



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

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: MEDICINA

CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL Y DE LA GLUCOSA SÉRICA EN MEXICANOS
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA Y/O DIABETES MELLITUS TIPO 2, Y
SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL. UN ESTUDIO LONGITUDINAL

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTA
EDUARDO GUTIÉRREZ LEÓN

TUTOR PRINCIPAL:
DR. MALAQUÍAS LÓPEZ CERVANTES
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR
DR. RICARDO ANTONIO ESCAMILLA SANTIAGO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM
DRA. REYNA LIZETTE PACHECO DOMÍNGUEZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO

ENERO DE 2024



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

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO.....	11
1. Diabetes Mellitus (DM)	11
1.1 Diabetes Mellitus tipo 2	13
1.2 Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	15
1.3 Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2.....	17
1.4 Etiología de la diabetes mellitus tipo 2	18
1.5 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	19
1.6 Metas de control glicémico para diabetes mellitus tipo 2.....	20
2. Hipertensión arterial sistémica (HAS)	20
2.1 Epidemiología de la hipertensión arterial sistémica	23
2.2 Hipertensión arterial sistémica primaria o esencial.....	25
2.3 Complicaciones de la hipertensión arterial sistémica.....	27
2.4 Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.....	28
2.5 Metas de control de la tensión arterial en la hipertensión arterial sistémica	32
3. Función renal y enfermedad renal crónica	33
3.1 Función renal.....	33
3.2 Enfermedad renal crónica	34
3.3 Historia natural de la enfermedad renal crónica	39
4. Relación diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y función renal	41
4.3 Evidencia del efecto del control de la tensión arterial y de la glucosa en sujetos con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2	50
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	52
JUSTIFICACIÓN	54
OBJETIVOS	54
HIPÓTESIS.....	56
METODOLOGÍA.....	56
Diseño de investigación y estrategias metodológicas.....	56

Población de estudio de la Cohorte Emiliano Zapata (CEZ)	56
Criterios de inclusión y exclusión	58
Muestra	59
Cálculo de tamaño de muestra para la encuesta y toma de muestras por viviendas	59
Marco muestral y reemplazos.....	61
Instrumentos	65
Recolección de datos: variables sociodemográficas, del estilo de vida, antecedentes médicos, clínicos y bioquímicos.....	65
Identificación y operacionalización de variables	67
Definición conceptual.....	67
Definición operacional	68
Identificación de covariables.....	70
Evaluación del efecto y desenlace	72
Análisis estadístico	74
CONSIDERACIONES ÉTICAS	76
RESULTADOS	77
Evaluación transversal.....	81
Evaluación longitudinal	86
DISCUSIÓN.....	91
CONCLUSIÓN	98
ANEXO I	99
Cuestionario estructurado diseñado para la captura de variables sociodemográficas, del estilo de vida y antecedentes médicos en la Cohorte Emiliano Zapata.	99
ANEXO II	114
Literatura que incluye ensayos clínicos que tuvieron como desenlace primario o secundario el deterioro de la función renal con respecto al control terapéutico de la tensión arterial o de la glucosa sérica en poblaciones determinadas.....	114
ANEXO III	123
Publicaciones efectuadas durante el Doctorado en Medicina	123
Publicación 1	124
Publicación 2	125
Publicación 3	126
BIBLIOGRAFÍA.....	127

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association (Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón)
ADA	American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
AGE	Advanced Glycation End Products (Productos Finales de la Glicación Avanzada)
APOL1	Apolipoproteína 1
ARA	Antagonistas del receptor de Angiotensina II
BUN	Blood Urea Nitrogen (Nitrógeno Ureico en Sangre)
CDMX	Ciudad de México
CEZ	Cohorte Emiliano Zapata
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Colaboración Epidemiológica de Enfermedad Renal Crónica)
CV	Cardiovascular
DCCT/EDIC	Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Ensayo del control y complicaciones de la diabetes/Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes)
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
ESC/ESH	European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Hipertensión)
EUA	Estados Unidos de América
EVC	Evento Cerebro Vascular
EZ	Emiliano Zapata
GBD	Global Burden of Disease (Estudio de la Carga de la Enfermedad Global)
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1 (Péptido Similar al Glucagón tipo 1)
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	High-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)
HR	Hazard Ratio (Razón de Riesgo)
IMC	Índice de Masa Corporal
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
JNC8	Eighth Joint National Committee (Octavo Comité Nacional Conjunto)
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL-6	Interleucina 6
LDL	Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad)
MAPA	Monitoreo Ambulatorio de Presión Sanguínea
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal)
NAG	N-acetil-glucosaminidasa
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Encuesta Nacional de Examen de Nutrición y Salud)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia)
PIB	Producto Interno Bruto
RT	Razón de Tasas
SEED	Sistema Epidemiológico Estadístico de Defunciones
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TA	Tensión Arterial
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TGF-beta	Transforming Growth Factor beta (Factor Transformante de Crecimiento beta)
TNF	Tumour Necrosis Factor (Factor de Necrosis Tumoral)
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

RESUMEN

Antecedentes: la utilidad de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) para el cribado de la enfermedad renal crónica (ERC) en estadios precoces entre personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial aún está siendo investigada y no se ha establecido de forma definitiva. **Método:** se utilizó un diseño transversal y longitudinal, donde se reclutaron adultos mayores de 19 años en la entidad federativa de Hidalgo, México entre 2012 y 2016. El estudio tuvo como objetivo determinar el uso de la TFGe como método de detección oportuna del deterioro de la función renal entre personas con DM2 e hipertensión. Se comparó la diferencia de medias en los dos periodos y se utilizaron modelos de regresión lineal longitudinal para analizar la relación entre la TFGe y los niveles de tensión arterial y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que se dividieron en cuartiles. Los resultados de este estudio pueden aportar información sobre la eficacia del uso de la TFGe para el cribado de la enfermedad renal crónica en esta población. **Resultados:** se reclutó a 1721 participantes, de los cuales basalmente: 102 tenían DM2, 319 hipertensión, 142 ambas, y 208 ninguna (al inicio y final del seguimiento); El resto se excluyeron por cursar con el diagnóstico de prediabetes (HbA1c 5.7- 6.4) o prehipertensión (tensión arterial entre 130-139/85-89), así como, por diagnosticarse con DM2 o hipertensión al seguimiento. Los resultados mostraron que un aumento de la tensión arterial se asociaba a una disminución de la TFGe en todos los grupos, observándose la mayor disminución en el último cuartil en comparación con el primer cuartil en la segunda evaluación con los que tenían hipertensión únicamente (-14,20; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -24,33 a -4,08; p 0,001), y con los que tenían tanto DM2 como hipertensión (-16,06; IC 95%: -31,94 a -0,17; p 0,04). La tendencia de la TFGe fue más estable en relación con un aumento de la HbA1c, que fue más marcado en la segunda medición entre aquellos con DM2 únicamente (2,32; IC del 95%: -15,11 a 19,74; $P \geq 0,05$). El análisis longitudinal del cambio absoluto en la TFGe mostró tendencias similares a las previamente descritas. **Conclusiones:** la tensión arterial puede tener un mayor impacto sobre la TFGe en comparación con los niveles de HbA1c en esta población. El aumento de la tensión arterial se asocia con una disminución

de la TFGe independientemente de la presencia de DM2 o hipertensión. Esto sugiere que la medición de la TFGe durante un periodo corto de tiempo (2 años) puede ser útil para detectar daño renal en estadios tempranos.

Palabras clave: tensión arterial; Tasa de filtración glomerular estimada; Hipertensión; Diabetes mellitus tipo 2

ANTECEDENTES

El siguiente protocolo de doctorado se encuentra anidado en la *Cohorte Emiliano Zapata* (CEZ), dicha cohorte se encuentra en el estado de Hidalgo, México, situada en el municipio que lleva su mismo nombre, la elección de dicha zona en un inicio obedeció a que se pretendía estudiar la alta tasa de mortalidad específica por cirrosis hepática que presenta dicha zona en México, así mismo, para estudiar el alto consumo de alcohol que se conocía en dicha región. La selección de la CEZ para este proyecto se sostiene bajo el fundamento que dentro de los objetivos a corto plazo estaba determinar la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), conocer la distribución de factores relacionados y dilucidar polimorfismos para dichas enfermedades, así mismo, a mediano y largo plazo se determinó los siguientes objetivos para HAS y DM2: conocer la incidencia, determinar los factores relacionados con el adecuado control glicémico y de tensión arterial en personas con hipertensión y diabetes en tratamiento, y estudiar la aparición de complicaciones en diabéticos e hipertensos. La siguiente línea de investigación surge bajo el precepto de estudiar el impacto de las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles en México y sus complicaciones, estudiando propiamente a la HAS y DM2, y su relación con la función renal, dada la alta prevalencia de las tres condiciones en México, y el estrecho efecto que se conoce entre la hipertensión y la diabetes con el riñón. De manera directa, este proyecto de doctorado analizará la relación entre distintos grados de control de la HAS y/o DM2, designados a partir de puntos de corte de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), y de la tensión arterial (TA) con la función renal de mexicanos con hipertensión y/o diabetes mellitus tipo 2 pertenecientes a la CEZ, así como, conocer los factores relacionados con un mejor control de la

HbA1c y/o de la TA o de la HAS y/o DM2, y dilucidar los factores que influyen en conjunto con la HbA1c y la TA para un beneficio o deterioro de la función renal.^{1, 2}

INTRODUCCIÓN

La HAS y DM2 son enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles, dentro de todos los tipos de diabetes mellitus y de hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica esencial o primaria representan las más frecuentes de su espectro.

En este panorama se estimó que a nivel mundial existían cerca de 382 millones de adultos entre 20-70 años con DM2 para el año 2013, calculándose que para el año 2035 esa cifra aumentaría a unos 592 millones de adultos con DM2, donde el 80% de estos casos de DM2 a nivel mundial se encuentran en regiones de bajos a medianos ingresos. La situación que vive México con base a la DM2 muestra distintas cuestiones a destacar siendo las siguientes: la DM2 ha llegado a ser clasificada como la primera causa única de mortalidad en México, considerándose como la primera causa de mortalidad en estos sujetos la enfermedad renal crónica (ERC); en el año 2018 esta enfermedad causó un total de 99,114 muertes en México (13.71% del total de muertes en México de ese año), la atención de la DM2 y sus complicaciones en México representó el 0.4% del producto interno bruto (PIB) para el año 2006, así como, también se ha visto que es una enfermedad que ha ido aumentando su prevalencia en México en los últimos años acorde a la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) del 2006 y 2016, con una prevalencia de 7.2% y de 9.4% respectivamente, pero es de mencionar que según encuestas nacionales (donde se incluyó a la ENSANUT) se estimó una prevalencia para DM2 de 14.4% en el año 2006.^{3, 4, 5, 6, 7}

Así mismo, la HAS muestra la misma tendencia temporal al alza que la DM2, cursando con una prevalencia proyectada del 26% a nivel internacional para el año 2000, equivalente a 972 millones de personas. Teniéndose proyecciones a nivel mundial en el año 2025 de 1.56 billones de casos. En México, según la ENSANUT 2006 y 2018 se ha visto un aumento de la prevalencia de hipertensión por diagnóstico médico previo para hombres y mujeres, aumentando de 11.4 y

18.7% a 15.3 y 20.9%, respectivamente. Por otro lado, en el año 2018 se registró un total de 23,715 defunciones por enfermedades hipertensivas en el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), equivalentes al 3.28% del total de defunciones en ese año. Enfatizando el hecho de que la hipertensión esencial no figura como diagnóstico de primera causa dentro de las 20 principales causas de defunción, a pesar de que con la cifra absoluta de defunciones podría situarse en el noveno lugar, lo anterior sucede porque muchas de sus defunciones quedan registradas con el nombre de sus complicaciones.^{4, 7, 8, 9, 10}

En relación con la ERC, una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de la función renal a lo largo del tiempo y sus complicaciones que esto desencadena, se tiene que la mayoría de la información relacionada a la prevalencia e incidencia de la ERC, sobre todo en sus estadios tempranos, proviene de estudios transversales. Dentro de estos datos se tienen los resultados de estudios relevantes como lo son los del “*Global Burden of Disease (GBD)*” donde se sitúa a México como el tercer país con mayor incidencia de ERC a nivel internacional, solo después de Taiwán y Estados Unidos de América, con una incidencia arriba de 350 habitantes por cada 1,000,000 de habitantes.⁸

Dentro de este contexto se reconoce que la principal etiología de ERC de causa secundaria a nivel internacional es la DM2, no obstante, hay países o regiones del mundo como la África subsahariana donde se considera que la principal etiología es la HAS.^{8, 11}

En la relación a la DM2 y la ERC, tenemos que como principal causa de mortalidad de estos sujetos en los países de altos ingresos la enfermedad cardiovascular (CV) figura como la principal causa con un 51.5% y en segundo lugar el cáncer con 24.2% de las muertes, en contraparte tenemos que la principal causa de muerte de la población con DM2 en México es la ERC con una razón de tasas (RT) de 20.1 y una RT de 3.7 para enfermedad CV en personas con diabetes tipo 2. Siendo que la probable causalidad de estas discrepancias esta mediada por el control que se tiene de la enfermedad (tener valores de glucosa sérica en meta terapéutica), ya que se ha observado que la población mexicana

tiene un mayor descontrol de la DM2 visto a partir de una HbA1c más elevada que los países occidentalizados de altos ingresos, los cuales cursan con niveles más bajos de la misma tanto para los sujetos en control estricto como en control no estricto (media de 9.0 y 7.0-7.9% de HbA1c en México y Reino Unido). Lo anterior, se podría resumir que a mayor descontrol glucémico mayor deterioro de la función renal y mayor probabilidad de fallecer por esta última.^{12, 13, 14}

Por último, la relación entre distintos niveles de TA y el deterioro de la función renal presenta discrepancias en distintos estudios, empezando por los resultados expuestos por el grupo de estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study 36 (UKPDS-36) los cuales evidenciaron una mayor incidencia de complicaciones microvasculares conforme aumentaba la media de tensión arterial sistólica en personas con diabetes tipo 2, y una reducción del 13% (P=0.0001) por cada 10mmHg disminuidos de TA sistólica, recalando que dentro de este desenlace se incluía la aparición de retinopatía que requiriera fotocoagulación, hemorragia vítrea, ERC y ERC terminal, siendo el principal mediador de este efecto en la incidencia de complicaciones microvasculares los desenlaces oftálmicos. Sin embargo, el estudio del grupo de investigación SPRINT mostró una mayor incidencia en una reducción $\geq 30\%$ de la tasa de filtrado glomerular estimada a $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en sujetos con HAS sin diabetes que se sometieron a tratamiento farmacológico intensivo para tener una TA sistólica $< 120\text{mmHg}$ con respecto al grupo de tratamiento estándar (TA sistólica $< 140\text{mmHg}$), presentando una razón de riesgo (HR) de 3.49 (IC_{95%} 2.44-5.10), así mismo, el grupo que se sometió a terapia intensiva curso con una mayor incidencia significativa de lesión renal aguda con un HR de 1.71. Lo anterior denota la falta de comprensión entre el deterioro de la función renal y el cursar con distintos niveles de presión sanguínea.^{15, 16}

Es de considerar que la mayoría de la evidencia que sugiere esta relación entre hipertensión, diabetes y el deterioro de la función renal parte del estudio de subrogados de la función renal como lo es la albuminuria o de la categorización dicotómica entre tener ERC, y no de parámetros y/o variables que nos hablen

propriadamente de la función renal como lo es la tasa de filtración glomerular (TFG). De igual modo existe incógnitas sobre el efecto de estas enfermedades y el estar en metas terapéuticas de las mismas con los primeros estadios de la ERC ($>60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), y sobre cuál de estas entidades cursa con un mayor cometido del deterioro de la función renal al presentarse de manera conjunta.

Lo antes mencionado resalta la importancia de reconocer a la hipertensión y a la diabetes tipo 2 como los principales factores de riesgo de enfermedad renal. En el contexto del creciente número de personas con hipertensión y diabetes tipo 2, la detección temprana de la enfermedad renal es de crucial importancia. Por otro lado, las primeras etapas de la ERC son las más prevalentes y ofrecen la mayor oportunidad de intervención para prevenir la progresión a la enfermedad renal terminal. Para ello, distintas organizaciones recomiendan que las personas con diabetes tipo 2 o hipertensión se sometan a pruebas de detección temprana como lo son la albuminuria y la TFG para detectar la enfermedad renal, incluso en ausencia de síntomas. Se ha demostrado que estos métodos de detección son rentables dentro del contexto de la diabetes tipo 2, si bien, su eficacia para la hipertensión arterial no es muy claro. Se han llegado a estas conclusiones a partir de estudios transversales y de costo-efectividad, sin tener en cuenta el aspecto temporal de la definición de ERC. Además, sin considerar las variaciones a corto plazo en la TFGe en personas con diabetes tipo 2 e hipertensión, especialmente en aquellos con mal control de la presión arterial y de la HbA1c. Por lo tanto, es importante determinar si a corto plazo la medición de la TFGe es útil para diagnosticar deterioro de la función renal, especialmente ante la falta de control terapéutico. En este estudio, se utilizó una cohorte en México para examinar la utilidad de la TFGe, considerando su variabilidad como método de detección del deterioro de la función renal en personas diagnosticadas con diabetes tipo 2, hipertensión, o ambas enfermedades. Así mismo, se examinó la relación entre la TFGe, con la presión arterial y los niveles de HbA1c en dos momentos diferentes en el tiempo en esta población.

MARCO TEÓRICO

1. Diabetes Mellitus (DM)

La DM clínica se define como un síndrome de alteraciones metabólicas con la principal característica de una hiperglucemia sérica inapropiada, donde posteriormente produce una deficiencia absoluta o relativa de insulina. También es posible que exista un defecto en la acción de la insulina (resistencia a la insulina). Es de sustentar que dichas alteraciones metabólicas con el tiempo van a desencadenar inevitablemente complicaciones en distintos órganos del cuerpo humano, dentro de estas complicaciones se encuentra mayor riesgo de infarto al miocardio, retinopatía y nefropatía diabéticas; siendo esta última la que nos acota con mayor importancia para el citado proyecto.^{17, 18}

La “*American Diabetes Association*” (ADA por sus siglas en inglés) en su publicación del 2018 sobre los estándares del manejo médico para la DM establece la siguiente clasificación: ¹⁸

1. Diabetes tipo 1 (presenta una destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos, llevando generalmente a una deficiencia absoluta de insulina).
2. Diabetes tipo 2 (debido generalmente a una pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos en el marco de una resistencia periférica a la insulina previa).
3. Diabetes mellitus gestacional (se considera a la diabetes diagnosticada ya sea en el segundo o tercer trimestre del embarazo, la cual no se solapa claramente con otro tipo de diabetes y se establece una relación clara con el embarazo).
4. Tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, ejemplos de estos son: síndromes de diabetes monogénicos (como diabetes neonatal y diabetes de la edad madura que se presenta en el joven o MODY por sus siglas en inglés), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis crónica), y diabetes inducida por fármacos o químicos

(como puede ser por el uso de glucocorticoides, fármacos para el VIH/SIDA o por los medicamentos utilizados posteriormente al trasplante de órganos).

Los criterios diagnósticos establecidos por la ADA en el año 2018 por el documento previamente mencionado son los mismos criterios que se utilizan para establecer la enfermedad en cualquier tipo de diabetes (exceptuando diabetes mellitus gestacional cuyos criterios diagnósticos son distintos) para lo cual hacen uso de tres tipos de pruebas siendo las siguientes: medición de la glucosa sérica a las dos horas posterior a una prueba de tolerancia oral a la glucosa (con carga de 75mg de glucosa, se considera el estándar de oro) que consiste en la evaluación de la glucosa sérica en el momento basal y posterior a la ingesta de 75 mg de glucosa a la hora y dos horas; medición de HbA1c, la cual mide una heteroproteína que se da por la glicación de la hemoglobina en sus cadenas de carbonos 3 y 4, donde su relación con los niveles de glucosa sérica radica en la vida media de los eritrocitos que es de aproximadamente 120 días, por lo que el porcentaje de está nos indicaría los niveles aproximados que mantuvo un sujeto en los últimos 3 meses (Cuadro 1); y por último como prueba diagnóstica tenemos la determinación de la glucosa sérica en ayunas o al azar. Por lo anterior podemos determinar que el diagnóstico de la diabetes se basa en los niveles de glucosa plasmática, así mismo, la ADA en el año 2018 estableció distintos criterios diagnósticos con base en las pruebas anteriormente mencionadas (Cuadro 2).¹⁸

Cuadro 1. Relación porcentajes de HbA1c con niveles aproximados de glucosa sérica en los últimos 3 meses	
HbA1c (%)	Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)
6	126
5.5-6.49	122
6.5-6.99	142
7	154
7.0-7.7.49	152
7.5-7.99	167
8	183
8.0-8.5	178
9	212
10	240
11	269
12	298

Tomado de: Riddle, M., et. al. (2018, Enero). Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care, 41, Supplement 1, pp. S1-S156.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus acorde a la “American Diabetes Association” en el año 2018
Glucosa sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.9 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica de por lo menos 8 hrs.
Prueba oral de tolerancia a la glucosa con una glucosa sérica posterior a 2 hrs de ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). La prueba se debe realizar bajo los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS), usando una carga de glucosa oral equivalente a 75 grs de glucosa disuelta en agua.*
Valores de HbA1c $\geq 6.5\%$ (48mmol/mol).
Se considera diagnóstico en sujetos con síntomas clásicos de hiperglicemia (polidipsia, polifagia y poliuria) o la presencia de una crisis hiperglicémica en el sujeto (como cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglicémico), más la presencia de una glucosa sérica al azar con valores de ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*En ausencia de hiperglicemia inequívoca, los resultados deberán confirmarse mediante la repetición de la prueba.

Tomado de: Riddle, M., et. al. (2018, Enero). Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care, 41, Supplement 1, pp. S1-S156.

