos con los que fue creado el modelo predictivo, y se utiliza para evaluar el rendimiento futuro del modelo en nuevos datos, ambos métodos utilizados de validación interna (bootstrap y cruzada por k-medias) indican un buen rendimiento del modelo.

Una de las fortalezas de este estudio es la utilización de un tamaño de muestra grande con suficiente poder estadístico para la elaboración de modelos estadísticos, derivada de una cohorte constituida por individuos del centro de nuestro país, misma que fue obtenida mediante un método de muestreo aleatorio estratificado, lo que asegura la representatividad de la población. El modelo propuesto incluye factores que son altamente modificables, lo que representa un paso adelante para encontrar nuevas estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad en nuestra población. Además, debido a que en la actualidad

no se tenían reportes de datos de la incidencia de HTA en México, este estudio aporta información de la dinámica general de aparición de la enfermedad calculada por años-persona, y específicos por sexo y grupos de edad.

Conclusiones

Se desarrolló un modelo pronóstico con variables simples y fácilmente identificables por profesionales de salud de primer nivel de atención, aunque este modelo tiene un rendimiento muy bajo, y similar a los modelos ya existentes aplicados a nuestra población, se adecua mejor para su utilización ya que las variables que incluye representan los factores principales que significativa y clínicamente participan en el desarrollo de tal enfermedad en nuestro país. Pese a que este no puede ser aplicado directamente como un instrumento en la práctica clínica debido a su baja precisión para identificar el riesgo de los individuos para desarrollar HTA, éste modelo si puede ser utilizado como una herramienta que ofrece una estrategia mejor orientada para apoyar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones para la prevención de la HTA, ya que tiene la capacidad de brindar información que puede motivar a las personas a involucrarse en un cambio de estilo de vida para reducir el riesgo de hipertensión y complicaciones futuras.

Sabemos que la disminución de la incidencia de enfermedades crónicas representa un gran desafío para nuestro sistema de salud, no obstante, la creación de este modelo predictivo se considera un paso adelante para el desarrollo de más y mejores estrategias de prevención orientadas a la modificación de factores modificables ya conocidos, de esta manera se sugiere redoblar esfuerzos en la realización de estudios a mediano y largo plazo que comprueben la costo-efectividad de su implementación.

Referencias:

1. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención México: Secretaria de Salud; 2008.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Cushman WC, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hipertensión. *European Heart Journal*. 2018;39,3021-3104.
4. Clinical guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011.
5. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000;101:329-335.
6. Guadalajara JF. *Cardiología*. 2010. 6ª. Edición. México.
7. DynaMed Plus. Descargado 2017 Nov 20
8. Catarina I, Kiefe, O, Dale Williams, Diane E. Bild, et al. Regional Disparities in the Incidence of Elevated Blood Pressure Among Young Adults. 1997;96:1082-1088
9. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011–2014 <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db220.pdf>
10. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Villalpando S, Rodríguez-Gilabert C, Durazo-Arvizú R, Aguilar-Salinas CA. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S63-S71.
11. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf>
12. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, C. Medina, Rosalba Rojas, Aída Jiménez. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, Evidencia para la política pública en salud. <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/HypertensionArterialAdultos.pdf>
13. Rosas-Peralta M, Palomo-Piñón S, Borrayo-Sánchez G, y cols. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 Supl 1:S6-51.
14. Howard BV, Lee ET, yeh JL, et al. Hypertension in Adult American Indians. *Hypertension*. 1996;28:256-264.
15. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary Prevention of Hypertension Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288:1882-1888.
16. <https://www.insp.mx/noticias/sistemas-de-salud/2864-costos-hipertension-mexico.html>
17. Whelton PK, et al 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults.
18. Susic D, Varagic J. Obesity, A perspective from Hypertension. *Med Clin N Am* 101 (2017) 139–157.