1.1 Diabetes Mellitus tipo 2

En la actualidad a la enfermedad de DM2 se le considera que es una enfermedad multifactorial que se presenta por una elevación de la glucosa en sangre por arriba de 125 mg/dl de manera persistente con un ayuno de ocho horas (niveles de glucosa a partir de los cuales se ha observado que empieza a ocurrir daño a nivel microvascular, específicamente a nivel de la retina, dando lo que se conoce como

retinopatía diabética con el tiempo), que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y de las proteínas; dicha alteración se considera que va a ser causada por una disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos, los cuales se van a ver alterados por un proceso de lipotoxicidad, glucotoxicidad y de resistencia a las incretinas.³

Es importante recalcar que ha estos efectos fisiopatológicos los antecede un proceso de resistencia a la insulina en primer lugar y en segundo lugar esto desencadenara una situación de intolerancia a los carbohidratos (glucosa), lo que es causado por anormalidades genéticas, acumulación ectópica de lípidos, disfunción mitocondrial, inflamación y estrés del retículo endoplásmico, que al final provocara alteraciones en la absorción de glucosa por parte del músculo estriado y adiposo, así como, un aumento de la gluconeogénesis en función del hígado, lo que en un principio va a dar un proceso conocido como prediabetes donde los niveles se hayan entre 100 y 125 mg/dL de glucosa en la sangre; donde dicho estado de prediabetes por sí solo se considera un factor del síndrome metabólico y un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de DM2.³

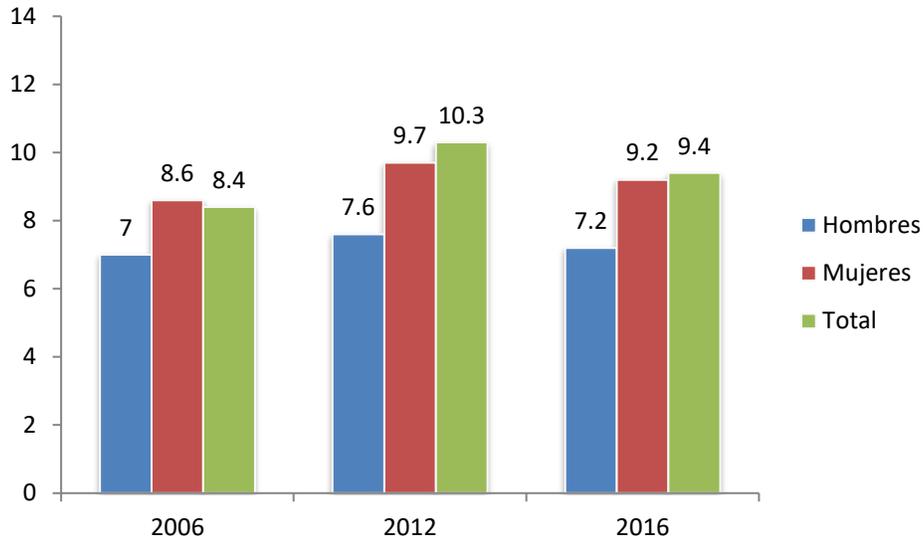
Si este aumento de la glucosa se perpetua en el tiempo y en severidad va aumentar el riesgo de padecer complicaciones microvasculares para el ser humano como la retinopatía diabética (la cual puede llegar a generar ceguera), la nefropatía diabética (siendo la que nos acota principalmente para este protocolo, ya que en sus etapas iniciales se considera que causa daño a nivel del glomérulo renal manifestándose con la excreción de proteínas en orina y en sus etapas más tardías observándose como enfermedad renal crónica que puede culminar en la muerte) y por último se encuentra la neuropatía diabética (pudiendo debutar como alteraciones en la motilidad intestinal, manifestándose como constipación crónica etc.; también dentro de esta complicación se encuentran las alteraciones relacionadas con la sensibilidad al tacto en miembros distales) dentro de las complicaciones microvasculares, así mismo, se encuentran las complicaciones macrovasculares dentro del espectro de la DM2 teniendo como ejemplo el infarto al miocardio, eventos cerebro vasculares y enfermedad vascular periférica, todas

estas últimas pudiendo tener desenlaces graves como la muerte, afasias, amputación de miembros, etc: las cuales son dadas por la hiperglucemia, inflamación, la dislipidemia y otros factores que tiende a verse en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.³

1.2 Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es el tipo de diabetes más común a nivel mundial con una prevalencia mayor al 90% de todos los tipos o categorías de diabetes antes mencionadas a nivel mundial. Para el año 2013 en el mundo se estimaba una prevalencia de 382 millones de adultos entre 20 a 70 años con esta enfermedad y se calcula que para el año 2035 se tenga una prevalencia de aproximadamente 592 millones de adultos entre 20 a 70 años con DM2, de los cuales se estima que cerca del 80% viven o vivirán en países o regiones de bajos a medianos ingresos, bajo esta premisa se espera que en México aumente el número de casos con DM2 en el futuro. En relación a México la DM2 ha llegado a ser clasificada como la primera causa única de mortalidad, así mismo, durante el periodo 1990-2017 se registraron un total de 1,703,129 defunciones debidas a cualquier tipo de DM en toda la república mexicana, observándose un aumento de la tasa de mortalidad específica para DM ajustada por edades de 4.76 a 9.24 para los años 1990 y 2017 respectivamente, dentro de este panorama la DM2 represento un 15.02% del total de las defunciones registradas para el año 2015, y según datos de la ENSANUT 2016 se ha encontrado un aumento de la prevalencia de 7.2% a 9.4% para ambos sexos en los años 2012 y 2016 respectivamente, este incremento se ha visto también para cada sexo, mostrando un aumento de 7 a 8.4% para hombres y de 7.6 a 10.3% para mujeres (Figura 1), aunque es de destacar que este aumento en la prevalencia de DM2 puede ser mayor, ya que según encuestas nacionales (que incluyen la ENSANUT) se ha encontrado una prevalencia de hasta 14.4% de sujetos con DM2 en toda la república mexicana en el año 2006. Es de mencionar que según Barquera. S y et. al. en el año 2013 estimaron que la atención de la DM2 en México represento un 0.8% del producto interno bruto.^{3, 4, 19}

Figura 1. Prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes por sexo y edad. ENSANUT 2006, ENSANUT 2012 y ENSANUT MC 2016.



Tomada de ENSANUT Medio Camino 2016.

Por último, acorde a la ENSANUT medio camino 2016 el grupo de edad con mayor prevalencia de DM2 es el grupo de entre 60-69 años. Reportando la mayor prevalencia de personas con diagnóstico médico previo de diabetes en la región sur, para las mujeres en el centro del país, mientras que para los hombres se observó en la región sur. Así mismo, un 87.8% de los diabéticos en esta encuesta respondió estar recibiendo tratamiento para controlar su enfermedad, de los cuales un 11.1% respondió usar insulina y se encontró un aumento en el número de sujetos que usan en conjunto insulina e hipoglucemiantes orales para dar un 8.8%, por lo que únicamente un 12.2% de la encuesta se encontraba sin tratamiento actual. Es de recalcar que únicamente un 15.2% de los diabéticos en la ENSANUT 2016 reportó medición de hemoglobina glicosilada (siendo en mayor proporción en las mujeres que en los hombres 17.5% y 12.1%, respectivamente) y solo un 4.7% menciona que se les realizó medición de microalbuminuria en el último año (teniendo mayor proporción los hombres que las mujeres para esta prueba). Así mismo, las principales complicaciones reportadas por estos pacientes en la encuesta fueron las relacionadas con la vista como la visión borrosa en un 54.5% o daño a la retina con un 11.2%, mientras que lo relacionado a la función

renal únicamente reportó 1.2% de diabéticos sometidos a diálisis. Culminando el aspecto epidemiológico de este marco teórico hay que mencionar que en la ENSANUT 2016 encontró que un 46.4% de los diabéticos no realiza medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad, y acordé a este proyecto es de destacar que el examen general de orina y microalbuminuria únicamente lo realizó un 14.2% de los sujetos encuestados, mientras que otras medidas preventivas que también se evaluaron que son de relevancia para la protección renal como la toma de medicamentos antihipertensivos, tomar medicamentos para bajar el colesterol o dejar de fumar también presentaron una baja prevalencia dentro de los sujetos diabéticos de 9.0%, 4.3% y 2.4% respectivamente dentro de los encuestados.^{19, 4}

1.3 Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es una enfermedad en la cual se han identificado distintos factores de riesgo, dentro de ellos el que mayor impacto ha mostrado tener para el desarrollo de DM2 es el aumento del tejido adiposo que lo podemos ver como un complemento del índice de masa corporal (IMC), aunque es de destacar que según Berumen y et. al. este aumento de riesgo de cursar con DM2 que se presenta al padecer obesidad pareciera solo presentarse si se fue obeso de joven o a edades tempranas y no mantenerse dicho riesgo cuando uno desarrolla obesidad en la edad adulta. Entre otros factores de riesgo que aumentan el riesgo de padecer DM2 en el futuro encontramos una dieta rica en carbohidratos y grasas, un bajo consumo de granos refinados, un moderado consumo de alcohol y un aumento en el consumo de carnes rojas. El sedentarismo también se considera un factor de riesgo crucial en la aparición de esta patología, así como, el sueño prolongado (mayor a nueve horas) y un sueño corto (menor a 5 horas) se han relacionado para el desarrollo de DM2. Así mismo, otros factores como el consumo de cigarro, los factores genéticos que todavía no se comprenden sus relaciones exactas con la patología debido al involucro de otras variables ambientales que actúan como confusoras o como co-variables que generan un efecto positivo o negativo sobre la aparición de la DM2; también se consideran

factores de riesgo las concentraciones altas de citocinas pro-inflamatorias (ejemplo: factor de necrosis tumoral [TNF], inter leucina-6 [IL6], etc.), las concentraciones bajas de globulinas fijadoras de hormonas sexuales y los metabolitos de la microbiota intestinal que pueden actuar como un factor protector o de riesgo en la predisposición de DM2 (esto a partir de las modificaciones que genera la microbiota intestinal sobre los nutrientes que serán absorbidos o no por el tracto gastrointestinal). Todos estos factores nos pueden ayudar a predecir un riesgo a futuro para el desarrollo de DM2, así mismo, se sabe que estos factores de riesgo pueden generar modificaciones en los genes de expresión pudiendo incrementar el riesgo de padecer DM2 a futuro. En resumen, a esto se puede decir que cerca de un 90% de los casos de DM2 son potencialmente prevenibles siguiendo una dieta saludable, manteniendo un IMC por debajo de 25 kg/m², realizando ejercicio por lo menos 30 minutos al día, evitando el consumo de alcohol moderado y evitando fumar.³

1.4 Etiología de la diabetes mellitus tipo 2

En la actualidad para explicar la etiología de la DM2 se tiene el paradigma del decadento que es la conjunción de diez posibles causas que pueden generar alteraciones en el metabolismo y almacenamiento de los carbohidratos (específicamente glucosa) que con el tiempo va a generar otras alteraciones en distintos tejidos, para así perpetuarse los niveles elevados de glucosa en el organismo. Este decadento se compone de una resistencia a la insulina por parte del músculo y del hígado, por una alteración en la secreción de insulina por las células beta pancreáticas (siendo estos los principales puntos en la explicación del origen de la DM2), también se halla una resistencia al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés) por parte de las células beta que provocara la falla de las mismas células, así mismo, dentro del decadento de la posible etiología de la DM2 se tiene que puede ser dado por niveles elevados de glucagón que aumentan la producción de glucosa por parte del hígado y así elevar los niveles de glucosa sérica. También la enfermedad puede ser dada a un aumento de la lipólisis que agrava la resistencia a la insulina y la falla de las

células β pancreáticas, así como, por un aumento de la reabsorción renal de glucosa. Dentro de este decadente se incluyen causas relacionadas al sistema nervioso, las cuales son las siguientes: aumento de la resistencia por parte del cerebro a ciertos factores como la leptina, insulina y GLP-1 por lo que no se suprime el apetito; al aumento de serotonina y a una disminución de dopamina de este que contribuye a la ganancia de peso y que exacerba la resistencia a la insulina. Por último, tenemos para explicar la posible etiología de la DM2 la resistencia a la insulina vascular y la inflamación que también contribuye a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y muscular. Todos estos factores se han relacionado con las alteraciones metabólicas de la glucosa y su elevación, así mismo, se han encontrado relacionados con mutaciones en los receptores de transportadores de glucosa mejor conocidos como GLUT y a otras mutaciones en otros genes dadas por dichos factores.²⁰

1.5 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento farmacológico de la DM2 en la actualidad se considera que se debe individualizar con base a las distintas condiciones de cada paciente, en este sentido se debe considerar distintas condiciones de los sujetos para la selección adecuada del agente farmacológico, como son las siguientes consideraciones biológicas: eficacia del fármaco, riesgo de hipoglicemia, antecedente histórico de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, impacto del fármaco en el peso, potenciales efectos adversos, efectos secundarios sobre los riñones, el método de administración (vía oral vs administración subcutánea), costo de los medicamentos, preferencias del paciente, edad, actitud del paciente, etc.¹⁸

Después de considerar todas las condiciones antes mencionadas para la selección de cómo iniciar la farmacoterapia lo que se recomienda es tomar como primer parámetro bioquímico la HbA1c antes de la selección del fármaco, esto debido a que la HbA1c nos brinda información más certera de los niveles reales de glucosa sérica en los individuos dado que la vida media de la HbA1c dependerá de la vida media de los eritrocitos que es de 120 días, por lo que así podremos saber si un individuo o una población estuvo con niveles más bajos de glucosa

sérica en los últimos tres meses. A partir de esto se instruye que los individuos que se presentan por primera vez con una HbA1c <9% se inicie con una monoterapia farmacológica, siendo el fármaco de preferencia en todos los sujetos la metformina si es que no existen contraindicaciones; mientras que si es el caso de que el individuo se presenta con HbA1c ≥9% se debe considerar el inicio con dos fármacos hipoglucemiantes orales, considerando que sea la metformina más otro hipoglucemiante oral; y por último en caso de presentar una HbA1c ≥10% o una glucosa sérica ≥300mg/dL o que debute con una sintomatología muy marcada de la enfermedad se debe considerar la terapia inyectable con insulina y está debe incluir metformina en caso de no existir alguna contraindicación.¹⁸

1.6 Metas de control glicémico para diabetes mellitus tipo 2

Acorde a la ADA 2020, se pueden resumir las metas glicémicas de la siguiente manera para diabéticos sin embarazo (Cuadro 3).¹⁸

Cuadro 3. Metas glicémicas para diabéticos sin embarazo	
Variable medida	Valores meta
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	<7.0% (53 mmol/mol)
Glucosa plasmática preprandial	80-130 mg/dL (4.4-7.2 mmol/L)
Glucosa plasmática postprandial	<180 mg/dL (10.0 mmol/L)

Destacando que estas metas no son del todo estáticas ya que dependiendo de ciertas condiciones del sujeto las metas glicémicas pueden ser más o menos rigurosas. Por lo que se recomienda en muchos casos individualizar las metas y el tratamiento con base a la duración de la diabetes, edad, expectativa de vida, comorbilidades adyacentes, antecedente de enfermedad cardiovascular o la presencia de complicaciones microvasculares, riesgo de presentar hipoglicemias, y las consideraciones individuales del paciente y del sistema de salud, como la actitud y expectativa del paciente, y los recursos y soporte que le puede brindar el sistema de salud en general.¹⁸

2. Hipertensión arterial sistémica (HAS)

La definición de HAS va a depender del sistema de estadificación que se esté utilizando, sin embargo, todos los sistemas dependerán de que se esté tomando

de manera adecuada la presión sanguínea. Para llegar a una definición de HAS en el siguiente proyecto, se hizo uso de distintos sistemas para llegar a un consenso final, empezando por la definición del “*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*”, los cuales definen HAS de la siguiente manera a partir de los niveles de tensión arterial:

- Tensión arterial normal-sistólica <120mmHg y diastólica <80mmHg
- Tensión arterial elevada-sistólica 120 a 129mmHg y diastólica <80mmHg
- Hipertensión arterial:
 - Estadio 1-sistólica 130 a 139mmHg o diastólica 80 a 89mmHg
 - Estadio 2-Sistólica \geq 140mmHg o diastólica \geq 90mmHg

En caso de encontrarse disparidad entre las categorías de tensión sistólica y diastólica, el valor mayor determinara el estadio.²¹

Así mismo, dichas asociaciones definen tres términos extra, siendo el de hipertensión sistólica aislada \geq 130/<80mmHg, hipertensión diastólica aislada <130/ \geq 80mmHg, y por último hipertensión mixta sistólica/diastólica \geq 130/ \geq 80mmHg.²¹

Sin embargo, en la práctica clínica esta asociación recomienda que a los sujetos que se encuentran tomando medicamentos antihipertensivos sean definidos como personas con HAS, específicamente hipertensión en tratamiento, sin importar la presión sanguínea observada.²¹

Mientras que otras asociaciones o instituciones contrastan con la definición de la ACC/AHA, como la European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (ESC/ESH), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y el Eighth Joint National Committee (JNC 8) proponen las siguientes categorías:

- Tensión arterial <120mmHg sistólica y <80mmHg diastólica presión arterial normal.

- Presión sistólica y diastólica de 120-139mmHg y 80-89mmHg respectivamente, prehipertensión.
- Tensión sanguínea de 140-159mmHg sistólica o diastólica de 90-99mmHg, estadio 1 de hipertensión arterial.
- Presión arterial sistólica >160mmHg o una diastólica >100mmHg, estadio 2 de hipertensión arterial.

En general, las definiciones de hipertensión por estas distintas asociaciones se han acordado a partir de estudios observacionales y de ensayos aleatorizados con grandes poblaciones, que han evaluado la incidencia de eventos cardiovasculares con la tensión arterial, destacando que en estos estudios la medición de la TA se ha realizado en consultorios u oficinas con cierto equipo y técnicas estandarizadas que le brinda mayor rigurosidad a su evaluación.^{22, 23}

Con respecto al párrafo anterior, surge la recomendación de realizar el diagnóstico de HAS de manera cotidiana a partir de la integración de una bitácora de mediciones de TA en la casa o la utilización de un sistema de monitoreo ambulatorio de presión sanguínea (MAPA), sobre las mediciones realizadas de manera rutinaria a nivel del consultorio médico. Siendo los siguientes criterios diagnósticos de HAS mediante MAPA (se considera el estándar de oro para su diagnóstico) propuestos por la guía 2017 de la ACC/AHA:

- Media de 24 horas de 125/75mmHg o mayor.
- Media de TA en la mañana o al despertar de 130/80mmHg o mayor.
- Media de TA por la noche o al dormir de 110/65mmHg o mayor.

Siendo la mejor de estas definiciones la que corresponde a la media de TA en la mañana. Sin embargo, si se opta por las mediciones rutinarias en el consultorio médico se opta por una TA promedio de $\geq 130/\geq 80$ mmHg de tres mediciones como mínimo espaciadas por semanas a meses con una adecuada técnica y monitorearse a partir de un oscilómetro automatizado de presión sanguínea.^{21, 24}

Así mismo, como se observa en la definición general de HAS también encontramos cierta discrepancia con otras asociaciones o instituciones en su

definición a partir de la metodología mencionada en párrafos anteriores. A grandes rasgos las guías de la ESC/ESH y NICE definen HAS a partir de una media de 24hrs por MAPA de 130/80mmHg o mayor, o una media en la mañana de TA de 135/85mmHg o mayor. A pesar de lo anterior se encuentra una definición de HAS que es empleada por casi todas las asociaciones antes mencionadas, la cual presenta una mayor utilidad a nivel clínico que para estudios poblacionales o epidemiológicos, esta consiste en la presencia de TA ≥ 160 mmHg de tensión sistólica y/o ≥ 100 mmHg de tensión diastólica de manera ambulatoria o en la consulta médica aunado a la evidencia de daño a órganos blanco asociado a la hipertensión, pudiendo ser enfermedad isquémica en el corazón, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cerebro-vascular, retinopatía hipertensiva, y enfermedad renal.^{22, 24}

2.1 Epidemiología de la hipertensión arterial sistémica

A nivel internacional se ha observado que las sociedades pre-industriales, muestran niveles de TA con medias más bajas, las cuales oscilan dentro de valores de 115/75mmHg, siendo estos valores normales, mientras que las sociedades más contemporáneas cursan con una TA sistólica que tiende al alza conforme aumenta la edad tanto para hombres y mujeres. Dicha diferencia se cree que radica a una mayor exposición a factores ambientales, como mayor consumo de sodio, ingesta baja en potasio, sobrepeso u obesidad, mayor ingesta de alcohol y menor actividad física. Lo anterior queda reflejado que al observarse incrementos modestos en la media poblacional de TA con lleva un incremento muy abrupto en el número absoluto de personas con hipertensión.²⁵

Un fenómeno interesante que se ha evidenciado a nivel poblacional sobre la HAS y el grado de marginación en la población, radica que al observar a las poblaciones con mayor desarrollo socioeconómico tienen una mayor afección inicial de la HAS con respecto a las poblaciones con un estatus socioeconómico más bajo, sin embargo, a pesar de presentar esa diferencia inicial se aprecia que las poblaciones con nivel socioeconómico bajo presentan una mayor prevalencia tardía y un mayor número de consecuencias por HAS.²⁵

En lo que respecta a los datos epidemiológicos a nivel internacional el GBD muestra estimaciones de 3.5 billones de adultos con presión sanguínea en condiciones no óptimas, es decir niveles de TA sistólica >110-115mmHg, y 874 millones de adultos con una TA sistólica \geq 140mmHg. Lo que implica que uno de cada cuatro sujetos cursa con HAS. Así mismo, estimaciones entre 1990 y 2015, muestran un incremento del 43% en el total de años de vida perdidos a nivel global, dado por un incremento de la población, el envejecimiento y por un incremento del 10% en la prevalencia ajustada por edad de la HAS. En este sentido el GBD sigue considerando que los niveles de TA en condiciones no óptimas son el mayor factor de riesgo aislado que contribuye al GBD y a la mortalidad general por cualquier causa, generando 9.4 millones de muertes y 212 millones de años de vida perdidos (8.5% del total global) cada año.^{26, 27}

En lo que respecta a América Latina se cuenta con una prevalencia de HAS en hombres y mujeres de 40.7% y 34.8% respectivamente, siendo más prevalente en la población urbana de estos países, asociada a una mayor exposición a factores ambientales. Para el 2025 se proyecta que existirán 1.56 billones de casos con HAS a nivel internacional (cabe mencionar que algunos autores creen que esta situación ya fue superada en el año 2013). Destacando por último en lo que respecta a control de la enfermedad o mantener la TA en cifras de meta, se ha cuantificado que en los países en desarrollo solo un 10.8% y 17.3% de los hombres y mujeres respectivamente están en esta circunstancia, mientras que en los países no desarrollados se observa que un 9.8% y 16.2% de los hombres y mujeres lo presentan.⁸

Al visualizar los datos de prevalencia de la ENSANUT 2018 sobre HAS en México se aprecia la misma tendencia temporal al alza que ocurre a nivel internacional, pasando de 9.3 millones a 15.2 millones de personas con diagnóstico médico previo de hipertensión en 2012 y 2018 respectivamente, equivalente al 16.6% y 18.4% de la población total de su respectivo año. Este patrón no muestra cambios al categorizar por sexos, ya que se observa un aumento del 2012 al 2018 en mujeres pasando de un 18.5% a un 20.9%, mientras que en hombres aumentó de

14.1% a 15.3%. Un hallazgo importante de la ENSANUT 2018 fue que conforme se incrementa la edad, crece el porcentaje de población con diagnóstico previo de hipertensión, principalmente a partir de los 50 años, llegando al 26.7% en el grupo de 70 a 79 años. Sin embargo, a nivel estatal se encuentran estados que cursan con diferentes prevalencias que la nacional, siendo las cinco entidades con mayor prevalencia de HAS: Campeche (26.1%), Sonora (24.6%), Veracruz (23.6%), Chihuahua (22.6%) y Coahuila (22.4%); y los cinco estados con menor prevalencia de HAS son: Estado de México (15.5%), Puebla (15.4%), Jalisco (14.0), Quintana Roo (13.3%) y Tlaxcala (13.0). Para fines de este proyecto se mencionará la prevalencia de HAS reportada por la ENSANUT 2018 en Hidalgo, por tratarse de la entidad donde se llevó a cabo la recolección de datos sociodemográficos y biométricos de la población de este estudio, cursando con una prevalencia de 17.9% de HAS.¹⁰

2.2 Hipertensión arterial sistémica primaria o esencial

En la HAS se definen dos grupos acorde a la etiología, siendo la primaria o esencial aquella donde la etiología se considera idiopática, mientras la HAS secundaria es aquella donde se logra identificar una causa particular dentro de su etiología.²⁴

En lo que respecta a la HAS primaria y su fisiopatología, se tiene que recordar ciertos puntos básicos en lo que respecta a la fisiología de la tensión arterial normal. Empezando por recalcar que una tensión arterial mantenida y adecuada es necesaria para la perfusión sanguínea de los órganos, un detrimento de esta se vislumbrara como un proceso isquémico a nivel sistémico o en el órgano afectado. La ecuación que define la tensión arterial es la siguiente:

$$\text{Tensión arterial (TA)} = \text{Gasto Cardíaco (GC)} \times \text{Resistencia Vascolar Sistémica (RVS)}$$

Existiendo múltiples factores y condiciones que determinan una adecuada TA y perfusión a los órganos, siendo los principales el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y variaciones en el volumen plasmático

(mediado principalmente por los riñones). Por lo que un cambio de manera aguda o persistente en alguno de estos factores puede culminar en HAS.²⁴

En lo que respecta a la patogénesis de la HAS esencial se sabe que es de carácter multifactorial por ser el resultado de numerosos factores genéticos y ambientales pudiendo actuar de manera individual o conjunta en la estructura y función cardiovascular y renal. A pesar de lo anterior no se tiene una comprensión muy clara de la patología de la HAS primaria.²⁴

Sin embargo, a pesar de no tener una etiología identificable en la HAS primaria se han identificado distintos factores de riesgo asociados independientemente a su instauración y desarrollo. Siendo los siguientes: edad, especialmente la TA sistólica está asociado no solamente al incremento de la TA, si no, también al aumento de la incidencia de la HAS; obesidad, es de los principales factores de riesgo asociado de manera individual y con la edad; antecedentes familiares, se considera que aumenta dos veces más el riesgo en personas con uno o dos familiares directos con HAS, así mismo, los estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos aportan cerca del 30% de las variaciones en la TA; raza o etnia; número reducido de nefronas de manera congénita o adquirida; ingesta alta de sodio, >3 g/día[cloruro de sodio] y una ingesta baja en sodio se asocia a menores niveles de TA; consumo excesivo de alcohol; e inactividad física.^{24, 28, 29}

En lo que respecta a la HAS secundaria como ya se menciono en párrafos anteriores es aquella en la que se puede identificar una condición que desencadene una elevación de la TA de manera continua mientras se exponga a dicha etiología, siendo condiciones médicas comunes o raras. Dentro de éstas destacan las siguientes: ingesta de algunos medicamentos como, anticonceptivos orales (especialmente aquellos con altas concentraciones de estrógenos), uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos (incluyendo tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino oxidasa), corticoesteroides, descongestivos (fenilefrina y pseudoefedrina), antiácidos que contengan sodio, medicamentos para perder peso, eritropoyetina, ciclosporina o tacrolimus, estimulantes (metilfenidato y anfetaminas), antipsicóticos

atípicos (como clozapina y olanzapina), inhibidores de la angiogenesis (como bevacizumab), e inhibidores de la tirosin-kinasa (como sunitinib y sorafenib); uso de drogas ilícitas (metanfetaminas y cocaína); enfermedad renal primaria; aldosteronismo primario o exceso de mineralocorticoides; hipertensión renovascular, asociada a aterosclerosis en adultos mayores o displasia fibromuscular en pacientes jóvenes; apnea obstructiva del sueño; feocromocitoma; síndrome de Cushing; otras enfermedades endocrinas, como hipo e hipertiroidismo, y hiperparatiroidismo; coartación de aorta; etc. Por mencionar algunos ejemplos de etiologías asociadas a HAS secundaria.²⁴

2.3 Complicaciones de la hipertensión arterial sistémica

La HAS se encuentra asociada a un incremento significativo de riesgos adversos cardiovasculares, siendo los principales órganos afectados por la tensión sanguínea el corazón, cerebro, riñones y los vasos sanguíneos. Teniendo las siguientes complicaciones en sus respectivos órganos: ^{30, 31}

1. Corazón: la lesión más común a este nivel es la afección o enfermedad coronaria del corazón, a tal grado que se considera la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos sujetos. Así mismo, un tercio de las personas con HAS no tratada cursan con hipertrofia ventricular izquierda.
2. Aterosclerosis: principal causa de defunción en las personas con TA elevada. La cual se va a caracterizar por generar distintas complicaciones a nivel coronario en estos individuos, ej. angina de pecho, infarto agudo al miocardio y muerte por la misma.
3. Disfunción cardíaca: pudiendo ser sistólica o diastólica, originada por isquemia al miocardio, infarto, fibrosis, cardiomiopatía, e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Esta disfunción con el tiempo puede culminar en insuficiencia cardíaca, ya sea con o sin eyección preservada, así mismo, pueden generar disritmias cardíacas y muerte.
4. Evento Cerebro Vascular (EVC): la HAS es considerada el principal factor de riesgo para EVC hemorrágico, sin embargo, también es factor de riesgo

pero en menor medida para EVC isquémico. Asociándose el efecto previo principalmente a la tensión sistólica.

5. Enfermedad renal hipertensiva: está se caracteriza por la presencia de nefroesclerosis a nivel renal, pudiendo culminar en ERC y ERC terminal. Así mismo, la combinación de HAS y DM2 está asociada a un mayor deterioro de la función renal con un inicio más precoz y una acelerada progresión hacia ERC y ERC terminal en sujetos sin tratamiento médico.
6. Afección de aorta y de vasos periféricos: se puede llegar a observar disección de la aorta torácica, aneurisma de la aorta abdominal y pérdida de la distensibilidad vascular periférica.
7. Ojos: a nivel ocular se puede evidenciar daño vascular caracterizado por la presencia de retinopatía hipertensiva, que incluye oclusión de la luz vascular, hemorragias en flama, exudados duros, cruces arteriovenosos, papiledema, y ceguera.

Por último, se tiene que enfatizar que la HAS está asociada con un incremento relativo del riesgo cardiovascular en las personas sin importar otros factores de riesgo cardiovascular, destacando que el riesgo absoluto de riesgo cardiovascular por HAS es dependiente de la edad y de la adición de otros factores de riesgo cardiovascular.²⁴

2.4 Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica

Actualmente se consideran dos líneas de tratamiento para todos los individuos con HAS, siendo la farmacológica y no farmacológica. En lo que respecta a la primera no se considera tratamiento de primera base u obligatorio para todos los hipertensos, dado que su implementación en algunas circunmutaciones o determinadas poblaciones muestra escasez de evidencia o información lo suficientemente fuerte que respalde su uso, por lo que muchas veces su implementación recaerá en el juicio clínico individual y del paciente. Mientras que el tratamiento no farmacológico se considera de carácter indispensables para todos los individuos con HAS en cualquiera de sus estadios, está recomendación es avalada por todas las guías e instituciones de cardiología e hipertensión.²⁴

2.4.1 Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial sistémica

El tratamiento no farmacológico, o modificaciones en el estilo de vida, se va a caracterizar por modificaciones en la dieta y en la actividad física diaria de los individuos con HAS. Recomendándose el uso de estas medidas ya sea en individuos con tratamiento farmacológico, o no, y el recordatorio por parte de los clínicos de la aplicación de cuando menos una de estas medidas cada vez que se pueda en la consulta médica a los pacientes. A continuación, se citan las medidas no farmacológicas más estudiadas con sus respectivas repercusiones en la TA (Cuadro 4).^{21, 24}

Cuadro 4. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial sistémica (HAS)			
Intervención no farmacológica	Dosis	Aproximación del impacto en la tensión arterial sistólica	
		Hipertensión	Normotensos
Pérdida de peso	Lo mejor sería establecer un peso adecuado para los hipertensos, recomendándose cuando menos 1kg para las personas con sobrepeso.	-5 mmHg	-3 mmHg
Dieta saludable (Patrón DASH)	Dieta rica en frutas, vegetales, granos enteros, productos bajos en grasa, reducida en grasas.	-11 mmHg	-3 mmHg
Ingesta baja en sodio en la dieta	Consumo menor a 1500 mg/día, o una reducción en su consumo <1000 mg/día en la mayoría de los adultos.	-5 a -6 mmHg	-2 a -3 mmHg
Aumento en la ingesta de potasio en la dieta	Consumo de 3500 a 5000 mg/día, preferiblemente obtenido de dietas ricas en potasio.	-4 mmHg	-2 mmHg
Ejercicio aeróbico	De 90 a 150 minutos por semana.	-5 a -8 mmHg	-2 a -4 mmHg
Ejercicio con resistencia dinámica	De 90 a 150 minutos por semana. O 50 a 80% del máximo del peso en una repetición.	-4 mmHg	-2 mmHg
Ejercicio con resistencia isométrica	4 X 2 minutos (presión de mano), 1 minuto de reposo entre ejercicios, 30 a 40% máximo voluntario de contracción, 3 semanas/semana. O 8 a 10 semanas.	-5 mmHg	-4 mmHg
Consumo moderado en la ingesta de alcohol	Todos los individuos que consumen alcohol deberán reducir su consumo a: ≤2 bebidas diarias y a ≤1 bebida diaria en hombres y mujeres.	-4 mmHg	-3 mmHg

DASH: Enfoques Alimenticios para Detener la Hipertensión.

2.4.2 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica

En lo que respecta al tratamiento farmacológico y el control de los niveles de TA actualmente existen controversias en el potencial efecto de éste sobre la disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares, esto se debe a las escasas reducciones del riesgo relativo que se ha observado en personas con una TA sistólica entre 140 a 159 mmHg o una TA diastólica entre 90 a 99 mmHg, donde para prevenir un evento cardiovascular en dos personas se requieren manejar con tratamiento farmacológico a 100 personas por cuatro a cinco años, siendo todavía más controvertido con niveles de presión sanguínea aún más bajos, en personas con estimaciones de riesgo cardiovascular a 10 años <10% sin otra enfermedad crónica agregada, y en personas mayores de 75 años que se encuentran en asilos u hospitalizados. A pesar de lo anterior se tiene que recalcar que en los sujetos mayores de 65 años, y del escaso beneficio absoluto observado es indudable la instauración de un tratamiento farmacológico, esto debido al alto riesgo cardiovascular a corto plazo que presenta esta población, por lo que incluso una moderada reducción del riesgo representa un mayor beneficio absoluto que en las personas de menor edad.^{24, 32}

Sin embargo, existen ciertas circunstancias donde el beneficio es más claro en los ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento farmacológico. La ACC/AHA en el 2017 recomienda iniciar tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones:

21

- Todos los pacientes con un promedio de TA sistólica ≥ 135 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg en mediciones externas a la consulta médica. En caso de efectuarse la decisión a partir de mediciones en el consultorio médico se requiere un promedio de TA $\geq 140/90$ mmHg.
- Segundo, todos los individuos con un promedio de TA de manera ambulatoria ≥ 130 mmHg sistólica o ≥ 80 mmHg diastólica, o un promedio de mediciones en el consultorio $\geq 130/80$ mmHg, con alguna de las siguientes características:

- Enfermedad cardiovascular establecida (ej. síndrome coronario crónico [enfermedad isquémica del corazón estables], insuficiencia cardiaca, aterosclerosis carotidea, evento cerebrovascular previo, enfermedad arterial periférica, etc.)
- Diabetes mellitus tipo 2
- Enfermedad renal crónica
- Edad igual o mayor a 65 años
- Un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular a 10 años $\geq 10\%$

A pesar de que la mayoría de las guías internacionales tienen sus recomendaciones para definir en qué pacientes iniciar el tratamiento farmacológico, todas coinciden que la decisión final de esta se debe individualizar a cada paciente y la decisión debe estar mediada por el médico como por el paciente.²⁴

Una vez que se decida iniciar la terapia farmacológica para la HAS la selección del antihipertensivo deberá basarse en la disminución del riesgo cardiovascular, la eficacia para disminuir la TA, seguridad y tolerancia del medicamento, con base a las características del individuo y a la evidencia científica sobre los fármacos en determinadas condiciones. En caso de no contar con ninguna característica en particular se recomienda iniciar con alguna de las siguientes clases de antihipertensivos: ^{21, 24}

- Diuréticos tipo tiazida
- Calcio-antagonistas de larga duración (preferiblemente que sean dihidropiridinas)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's)
- Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA's)

Recalcando que no se ha demostrado diferencia significativa en mortalidad cardiovascular entre los sujetos tratados con alguna clase en particular con respecto a las otras clases de antihipertensivos.³³

Así mismo, actualmente se recomienda el uso de terapia combinada con dos fármacos ante cifras de TA sistólica y diastólica por arriba de 20 y 10mmHg respectivamente, ya que se ha observado que el uso de un medicamento de manera individual a dosis límites en los sujetos que presentan una presión sanguínea sistólica por arriba de 15mmHg de la meta establecida no controlan adecuadamente la TA. Siendo la combinación de elección el uso de IECA's o ARA's más un calcioantagonista de efecto prolongado o en caso de no tolerarse el último se recomienda el uso de un diurético tipo tiazida. Tampoco se recomienda el uso combinado de IECA's y ARA's dado que no se ha observado un beneficio de manera combinada, y en caso de no lograrse controlar la TA con los medicamentos antes mencionadas se prefiere la combinación de un IECA o ARA más calcioantagonista tipo dihidropiridina de efecto prolongado más un diurético tipo tiazida, en caso de no tolerarse el uso del calcioantagonista tipo dihidropiridina se recomienda optar por un calcioantagonista tipo no dihidropiridina, o no tolerar el diurético tipo tiazida se cambiará este por un antagonista del receptor de mineralocorticoides (eplerenona o espirolactona). En caso de cursar con intolerancia o contraindicación de los fármacos antes mencionados en los sujetos se puede usar las siguientes opciones: beta bloqueador (nunca como primera opción), alfa bloqueador, o un vasodilatador arterial directo. Por último, los sujetos que no controlan su TA a pesar de estar tomando tres fármacos antihipertensivos a dosis máximas, y en donde se incluye un diurético, son considerados que padecen hipertensión resistente a fármacos, la cual presenta un abordaje diagnóstico y manejo terapéutico diferente a lo mencionado en párrafos previos.^{21,}

24, 34

2.5 Metas de control de la tensión arterial en la hipertensión arterial sistémica

A continuación, se mencionarán las metas terapéuticas para el control de la TA en las personas con HAS aislada o HAS más otra condición de la JNC8 y de la ESH/ESC 2013, así como, su respectivo tratamiento recomendado para cada una de esas condiciones según dichas asociaciones (Cuadro 5): ²³

Cuadro 5. Metas de control de la tensión arterial en la hipertensión arterial sistémica (HAS)

Guía	Población	Meta de TA, mmHg	Opciones de tratamiento farmacológico inicial
JNC8 2014	General ≥60	<150/90	Caucásicos: diurético tipo-tiazida, IECA, ARA, o calcioantagonista; Raza negra: diurético tipo-tiazida o calcioantagonista.
	General <60	<140/90	
	Diabetes	<140/90	
	Enfermedad renal crónica	<140/90	IECA o ARA.
ESH/ESC 2013	General no adultos mayores	<140/90	Diurético, beta bloqueador, calcioantagonista, IECA, o ARA.
	General adultos mayores <80	<150/90	
	General ≥80 años	<150/90	
	Diabetes	<140/85	IECA o ARA
	Enfermedad renal crónica sin proteinuria	<140/90	
	Enfermedad renal crónica con proteinuria	<130/90	

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA: Antagonista del Receptor de Angiotensina II

3. Función renal y enfermedad renal crónica

3.1 Función renal

A grandes rasgos se puede definir la función renal a partir de las principales tareas que realizan los riñones, siendo la corrección de las alteraciones que se presenten en la composición y volumen de los líquidos corporales, dicha pérdida de la homeostasis lograda por los riñones se va a ver influenciada por la ingesta de alimentos, el metabolismo, factores ambientales, y el ejercicio. En sujetos sanos, dichas perturbaciones son típicamente corregidas en cuestión de horas, y en general el volumen y las concentraciones de la mayoría de los iones no se desvían mucho de los puntos de corte considerados como normales. Pero en distintas entidades patológicas, este proceso de regulación se ve alterado, resultando en desviaciones persistentes en el volumen de los fluidos corporales y las concentraciones iónicas, lo que se consideraría como una falla en la función renal.³⁵

Así mismo los riñones realizan otras funciones que son imprescindibles para mantener la homeostasis antes mencionada y no perjudicar al individuo, siendo las siguientes.³⁵

- Producción y secreción de renina, la cual es producida por las células granulares del aparato yuxtaglomerular. Dicha enzima se encarga de la catálisis del angiotensinógeno que dará lugar a la angiotensina. La angiotensina es un potente vasoconstrictor, que contribuye de manera significativa al balance de sal y de la tensión arterial.
- Elaboración y secreción de eritropoyetina, elaborada en las células intersticiales de la corteza renal, se encarga de la estimulación y maduración de los eritrocitos en la médula ósea.
- Producción y secreción de 1,25-Dihidroxitamina D₃, que se considera la forma más activa de la vitamina D₃, se forma por las células proximales tubulares. Dicha hormona esteroidea tiene un rol importante en la regulación de los niveles de calcio y fósforo séricos.

3.2 Enfermedad renal crónica

La ERC se define como cualquiera de las siguientes situaciones listadas por más de 3 meses.³⁶

- Daño persistente al riñón, evaluado mediante marcadores de daño renal.
 - Albuminuria mayor a 30mg/día.
 - Anormalidades en sedimento urinario.
 - Alteraciones en niveles séricos de electrolitos y otros causados por desórdenes tubulares.
 - Variaciones patológicas anormales.
 - Cambios en la arquitectura renal normal, demostrados por imagen.
 - Antecedente de trasplante de riñón.
- Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 mL/min/1.73m².

Dentro de la definición de ERC se tiene que mencionar dos definiciones que se encuentran demarcadas a partir de la definición anterior, siendo el de falla renal que hace alusión a una TFG menor a 15 mL/min/1.73m² o la necesidad de empezar terapia de reemplazo renal; la otra definición a considerar es la de enfermedad renal terminal, que se refiere a la falla renal tratada con diálisis o con trasplante renal. La necesidad de identificar las 3 definiciones radica en que cada una tiene diferente pronóstico para los pacientes.³⁵

La ERC se puede estratificar en 5 estadios dependiendo de los niveles de TFG que presente el sujeto, aunado a esta estratificación se subdividen en 3 categorías al interior de cada estadio dependiendo del grado de albuminuria o proteinuria que muestren los pacientes (Cuadro 6).³⁶

Cuadro 6. Pronóstico de enfermedad renal crónica por categorías de tasa de filtrado glomerular y albuminuria: KDIGO 2012						
				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a leve aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<3 mg/mmol <30 mg/g	3-30 mg/mmol 30-300 mg/g	>30 mg/mmol >300 mg/g
Categorías para TFG (mL/min/m ²). Descripción y rangos	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Verde: riesgo cardiovascular (CV) bajo; Amarillo: riesgo CV moderado; Naranja: riesgo CV alto; Rojo: riesgo CV muy alto. Tomada de: Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2013, enero). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 3, pp. 1-163.

La estratificación anterior de las personas con ERC tiene relevancia tanto para el tratamiento y evolución, como para el pronóstico (específicamente para el riesgo cardiovascular) de las mismas.³⁶

3.2.1 Epidemiología de la ERC en la diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica

Se ha llegado a estimar que el número de personas que sufren ERC a nivel mundial es superior a 500 millones de habitantes, en relación a esto la encuesta nacional de examen de nutrición y salud (NHANES por sus siglas en inglés) ha

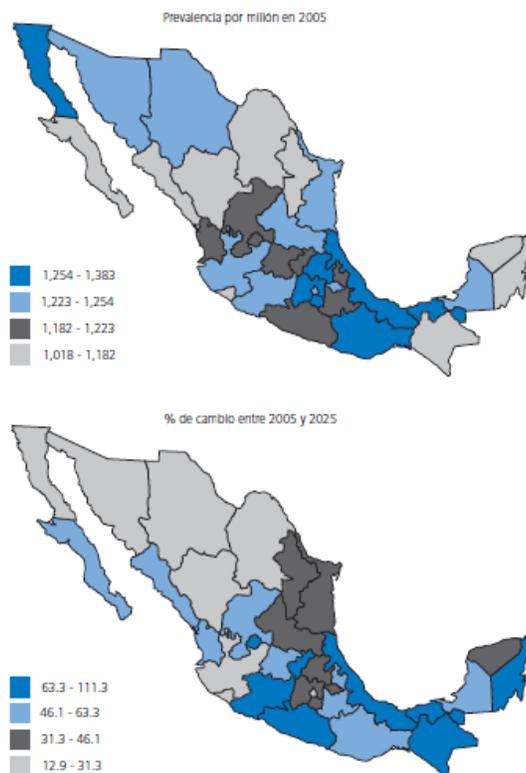
estimado una prevalencia del 14.8% de ERC en Estados Unidos de América (EUA) para el año 2014, y si se tomara exclusivamente el criterio de una tasa de filtrado glomerular $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ para definir ERC, ellos estimaron una prevalencia de 7.2% lo que equivalía a 8.3 millones de sujetos en EUA para el año 2014. Con respecto a México para el año 2005 se calculó, una tasa de incidencia enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de alrededor de 4 casos por millón de habitantes en México, una tasa de letalidad de aproximadamente 29%, y una tasa de prevalencia de cerca de 1,100 habitantes por millón, durante el año 2005; en cuanto al número de sujetos con ERCT que recibieron diálisis peritoneal o hemodiálisis como tratamiento de la misma para ese año se estimó que era menor a 60 mil sujetos a partir de los registros de las instituciones públicas de salud y los proveedores de insumos médicos. Así mismo, para el año 2005 el INEGI reportó 12,162 muertes atribuidas a ERCT, mientras que las bases del Sistema Epidemiológico Estadístico de Defunciones (SEED) reportó que ocurrieron otras 61,637 defunciones en personas con ERCT asociadas a otra causa. Por último dentro de este panorama epidemiológico de la ERCT se han realizado estimaciones del año 2005 al año 2025 en México en donde se observa un aumento de casi el doble en los casos incidentes, prevalentes y de muertes por ERCT, esto mismo se puede apreciar en las estimaciones del porcentaje esperado de cambio en las tasas de prevalencia entre el año 2005 y 2025, en las que se puede ver que en ciertas entidades del país como Michoacán y Veracruz el porcentaje de cambio entre 2005 y 2025 puede incluso llegar por arriba del 100% (Cuadro 7; Figura 2).^{37, 38}

Cuadro 7. Resultados generales de las estimaciones de parámetros epidemiológicos de la ERCT en México para el periodo 2005 a 2025

Grupo	Año	Casos incidentes	Muertos por ERCT	Duración promedio en años de un caso de ERCT	Casos prevalentes
Ambos sexos					
	2005	40,285	37,178	4.9	129,306
	2010	47,047	43,839	4.5	142,037
	2015	56,847	53,466	4.1	163,460
	2020	68,648	65,215	3.9	187,738
	2025	82,665	79,408	3.6	214,502
Hombres					
	2005	20,042	18,394	4.9	66,055
	2010	23,371	21,677	4.5	72,174
	2015	28,443	26,652	4.2	83,705
	2020	34,488	32,675	3.9	96,613
	2025	41,679	39,954	3.7	110,937
Mujeres					
	2005	20,243	18,784	4.8	63,251
	2010	23,676	22,162	4.4	69,863
	2015	28,404	26,814	4.1	79,755
	2020	34,160	32,540	3.8	91,125
	2025	40,986	39,454	3.5	103,565

Tomada: López-Cervantes M; et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.

Figura 2. Distribución geográfica de las tasas de prevalencia (por millón) en México y porcentaje esperado de cambio en las tasas de prevalencia entre 2005 y 2025.



Tomada: López-Cervantes M; et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.

Respecto a esta situación es menester mencionar que a nivel internacional para el año 2000 se consideraba que existían cerca de 972 millones de casos con HAS, lo que equivalía al 26% de la población de ese año, al considerar únicamente a los países con economías consolidadas se observa una prevalencia del 37% para ese mismo año. Y al apreciar la información pertinente a América Latina se tenía una prevalencia de HAS del 40.7% en hombres y de 34.8% en mujeres, siendo más prevalente en las regiones o comunidades urbanas. Para el año 2025 se proyecta una prevalencia de HAS de 1.56 billones de casos (situación que se cree va a ser superada antes de esa fecha), y se estima que en países desarrollados solo un 10.8 y 17.3% de hombres y mujeres respectivamente se encuentran en cifras meta de control de la enfermedad, mientras que en los países no desarrollados esta cifra de control de la enfermedad es menor.⁸

En contraste al observar las cifras y proyecciones de prevalencia para DM2 a nivel internacional proporcionadas por distintos estudios encontramos una prevalencia de DM2 en adultos de 381.8 millones en el año 2013. Observándose proyecciones de prevalencias para el año 2035 de 591.9 millones de personas, lo que equivale a un aumento del 55% en todo el mundo. Este aumento no sería proporcional en todas las regiones del mundo, pero enfocándose en América del norte se proyecta un aumento del 37.3% durante dicho periodo, pasando de 36.8 a 50.4 millones de sujetos con DM2, el cual se cree va a estar dado por el envejecimiento y la urbanización de nuevas zonas en dicha región.³

Es menester mencionar el impacto económico que representa la ERC en México, para el año 2005 se realizó proyecciones de los costos que implica manejar a un paciente con ERC (partiendo de una prevalencia a nivel nacional de 129,472 sujetos con ERC para ese mismo año), observándose que para los 19,097 sujetos que se encontraban en hemodiálisis en unidades públicas para esa fecha se efectuaba un gasto de \$58,379,529.00 y de \$3,035,735,508.00, para una semana típica con tres sesiones por paciente y para los costos anuales con tres sesiones por semana respectivamente. Así mismo se realizó una estimación de los gastos que implicaban los sujetos sin tratamiento para las unidades públicas,

observándose que para una semana y de manera anual estos sujetos representaban un gasto de \$198,723,342.00 y de \$10,333,613,784.00 respectivamente para el año 2005 en México.³⁸

Los datos anteriores denotan que para el año actual y en futuros años se puede prever un futuro en que los costos y precios por el manejo de los pacientes con ERC van a aumentar de manera considerable tanto a nivel individual como a nivel nacional, así mismo, es garantizado que dadas las proyecciones sobre el aumento de personas con HAS y DM que se tienen es esperable que el número de personas con ERC aumente de manera proporcional y por ende el gasto en este grupo, lo que implica la necesidad de poder prevenirla, identificarla y retrasarla lo antes posible o durante sus primeros estadios (estadios 1 y 2).