19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara P, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77.
20. Huang Z, Willett W, Manson J. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):81-88.
21. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297:319-28.
22. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371:601-11.
23. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-53.
24. Takase H, Sugiura T, Kimura G, et al. Dietary Sodium Predicts Future Blood Pressure and Incident Hypertension in the Japanese Normotensive General Population. *J Am Heart Assoc*. 2015. 4(8):e001959.
25. Lesniak KT, Dubbert PM. Exercise and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:356-9.
26. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 1999;131:21-6.
27. Liu J, Sui X, Lavie CJ, et al. Effects of cardiorespiratory fitness on blood pressure trajectory with aging in a cohort of healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1245-53.
28. Rojas S, Querales M, Villarino A. Evaluación de los factores de riesgo que predisponen a la hipertensión arterial a través de un modelo de regresión logística. *Rev. Salus. UC*. 20(2):18-23.2016.
29. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219.
30. Echouffo-Tcheugui J, Batty GD, Kivimäki M, et al. Risk Models to predictive Hypertension: A systematic Review. *PLoS ONE*. 8(7).
31. The prediction of midlife coronary heart disease and hypertension in Young adults: the Johns Hopkins multiple risk equations.
32. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, et al. A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2008;148:102-110.
33. Paynter NP, Cook NR, Everett BM, et al. Prediction of Incident Hypertension Risk in Women with Currently Normal Blood Pressure. *Am J Med*. 2009;122(5):464-471.
34. Kshirsagar AV, Chiu Y, Bombback AS. A Hypertension Risk Score for Middle-Aged and Older Adults. *J Clin Hypertens*. 2010;12(10):800-808.
35. Chien KL, Hsu HC, Su TC. Prediction models for the risk of new-onset hypertension in ethnic Chinese in Taiwan. 2011. *Journal of Human Hypertension*. 25;294-303.
36. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Mehrabi Y. A point –score system superior to blood pressure measures alone for predicting incident hypertension: Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Hypertension*. 2011;29:1486-1493.

37. Fava C, Sjögren M, Montagnana M. Prediction of Blood Pressure Changes Over Time and Incident of Hypertension by a Genetic Risk Score in Swedes. *Hypertension*. 2013;61:319-326.
38. Andrés E, Cordero A, León M, et al. Escala para la predicción de la aparición de hipertensión arterial en población activa masculina. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(11):487-492.
39. Otsuka T, Kachi Y, Takada H, et al. Development of a risk prediction model for incident hypertension in a working-age Japanese male population. *Hypertension Research* (2014), 1–7.
40. Kivimäki M, Batty GD, Singh-Manoux A. Validating the Framingham Hypertension Risk Score Results From the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2009;54:496-501.
41. Muntner P, Woodward M, Mann DM, et al. Comparison of the Framingham Heart Study Hypertension Model With Blood Pressure Alone in the Prediction of Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2010;55:1339-1345.
42. Zheng L, Sun Z, Zhang X, et al. Predictive Value for the Rural Chinese Population of the Framingham Hypertension Risk Model: Results From Liaoning Province. *American Journal of Hypertension* 27(3) March 2014.
43. López-Alvarenga JC, Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L y cols. Reproducibilidad y sensibilidad del cuestionario de un actividad física en población mexicana. *Salud pública de México*. 2001;43(4);306-312.
44. D'Agostino RB, Nam B. Evaluation of the Performance of Survival Analysis Models: Discrimination and Calibration Measures. 2004. *Handbook of statistic*. Elsevier. Vol. 23.1-25.
45. Guffey D. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: Translations to the Cox proportional hazards model. https://digital.lib.washington.edu/researchworks/bitstream/handle/1773/22648/Guffey_washington_02500_11143.pdf;sequence=1
46. Fernández-Félix BM. Validación interna de modelos predictivos de regresión logística. Comando Validación (STATA). 2018. <file:///C:/Users/wnd23/OneDrive/Escritorio/TESIS%20MODELOS%20PREDICTIVOS%20ANTEC.pdf>
47. Steyerberg EW, Calster BV, Pencina MJ. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):788-794.
48. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1336-8.
49. Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension*. 1992;20:533-541.
50. ACE Hypertension Guidelines, *Endocr Pract*. 2006;12(No. 2).
51. Klag MJ, He J, Coresh J, et al. The contribution of urinary cations to the blood pressure differences associated with migration. *Am J Epidemiol*. 1995;142:295-303.

52. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297:319-28.
53. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371:601-11.
54. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-53.
55. Takase H, Sugiura T, Kimura G, et al. Dietary sodium consumption predicts future blood pressure and incident hypertension in the Japanese normotensive general population. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001959.

(Anexo 1)

CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo: “Creación de una cohorte representativa de la población mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico”.

Fecha:		Edad:		Folio ID:	
Nombre:				Registro INNSZ:	
Sexo:				Escolarida	
Ocupación:				Estado	
Lugar y fecha de nacimiento:					
Domicilio:					
Teléfono casa:		Celular:		Trabajo:	
				Email:	

HC	DM	Dislipidemia	HTA	C. Isquémica	Obesidad	¿Vivo?
PADRE:						
Abuela paterna:						
Abuelo paterno:						
MADRE:						
Abuela materna:						
Abuelo materno:						
HERMANOS: (#)						

CARDIOVASCULARES		SI / NO	FECHA DX
DIABETES MELLITUS	¿Padece diab		
EVC			
Insuficiencia arterial periférica			
OTRAS ENFERMEDADES		FECHA DX	TRATAMIENTO

¿Ha presentado o le han diagnosticado alguna de las siguientes complicaciones?			
COMPLICACIÓN	SI	NO	SI
1. Retinopatía diabética o alteraciones oculares secundarias a DM:			
2. Neuropatía diabética:			8. Orina espumosa:
3. Parestesias:			9. Claudicación intermitente:
4. Gastroparesia:			10. Pie diabético:
5. Disfunción o impotencia sexual:			11. Úlceras en piel:

6. Microalbuminuria:			12. Gangrena y/o amputaciones:
7. Macroalbuminuria:			13. Otras:

HIPERTENSIÓN ARTERIAL	¿Padece HAS?	SI / NO	No sabe
Fecha de diagnóstico: ___/___/___ D/M/A			Edad de diagnóstico: ___
Tratamiento actual: _____			

OBESIDAD		¿Tiene obesidad?	SI / NO	
Edad de inicio:			IMC actual:	
Peso más reciente:			Fecha peso máximo:	
Peso máximo:			Peso mínimo:	
¿Ha perdido peso en los últimos 6 meses? SI / N			Kg peso perdido:	
¿Ha realizado alguna acción para perder peso?			SI / NO	
¿Cuál? _____				
(1) Dieta				
(2) Ejercicio				
(3) Dieta y ejercicio				
(4) Otro				
En el último año, ¿cuántas veces ha intentado perder peso? _____				
¿Se encuentra bajo tratamiento farmacológico para bajar de peso? SI / NO				
¿Cuál? _____				

DISLIPIDEMIA			
¿Tiene colesterol alto?:	SI / NO	¿Tiene triglicéridos altos?	SI / NO
Fecha de diagnóstico: ___/___/___ Día/Mes/A		Fecha de diagnóstico: ___/___/___	
Edad de diagnóstico:		Edad de diagnóstico: _____	
¿Actualmente recibe tratamiento para colesterol?		¿Actualmente recibe tratamiento para Tg	
SI / NO		SI / NO	
¿Cuál?		¿Cuál? _____	
¿Alguna vez ha recibido tratamiento hipolipemiente?		SI / NO	¿Por cuánto tiempo?
¿Cuál?		¿Hace cuánto tiempo lo suspendió?	