3.3 Historia natural de la enfermedad renal crónica

En la historia natural de la ERC existen diversos factores de riesgo que pueden generar daño en el riñón como lo es la edad, raza/etnicidad, sexo, obesidad o índice de masa corporal elevado, lesión renal aguda de repetición, factores genéticos (antecedente familiar y mutaciones en el gen de la apolipoproteína 1 [APOL1]), hipercolesterolemia, tensión arterial elevada (hipertensión arterial sistémica), glucosa sérica elevada (diabetes mellitus), albuminuria, hiperuricemia, tabaquismo, enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, e incluso factores sociales que aunado a los anteriores se han relacionado con un peor desenlace como lo es el hecho de vivir en una comunidad rural, etc. La mención de los factores anteriores tiene relevancia dado que dependiendo del factor inicial que este generando daño a los riñones cambiara el desenlace de la historia natural de la ERC, ya que podría cursar la mayor parte del tiempo desde una condición asintomática hasta presentar lesión renal aguda de manera repetitiva que puede terminar en falla renal de manera muy rápida y con un gran número de complicaciones.³⁹

Posterior a la irrupción de un factor perjudicial sobre los riñones se pueden presentar distintos mecanismos o factores protectores que van a intentar retrasar

o prevenir la progresión de la ERC en la historia natural de dicha enfermedad. Uno de los mecanismos más estudiados que intenta retrasar la progresión de dicha condición es lo que se conoce como hiperfiltración adaptativa que se va a dar por una hipertrofia de los glomérulos, es de importancia enfatizar que este proceso en un inicio es beneficioso para los individuos, pero en términos de largo tiempo se ha relacionado con un mayor deterioro de las nefronas restantes. Así mismo dentro de estos mecanismos que retrasan la enfermedad se tiene que mencionar a los medicamentos conocidos como nefroprotectores como lo son los IECA's y los ARA's, ya que dichos medicamentos cada vez es más frecuente encontrarlos en el consumo de las personas por alguna otra condición de manera rutinaria.³⁹

Una vez que fallan los mecanismos anteriores el declive de la tasa de filtrado glomerular de los riñones va a seguir progresando, siendo inicialmente este proceso asintomático, sin embargo, conforme progresa la enfermedad aparecerán distintos signos y síntomas, como lo son la sobrecarga hídrica, hiperkalemia, acidosis metabólica, hipertensión, anemia, y desórdenes en los minerales y los huesos. Para posteriormente concluir con los síntomas y signos que se refieren como síndrome urémico.³⁹

El síndrome urémico incluye las siguientes manifestaciones: anorexia, náusea, vómito, pericarditis, neuropatía periférica, y anomalías del sistema nervioso (que pueden ir desde una letargia hasta la coma y muerte de los individuos). A pesar de conocer dicho desenlace dentro de la historia natural de la ERC, no es posible determinar cuándo se presentarán los síntomas y signos, dado que no existe una correlación entre los niveles séricos absolutos de nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina sérica y el desarrollo de estos.³⁹

A pesar de lo anterior, se tiene claro que los pacientes que presentan síndrome urémico o que presentan una TFG menor 15 mL/min/1.73m² van a requerir de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. Sin embargo, hay que recalcar que no todos los individuos progresan de la misma manera en el deterioro de su función renal y está va a depender tanto de factores individuales, sociales y del manejo de su condición.³⁹

Por último tiene sentido retomar algunos datos obtenidos de estudios epidemiológicos que intentan esclarecer el desenlace de la historia natural de la ERC, donde estimaciones generales de la tasa de transición de la TFG estimada entre 15 a 60 mL/min/1.73m² a enfermedad renal terminal es de aproximadamente 1.5% por año, mientras que la tasa de transición de una TFG >60 a <60 mL/min/1.73m² es de aproximadamente 0.5% por año, lo que implica una variación del desenlace dentro de la misma enfermedad conforme está avanza.³⁹

4. Relación diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y función renal

4.1.1 Diabetes mellitus tipo 2 y función renal (nefropatía diabética)

La patogénesis de la nefropatía diabética es compleja y heterogénea con distintas vías que se superponen en su desarrollo. En un inicio la hiperglicemia resultante de la diabetes culminará con la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGE por sus siglas en inglés) y especies reactivas del oxígeno. Estos productos metabólicos van a activar señalizaciones que expresarán genes intracelulares proinflamatorios y profibróticos con producción de mediadores que provocarán daño a las células renales. Aparte del papel principal que tiene la hiperglicemia, se tiene que destacar que en este deterioro de la función renal existen otros factores muy importantes en su deterioro como los es la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina (estos dos últimos factores se cree que dan la variación en la histopatología de la nefropatía diabética entre la DM1 y la DM2).⁴⁰

Antes de llegar a un estado inflamatorio y con la consecuente fibrosis sobre el riñón se van a poner en marcha distintos mecanismos con la finalidad de disminuir o evitar el daño en el riñón por parte del individuo, en el que destaca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual determinará un aumento anormal en la TFG, poniendo en marcha un estado a nivel renal que se conoce como hiperfiltración glomerular (definido como un valor arriba de dos desviaciones estándares de la TFG normal de la función global de ambos riñones,

generalmente situándose entre 120-140 mL/min/1.73m²). Dicho estado en un inicio no va ser perjudicial pero conforme transcurre el tiempo se van a generar mecanismos de respuesta esclerosante sobre el tejido renal, dados por el aumento de la presión intraglomerular. Actualmente se estima que la prevalencia de hiperfiltración glomerular en los diabéticos tipo 2 es de 6 a 23%, siendo mayor en los que padecen DM1 y con menos de 10 años de duración de la enfermedad con una prevalencia de 34 a 67%.⁴⁰

En relación al estrés oxidativo e inflamación dada por la formación de elementos finales de la glicación en las personas con DM2 y su relación con el daño renal basta con mencionar para este proyecto que se tienen identificadas distintas vías por las que los productos del estrés oxidativo generan daño, donde están implicadas distintas citocinas y factores relacionados con la inflamación, destacando el papel de NF-KappaB y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta por sus siglas en inglés), siendo las principales citocinas relacionadas en este proceso. En cuanto a la inflamación, se tiene que destacar que las principales células que tienen un rol prioritario en el daño renal de los sujetos con DM2 son las células mesangiales y los macrófagos que van a ir infiltrando el intersticio por la hiperglicemia, el estrés oxidativo en esa región, la angiotensina II, etc; provocando un círculo vicioso la llegada de estas células a dichos órganos y con la consecuente fibrosis y disminución de la TFG de estos.⁴⁰

Así mismo no son los únicos mecanismos inherentes en el desarrollo de fibrosis renal y la consecuente disminución de la TFG. Se ha logrado identificar que otras estructuras de la nefrona, como lo son los túbulos contorneados proximales y la mácula densa. Donde se ha observado que la hipertrofia de la primera estructura mencionada genera alteraciones en la retroalimentación del SRAA a partir de la mácula densa con la consecuente perpetuación del círculo vicioso de la hipertrofia glomerular con su consecuente fibrosis en el tiempo.⁴⁰

Otro mecanismo que destacar y no menos importante que los anteriores, dado por el estado de hiperfiltración glomerular a nivel renal son los cambios vasculares anormales, los cuales van a tener distintas implicaciones a nivel renal como lo es

el aumento del estrés en las paredes capilares, de los podocitos, en el mesangio, etc. para al final terminar en una respuesta pro-fibrótica. Dando como resultado un deterioro de la reserva de nefronas con las que se cuenta, para así terminar con ERC terminal. Resulta interesante mencionar que el presentar un estado de hiperfiltración glomerular o una elevada TFG únicamente se ha asociado con un empeoramiento de la albuminuria, pero no se ha podido demostrar una relación del estado de hiperfiltración glomerular con un deterioro de la TFG en el tiempo.⁴⁰

4.1.2 Relación del control glucémico o de la diabetes mellitus tipo 2 con la aparición de nefropatía diabética o disminución de la tasa de filtrado glomerular

Actualmente se cuenta con bastante información que ha intentado estudiar dicha relación, partiendo desde el año 1995 con el primer estudio que intentó analizar esta asociación en la región de Kumamoto-Japón, donde se dividió a la población (n=110) de estudio con diagnóstico de DM2 en dos grupos (dentro de los criterios de inclusión para ambos grupos destaca que no tenían que padecer HAS e hipercolesterolemia) uno con control estricto y otro sin control estricto, teniendo el primero como meta una HbA1c <7% y el segundo sin ninguna meta específica. Teniendo como resultado principal dentro de lo que respecta a esta tesis, que los sujetos que cursaron con un mayor control intensivo de la glucosa con múltiples inyecciones de insulina como terapia, presentaron un retraso estadísticamente significativo en el inicio o la progresión de la nefropatía diabética, destacando que para evaluar la nefropatía y la función renal únicamente se consideró subrogados de esta, siendo estos la albuminuria y la excreción de N-acetil-glucosaminidasa (NAG), esta última nos indica deterioro de la función tubular. Con respecto a la idea anterior se tiene que enfatizar que no se utilizó el principal marcador de la función renal que es la TFG.⁴¹

Previo al preámbulo anterior es menester mencionar que los desenlaces aquí descritos únicamente conciernen a la DM2, ya que con la DM1 la relación con descontrol glucémico y la aparición de nefropatía diabética parece ser indudable y muy constante. Esto se ha determinado a partir del estudio "*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

(DCCT/EDIC)” con una población de estudio de 1,441 participantes, el cual se dividió en dos fases una de intervención farmacológica para lograr un control estricto de la glicemia, y la segunda fase consistió en un estudio observacional de los mismos sujetos para dar un total de 25 años de seguimiento aproximadamente. Se observó que los sujetos con control estricto presentaban una reducción del 59% (95% IC 39-73%) y 84% (95% IC 67-92%) para microalbuminuria y macroalbuminuria al final de ambas fases comparado con los de control estándar respectivamente; en lo que respecta a una disminución significativa de la TFG ($<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) y la aparición de HAS durante los 25 años de seguimiento, se determinó una reducción del 50% (95% IC 18-69%) y del 20% (95% IC 6-21%) del riesgo respectivamente en comparación del grupo estándar. Lo anterior denota la ventaja del control estricto de la glucosa con la aparición de la nefropatía diabética, resaltando dos puntos para los apartados posteriores, primero a pesar de que comparten ciertas circunstancias la DM1 y la DM2 en su fisiopatología como la elevación de la glucosa en el tiempo, se consideran dos entidades diferentes desde el punto etiológico y fisiopatológico de base por lo que se considera que su evolución y pronóstico es totalmente distinto en muchos aspectos; segundo punto a considerar es que utilizaron como punto de corte para la aparición de deterioro significativo de la TFG una tasa $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, lo que nos reduce el panorama real de lo que sucede, ya que no nos indica cómo se comporta por arriba de este en estadios más tempranos de la enfermedad el control de la glucosa, recalcando que en los estadios más tempranos de la enfermedad renal se encuentra la mayor proporción de los sujetos con ERC.⁴²

Bajo los preceptos anteriores se decidió incursionar en nuevos estudios epidemiológicos que permitirían entender la relación entre el control glicémico y el desarrollo de complicaciones asociadas a la DM2 en el tiempo, destacando para esta tesis la aparición de nefropatía diabética. Dentro de las publicaciones posteriores al estudio de Kumamoto-Japón resalta el estudio del grupo “*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*”, a pesar de ser un estudio donde el reclutamiento de sus participantes inicio mucho antes del estudio de Kumamoto-

Japón, 1977 para ser exactos, la primera publicación de sus resultados fue hasta 1998; dicho estudio se dividió en dos fases una primera fase de intervención farmacológica sobre un grupo de los participantes, y una segunda fase observacional meramente para así alcanzar un seguimiento de aproximadamente 30 años en algunos de los sujetos reclutados inicialmente. De sus resultados recalca que se encontró diferencia estadísticamente significativa en favor de aquellos que estuvieron en el grupo de intervención para la presencia de microalbuminuria, proteinuria y elevación de la creatinina dos veces por arriba de su valor basal, recalcando que estos marcadores se consideran subrogados de la función renal, mientras que en lo que respecta a TFG de manera continua no se han mostrado resultados en dicho estudio, ya que dentro de sus desenlaces a evaluar únicamente la consideran en el que concierne a la aparición o no de ERC con una TFG $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; dicho desenlace a pesar del tiempo de seguimiento no ha mostrado significancia estadística. Por último, destaca en el UKPDS que la principal causa de defunción en el tiempo fue la enfermedad cardiovascular con un 51.5% y en segundo lugar el cáncer con 24.2%, así mismo la media de HbA1c de ambos grupos oscilo entre 7.0-7.9% durante el estudio.^{13, 14}

Se tiene que mencionar que los últimos renglones tienen relevancia en el marco de esta tesis, ya que con la información actual con la que se cuenta en México a partir de estudios epidemiológicos existen diferencias muy radicales en esos datos. Primero en México se estima que la primera causa de defunción en personas con DM2 es la ERC, dado que se ha encontrado que existe un exceso de riesgo de muerte absoluto con una razón de tasas o de incidencias de 20.1, mientras que la enfermedad cardiaca únicamente mostró una razón de incidencias de 3.7, así mismo en relación con la HbA1c se obtuvo que la media de la misma en los mexicanos oscila por arriba del 9.0%. Dichos datos se obtuvieron de una población de 19,068 diabéticos en la CDMX. Lo anterior denota una gran diferencia de los diabéticos en México con los diabéticos de otros países occidentales.¹²

Retomando el tema del control glicémico en los diabéticos tipo 2 y la nefropatía diabética basta con mencionar que existen múltiples estudios posteriores al UKPDS donde se han obtenido resultados similares, como los estudios ADVANCE, ACCORD y Steno-2 (todos por sus siglas en inglés), en los cuales parecería que la relación entre la aparición de microalbuminuria y la progresión de esta a macroalbuminuria en los sujetos diabéticos con mayor descontrol de su glucosa es indudable, ya que la tendencia a presentar resultados estadísticamente significativos parece ser constante. Sin embargo en lo que respecta a la ERC como desenlace los hallazgos han sido controvertidos, ya que en los dos primeros estudios no se ha podido evidenciar una significancia estadísticamente, mientras que en el estudio Steno-2 se pudo demostrar una reducción en la incidencia de nefropatía diabética a 5 años de seguimiento en los sujetos con un control estricto en comparación a los de un control estándar, incidencia de 4.1% y 5.2% respectivamente con un HR=0.79 (95% IC, 0.66-0.93), este desenlace se evaluó en el estudio bajo el precepto de aparición de ERC o empeoramiento de la ERC preexistente, no bajo la consideración de la TFG como una variable continua. De igual o semejante manera los primeros dos estudios consideraron el desenlace de nefropatía diabética.^{43, 44, 45}

Concluyendo el presente apartado es necesario hacer referencia a dos estudios epidemiológicos dado que dentro de sus desenlaces y metodología se evaluó la TFG como variable continua en el tiempo. El primer estudio se conoce como VADT por sus siglas en inglés, enfatizando que dentro del estudio únicamente se incluyeron veteranos de guerra con una edad media de 60.4 años (considerar que conforme las personas viven más tiempo su TFG glomerular disminuye, siendo de carácter normal), en el cual se obtuvo como resultado una diferencia significativa en la TFG con respecto al momento basal y al concluir el estudio, sin embargo no hubo diferencias entre los grupos (grupo de control estricto vs control estándar) y no se encontró diferencias con respecto al tipo de tratamiento administrado y cambios severos en la función renal. Para lo que concluyeron que el control estricto tiene efectos mínimos sobre la disminución de la TFG y en los cambios graves de la función renal.⁴⁶

El segundo estudio que mencionar es un protocolo llevado a cabo por Levin, S y et.al, dicha investigación se llevo a cabo en 153 hombres veteranos de guerra con una media de edad de 60 años con un seguimiento de 2 años, recalcando que al ingreso del estudio un 38% de los sujetos cursaba con microalbuminuria basal. Teniendo como resultados que los sujetos que se sometieron a un control intensivo presentaron una disminución estadísticamente significativa en la progresión de la microalbuminuria, así como un beneficio a favor de la terapia intensiva para aumento de la razón albúmina/creatinina (este beneficio fue más evidente en los sujetos que cursaban con microalbuminuria basal). Aunado a los resultados anteriores es de mencionar que se evidenció un mayor deterioro de la TFG a los dos años en los participantes que ingresaron con microalbuminuria sin importar el tipo de control que llevaron, siendo más significativa estadísticamente en el grupo con terapia intensiva en comparación al grupo de terapia estándar ($P=0.0001$ VS 0.009). Destacando que todos los pacientes de dicho estudio se sometieron a tratamiento para la hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y obesidad (acorde a las guías de ese entonces), así mismo todos recibieron orientación para dieta, ejercicio y tabaquismo.⁴⁷

4.2.1 Hipertensión arterial sistémica y función renal (nefroesclerosis hipertensiva)

La enfermedad renal dada por la HAS se caracteriza por un proceso de nefroesclerosis, que a nivel histológico se puede observar involucro vascular, glomerular y tubulointersticial (recalcando que la fisiopatología y las características histológicas son totalmente distintas a las presentes en la hipertensión maligna). Al igual que sucede en la nefropatía diabética muchos de los eventos que aquí se van a mencionar van a estar caracterizados por ser respuestas adaptativas que en un inicio no perjudican al individuo pero que conforme se cronifican van a pasar a ser perjudiciales.⁴⁸

La lesión vascular en la nefroesclerosis hipertensiva se caracteriza por un engrosamiento y una disminución del calibre luminal de las grandes y pequeñas arterias renales y las arteriolas glomerulares. Este efecto en los vasos renales va estar mediado por una hipertrofia de la capa medial de los vasos y por la acción

fibroblástica a nivel de la íntima vascular. Así mismo mientras va ocurriendo el daño vascular se irá presentando deposición de material hialino, haciendo más permeable la pared arteriolar.⁴⁸

Mientras que la glomeruloesclerosis presente en los sujetos con HAS puede mostrar dos patrones. Uno con esclerosis global que nos va a reflejar daño isquémico con la consecuente pérdida de nefronas, así mismo este patrón muestra dos patrones más el primero conocido como esclerosis solidificante y el segundo como obsolescente, teniendo sentido el punto anterior porque el primero de estos patrones es más frecuente encontrarlo en los afroamericanos que en los caucásicos y se cree que la prevalencia elevada de nefroesclerosis en esa población está dada por esa condición. El segundo patrón de la nefroesclerosis hipertensiva es la esclerosis segmental focal caracterizada por una hipertrofia glomerular. Así mismo al igual que en la nefropatía diabética también se va a presentar un fenómeno sugestivo de hiperfiltración glomerular en los sujetos con hipertensión leve, con la diferencia que en la población hipertensa se genera un subsecuente aumento de la concentración de creatinina plasmática, de los niveles de tensión arterial y el desarrollo de microalbuminuria.⁴⁸

Los cambios anteriores también se encuentran asociados a cambios intersticiales severos, caracterizados por fibrosis intersticial y atrofia tubular. Estos cambios se encuentran mediados por la presencia de células inflamatorias, isquemia a nivel renal y a la propia HAS.⁴⁸

4.2.2 Relación del control de la tensión arterial (sistólica y diastólica) o de la hipertensión arterial sistémica con la aparición de nefroesclerosis hipertensiva o disminución de la tasa de filtrado glomerular

La relación entre el control de la tensión arterial (sistólica y diastólica) y la función renal ha sido estudiada desde hace tiempo a partir de estudios clínicos y epidemiológicos, sin embargo, para esquematizar este punto basta con citar prácticamente un artículo, siendo el estudio conocido como SPRINT, el cual se diseñó para dilucidar el efecto de distintas metas de control de la TA y su efecto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas sin diabetes. Para

dicho proyecto se reclutó un total de 9361 sujetos con cifras de TA-sistólica por arriba de 130 mmHg, a los cuales se dividió en dos grupos con distintas metas de TA (<140mmHg VS <120mmHg). El resultado principal en lo que respecta a la función renal fue que en los sujetos que presentaban ERC no hubo diferencia significativa entre los grupos en el desenlace compuesto por una disminución de la TFG del 50% o la aparición de ERC terminal (se consideró a que el número de eventos fue muy pequeño); mientras que en los sujetos que no presentaban ERC basal, la incidencia del desenlace definida como una disminución de la TFG del 30% o más, o la aparición de un valor de la TFG<60mL/min/1.73m² fue mayor en el grupo de terapia intensiva con respecto al grupo de terapia estándar (1.21% por año VS 0.35% por año; HR, 3.49; 95% IC, 2.44 a 5.10; P<0.001), dicho efecto se pensó que se debió a que los sujetos en terapia intensiva presentaban cierto grado de isquemia en los riñones por manejar cifras de TA muy bajas y por las altas dosis de diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA's).¹⁶

Con respecto al estudio SPRINT y para esta tesis resulta interesante mencionar los resultados obtenidos del estudio ACCORD antes mencionado, pero en la rama que evaluó el efecto del control estricto en comparación a un control estándar de la TA, teniendo como metas las mismas que el estudio Sprint. Destacando que los resultados en ese estudio muestran limitaciones importantes, empezando por el hecho que fue un estudio anidado dentro de su cohorte principal del control estricto de la HbA1c, así mismo a pesar de ser un estudio llevado a cabo en diabéticos con alto riesgo cardiovascular para esta rama se excluyeron a todos los sujetos con dislipidemia, y por último se excluyeron a los individuos menores de 40 años y mayores de 79 años. Lo anterior tiene relevancia al interpretar los resultados, porque en un sentido estricto resulta complicado dilucidar cuál fue la verdadera causa que determinó el desenlace en lo relacionado a la TFG, y también porque se pierde cierto grado del espectro de la enfermedad al excluir a los individuos antes mencionados, siendo criterios de exclusión que no se consideraron para esta tesis. De los desenlaces de interés se tiene que mencionar que los niveles de creatinina sérica y de TFG fueron examinados como efectos

adversos potenciales en los participantes, observándose una diferencia significativa a favor de la terapia estándar para mayores niveles de creatinina sérica, disminución de la TFG por debajo de 30ml/min/1.73m² y niveles más bajos de la TFG estimada; no se encontró diferencia para la aparición de enfermedad renal terminal o la necesidad de terapia de reemplazo renal, así mismo se observó una diferencia significativa a favor de la terapia intensiva VS la estándar para la presencia de microalbuminuria y macroalbuminuria en la última medición que se realizó. Lo anterior denota la falta de comprensión de la TFG y de la enfermedad renal, dentro del panorama de la HAS y del control de la TA en ella.⁴⁹

4.3 Evidencia del efecto del control de la tensión arterial y de la glucosa en sujetos con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2

Como referencia del apartado actual es indispensable retomar tres grandes estudios mencionados con anterioridad, siendo los siguientes: UKPDS, ACCORD y Steno-2; del último estudio no será necesario mencionar nuevos aspectos, ya que con lo citado en el apartado “3.1.2” es suficiente para conocer el desenlace que se obtuvo, únicamente se recalcará que también se efectuó dentro del ensayo clínico una comparación del control estricto VS el control estándar de la tensión arterial de los sujetos con DM2 y microalbuminuria (riesgo elevado para eventos cardiovasculares), observándose los efectos y beneficios ya antes mencionados sobre la función renal, sin dejar de mencionar que para dicho estudio no se incluyen otros subanálisis para tales fines, dada por su metodología y de tratarse de un estudio con intervención multifactorial sin cohortes anidadas siendo los mismos sujetos que recibieron la terapia intensiva para todo, donde se efectuaron otras intervenciones como el uso de hipolipemiantes y de aspirina lo que dificulta realizar subanálisis y lograr dilucidar cuál de estas intervenciones fue la causante de tal beneficio sobre la terapia intensiva en la TFG.⁴⁵

Sin embargo, los estudios UKPDS y ACCORD si cuentan con subanálisis acoplados a la metodología individual de cada estudio, mostrando resultados contradictorios uno con el otro. Empezando por el estudio ACCORD al analizar a los sujetos que cursaban con diagnóstico de DM2 y de HAS, así como,

considerando si se encontraban en tratamiento intensivo o en tratamiento estándar para el control de la TA y de la glucosa, se encontró que no había diferencias significativas para la aparición de un desenlace compuesto de complicaciones microvasculares (incluía retinopatía diabética, ERC y ERC terminal) entre los participantes que tenían un tratamiento estándar para ambas condiciones en comparación de aquellos que cursaban con uno o ambos tratamientos intensivos. Mientras que el subanálisis del estudio UKPDS identificó una asociación fuerte ($p=0.0001$) en lo que respecta a la incidencia de eventos microvasculares relacionados al incremento de la TA, la cual mostró un aumento constante y similar al grado conforme aumentaba la TA, sin mostrar un límite para el riesgo conforme aumentaba la misma, observándose una disminución del riesgo para el mismo desenlace al final del análisis del 13% (95% IC 9 a 26) por cada 10 mmHg de TA disminuidos. Para el análisis anterior se tiene que considerar que únicamente se utilizó la fase dos del estudio UKPDS que concierne a la parte observacional del mismo, por lo que se incluyó tanto a sujetos que estuvieron en tratamiento intensivo para el control de su TA, como a los participantes que estuvieron en tratamiento estándar para la misma, sin dejar de considerar que también algunos de los sujetos cursaron con tratamiento intensivo o estándar para la glucosa, lo que dificulta dilucidar cuál fue la verdadera variable implicada en tal beneficio.^{15, 50}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de la función renal y su deterioro hacia Enfermedad Renal Crónica (ERC) mediado por la presencia de niveles elevados de tensión arterial (TA) y/o de glucosa sérica en personas con Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y/o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), ha mostrado datos contundentes de la relación estrecha entre éstas y la aparición de la primera condición como complicación. Sin embargo, siguen existiendo incógnitas y controversia con dicha relación, principalmente porque al observar a la población diabética solo unos cuantos estudios como el Steno-2 y el UKPDS en su seguimiento más prolongado han logrado observar un beneficio en la función renal al cursar con niveles de glucosa sérica más bajos, así mismo, al observar los estudios en población con hipertensión se observa el caso particular de un mayor deterioro de la función renal de las personas que cursan con niveles de TA más bajos. Así también, se encuentran ciertas particularidades de interés en dicha relación que denotan una falta de comprensión del tema, destacando las siguientes: la mayoría de estos estudios se han centrado en valorar la pérdida de la función renal a partir de subrogados como la albuminuria existente, y no de mediciones directas de la función renal como lo es la estimación de la tasa de filtrado glomerular; segundo, en general los desenlaces que respectan a la función renal en estos estudios se han caracterizado por evaluarse de manera dicotómica al dividirlos en sí los pacientes tienen una función renal $<60\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ o no la tienen, lo que pierde de vista los dos primeros estadios de la ERC que corresponden a los estadios con mayor proporción de individuos con dicha enfermedad; tercero, tanto los estudios enfocados en diabéticos como en hipertensos se ha caracterizado por no contar con adultos jóvenes dentro de su población, y por contar con criterios de inclusión muy estrictos, donde los estudios en población hipertensa excluyen a los diabéticos o viceversa, así mismo, la mayoría de los estudios clínicos de esta relación incluyen únicamente a sujetos con riesgo cardiovascular aumentado, remarcando que lo anterior implicaría una imagen muy limitada de la realidad que viven estos sujetos desde el inicio hasta el final de su enfermedad. Por último, sin considerar todo lo anterior es de distinción mencionar que, a pesar del

conocimiento de la relación entre las patologías, no se sabe con certeza si la HAS o la DM2 tienen un mayor protagonismo una sobre otra en el deterioro de la función renal.

JUSTIFICACIÓN

Dado la creciente prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el mundo y nuestro país, así como, por las diferencias epidemiológicas en la evolución de la HAS y de la DM2 hacia sus complicaciones, el encontrarse en metas terapéuticas que se ha observado en comparación con los países occidentales de altos ingresos, y por la falta de mediciones objetivas en la evolución de la función renal a corto plazo en sujetos con HAS y/o DM2 en control y descontrol de las mismas a nivel internacional y en nuestro país; resulta de interés obtener y esclarecer lo último mencionado, ya que nos permitirá discriminar que patología cursa con un mayor deterioro de la función renal en sus primeros estadios, y si es posible prevenir dicha disminución a partir de niveles más bajos de tensión arterial y de glucosa sérica, con la finalidad de identificar el mejor momento para implementar medidas preventivas de salud pública a nivel nacional para disminuir la mortalidad y complicaciones por daño en la función renal en sujetos con HAS y/o DM2, dicho conocimiento se puede llegar a obtener a partir del presente estudio.

OBJETIVOS

El objetivo general de este proyecto es estimar la asociación del estado de comorbilidad basal, y los cambios de TA y HbA1c sobre la función renal en la población de la cohorte Emiliano Zapata, con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2 (identificados con los criterios del Eighth Joint National Committee y de la American Diabetes Association 2018).

Objetivos específicos:

- Identificar a los sujetos con diagnóstico previo de HAS y/o DM2, así como, reconocer a los hallazgos de encuesta con la finalidad de categorizarlos en tres grupos basales: DM2 exclusiva, HAS exclusiva, y DM2 e HAS combinadas.

- Evaluar las variables independientes para establecer mejorías del estado de comorbilidad en el tiempo. Mediante la categorización de los sujetos con sus niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de tensión arterial (TA) basales por cuartiles (estableciendo así a los sujetos con mayor y menor control de la enfermedad).
- Estimar la existencia de discrepancias significativas en variables demográficas basales con los individuos excluidos basalmente. Previamente censados y categorizados.
- Determinar la relación entre función renal y el pertenecer a un determinado estado de comorbilidad.
- Estimar la asociación entre la función renal y el cursar con variaciones de la tensión arterial y de la hemoglobina glicosilada de manera individual y en combinación, para el agregado total de la población y por grupos de condición basal de manera transversal y longitudinal, controlando por factores individuales.
- Explorar el efecto de otros factores de riesgo, como posibles modificadores de la asociación entre función renal y cambios en la TA, y la HbA1c por estado de comorbilidad.

HIPÓTESIS

En este proyecto se contemplaron dos hipótesis principales, con sus respectivas hipótesis nulas:

- H_0 : El grupo con DM2 e HAS no tendrá mayor deterioro de la función renal y sus complicaciones, incluyendo la muerte por la misma disminución de la función renal en comparación a los demás grupos.
- H_1 : El grupo con DM2 e HAS tendrá mayor deterioro de la función renal y sus complicaciones, incluyendo la muerte por la misma disminución de la función renal en comparación a los demás grupos.
- H_0 : Las variaciones en los niveles de HbA1c y de TA no se relacionan con la tasa de filtrado glomerular, siendo iguales por estado de comorbilidad basal ($\beta_{TFG}=0$).
- H_1 : Las variaciones en los niveles de HbA1c y de TA se relacionan con la tasa de filtrado glomerular, siendo distinto por estado de comorbilidad basal ($\beta_{TFG}\neq 0$).

METODOLOGÍA

Diseño de investigación y estrategias metodológicas

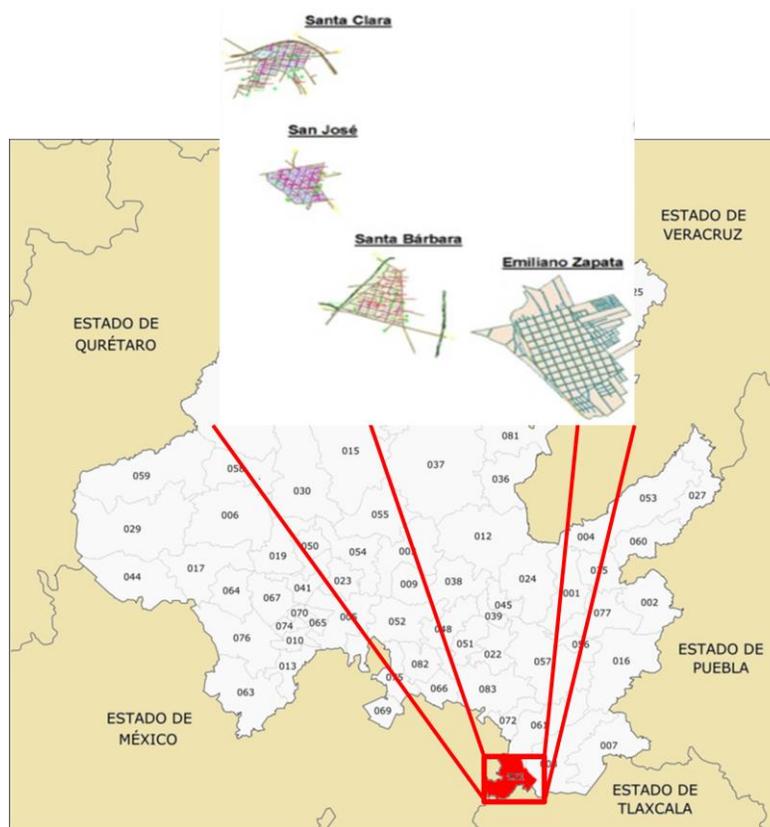
Estudio epidemiológico observacional anidado en una cohorte, longitudinal, *ex-post facto*. La información de los individuos fue recolectada mediante una encuesta, mediciones biométricas y toma de muestras de sangre en hogares a población con 20 años o más de edad del municipio Emiliano Zapata, Hidalgo, México. Los datos proporcionados por las personas fueron analizados mediante modelos de regresión lineal de efectos fijos con intersecciones específicas de la entidad de carácter longitudinal.

Población de estudio de la Cohorte Emiliano Zapata (CEZ)

Población del centro de México de 20 o más años, residentes de hogares particulares de localidades con características urbanas y rurales ubicadas en el municipio de Emiliano Zapata, localizado en el sur del estado de Hidalgo y al norte de la ciudad de México. El municipio de Emiliano Zapata tiene una superficie de

poco más de 120 mil Km² y cuatro localidades que concentran el 99.7% de la población del municipio, teniendo 13,357 habitantes acorde al censo realizado por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en el 2010. De ellas, la cabecera municipal cursa con características urbanas, y las otras tres localidades por su nombre Santa Bárbara, Santa Clara y José María Morelos, en orden decreciente de tamaño poblacional respectivamente, cursan con características del ámbito rural (Figura 3), con la finalidad de cursar con una población urbana y rural semejante a la Nacional.^{51, 52}

Figura 3. Localización geográfica del municipio de Emiliano Zapata en el estado de Hidalgo, México. Se muestra la geografía de las principales cuatro localidades dentro del municipio.



La definición y elección geográfica original de la cohorte obedeció al estudio de los primeros objetivos planteados, en relación con los factores que inciden sobre el desarrollo de enfermedad hepática crónica. Eligiéndose el estado de Hidalgo por pertenecer a la zona con mayor tasa de mortalidad específica por cirrosis hepática en hombres de 35 a 54 años en México, en las últimas décadas del siglo pasado,

y por pertenecer al área geográfica, donde reside la población con mayor prevalencia de consumo de alcohol en México.^{53, 54}

Es de resaltar, dado que la población de estudio fue seleccionada para el estudio del consumo de alcohol en México y que se reconoce al consumo de alcohol como factor de riesgo para el desarrollo tanto de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial; Se encontró en la población de estudio una prevalencia en el consumo de alcohol en los últimos 12 meses semejantes al reportado a nivel nacional (55.7% nivel nacional VS 63.7% población de estudio), así mismo, se obtuvo una prevalencia semejante de casos de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que a nivel nacional, lo que implica que el consumo de alcohol en la población de estudio no implicaría un mayor riesgo en el desarrollo de estas condiciones salvo el ya conocido en toda la población con consumo de alcohol.

En lo que respecta a la población de este proyecto, ésta fue seleccionada a partir de los 1721 participantes en el estudio basal, lo que corresponde aproximadamente al 13 % de la población total del municipio de Emiliano Zapata, lo cual fue posible debido a que dentro de los objetivos secundarios del proyecto original estaba la identificación y seguimiento de personas con enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, etc.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Población de 20 o más años de edad residentes del municipio de Emiliano Zapata, Hidalgo, que aceptó colaborar en el estudio basal que cursen con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial sistémica, o que sean hallazgo de encuesta de las mismas enfermedades a partir de sus niveles basales de glucosa sérica, hemoglobina glicosilada y de tensión arterial, cumpliendo los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association 2018 y del Eighth Joint National Committee respectivamente.

Exclusión: fueron excluidas las personas que en el momento de la encuesta basal estuvieran embarazadas o que presentaran alguna enfermedad

psicológica/psiquiátrica que les limitara el entendimiento del protocolo y/o del consentimiento informado. Así mismo, se excluyeron a todos los individuos que no contaran con alguno de los siguientes datos de manera basal: edad, creatinina sérica, hemoglobina glicosilada y tensión arterial.

Muestra

Cálculo de tamaño de muestra para la encuesta y toma de muestras por viviendas

Dado que se trata de un estudio observacional anidado en una cohorte preexistente, no se efectuó un cálculo del tamaño de la muestra para una proporción, estudio descriptivo, o para determinar la frecuencia de un factor en una población. Sin embargo, al considerar el objetivo primario del proyecto inicial enfocado en la incidencia y descripción de la enfermedad hepática crónica en una población determinada, el tamaño de la muestra calculado para la encuesta de individuos fue de 1367 viviendas, considerando una tasa de participación del 80% con un nivel de confianza del 99.99% y un alfa del 5%. A continuación, se muestra el tamaño de la muestra requerida para distintos intervalos de confianza, considerando los mismos parámetros (recalcando que para este proyecto en el momento basal se consideró un nivel de confianza del 99.99%). Cuadro 8.⁵⁵

Cuadro 8. Tamaño de la muestra para determinar la frecuencia de un factor en una población. Parámetros utilizados para el cálculo del tamaño de la muestra.	
Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fep) (<i>N</i>):	14000
Frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (<i>p</i>):	50% ± 5
Límites de confianza como % de 100 (absoluto ±%) (<i>d</i>):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- <i>EDFF</i>):	1
Tamaño muestral (<i>n</i>) para Varios Niveles de Confianza	
Intervalo de Confianza (%)	Tamaño de la muestra
80%	163
90%	266
95%	374
97%	456
99%	634
99.9%	1006
99.99%	1367

Tamaño de la muestra para varios niveles de confianza considerados para la estimación de viviendas a encuestar en la Cohorte Emiliano Zapata, así mismo, se muestran los parámetros estipulados para su cálculo. ⁵⁵

Ecuación utilizada para el cálculo del tamaño de la muestra: ⁵⁶

$$\text{Tamaño de la muestra } n = \frac{[\text{EDFF} * Np(1 - p)]}{\left[\left(\frac{d^2}{Z_{1-\alpha/2}^2} * (N - 1) + p * (1 - p) \right) \right]}$$

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fep) = *N*

Frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población = *p*

Límites de confianza como % de 100 (absoluto ±%) = *d*

Efecto de diseño (para encuestas en grupo) = *EDFF*

No obstante, si se hubiera delimitado el tamaño de la muestra para determinar la frecuencia de enfermedad renal crónica en la población del municipio de Emiliano Zapata con una prevalencia anticipada del 2.51% sin considerar albuminuria, y la misma población finita se hubiera requerido la medición de 147 participantes con un nivel de confianza del 99.99%, así mismo, si se hubiera contemplado la evaluación de la frecuencia de hipertensión arterial sistémica o de diabetes mellitus tipo 2 en la misma población se necesitaría un tamaño de la muestra menor que el propuesto para enfermedad hepática crónica, dado que en el peor

de los escenarios se postularía una prevalencia anticipada del 26% y del 14.4% respectivamente.^{5, 8, 38}

Así mismo, la población de estudio se sometió a un proceso de validez externa con el censo general de población y vivienda 2010 del INEGI donde se obtuvo prevalencias semejantes en los rubros de acceso a servicios básicos, educación (alfabetización), nivel de escolaridad y derechohabiencia. Con lo que se puede concluir que la estructura poblacional en estudio es semejante a la nacional.

Marco muestral y reemplazos

El marco muestral total de la cohorte, incluyéndose a los candidatos para este proyecto, se basó en el marco geoestadístico 2010 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática del municipio de Emiliano Zapata.⁵⁷ El total de los sujetos dentro de la cohorte Emiliano Zapata se distribuyó entre las cuatro principales localidades del municipio antes mencionadas, en una proporción similar a la de la distribución poblacional de este, siendo en su mayoría habitantes de la cabecera municipal (Cuadro 9). En el marco de referencia para la selección de las viviendas a visitar para efectuar la invitación a participar en la cohorte, se llevó a cabo mediante un muestreo probabilístico de tipo aleatorio irrestricto a partir del programa ArcGIS 9.3, de ESRI para su selección.⁵⁸

Localidad	Cohorte EZ (n)	% de la cohorte	Población total del municipio (n) ⁵⁷	% de la población del municipio	Vañor p*
Emiliano Zapata	1,172	68.1	8,722	65.5	0.06
Santa Bárbara	201	11.7	1,763	13.2	0.53
Santa clara	201	11.7	1,571	11.8	0.96
José María Morelos	147	8.5	1,261	9.5	0.68
Total	1,721	100	13,317	100	

* Diferencia de proporciones, con un nivel de confianza del 95%

Posteriormente las viviendas seleccionadas fueron visitadas una por una, y en caso de no encontrar a las personas que residían en ese momento en la casa o de

obtener una negativa a la participación en la cohorte, existió un mecanismo de sustitución, el cual consistió en rodear la manzana en el sentido de las manecillas del reloj hasta quedar en la cara posterior de la vivienda que no pudo participar o decidió no participar en la cohorte, a continuación se muestra un esquema del mecanismo de sustitución (Figura 4).

Figura 4. Esquema de sustitución efectuado en la cohorte Emiliano Zapata, durante el reclutamiento basal de los individuos.



En cuanto la sustitución se hizo solamente en cualquiera de estos casos: no hubiera respuesta de nadie (no abrieran en el domicilio seleccionado) después de distintas ocasiones (>3 visitas), fuera lote baldío y fuera lote comercial. Lo anterior debido a que el catastro del INEGI 2010 lo clasificaba como hogar, siendo que en el trabajo de campo no era así. Por lo tanto, no se sabe si la población de reemplazo se parece a la seleccionada en dichas situaciones, no se tiene información o la información proporcionada por la encuesta nacional del INEGI era errónea (siendo esto una limitación en la metodología del estudio). Finalmente, se obtuvo una tasa de no respuesta/sustitución del 13%.

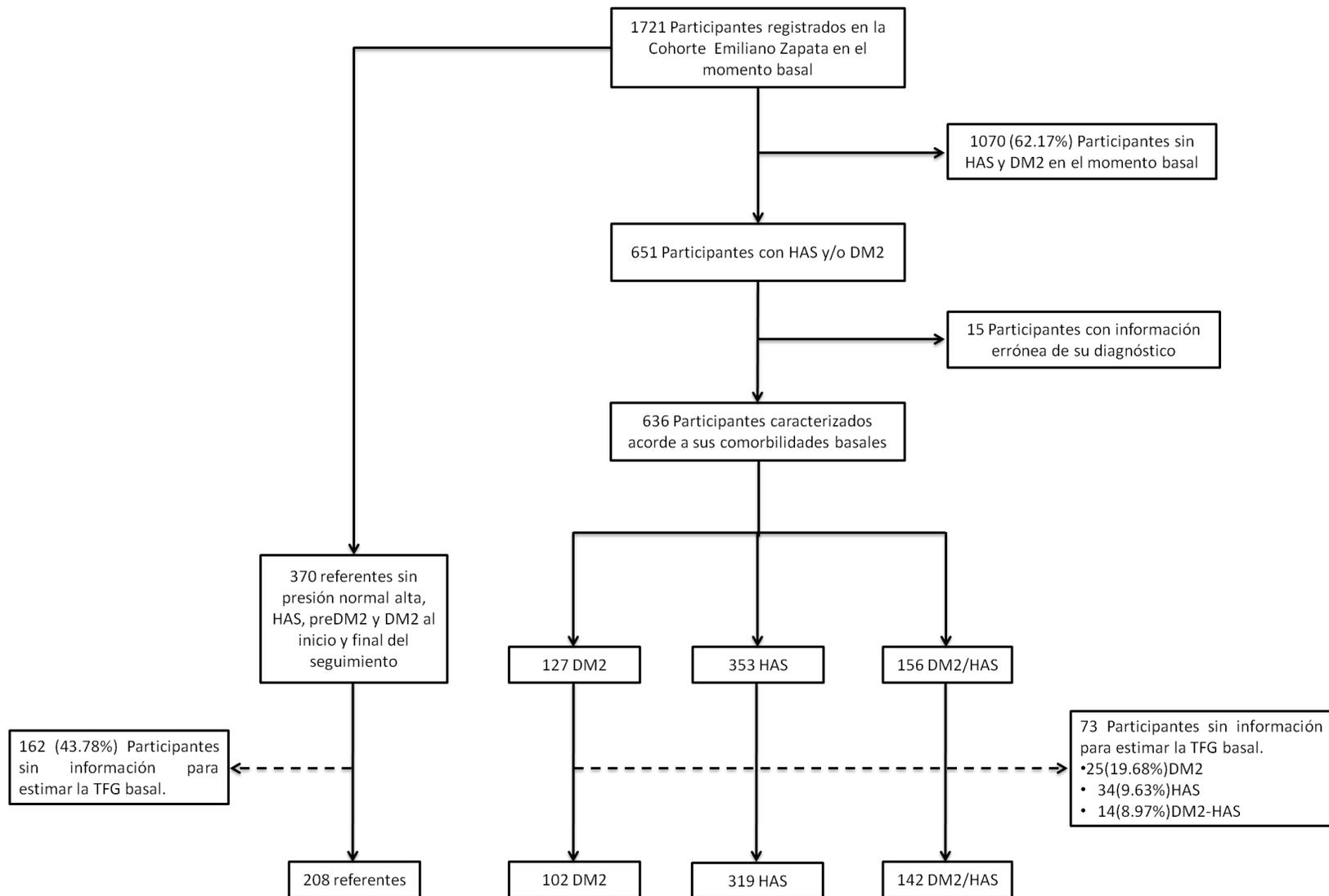
En lo que respecta al marco muestral de este proyecto, la selección de los individuos dentro de la cohorte Emiliano Zapata se basó en los criterios de la ADA 2020 para diabetes mellitus tipo 2 en las mediciones basales de glucosa sérica y hemoglobina glicosilada, mientras que para la hipertensión arterial sistémica se utilizó los criterios de la JNC8 sobre las cifras basales de tensión arterial sistólica y diastólica de cada individuo. A continuación, se muestran los criterios diagnósticos de ambas asociaciones que competen a las variables mencionadas previamente (Cuadro 10):

Cuadro 10. Criterios de inclusión bioquímicos y clínicos
Criterios diagnósticos de diabetes mellitus acorde a la ADA en el año 2018
Glucosa sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.9 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica de por lo menos 8 hrs.
Valores de HbA1c $\geq 6.5\%$ (48mmol/mol).
Criterios diagnósticos de hipertensión arterial sistémica acorde al JNC8
Tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg
Tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg

Así mismo, dentro de los criterios de selección para la muestra se consideró el antecedente de diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2 en los sujetos.

Una vez identificados los individuos con estas patologías se procedió a la categorización en tres grupos de enfermedad: personas con diabetes mellitus tipo 2 sin hipertensión arterial sistémica, sujetos con hipertensión arterial sistémica sin diabetes mellitus tipo 2, e individuos con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. El diagrama de flujo para la selección de individuos dentro de la cohorte fue el siguiente (Figura 5):

Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de individuos y formación de los cuatro grupos con diagnóstico de HAS y/o DM2, y referentes dentro de la cohorte Emiliano Zapata. Así mismo, se muestra a los individuos excluidos durante el proceso de selección muestral, los cuales obedecieron a los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente en esta tesis. DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; HAS, Hipertensión Arterial Sistémica.