ASPECTOS GINECOLÓGICOS					
Menarca:		G: _____	P: _____	C: _____	A: _____
Frecuencia y duración de los ciclos: ___x___ días				FUM: ___/___/___ D	
¿Actualmente se encuentra bajo tratamiento con estrógenos?				SI / NO	

CONSUMO DE TABACO

¿Actualmente fuma? () (0) No (1) Si (2) Nunca	
¿Cuántos cigarros fuma/fumaba y con qué frecuencia? (1) Diario (2) Semanal (3) Mensual (4) Ocasional	Frecuencia: _____ Cantidad: _____
¿Durante cuánto tiempo ha fumado regularmente? (0) Menos de 1 mes (1) Menos de 1 año	
Años: _____	

CONSUMO DE ALCOHOL

¿Actualmente toma alcohol? () (0) No (1) Si (2) Nunca	
Aproximadamente ¿Cuántas copas toma/tomaba, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo? (1) Diario (2) Semanal (3) Mensual (4) Ocasional	Frecuencia: _____ Tipo: _____ Cantidad: _____ Meses: _____ Años: _____

Mencione los medicamentos, suplementos y multivitamínicos que toma actualmente:

--

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FISICA DE LAVAL

Hora	Minutos			
	0-15	16-30	31-45	46-60
12:00 am				
01:00 am				
02:00 am				
03:00 am				
04:00 am				
05:00 am				
06:00 am				
07:00 am				
08:00 am				
09:00 am				
10:00 am				
11:00 am				
12:00 pm				
01:00 pm				
02:00 pm				
03:00 pm				
04:00 pm				
05:00 pm				
06:00 pm				
07:00 pm				
08:00 pm				
09:00 pm				
10:00 pm				
11:00 pm				

GASTO TOTAL: _____

ACTIVIDAD 1 (0.26 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 2 (0.38 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 3 (0.57 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 4 (0.70 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 5 (0.83 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 6 (1.20 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 7 (1.40 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 8 (1.50 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

ACTIVIDAD 9 (1.95 kcal/kg/15 min)
módulos _____ min _____

LABORATORIOS BASALES VISITA 1:				FECHA		
Glu:		ALT		C-Total		
Cr:		AST		TG		
Insulina		ApoB		HDL		
GGT		ApoA1		LDL		

ANTROPOMETRÍA					
Peso:		ICC:		PAS:	
Talla:		ICE:		PAD:	
C. Cintura		C. Muñeca:		FC:	
C. Cadera		Complexión:		IMC:	



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

(Anexo 2)

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

“DIARIO DE ALIMENTOS”

Fecha: ____ / ____ / ____

Protocolo: “Creación de una cohorte representativa de la población mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico”.

Nombre de paciente: _____ Edad: _____

Instrucciones:

- 1.- Coloque la fecha y hora del día en que realizó sus alimentos.
- 2.- Escriba el nombre y preparación de los alimentos que consumió.
- 3.- Describa todos los ingredientes que utilizó en sus alimentos, además de tipo y marca o establecimiento de consumo.

Si agregó aceite, aderezo, mantequilla, azúcar, sal, etc. Favor de agregarlo como ingrediente.

- 4.- Finalmente agregar las cantidades que consumió (pieza, taza, cucharada, cucharadita o gramos) de cada alimento.

Ejemplo:

TIEMPO y HORARIO DE COMIDA	ALIMENTO	DESCRIPCIÓN (ingredientes)	CANTIDAD
Desayuno 8:00 am	Quesadillas (fritas) Fruta	Tortilla de maíz Queso panela (fud) Papaya Queso cottage (light), Lincot	2 piezas 30 gramos 1 taza 2 cucharadas
Colación 12:00	Galletas	Quaker	4 piezas
Comida 3:00 pm	Enchiladas (caseras) Sopa de fideo (casera)	Tortillas Aceite Salsa de tomate Crema Pollo Lechuga	2 piezas 2 cucharaditas 1 taza 1 cucharada 50 gramos 2 hojas
Colación 6:00 pm	Uvas Almendras	Verdes, pequeñas Tostadas	20 piezas 9 piezas
Cena 9:00 pm	Hamburguesa Refresco (light)	McDonalds, pequeña Coca cola, de lata	1 pieza 355 ml

Día 1: _____

Tiempo/Hora	Alimento	Descripción	Cantidad
Desayuno _____			
Colación _____			
Comida _____			
Colación _____			
Cena _____			

Día 2: _____

Tiempo/Hora	Alimento	Descripción	Cantidad
Desayuno _____			
Colación _____			
Comida _____			
Colación _____			
Cena _____			

Día 3: _____

Tiempo/Hora	Alimento	Descripción	Cantidad
Desayuno _____			
Colación _____			
Comida _____			
Colación _____			
Cena _____			



(Anexo 3)

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

Hoja de consentimiento informado para participar en el estudio de investigación

"Creación de una cohorte representativa de la población Mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico"

Consentimiento para obtener muestras de DNA

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Departamento of Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), México
Dra Ma Teresa Tusié Luna, Unidad de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), México

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación conducido por los Drs. Carlos A. Aguilar Salinas (Departamento of Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), México) y la Ma. Teresa Tusié (Unidad de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), Mexico). El objetivo de este estudio es medir la incidencia de la diabetes, la hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares en un grupo de conjunto de pacientes representativos de la población urbana Mexicana. Usted ha sido invitado a participar en el estudio porque su vivienda fue seleccionada al azar o porque, al acudir a solicitar consulta, fue elegido por tener un peso por arriba del ideal. Usted no podrá participar en el estudio si padece diabetes, ha sufrido un infarto del miocardio, una embolia, consume regularmente más de 10 copas por semana o cualquier enfermedad que ponga en peligro su vida a 2 años (ej. tumores malignos). Su participación incluye una entrevista (con duración aproximada de 15 a 30 minutos), la medición de su peso, talla, perímetro de cintura, presión arterial y la obtención de una muestra de sangre (50 ml). El estudio es patrocinado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Aproximadamente 12,000 personas participan en el estudio.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Debe leer la información que encontrará a continuación y hacer preguntas acerca de cualquier aspecto que no entienda, antes de decidir su participación.

Declaración de los investigadores

Usted puede solicitar una segunda opinión acerca de la atención que recibe a otro médico no relacionado con el proyecto, antes o durante su incorporación al estudio. No tiene obligación para participar en este u otros estudios que lleve a cabo su médico tratante.

Objetivo del estudio: Una de las metas del proyecto es describir las variaciones de secuencia del DNA que se asocian a las enfermedades que componen el síndrome metabólico. Se desconocen los factores genéticos que determinan la concentración de los lípidos sanguíneos, la glucemia, la presión arterial y el peso corporal en los Mexicanos. Los resultados del genoma (llevado a cabo en muestras de DNA obtenido de sangre periférica) serán correlacionados con la medición de las variables clínicas y de laboratorio que se registran en el estudio que participa.

deberá tener un ayuno de 9 a 12 horas. En consecuencia, la visita solo podrá ser realizada por la mañana (7am a 9am). Además incluirá una entrevista durante la cual se le pedirá llenar un cuestionario sobre su historia médica, los alimentos que ingirió el día anterior, el consumo de alcohol en los pasados siete días y su actividad física habitual. El investigador medirá su presión arterial, peso, estatura y circunferencia de cintura. Además, se le pedirá una muestra de 50 mls de sangre, la cual será usada para medir las concentraciones de lípidos sanguíneos, apoproteína B, glucosa, insulina y para la obtención de DNA que contiene el material que se hereda de los padres. Los datos clínicos y la muestra de DNA serán identificables por medio de un código, con el fin de proteger su privacidad. Es probable que parte de sus células mononucleares sean cultivadas en el laboratorio, para almacenarlas en congelación y obtener mayor cantidad de DNA, si es requerido.