Resumiendo, de los 1721 participantes reclutados en la cohorte originalmente, 1070 (62.17%) no cumplían con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 o de hipertensión arterial sistémica basalmente, así mismo, se excluyeron 15 individuos por contar con cifras de tensión arterial incompatibles con la vida. Quedando 636 individuos que se incluyeron en el estudio, con 370 referentes sin diagnóstico de presión normal alta, prediabetes, hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 al inicio y final del seguimiento. Del total de esos sujetos se excluyeron un total de 162 referentes y 73 participantes con alguna comorbilidad basal por no contar con la información necesaria para estimar la tasa de filtrado glomerular basal. Quedando 208 referentes, y 102, 319 y 142 participantes con diabetes mellitus tipo 2 sin hipertensión arterial sistémica, con hipertensión arterial sistémica sin diabetes mellitus tipo2, y con ambas comorbilidades respectivamente.

Instrumentos

Recolección de datos: variables sociodemográficas, del estilo de vida, antecedentes médicos, clínicos y bioquímicos.

A cada uno de los participantes se le contempló la recaudación de datos sociodemográficos, de los estilos de vida, antecedentes médicos, clínicos y bioquímicos (en ayuno de 8 horas), en cada una de las mediciones. Los datos fueron recabados en el periodo que comprende de 2012 a 2016 en dos etapas; la primera, en la localidad de características urbanas en 2012 y seguimiento en 2014; la segunda, en las tres localidades con características rurales en 2014 y seguimiento en 2016. Las variables sociodemográficas, del estilo de vida y antecedentes médicos de estudio se obtuvieron por medio de un cuestionario estructurado impreso para la primera medición, y digital para la segunda medición, el *cuestionario EZ* (Anexo I); Cuya administración fue realizada por entrevistadores, estandarizados en la aplicación con anterioridad, y que fijaron citas con los participantes, en sus domicilios para cada una de las mediciones.

El *cuestionario EZ* se compone de preguntas y escalas validadas que han sido empleadas por investigaciones nacionales e internacionales.^{2, 9, 19, 59}

Dentro de las variables clínicas destaca la medición de la tensión arterial, por lo que para su cuantificación por individuo se hizo uso de esfigmomanómetros marca Riester© modelo *Diplomat-presameter* con una precisión de ± 3 mmHg. Efectuándose la colocación y uso del mismo con los parámetros de la guía de práctica clínica y la norma mexicana (NOM-030-SSA-2009) para su determinación, las cuales siguen los estándares internacionales⁶⁰. Así mismo, previo a su toma se verifico que los participantes no se encontraran bajo el consumo de alguna sustancia o condición que pudiera alterar el resultado. Posteriormente al transcurrir 5 minutos en reposo se procedía a la toma de la tensión arterial por duplicado en cada uno de los participantes, con una separación entre medición de 15 minutos. Al obtenerse las dos mediciones se procedían a estimar la tensión arterial sistólica y diastólica promedio para los participantes. El personal encargado de realizar la toma de las mediciones fue estandarizado por el método de Habicht⁶¹⁻⁶², con la finalidad de obtener la mayor uniformidad interobservador al momento de realizar la toma de la tensión arterial y de recolectar los resultados de la misma manera, en talleres dirigidos por una licenciada en nutrición y enfermería con experiencia en trabajo de campo, y en las mediciones clínicas, por personal médico del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNAM; durante las semanas previas al desplazamiento al municipio de Emiliano Zapata. Estas mediciones se realizaron en un centro de reunión.

La recolección de las muestras sanguíneas y obtención de los datos bioquímicos se efectuó por personal de enfermería capacitado previamente. Dicho personal siguió la siguiente logística: se presentaron a los domicilios en las primeras horas de la mañana, con cita previa. Después de corroborar que cada participante hubiera cumplido un ayuno mínimo de ocho horas y de explicar al participante los procedimientos a seguir, se llevó a cabo la punción de una vena a nivel del pliegue del codo, para extraer muestras de sangre en tubos de tapón dorado y lila marca Vacutainer©. Las gradillas con las muestras se conservaron en cadena de frío, en un contenedor con refrigerantes a una temperatura de 3 a 5°C. El contenedor fue transportado en un plazo máximo de dos horas al Laboratorio Central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán, para su

procesamiento, donde se recibieron y procesaron el mismo día de la toma. Se realizó la determinación de distintas variables séricas como: urea, lípidos, insulina, pruebas de función hepática, y destacando la medición de creatinina sérica, glucosa sérica y hemoglobina glicosilada para este proyecto; siguiendo los métodos rutinarios de este laboratorio, certificado por ISO 9001:2008.

Identificación y operacionalización de variables

Definición conceptual

Variable dependiente principal: deterioro de la función renal.

- Se consideran todos aquellos daños o alteraciones persistentes en el tiempo derivadas de los primeros que afectan a cualquiera de las tareas de la fisiología renal para mantener la homeostasis del organismo; destacando la corrección de las alteraciones que se presenten en la composición iónica y del volumen de los líquidos corporales. La evaluación del deterioro de la función renal se puede efectuar de distintas maneras como lo son: cambios en el tejido histológico renal, determinación y persistencia de albuminuria, alteraciones iónicas séricas persistentes, disminución del volumen de orina excretado, y determinación y disminución en la tasa de filtrado glomerular. Esta última pudiendo evaluarse a partir de distintas ecuaciones como lo son CKDEPI, Cockcroft-Gault y MDRD; así como, por el uso de distintos marcadores bioquímicos como cistatina-C, inulina, y creatinina ya sea en suero o en orina. Siendo que el uso de cualquiera de las fórmulas y marcadores bioquímicos previamente mencionados pueden cursar con variaciones en la estimación final de la tasa filtrado glomerular, teniendo como resultado variaciones en la determinación de los individuos que se encuentran con deterioro de la función renal; por lo que se aconseja el uso de la misma ecuación y marcador para darle seguimiento a un individuo.³⁵

Variables independientes principales: descontrol de los niveles de hemoglobina glicosilada, y descontrol de los niveles de tensión arterial. La definición conceptual

de descontrol varía para ambas variables dependiendo de la guía de práctica clínica que se haga uso.

- El descontrol de los niveles de hemoglobina glicosilada para este proyecto se basó en los criterios brindados por la ADA 2020, donde se define como tal el cursar con una hemoglobina glicosilada por arriba del 7%. Siendo que este umbral de descontrol puede variar al individualizar dicha definición a partir de otras variables como lo son: riesgos potenciales asociados con hipoglicemias y otros efectos adversos de los hipoglucemiantes, duración de la enfermedad, expectativa de vida, otras comorbilidades asociadas, complicaciones vasculares establecidas, actitud del paciente y expectativa al tratamiento, y recursos y soporte brindado por el sistema de salud público. Lo anterior puede determinar que en algunos individuos el descontrol se considere por arriba del 8% de hemoglobina glicosilada.
- Para el descontrol de los niveles de tensión arterial se utilizó los criterios de la JNC8, siendo que el punto de corte para dicha definición conceptual puede variar dependiendo de la edad y de la presencia de ciertas comorbilidades. Definiéndose para la población general cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg, mientras que para adultos mayores (≥ 60 años), individuos con diabetes, y personas con enfermedad renal crónica y proteinuria se consideran cifras en descontrol de tensión arterial $\geq 150/90$ mmHg, $\geq 140/85$ mmHg y $\geq 130/90$ mmHg respectivamente.

Definición operacional

Variable dependiente principal.

- Deterioro de la función renal. Se consideró cualquier disminución en la tasa de filtrado glomerular cuantificada de manera transversal y a los dos años de seguimiento con respecto a la medición basal, ingresada de manera continua la variable. Estimada a partir de la ecuación CKD-EPI y del biomarcador creatinina sérica. Siendo las ecuaciones siguientes:³⁵

Mujer *creatinina sérica* $\leq 0.7 \rightarrow TFG = 144 \times (Scr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{edad}$

creatinina sérica $> 0.7 \rightarrow TFG = 144 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

Hombre *creatinina sérica* $\leq 0.9 \rightarrow TFG = 141 \times (Scr/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{edad}$

creatinina sérica $> 0.9 \rightarrow TFG = 141 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

TFG, tasa de filtrado glomerular; Scr, creatinina sérica

Variables independientes principales.

Se contemplaron dos definiciones para descontrol de la hemoglobina glicosilada y descontrol de la tensión arterial en el tiempo.

- Descontrol de la hemoglobina glicosilada.
 - Aumento hacia cuartiles superiores al uno, o persistencia en el último cuartil al introducir la hemoglobina glicosilada de manera individual. Al ingresarse en combinación con la tensión arterial sistólica, se consideró la persistencia o el cambio hacia los dos últimos cuartiles de hemoglobina glicosilada por grupo de comorbilidades en el tiempo.
 - Persistencia o cambio a una hemoglobina glicosilada por encima de 6.49% a dos años de seguimiento para cada uno de los grupos con comorbilidades al introducirse con y sin la tensión arterial sistólica.
- Descontrol de la tensión arterial. Únicamente se contempló dentro de la definición a la tensión arterial sistólica.
 - Aumento hacia cuartiles superiores al uno, o persistencia en el último cuartil al introducir la tensión arterial sistólica de manera individual. Al ingresarse en combinación con la hemoglobina glicosilada, se consideró la persistencia o el cambio hacia los dos últimos cuartiles de tensión arterial sistólica por grupo de comorbilidades en el tiempo.
 - Persistencia o cambio a una tensión arterial sistólica por encima de 120 mmHg a dos años de seguimiento para cada uno de los grupos con comorbilidades al introducirse con y sin la hemoglobina glicosilada.

Identificación de covariables

Con base en la revisión de la literatura presentada en el Anexo II y en el marco teórico previamente mencionado, se identificaron las siguientes variables (Cuadro 11) que han sido analizadas en estudios previos, para posteriormente valorar la pertinencia de su incorporación al análisis de datos. Dado que la cohorte fue creada para conocer las implicaciones del consumo de alcohol, se destaca que estas variables no fueron seleccionadas debido a que se encontró en la población de estudio una prevalencia en el consumo de alcohol en los últimos 12 meses semejante al reportado a nivel nacional (55.7% nivel nacional VS 63.7% población de estudio), así mismo, se obtuvo una prevalencia semejante de casos de diabetes tipo 2 e hipertensión que a nivel nacional, lo que significa que el consumo de alcohol en la población de estudio no implicaría un mayor riesgo en el desarrollo de estas condiciones salvo el ya conocido (factor de riesgo débil).

Cuadro 11. Variables estudiadas en la literatura internacional.

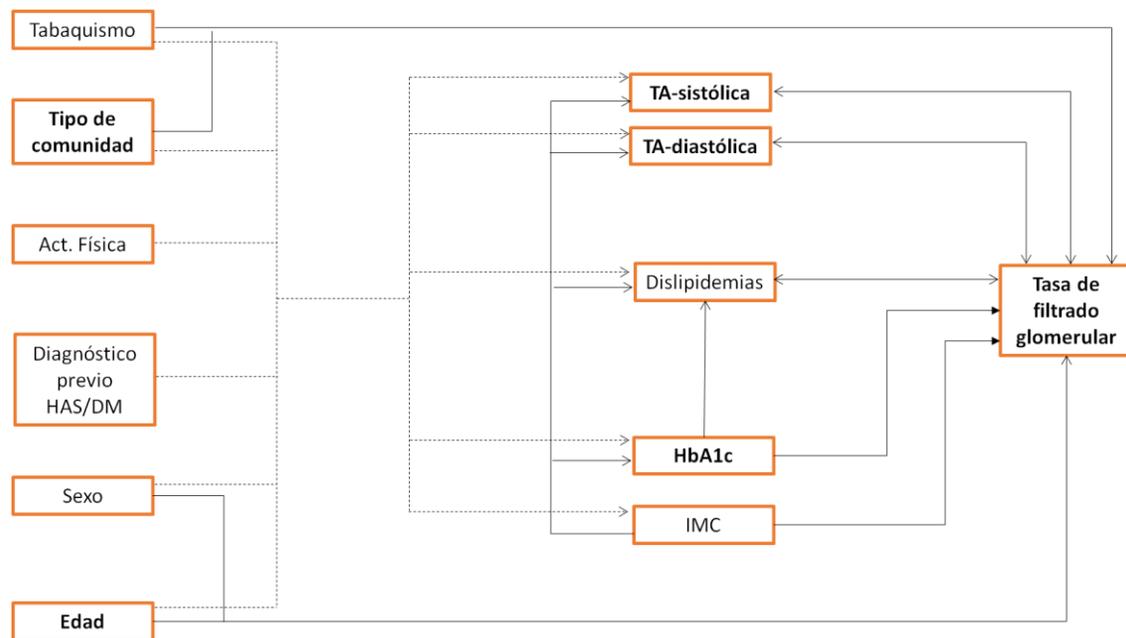
Variables relacionadas al estilo de vida	Variables intrínsecas al individuo	Variables extrínsecas
Diagnóstico previo de HAS/DM Dieta como terapia para HAS/DM Ejercicio como terapia para HAS/DM Uso de antihipertensivos Uso de hipoglucemiantes orales Uso de insulina Uso de otros medicamentos nefrotóxicos	Ácido úrico Dislipidemias <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol LDL • Colesterol HDL • Hipertrigliceridemia Edad Enfermedades autoinmunes Índice de masa corporal Niveles de glucosa sérica Niveles de hemoglobina glicosilada Niveles de tensión arterial sistólica/diastólica Niveles séricos de insulina Otras enfermedades (ej. sarcoidosis, enfermedades por microcristales que no sea ácido úrico, uropatía obstructiva) Sexo Tabaquismo	Tipo de comunidad <ul style="list-style-type: none"> • Urbana • Rural Exposición ambiental a metales pesados

HAS, hipertensión arterial sistémica; DM, diabetes mellitus; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Ya identificadas las variables antes mencionadas, se procedió a determinar las variables que presentaban correlación con la tasa de filtrado glomerular en las mediciones basales (Figura 6), con la finalidad de establecer cuáles podrían presentar efecto sobre la tasa de filtrado glomerular de manera longitudinal. No se

consideraron las siguientes variables para la identificación de covariables dado que no fueron medidas en la cohorte Emiliano Zapata: exposición ambiental a metales pesados, uso de otros medicamentos nefrotóxicos, diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes y diagnóstico previo de otras enfermedades con implicaciones sobre la función renal (ej. uropatía obstructiva, enfermedades por microcristales).

Figura 6. Variables del modelo conceptual incorporadas al análisis de datos (negritas).



Solo se muestran las variables que mostraron correlación en las mediciones basales con la tasa de filtrado glomerular.

HAS, hipertensión arterial sistémica; DM, diabetes mellitus; HbA1c, hemoglobina glicosilada

Por lo tanto, del proceso anterior se consideró las siguientes variables: tabaquismo, tipo o características de la comunidad, realizar actividad física como medida terapéutica, diagnóstico previo de HAS/DM2 previo al ingreso de la cohorte, sexo, edad, presencia de dislipidemias, índice de masa corporal, y niveles de tensión arterial sistólica/diastólica y de hemoglobina glicosilada.^{36, 63, 64} Siendo, que a partir de un modelo de regresión escalonado convencional con eliminación hacia atrás se determinó la selección de la edad y del tipo de comunidad (rural/urbana), como covariables finales para el análisis de datos dentro de un

modelo transversal y longitudinal, dada la significancia ($P < 0.05$) que presentaban al interactuar sobre el efecto de los niveles de tensión arterial sistólica, diastólica y de hemoglobina glicosilada con la tasa de filtrado de glomerular de manera longitudinal o en panel.⁶⁵⁻⁶⁸

Los niveles de tensión arterial diastólica no se incluyeron para el análisis de datos, debido a que durante el análisis para la selección de covariables se encontró que mostraba colinearidad con los niveles de tensión arterial sistólica.

Evaluación del efecto y desenlace

Dado que dentro del objetivo principal se encuentra determinar el efecto de las variaciones de los niveles de la tensión arterial sistólica y de la hemoglobina glicosilada sobre la tasa de filtrado glomerular en dos distintas comorbilidades, y la combinación de estas; la manera de explorar dicho fenómeno radica en analizar el comportamiento de ambas variables independientes de manera aislada (análisis estratificado) y en combinación bajo distintos supuestos (ej. TA-sistólica con elevación en el tiempo y HbA1c con disminución en el tiempo o viceversa, disminución de ambas condiciones en el tiempo) en cada una de las comorbilidades y al interactuar en conjunto.

Con lo anterior será posible discernir o plantear nuevas hipótesis sobre cuál de las variables independientes muestra una mayor determinación sobre el deterioro de la función renal a corto plazo, así como, que condición de comorbilidad basal al interactuar es la que marca la pauta para tal desenlace. Por lo que se determinaron 4 estrategias de modelaje estadístico bajo dichos supuestos.

1. Modelo considerando únicamente la HbA1c (buscando la menor variabilidad temporal) y la tensión arterial sistólica por cuartiles. Una vez consideradas estas dos características de manera individual se estableció puntos de corte por cuartiles para cada uno de los 4 grupos, a excepción de la tensión arterial sistólica en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 sin hipertensión, que se dividió en tres percentiles dada la distribución de la variable dentro del grupo.

2. Modelo con HbA1c y tensión arterial sistólica en combinación, al interior de la población general y al interior de cada grupo por cuartiles. Se formaron 4 categorías acorde a los cambios que presentaron por cuartiles en el tiempo, siendo las siguientes: individuos que se mantuvieron en los dos cuartiles más bajos de ambas condiciones o que presentaron un cambio hacia dicha condición en ambas variables, individuos que presentaron un aumento a los dos cuartiles más altos de la HbA1c pero no en la tensión arterial sistólica, sujetos que presentaron un aumento a los dos cuartiles más altos de la tensión arterial sistólica pero no en la HbA1c, y por último aquellas personas que se mantuvieron en los dos cuartiles más altos en el tiempo o que presentaron un incremento de ambas variables hacia dichos cuartiles.

3. Modelo para evaluar el efecto de cursar con una tensión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg y una HbA1c por debajo de 6.5% a los dos años de seguimiento de manera individual, y en combinación de ambas condiciones sobre la TFG. Formando 4 categorías: personas que se mantuvieron en el tiempo con una tensión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg y por debajo de 6.5% en la HbA1c, sujetos que en el tiempo únicamente tuvieron por debajo de 120 mmHg la tensión arterial sistólica, participantes que en el tiempo únicamente tuvieron por debajo de 6.5% la HbA1c, y personas que no mantuvieron ninguna de estas condiciones en el tiempo. Evaluándose de manera general y dentro de cada uno de los grupos.

4. Modelo para evaluar el efecto del tiempo de evolución con diagnóstico previo de las comorbilidades a dos años de seguimiento sobre la TFG en los grupos con alguna, o ambas comorbilidades. Se estimó el tiempo de evolución con la condición a partir del año de diagnóstico reportado por los participantes, y posteriormente se generaron cuatro categorías: personas de nuevo diagnóstico, individuos con menos de 5 años, de 5 a 9 años y mayor o igual a 10 años de evolución con HAS y/o DM2.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos y de asociación para la población total y para cada uno de los cuatro grupos. Para los primeros, fueron calculadas medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, así como, distribución de frecuencias para variables cualitativas (ej. dicotómicas, nominales); para los segundos, se realizaron pruebas de X^2 entre variables cualitativas.

La comparación y evaluación de las características demográficas, antecedentes de los individuos, de las variables bioquímicas y antropométricas entre los cuatro grupos en el momento basal se efectuó a partir de una prueba de X^2 para las variables dicotómicas y nominales, mientras que para las variables continuas se les realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA). En caso de no cumplir con los supuestos de las pruebas estadísticas se efectuaron en consecuencia prueba exacta de Fisher y extensión de la mediana, para la prueba X^2 y ANOVA respectivamente.

El análisis estadístico del efecto de la HbA1c y de la tensión arterial sistólica sobre el decremento de la TFG tuvo como base dos modelos uno transversal y uno longitudinal:

1) Transversal: se estimó los cuartiles para la HbA1c y la presión arterial sistólica según la distribución de cada variable en los grupos (referentes, DM2 sola, hipertensión sola y ambas enfermedades). El efecto de la glucemia y la presión arterial con la TFG se evaluó considerando sólo la HbA1c (buscando la menor variabilidad temporal) y la presión sistólica. En primer lugar, se evaluó estas características individualmente en una escala continua (cuartil por cuartil) según la distribución de los cuartiles basales al inicio y a los 2 años de seguimiento.

En segundo lugar, se evaluó el efecto de la combinación de HbA1c y presión sistólica para cada grupo sobre el TFG, formando cuatro categorías según el estado basal registrado cuando no permanecían dentro de los dos cuartiles más bajos para la HbA1c y la presión sistólica en ambas evaluaciones.

El efecto por cuartiles de la HbA1c, así como el de la presión sistólica, sobre las dos evaluaciones del TFG se estudió mediante pruebas de ANOVA por estado basal estratificado. Asimismo, se midió la diferencia absoluta y sus intervalos de confianza con sus respectivos valores de P , contrastando cada uno de los cuartiles con el primer cuartil, o en su defecto con respecto a la HbA1c y la presión sistólica combinadas en los dos cuartiles más bajos, con una prueba de postestimación de Bonferroni en la medición basal y en el seguimiento a 2 años.

Los resultados se muestran como las medias de la TFG con sus intervalos de confianza del 95% por cuartil para cada una de las mediciones, así como los valores de las diferencias absolutas contrastadas y sus valores P por cuartil.

2) Longitudinal: se empleó un modelo de regresión lineal de efectos fijos con intersecciones específicas de la entidad de carácter longitudinal ajustado por edad, por lo anterior el modelo considera como variables no cambiantes en el tiempo a todas aquellas que no se ingresaron como ajuste dentro de él.⁶⁹⁻⁷¹ La TFG se introdujo en el modelo de manera continua, con la finalidad de identificar las variaciones mínimas que pudieran tener cada uno de los participantes al interior de cada grupo. En aquellas variables conformadas por la combinación de la tensión arterial sistólica y de la HbA1c se consideró como grupo referente aquellos sujetos que se encontraban en los dos cuartiles más bajos de ambas variables al final del seguimiento, así como, a los individuos que se mantuvieron con tensión arterial sistólica <120 mmHg y HbA1c <6.5%. Mientras que al trabajar la tensión arterial sistólica y la HbA1c de manera individual se ingresaron de forma continua por cuartil o según la condición que mantenían en cada una de las mediciones para identificar los cambios de estas en el tiempo, sin embargo, al ingresarse ambas variables en combinación por cuartiles se consideró como cambios en el tiempo el no mantenerse dentro de los dos más bajos en alguna de las dos variables.

Finalmente, al evaluar diferencias por grupos en lo que respecta a la TFG en el tiempo teniendo como comparación al grupo control, y al analizar el efecto del tiempo de evolución con la o las comorbilidades estableciendo como grupo de

referencia a los de nuevo diagnóstico, se trabajó con un modelo de regresión lineal de efectos aleatorios de carácter longitudinal ajustado por edad y sexo. Expresándose los resultados como el valor β del coeficiente al 95% de confianza. Todo el análisis estadístico se efectuó con el programa Stata© 15.1 de Stata Corp.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cada persona invitada al estudio fue informada con claridad sobre los objetivos y sobre lo que su participación implicaría, así como, de la garantía de confidencialidad para los datos proporcionados. De acuerdo con la legislación mexicana, no se ofreció remuneración económica. Solicitándole a todos los participantes que firmaran una carta de consentimiento informado.

Así mismo, el protocolo ha sido aprobado por segunda ocasión por las comisiones de ética y de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) en el 2019, y fue financiado por UNAM-PAPIIT (IA200912) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (S0008-1-202253).

RESULTADOS

El cuadro 12 muestra las características de las principales variables sociodemográficas en la población total y al interior de cada grupo entre las pérdidas, por ausencia de información para estimar su TFG en el momento basal, con respecto a los individuos que iniciaron el seguimiento. La edad curso con una diferencia estadísticamente significativa ($P<0.00$), observándose que las pérdidas tenían menor edad con respecto a los que iniciaron el estudio (media, 44.23 vs 49.60 respectivamente), siendo que dicha diferencia se debía al grupo referente con una edad media de 38.03 y 32.13 para las pérdidas y los que iniciaron el estudio en ese orden. Así mismo, el grupo referente cursó con una diferencia estadísticamente significativa en el sexo con un 59.88% vs 83.17% ($P<0.00$) de mujeres en las pérdidas, y en los participantes que iniciaron el seguimiento. No sé obtuvo otra diferencia estadísticamente significativa dentro de la variable “tipo de comunidad (rural o urbana)” o al interior de los otros grupos de análisis para las variables previamente mencionadas.