B. El estudio generará grandes cantidades de datos clínicos y genéticos que servirán para identificar los genes asociados a las enfermedades metabólicas en Mexicanos. El archivo puede ser usado por otros investigadores. Sus datos solo podrán ser empleados para el estudio de alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico. No se emplean métodos que permitan que sus muestras sean asociadas con su identidad, con el fin de proteger su privacidad.

Riesgos y molestias potenciales: Su participación en el estudio le puede causar algunas molestias y riesgos potenciales:

1. La obtención de una muestra de sangre puede ser molesto y ocasionalmente causarle un moretón. Rara vez ocurre una infección.
- 2.. Su muestra de DNA y los datos clínicos y genéticos serán identificados con un código que no incluye algún tipo de información sobre su persona. Las claves de los códigos se mantendrán bajo llave. Su confidencialidad será protegida de acuerdo a la ley.
3. El estudio puede implicar algunos riesgos que en este momento no pueden ser previstos.

Beneficios posibles para los participantes: No existen beneficios directos que puedan resultar de su participación en el estudio. Los resultados de los estudios genéticos no tienen un impacto directo en la práctica clínica y no pueden ser interpretados en forma individual. Por lo tanto, usted no recibirá los resultados de las pruebas genéticas.

Beneficios posibles para la sociedad: Los resultados del estudio darán información nueva sobre los genes que determinan la génesis del síndrome metabólico en la población Mexicana. Esto resultará en beneficios para las generaciones futuras.

Alternativas a su participación: Usted puede elegir no participar en el estudio.

Pago por su participación: Todos los procedimientos del estudio no tienen costo para los participantes. No tendrá un pago por su participación.

Posibles productos comerciales derivables del estudio: Todas las muestras de sangre son importantes para el estudio. Los materiales serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto Nacional

de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

Información acerca del estudio: Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Carlos A. Aguilar Salinas del INCMNSZ (tel 55130002). Usted no recibirá información específica sobre sus datos genéticos. Los resultados del estudio no serán los datos individuales de su muestra. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios años.

Obligaciones financieras: No se cargará costo alguno a usted o su compañía de seguros por su participación en el estudio.

Cuidados en caso de urgencia y compensaciones por daños relacionados a su participación en el estudio: Usted recibirá tratamiento gratuito si sufre un daño como resultado de su participación directa en el estudio y los procedimientos no fueron realizados por una indicación médica para su beneficio. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

Privacidad y confidencialidad: Los únicos que conocerán que usted participa en esta investigación son los investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. Sin embargo, existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. Esto incluye sus muestras de DNA y todos los datos clínicos y genéticos. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Las claves de los códigos estarán bajo llave y solo unos cuantos investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán tendrán acceso a ella. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Cuando los resultados sean publicados o discutidos en una conferencia, no se mencionará información que pudiese revelar su identidad.

Participación y retiro del estudio: Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Identificación de los investigadores:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas en el INCMNSZ (tel 55130002). Si usted tiene preguntas



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

debe ponerse en contacto con el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas en el INCMNSZ (tel 55130002). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ (Dr. Patricio Santillán 55731200).

Declaración del paciente: Yo, _____
declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas en el INCMNSZ (tel 55130002). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ (Dr. Patricio Santillán 55731200). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Firma del participante

Fecha
(Mes/Día/Año)

Nombre del participante

Firma de la persona
que explicó el documento

Fecha
(Mes/Día/Año)

Nombre de la persona que explicó el documento

Nombre y firma de un testigo

Fecha
(Mes/Día/Año)

Nombre y firma de un testigo

Fecha
(Mes/Día/Año)

(Anexo 4)

Análisis de sesgo de selección

Cuadro 4. Comparación de las características de los sujetos incluidos y excluidos en el análisis estadístico para la creación del modelo de predicción de riesgo de hipertensión arterial.

Variable	Incluidos (n= 2694)	Excluidos (n= 4310)	p
Edad (años)	40.0 (34.0-47.0)	39.0 (33.0-47.0)	<0.0001
Sexo n(%)			
Femenino	1984 (73.4)	2735 (63.4)	<0.0001
NSE (n)%			
Bajo	408 (15.3)	661 (15.7)	0.452
Medio	2251 (84.2)	3524 (83.6)	
Alto	13 (0.5)	30 (0.7)	
Auto reporte de HTA			
SI	244 (9.1)	148 (8.9)	0.843
NO	2441 (90.9)	1513 (91.1)	
Antihipertensivo			
SI	75 (10.6)	38 (10.3)	0.875
NO	634 (89.4)	332 (89.7)	
AHF HTA			
SI	1540 (59.2)	2282 (57.3)	0.130
NO	1063 (40.8)	1702 (42.7)	
IMC (kg/m2)	27.6 (25.2-30.7)	27.7 (25.2-30.6)	0.894
Glucosa (mg/dL)	86.0 (80.5-93.0)	84.0 (77.0-91.5)	<0.0001
Act física mod			
SI	967 (36.1)	1660 (38.5)	0.043
NO	1727 (63.9)	2650 (61.5)	
Tabaquismo			
SI	634 (30.4)	1096 (32.5)	0.097
NO	1473 (69.6)	2273 (67.5)	
Alcohol			
SI	887 (34.0)	1248 (32.6)	0.241
NO	1725 (66.0)	2585 (67.4)	
Las variables cualitativas se representan como n(%), se utilizó la prueba X^2 para la significancia estadística. Las variables cuantitativas se representan como mediana y percentil 25-75. Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para la significancia estadística debido a su distribución no normal.			

(Anexo 5)

Cuadro 5. Comparación de la distribución de género por grupos de edad y nivel socioeconómico de los sujetos incluidos y excluidos en el análisis estadístico para la creación del modelo de predicción de riesgo de hipertensión arterial.

Variable	Incluidos (n= 2694)	Excluidos (n= 4310)	p
Sexo			
Femenino			
Edad (n)	1984	2735	
20 - 29	242 (12.2)	409 (15.0)	<0.0001
30 - 39	706 (35.6)	1057 (38.6)	
40 - 49	696 (35.1)	849 (31.0)	
50 - 59	280 (14.1)	375 (13.7)	
≥ 60	60 (3.0)	45 (1.6)	
NSE (n)	1959	2665	
Bajo	313 (16.0)	471(17.7)	0.245
Medio	1639 (83.7)	2181 (81.8)	
Alto	7 (0.4)	13 (0.5)	
Masculino			
Edad (n)	710	1575	
20 - 29	82 (11.4)	242 (15.5)	<0.0001
30 - 39	251 (34.9)	626 (39.7)	
40 - 49	230 (33.2)	473 (30.0)	
50 - 59	120 (16.7)	206 (13.1)	
≥ 60	27 (3.8)	28 (1.8)	
NSE (n)	710	1550	
Bajo	93 (13.3)	190 (12.3)	0.673
Medio	611 (85.8)	1343 (86.6)	
Alto	6 (0.8)	17 (1.1)	
Las variables cualitativas se representan como n(%), se utilizó la prueba X ² para la significancia estadística. NSE= Nivel socioeconómico			

(Anexo 6)

Cronograma de actividades realizadas

Actividad	1er. Semestre (Agosto- diciembre 2017)	2º. Semestre (Enero-julio 2018)	3er. Semestre (Agosto- diciembre 2018)	4º. Semestre (Enero-julio 2019)
Revisión de la literatura	X	X	X	X
Redacción del documento de tesis	X	X	X	X
Limpieza de base de datos	X	X		
Realizar análisis descriptivos		X	X	
Calibración de modelos predictivos existentes en población mexicana		X		
Realizar análisis de diferentes modelos de regresión		X	X	
Desarrollo del modelo predictivo			X	
Calibración y capacidad de discriminación del modelo			X	
Validación del modelo			X	