Cuadro 12. Comparación entre pérdidas con los sujetos que inician el estudio en el momento basal.

Característica	General	<i>P</i>	Referentes	<i>P</i>	DM2	<i>P</i>	HAS	<i>P</i>	DM2+HAS	<i>P</i>
Edad-años - media		0.00		0.00		0.09		0.30		0.67
N-total	1003		370		126		352		155	
Pérdidas	44.23		38.03		57.20		58.15		62.23	
Inician el estudio	49.60		32.15		51.97		55.24		60.78	
Mujeres - %		0.14		0.00		0.13		0.15		0.55
N-total	1003		370		126		352		155	
Pérdidas	64.66		59.88		70.83		78.79		76.92	
Inician el estudio	69.78		83.17		53.92		66.46		69.01	
Comunidad rural -%		0.43		0.21		0.31		0.47		0.77
N-total	1006		370		127		353		156	
Pérdidas	32.77		33.33		32.00		32.35		28.57	
Inician el estudio	30.09		27.40		43.14		26.65		32.39	

DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensión arterial sistémica

Las características sociodemográficas, de antecedentes, clínicas y bioquímicas de los 771 participantes en el momento basal, en los cuatro grupos conformados se muestra en el cuadro 13. En lo que respecta a los niveles de glucosa sérica y de

hemoglobina glicosilada se observan diferencias significativas, mediada por los grupos referente y de hipertensión sin diabetes; encontrándose diferencias entre estos dos últimos, pero sin encontrarse diferencias entre los grupos con diabetes. Mientras que para los valores de TA sistólica y diastólica presentan diferencias significativas, dadas por los grupos referente y de diabetes sin hipertensión; evidenciándose diferencias para ambas variables en estos dos grupos, sin embargo, entre los grupos con hipertensión, únicamente presentó diferencia significativa la TA sistólica. Indicando que la categorización por tipo de comorbilidad en los cuatro grupos fue adecuada. En lo que respecta a la función renal hay diferencia significativa en los valores de creatinina, debida al grupo referente; así mismo, en la TFGe se encontró diferencia significativa, siendo mayor la TFGe en el grupo referente y el grupo con menor TFGe fue aquel con ambas condiciones, siendo este grupo el de mayor proporción con individuos con TFGe <60mL/min/m² (11.27%).

La media de TFGe basal entre los cuatro grupos fue de 109.45 ml/min/1.73 m² (DE=16.26) para el grupo de referencia, 95.41 (18.22) para los que sólo tenían diabetes, 92.13 (21.47) para los que sólo tenían hipertensión y 85.50 (22.38) para los participantes con ambas enfermedades.

Por otra parte, se evidenció diferencias significativas entre los cuatro grupos en la edad, sexo, características de la comunidad, antecedente de enfermedad vascular, niveles séricos de colesterol LDL, HDL, triglicéridos, índice de masa de corporal, consumo de AINE's, y el no consumo de antihipertensivos orales (este considerando solo a los grupos con hipertensión). En contraste no se observó diferencias en los hábitos que conciernen a tabaquismo, ejercicio y dieta como tratamiento, consultas de control y hospitalizaciones por la enfermedad, consumo de dislipemiantes, el uso de insulina y el no consumo de hipoglucemiantes orales (estos dos últimos hábitos evaluados únicamente en los grupos con diabetes).

Cuadro 13. Características de los participantes al inicio del seguimiento por grupos.

Característica	Referentes (N=208)	DM2 (N=102)	HAS (N=319)	DM2+HAS (N=142)	P
Edad-años - SD	32±9	51±12	55±15	60±12	<0.001
Mujeres - no (%)	173 (83.17)	55 (53.92)	212 (66.46)	98 (69.01)	<0.001
Duración de la enfermedad- años					
DM2*	-	7±3	-	8±3	0.522
HAS**	-	-	7±3	8±3	0.201
Diagnóstico previo -no (%)					
DM2*	-	55 (53.92)	-	110 (77.46)	<0.001
HAS**	-	-	161 (50.47)	84 (59.15)	0.104
Tipo de comunidad-no (%)					0.011
Urbana	151 (72.60)	58 (56.86)	234 (73.35)	96 (67.61)	
Rural	57 (27.40)	44 (43.04)	85 (26.65)	46 (32.39)	
Enfermedad vascular previa-no (%)	05 (02.40)	09 (08.82)	08 (02.51)	22 (15.49)	<0.001
Niveles de glucosa sérica- mg/dL					<0.001
Media ±SD	72.57±8.62	164.45±83.32	78.31±12.45	162.97±82.53	
Mediana	72	137.5	78	136	
Rango intercuartil	67-79	93-218	71-85	98-221	
Niveles de hemoglobina glicosilada-%					<0.001
Media ±SD	4.95±0.44	9.00±2.44	5.47±0.65	8.67±2.49	
Mediana	5.00	8.65	5.50	8.10	
Rango intercuartil	4.7-5.3	6.8-10.5	5.2-5.9	6.7-10.2	
Valores de tensión arterial- mmHg					
Sistólica					<0.001
Media ±SD	103.75±7.70	116.71±9.07	135.88±18.35	142.10±17.61	
Mediana	105	120	130	140	
Rango intercuartil	100-110	110-120	125-145	130-150	
Diastólica					<0.001
Media ±SD	66.42±5.56	74.52±6.98	88.71±11.42	90.63±8.90	
Mediana	70	75	90	90	
Rango intercuartil	60-70	70-80	80-95	90-100	
Valores de creatinina sérica- mg/dL †					0.013
Media ±SD	0.76±0.21	0.80±0.22	0.84±0.61	0.92±0.82	
Mediana	0.71	0.76	0.75	0.76	
Rango intercuartil	0.65-0.82	0.65-0.90	0.65-0.90	0.65-0.92	
Tasa de filtrado glomerular- mL/min/1.73m²					<0.001
Media ±SD	109.45±16.26	95.41±18.22	92.13±21.47	85.50±22.38	
Mediana	112.16	99.82	93.44	88.36	
Rango intercuartil	100.50-120.53	87.83-105.74	83.62-104.38	72.87-101.21	
Tasa de Filtrado Glomerular <60 mL/min/1.73m² no (%) †	01 (00.48)	06 (05.88)	20 (06.27)	16 (11.27)	<0.001

Cuadro 13. Continuación. Características de los participantes al inicio del seguimiento por grupos.

Característica	Referentes (N=208)	DM2 (N=102)	HAS (N=319)	DM2+HAS (N=142)	P
Otros factores de riesgo					
Colesterol sérico-mg/dL					
LDL†	93.11±29.79	105.24±31.70	108.17±31.47	109.66±34.08	<0.001
HDL†	47.33±11.60	43.26±10.47	44.64±12.57	42.66±9.95	0.003
Triglicéridos séricos-mg/dL ±SD					
	145.80±98.18	241.89±269.12	178.97±118.22	263.40±238.34	<0.001
Índice de masa corporal ±SD†					
	25.35±4.04	28.96±4.89	29.37±5.33	30.09±5.2	<0.001
Tabaquismo – no (%) †					
	99 (47.60)	48 (47.06)	131 (41.07)	56 (39.44)	0.270
Consumo de medicamentos hipoglucemiantes					
Insulina – no (%)*	00 (00.00)	10 (09.80)	01 (00.31)	23 (16.20)	0.312
Ninguno – no (%)*	206 (99.04)	68 (66.67)	316 (99.06)	79 (55.63)	0.082
Consumo de medicamentos antihipertensivos					
Ninguno – no (%) **	208 (100.00)	96 (94.12)	248 (77.74)	95 (66.90)	0.014
Otros medicamentos					
AINEs – no (%) †	14 (06.73)	08 (07.84)	52 (16.30)	22 (15.49)	0.003
Dislipemiantes – no (%) †	02 (00.96)	05 (04.90)	09 (02.82)	06 (04.23)	0.158
Ejercicio como tratamiento – no (%)					
	-	14 (13.73)	28 (08.78)	29 (20.42)	0.728
Dieta como tratamiento – no (%)					
	-	01 (00.98)	23 (07.21)	17 (11.97)	0.552
Consulta de control					
	-	35 (34.31)	62 (19.43)	66 (46.48)	0.072
Hospitalizaciones asociadas a la enfermedad – no (%)					
	-	01 (00.98)	05 (01.57)	11 (07.75)	0.066

*Valor de P considerando únicamente al grupo con DM2 sin HAS y al grupo con ambas comorbilidades.

**Valor de P considerando únicamente al grupo con HAS sin DM2 y al grupo con ambas comorbilidades.

†Al evaluar diferencias entre los grupos con comorbilidades no se encuentra diferencia significativa.

DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensión arterial sistémica; SD, desviación estándar; AINE's, antiinflamatorio no esteroideo.

Durante los dos años de seguimiento de los 4 grupos no se evidenció un deterioro significativo de la función renal de los grupos con comorbilidades con respecto al grupo referente en el modelo ajustado por edad y sexo, siendo el grupo con ambas comorbilidades el que curso con una mayor disminución de la TFGe a dos años β -2.29 (95% intervalo de confianza [IC], -6.69 a 2.12; P = 0.309). Cuadro 14.

Cuadro 14. Cambio en la tasa de filtrado glomerular estimada a dos años de seguimiento por grupos de comorbilidad con respecto al grupo referente.

Comorbilidad	Número de observ.	B	IC	Z	P
Modelo no ajustado					
Referentes ¶		-	-	-	-
Diabetes mellitus tipo 2 sin hipertensión arterial sistémica		-14.27	-18.94 a -9.61	-6.00	0.000
Hipertensión arterial sistémica sin diabetes mellitus tipo 2		-17.27	-20.73 a -13.82	-9.80	0.000
Diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial sistémica		-24.56	-28.78 a -20.35	-11.42	0.000
Modelo ajustado*					
Referentes ¶		-	-	-	-
Diabetes mellitus tipo 2 sin hipertensión arterial sistémica	1231	1.81	-2.57 a 6.18	0.81	0.419
Hipertensión arterial sistémica sin diabetes mellitus tipo 2		0.87	-2.73 a 4.46	0.47	0.637
Diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial sistémica		-2.29	-6.69 a 2.12	-1.02	0.309

*Ajustado por edad y sexo

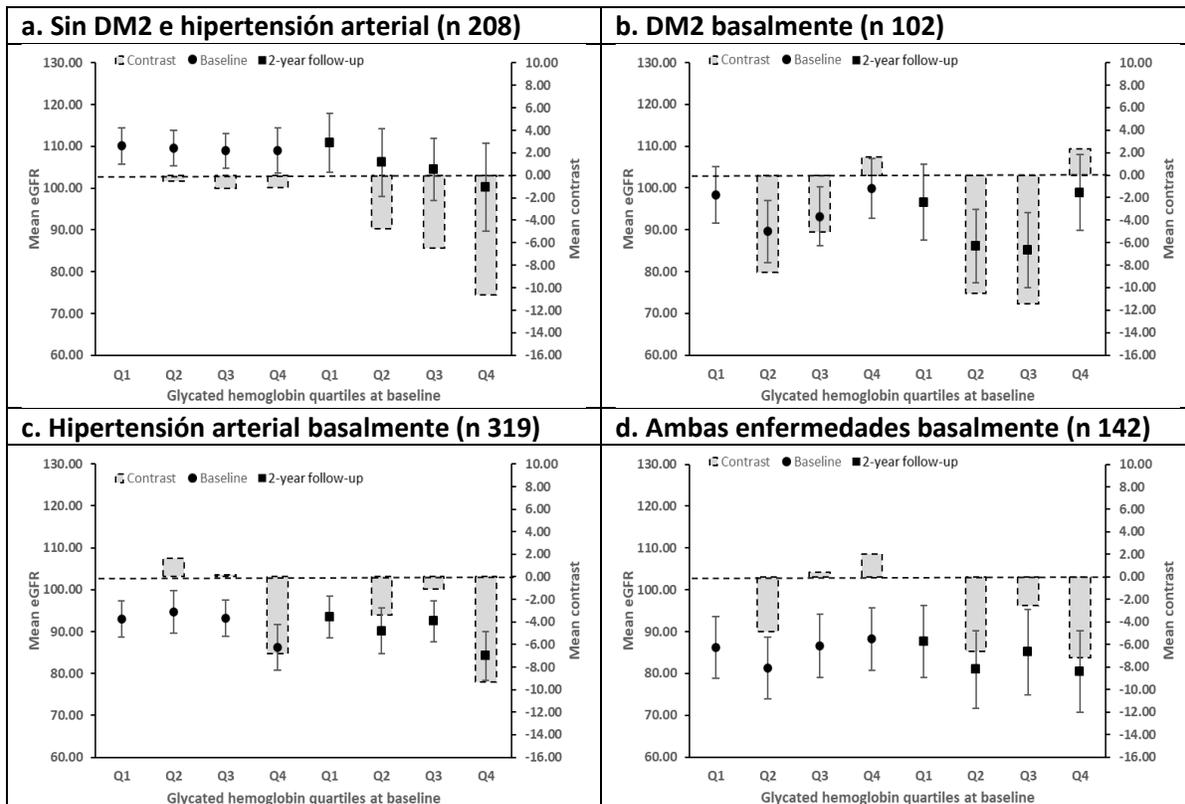
¶Grupo sin diagnóstico de prediabetes, DM2, presión normal alta, HAS; al inicio y final del seguimiento.

Evaluación transversal

Las elevaciones de los cuartiles de HbA1c para la primera evaluación mostraron una tendencia estable o incluso creciente de la TFGe media a medida que aumentaba la HbA1c en los cuatro grupos, pero sin mostrar un contraste significativo ($P \geq 0,05$) en la diferencia absoluta con el primer cuartil. Esta situación fue más marcada en los grupos con T2D. Sin embargo, en la segunda evaluación, los grupos mostraron una tendencia descendente de la TFGe con el aumento de la HbA1c, a excepción del grupo con T2D únicamente; la diferencia absoluta en la media de la TFGe del último cuartil con respecto al cuartil de referencia en el primer 1. 61 (IC 95% -11,76 a 14,98, $P \geq 0,05$) y segunda 2,32 (-15,11 a 19,74, $P \geq 0,05$) mediciones en sujetos con T2D únicamente, y para individuos con ambas

enfermedades en la primera 2,04 (-12,24 a 16,32, $P \geq 0,05$) y segunda -7,20 (-24,80 a 10,40, $P \geq 0,05$) mediciones (Figura 7).

Figura 7. Tasa de filtrado glomerular estimada media contrastada por cuartiles basales de hemoglobina glicosilada con la más baja al inicio y a los 2 años de seguimiento por comorbilidad.



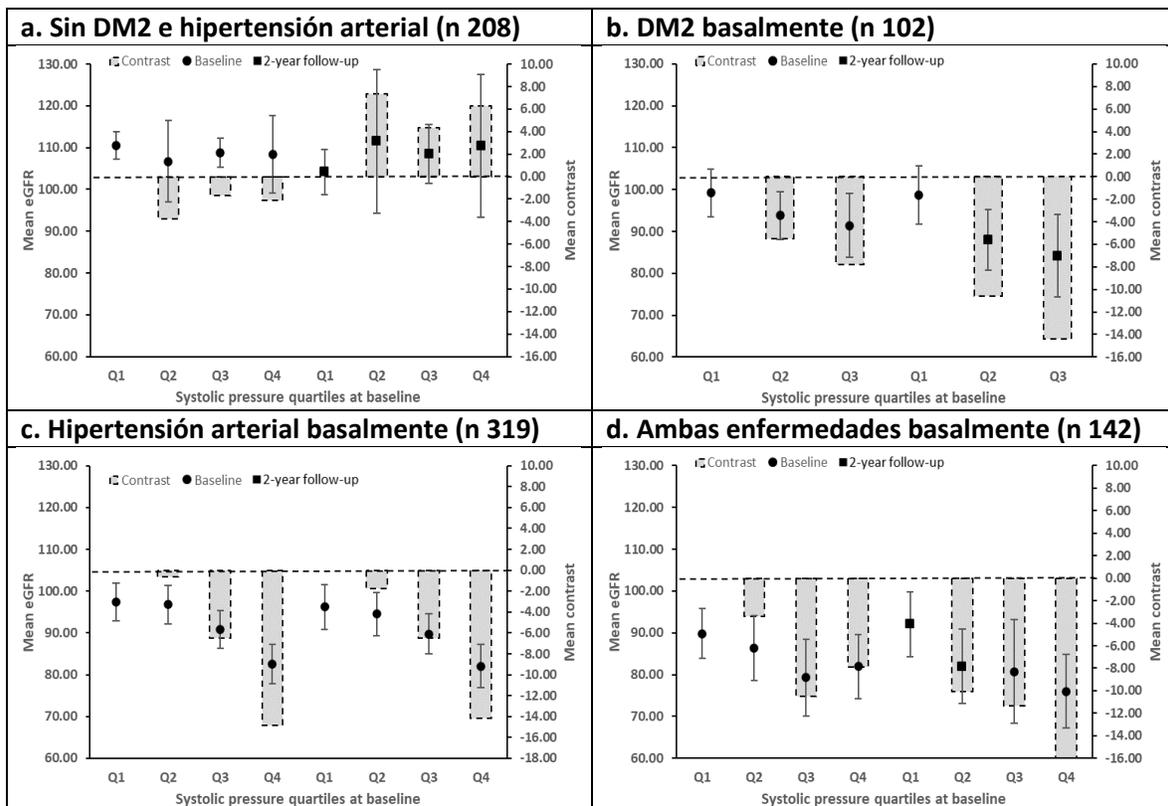
El panel a muestra las diferencias absolutas por cuartiles de hemoglobina glicosilada basal con respecto al primer cuartil de hemoglobina glicosilada basal en el momento basal y a los 2 años de seguimiento para el TFGe medio en los participantes sin hipertensión y DM2. Mientras que los paneles b, c y d muestran el estratificado por condición de comorbilidad basal, siendo DM2 sin hipertensión, hipertensión sin DM2 y ambas condiciones, respectivamente. Las barras indican la diferencia absoluta en contraste con el primer cuartil. Las líneas verticales sobre los puntos indican el intervalo de confianza para la TFGe media.

Abreviaturas: eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Como la elevación de la presión sistólica, sin considerar la HbA1c, mostró una tendencia a disminuir la media de la TFGe en los grupos con enfermedad en la primera y segunda evaluaciones. Esta disminución fue mayor en los grupos con hipertensión basal. Esta tendencia no se presentó en el grupo de referencia, que tuvo una tendencia estable y ascendente en la primera y segunda mediciones. La

diferencia significativa del último cuartil con respecto al primer cuartil en la primera evaluación fue: referencia -2,13 (-15,47 a 11,21, $P \geq 0,05$), sólo T2D -7,81 (-19,52 a 3,91, $P \geq 0,05$), sólo hipertensión -14,82 (-23,61 a -6,03, $P < 0,001$), y ambas enfermedades -7. 88 (-21,04 a 5,28, $P \geq 0,05$); mientras que en la segunda evaluación, referencia 6,26 (-18,21 a 30,73, $P \geq 0,05$), T2D sólo -14,42 (-29,26 a 0,42, $P 0,06$), hipertensión sólo -14,20 (-24,33 a -4,08, $P 0,001$), y ambas enfermedades -16,06 (-31,94 a -0,17, $P 0,04$, Figura 8).

Figura 8. Tasa de filtrado glomerular estimada media contrastada por cuartiles basales de presión arterial sistólica con la más baja al inicio y a los 2 años de seguimiento por comorbilidad.



El panel a muestra las diferencias absolutas por cuartiles de presión arterial sistólica basal con respecto al primer cuartil de presión arterial sistólica basal al inicio y a los 2 años de seguimiento para el eGFR medio en los participantes sin hipertensión ni DM2. Mientras que los paneles b, c y d muestran el estratificado por condición de comorbilidad basal, siendo DM2 sin hipertensión, hipertensión sin DM2 y ambas condiciones, respectivamente. Las barras indican la diferencia absoluta en contraste con el primer cuartil. Las líneas verticales sobre los puntos indican el intervalo de confianza para la eGFR media.

Abreviaturas: eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Al evaluar la tendencia de la TFG_e media sobre la combinación de HbA1c y presión sistólica basal en la primera y segunda evaluaciones en el grupo de referencia, se observó una tendencia a que la TFG_e se mantuviera estable cuando la HbA1c y/o la presión sistólica estaban elevadas con respecto a tener ambas variables disminuidas. Sin embargo, en los grupos con DM2 o hipertensión, hubo una tendencia a que la TFG_e aumentara cuando la HbA1c estaba elevada pero no la presión sistólica, y cuando se daba la condición contraria, la TFG_e disminuía con respecto a la HbA1c y la presión sistólica baja. Cuando ambas variables estaban elevadas al inicio del estudio, la TFG_e disminuyó de forma más consistente en la primera y segunda mediciones. Este fenómeno se produce con mayor frecuencia en el grupo con ambas enfermedades (diferencia significativa con tener HbA1c basal baja y presión sistólica en la segunda evaluación: HbA1c alta y presión sistólica baja 10,59 [-5,02 a 26,19, P≥0,05], HbA1c baja y presión sistólica alta 3,04 [-13,56 a 19,65, P≥0,05], y ambos marcadores altos -14,80 [-31,40 a 1,80, P≥0,05]. Cuadro 15).

Cuadro 15. Tasa de filtrado glomerular estimada media contrastada por cuartiles basales de hemoglobina glicosilada y presión arterial sistólica combinada con la más baja al inicio y a los 2 años de seguimiento por comorbilidad. *

Sin hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 (n 208)							
	Cuartil	Media	95% IC		Contraste	95% IC	
Primera evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	109.54	105.28	113.81	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	110.78	106.22	115.33	1.23	-7.20	9.66
	↓HbA1c↑Sys-BP	110.16	105.86	114.46	0.61	-7.57	8.80
	↑HbA1c↑Sys-BP	107.00	102.20	111.80	-2.55	-11.22	6.13
Segunda evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	106.46	99.51	113.41	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	102.83	95.22	110.44	-3.63	-17.63	10.37
	↓HbA1c↑Sys-BP	112.32	104.02	120.63	5.86	-8.85	20.57
	↑HbA1c↑Sys-BP	103.42	93.26	113.59	-3.04	-19.77	13.70
Diabetes mellitus tipo 2 al momento basal (n 102)							
Primera evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	96.51	90.63	102.40	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	96.51	90.91	102.10	-0.01	-11.02	11.01
	↓HbA1c↑Sys-BP	88.07	78.01	98.13	-8.44	-24.25	7.37
	↑HbA1c↑Sys-BP	96.31	84.22	108.40	-0.20	-18.44	18.05
Segunda evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	93.60	86.11	101.09	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	93.39	86.15	100.63	-0.21	-14.40	13.97
	↓HbA1c↑Sys-BP	83.59	70.37	96.80	-10.01	-30.70	10.67
	↑HbA1c↑Sys-BP	85.10	68.92	101.28	-8.50	-32.78	15.78
Hipertensión arterial sistémica al momento basal (n 319)							
Primera evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	98.93	94.71	103.15	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	94.55	89.56	99.54	-4.38	-13.20	4.44
	↓HbA1c↑Sys-BP	86.63	81.71	91.54	-12.30*	-21.05	-3.56
	↑HbA1c↑Sys-BP	87.22	82.78	91.65	-11.71*	-19.97	-3.45
Segunda evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	95.04	90.07	100.01	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	95.74	90.06	101.41	0.70	-9.50	10.89
	↓HbA1c↑Sys-BP	88.50	83.13	93.87	-6.54	-16.43	3.35
	↑HbA1c↑Sys-BP	84.35	79.54	89.15	-10.69*	-20.03	-1.35
Ambas enfermedades al momento basal (n 142)							
Primera evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	83.37	77.02	89.71	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	94.50	87.69	101.30	11.13	-1.47	23.73
	↓HbA1c↑Sys-BP	84.29	76.01	92.57	0.92	-13.20	15.05
	↑HbA1c↑Sys-BP	77.64	69.65	85.63	-5.73	-19.54	8.09
Segunda evaluación	↓HbA1c↓Sys-BP	83.46	76.13	90.79	Reference		
	↑HbA1c↓Sys-BP	94.05	85.21	102.89	10.59	-5.02	26.19
	↓HbA1c↑Sys-BP	86.51	76.73	96.28	3.04	-13.56	19.65
	↑HbA1c↑Sys-BP	68.66	58.89	78.44	-14.80	-31.40	1.80

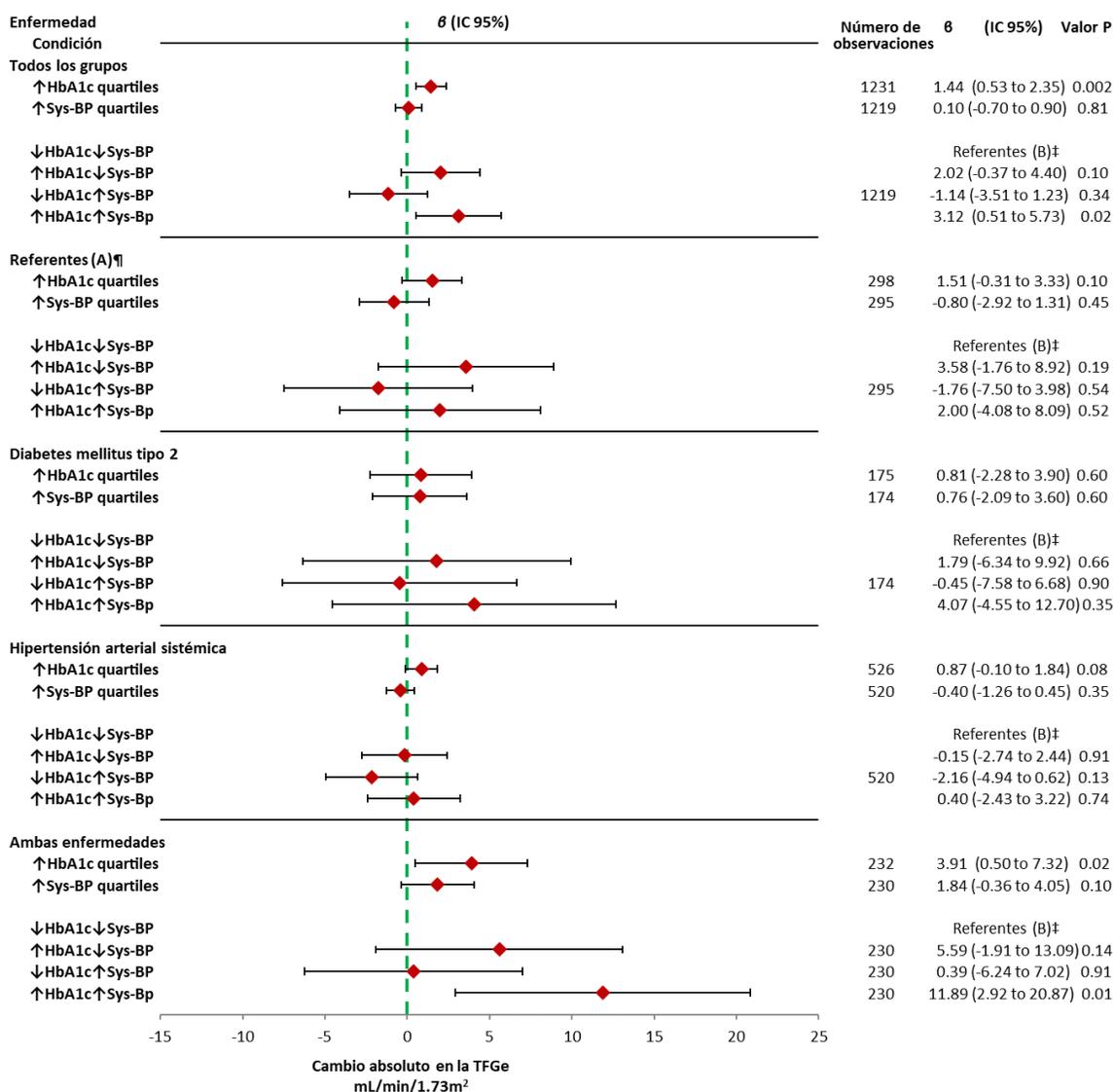
*P <0.05. Muestran las medias y las diferencias absolutas por cuartiles de la combinación basal de HbA1c y presión arterial sistólica con respecto a estar en los dos cuartiles basales más bajos de HbA1c y presión arterial sistólica al inicio y a los 2 años de seguimiento para la media del TFGe, por grupos. La flecha hacia abajo en la combinación basal de HbA1c y presión arterial sistólica indica que la variable se evaluó en los dos cuartiles más bajos, mientras que la flecha hacia arriba indica que se evaluó en los dos cuartiles más altos.

Abreviaturas: DM2, tipo 2 diabetes; HbA1c, hemoglobina glicosilada; Sys-BP, presión arterial sistólica.

Evaluación longitudinal

En lo que respecta al control de la HbA1c y de la TA-sistólica a partir de sus cambios por cuartiles a dos años, la población global y el grupo con ambas comorbilidades mostró un incremento de la TFG al evaluar el incremento de la HbA1c de manera aislada con un total de 1231 observaciones con un valor de β 1.44 (95% IC, 0.53 a 2.35; P = 0.002) y un total de 232 observaciones con un valor de β 3.91 (95% IC, 0.50 a 7.32; P = 0.025) respectivamente. Así mismo, al considerar la combinación de la HbA1c y de la TA-sistólica por cuartiles se observa que al mantenerse dentro de los dos cuartiles más altos en el tiempo o pasar a formar parte de esta categoría implica un aumento de la TFG a dos años con un valor β 3.12 (95% IC, 0.51 a 5.73; P = 0.019) para el global de la población en estudio y β 11.89 (95% IC, 2.92 a 20.87; P = 0.010) en el grupo con ambas comorbilidades. Mientras que al observar el efecto de la TA-sistólica de manera aislada o en combinación con la HbA1c cuando está se encuentra en los dos cuartiles más bajos con respecto a cursar una TA-sistólica en los dos últimos cuartiles o presentar cambios hacia estas categorías en la población global se observa las siguientes tendencias con un valor β 0.10 (95% IC, -0.70 a 0.90; P = 0.806), y de β -1.14 (95% IC, -3.51 a 1.23; P = 0.344) respectivamente. En el grupo de referencia, diabetes, e hipertensión se observa las mismas tendencias a dos años antes descritas, sin ser estadísticamente significativas (Figura 9).

Figura 9. Cambios en la tasa de filtrado glomerular a dos años de seguimiento dados por cambios en la hemoglobina glicosilada y/o tensión arterial sistólica en cuartiles para cada uno de los grupos.



*Ajustado por edad.

‡ Grupo de comparación dentro de grupos (formado por individuos con HbA1c y presión arterial sistólica dentro de los dos cuartiles más bajas a lo largo del tiempo).

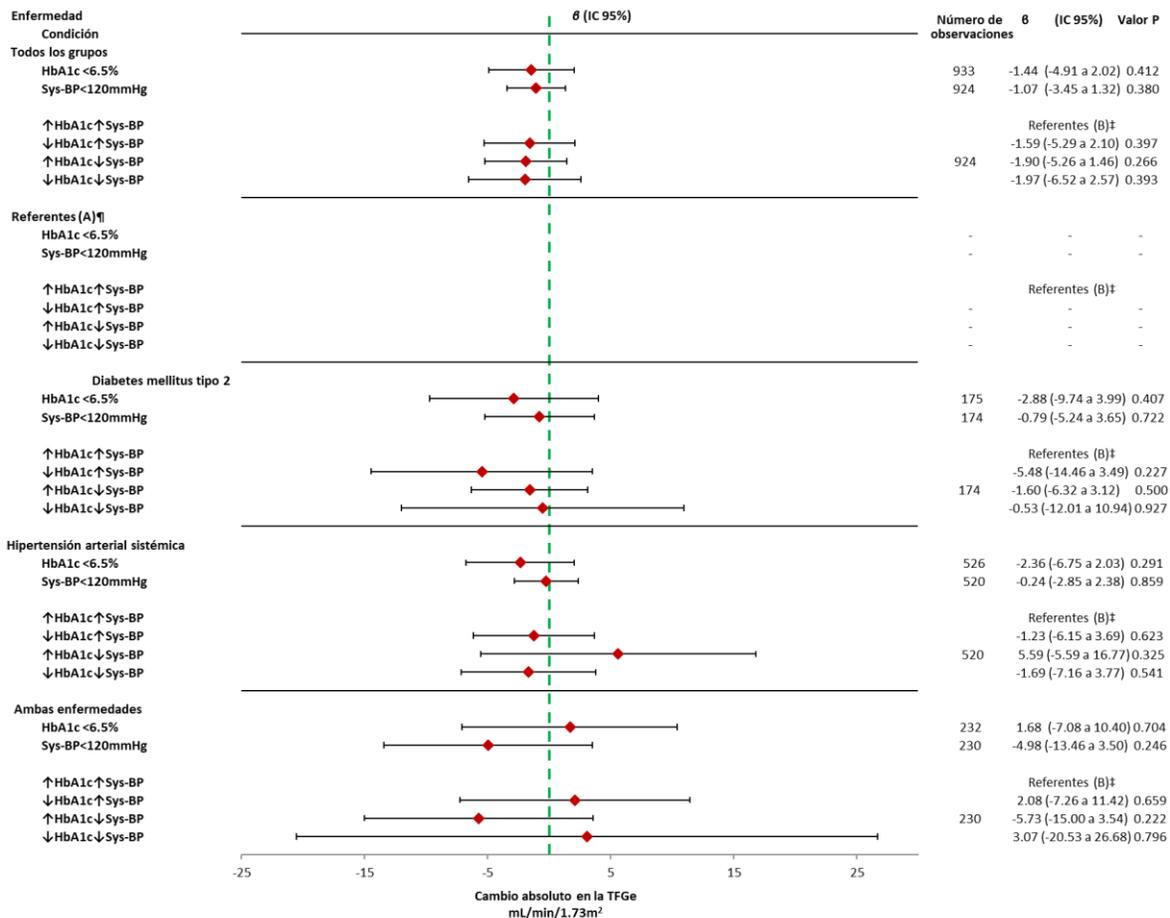
¶ Grupo con valores séricos de glucosa rápida <100mg/dL, HbA1c <5,7% y presión arterial sistólica/diastólica <120/80mmHg durante el seguimiento.

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicosilada; Sys-BP: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; IC: intervalo de confianza.

Por otra parte, al considerar una HbA1c <6.5% y/o una TA-sistólica <120mmHg en la población global de los grupos con comorbilidades, se encuentra una tendencia

a la disminución de la TFG al evaluar de manera aislada cada una de las condiciones presentando una β -1.44 (95% IC, -04.91 a 02.02; P = 0.412), y de β -1.07 (95% IC, -03.45 a 01.32; P = 0.380) correspondientemente; así mismo, se observa dicha baja en la TFG en las tres categorías al combinar ambas situaciones, siendo mayor la disminución de la TFG a dos años de seguimiento cuando se disminuye la TA-sistólica y la HbA1c por abajo de 120mmHg y de 6.5% respectivamente con un valor β -1.97 (P=0.393). Mientras que en los grupos con comorbilidades no se aprecia una tendencia consistente, a excepción del cursar una TA-sistólica <120mmHg tanto de manera aislada como en conjunto con la HbA1c al interior de cada grupo, donde se aprecia una reducción de la TFG a dos años de seguimiento (Figura 10).

Figura 10. Cambios en la tasa de filtrado glomerular a dos años de seguimiento por cursar cambios en una hemoglobina glicosilada <6.5% y/o una tensión arterial sistólica <120mmHg en el tiempo para cada uno de los grupos.



*Ajustado por edad

‡ Grupo de comparación dentro de grupos (formado por individuos con HbA1c y presión arterial sistólica dentro de los dos cuartiles más bajos a lo largo del tiempo).

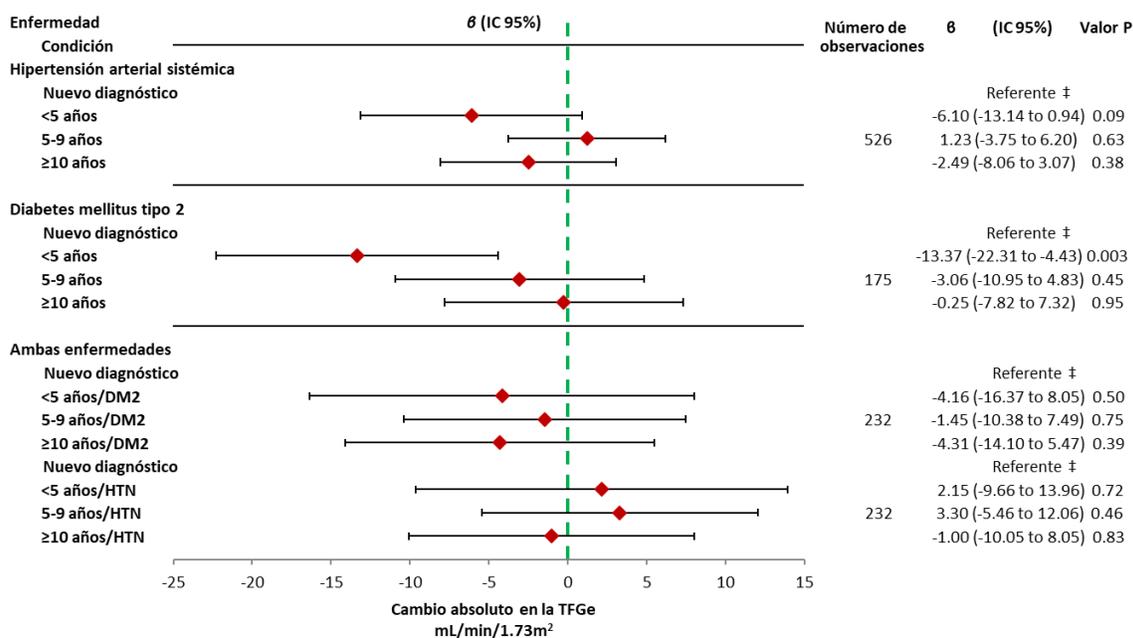
¶ Grupo con valores séricos de glucosa rápida <100mg/dL, HbA1c <5,7% y presión arterial sistólica/diastólica <120/80mmHg durante el seguimiento.

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicosilada; Sys-BP: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; IC: intervalo de confianza.

La TFG a dos años de seguimiento con respecto al tiempo de evolución con la comorbilidad en el grupo de los diabéticos muestra su mayor deterioro en las personas con menos de 5 años de evolución en referencia a los de nuevo diagnóstico, β -13.37 (95% IC, -22.31 a -4.43; P = 0.003), mostrando una tendencia al aumento de la TFG conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad. Así mismo, el grupo de los hipertensos muestra su mayor deterioro

de la TFG en las personas con menos de 5 años de evolución con hipertensión, β -6.10 (95% IC, -13.14 a 0.94; P = 0.090), sin mostrar un patrón en la evolución de la TFG conforme avanza el tiempo de evolución tanto en los hipertensos como en el grupo con ambas comorbilidades (Figura 11).

Figura 11. Cambios en la tasa de filtrado glomerular a dos años de seguimiento con respecto a los años de evolución con la(s) comorbilidad(es) al inicio del estudio para cada uno de los grupos.



*Ajustado por edad y sexo.

‡ Grupo de comparación dentro de grupos (formado por individuos con nuevo diagnóstico al inicio del estudio).

Abreviaturas: T2D, diabetes tipo 2; HTA, hipertensión; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada.

DISCUSIÓN

En las características de los participantes es evidente que la conformación de los grupos fue adecuada, al observar las diferencias existentes entre la HbA1c y glucosa sérica, es claro que los grupos con diagnóstico de diabetes muestran niveles superiores a los demás, mientras que para la TA se observa el mismo comportamiento, pero en los grupos con hipertensión. Así mismo, es claro que existen ciertas diferencias al comparar con el grupo referente, y entre los grupos con comorbilidades que pueden modificar el comportamiento de la TFG; siendo la principal de estas la edad, dado que está por si sola podría explicar las discrepancias entre los referentes y los demás participantes. Por otra parte, la edad puede ser la variable que explique en parte las diferencias en la TFG al inicio del seguimiento por un fenómeno de senescencia renal, siendo que el grupo con ambas comorbilidades es el de mayor edad y menor TFG.⁷²⁻⁷³

Dentro de la población con alguna comorbilidad destaca el hecho de que existe una proporción significativa en cada uno de los grupos que no recibe medicamentos (>50%) para el control de su condición, explicándose en parte por la proporción de individuos que desconocía su enfermedad (mayor al 30% en cualquiera de los tres grupos con comorbilidad), aunado a lo anterior dicha población muestra un escaso uso de medidas higiénico/dietéticas como medidas de tratamiento para su condición en comparación a lo que se observa en otros estudios o poblaciones.⁷⁴⁻⁷⁵ Lo anterior tiene implicaciones relevantes, dado que se puede traducir en un mayor descontrol de la HbA1c y/o de la TA llevando consigo mayores fluctuaciones en la TFG con una tendencia más acorde a la historia natural de la enfermedad renal diabética, pudiendo en parte explicar los resultados aquí encontrados.

Nuestros resultados muestran una ligera tendencia a la elevación de la TFG en un seguimiento a corto plazo de las personas con elevación de la HbA1c, esto sin considerar el grupo de pertenencia de cada uno de los individuos, siendo más marcada esta tendencia en el grupo con ambas comorbilidades; explicándose por un fenómeno de hiperfiltración glomerular y de mantenimiento de la TFG en

rangos normales por mecanismos adaptativos de los riñones que concuerdan con la historia natural de la enfermedad renal diabética.⁷⁶⁻⁷⁷ Resalta que este aumento de la TFG con la elevación de la HbA1c ocurre también en el grupo referente, sugiriendo que los mecanismos adaptativos del riñón son sensibles incluso a elevaciones mínimas en la glucosa sin llegar a criterios diagnósticos de diabetes. Por otro lado, al observar la tendencia de la TFG al considerar los años de evolución en el grupo de diabéticos se aprecia que está empieza aumentar conforme aumenta el tiempo con la enfermedad, dicho comportamiento no sigue el patrón de la historia natural de la enfermedad renal diabética propuesto, pudiendo deberse a una falta de adaptación por parte de los riñones, o por la variabilidad intragrupal en la localidad. A pesar de no mostrar resultados significativos, las fluctuaciones negativas en la TA-sistólica y el tiempo de evolución con HAS, es claro que muestran implicaciones negativas sobre la TFG a corto plazo; sin embargo al padecer DM2 e HAS el efecto de los cambios en la HbA1c y la TA-sistólica, y los años de evolución con HAS en este grupo no muestran una tendencia clara, ni semejante a la que presenta la TFG cuando se analizan de manera aislada cada una de las comorbilidades; sugiriendo un efecto de interacción (modificación del efecto) al combinarse ambas condiciones.

Así mismo, al observar la implicación de tener fluctuaciones en la TA-sistólica ≥ 120 mmHg y/o de HbA1c $\geq 6.5\%$ sobre cambios en el tiempo de la TFG, se encontraron tendencias semejantes a las previamente reportadas para la TA-sistólica, donde cursarla por encima de 120 mmHg no se asocia a un mayor riesgo en el deterioro de la función renal en ninguno de los grupos; mientras que para el hecho de la HbA1c mostró un comportamiento en la TFG semejante al observado en el análisis por cuartiles, sin mostrar un deterioro significativo de la TFG a corto plazo. Por lo que tener un control por debajo de estas cifras de TA-sistólica y/o de HbA1c en sujetos diabéticos y/o hipertensos no aportaría ninguno beneficio extra sobre las metas terapéuticas previamente establecidas por otros estudios sobre la TFG.

Por otro lado, existe evidencia que justifica el uso de la estimación de la TFG para el tamizaje del deterioro de la función renal en personas con DM2 y/o HAS, siendo que dicho beneficio del tamizaje a partir de la medición de la TFG es más evidente en personas mayores de 50 años o con albuminuria mayor a 50mg/dL. Sin embargo, nuestros datos no justifican el uso de la estimación de la TFG como método de tamizaje para el deterioro de la función renal a corto plazo (no mayor a dos años, dado el seguimiento que se tuvo en la cohorte), e inclusive en personas con un mayor tiempo de evolución con HAS y/o DM2, dado el escaso cambio que presentó la población y los cambios que se observaron al evaluar el tiempo de evolución con la o las comorbilidades sin importar la edad.⁷⁸⁻⁸⁰

Un fenómeno que considerar dentro de la interpretación de nuestros resultados es la posibilidad de existir causalidad reversa en el aumento de la TA y deterioro de la función renal en el tiempo,⁸¹ e incluso que el daño sobre el riñón provocado en la enfermedad renal diabética de los individuos con diabetes tipo 2 sea la causante de la desregulación en la TA con la consecuente elevación. Sin embargo, con los resultados obtenidos en los grupos con diabetes tipo 2 sin HAS, y en los hipertensos sin DM2, al observar el comportamiento de la TA y de la HbA1c en el momento basal (TA baja y HbA1c elevada; y TA elevada y HbA1c baja en el primer y segundo grupo respectivamente), y la baja incidencia de hipertensión en el primer grupo (19.61%) y de diabetes en el segundo grupo (5.02%), resulta complicado pensar que exista un fenómeno de causalidad reversa en estos grupos. Siendo que en el grupo con ambas comorbilidades se buscaba explorar la interacción de ambas condiciones sobre la TFG, sin posibilidad de discernir por la falta de datos previos al inicio de la cohorte, y por la falta de estudios que nos permitan discernir el daño que se está presentando a nivel glomerular (biopsia renal), quedaría la posibilidad de que la existencia de HAS en este grupo se deba al fenómeno antes mencionado.

La principal fortaleza del estudio es el ser una cohorte observacional en población abierta, lo que permite conocer la historia natural de la TFG en este tipo población sin las características observadas en los participantes de ensayos clínicos como lo

son: el mejor pronóstico y una menor estimación de la TFG con respecto a la población general. Así mismo, el hecho de realizar la separación por grupos de los individuos con DM2 y con HAS del grupo con ambas comorbilidades, representa una ventaja ya que permite identificar si existe un efecto de interacción entre ambas condiciones dentro de la función renal.

Por otro lado, el manejo de la TFG de manera continua permite identificar las variaciones mínimas a corto plazo que pudieran tener cada uno de los individuos, brindándonos un mayor entendimiento de la historia natural del deterioro de la TFG, y de la variabilidad de esta. Por último, la existencia de individuos que van en un amplio rango de edad en cada uno de los grupos permite identificar el papel que tiene el control de la HbA1c y de la TA sobre la TFG en un rango más amplio a lo observado en otros estudios, que se centran en un grupo de edad determinado.^{16, 43, 82}

Así mismo, destaca como fortaleza la metodología implementada dentro de la cohorte *EZ* para la medición de las variables clínicas de interés y bioquímicas; empezando por la toma de la TA, para la cual se efectuaron las mediciones de manera automatizada a partir de baumanómetros electrónicos, los cuales han mostrado disminuir el sesgo de medición y los datos de manera interobservador en la toma de la TA, así también, se enfatiza que la secuencia de pasos que siguió cada uno de los evaluadores previo a la colocación del baumanómetro, como lo es el interrogatorio para evaluar condiciones que puedan causar variaciones importantes dentro de la TA, como el realizar actividad física previa, consumo de cafeína previamente; se llevó bajo la norma mexicana y los estándares internacionales para tales fines, y bajo un proceso de estandarización y capacitación como se menciona previamente en la metodología. En lo que respecta a las variables bioquímicas se tiene la fortaleza de que todas se midieron en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, el cual cuenta con certificación internacional ISO 9001, implicando que todos los estándares de calidad de la producción y de un proceso productivo están correctamente implementados al interior del laboratorio; lo que significa una

disminución del sesgo de medición a nivel inter e intraindividuos en la primera y segunda medición. Siendo que la toma de muestras sanguíneas y su traslado se hizo por personal estandarizado y capacitado para dicha finalidad.

Nuestro estudio muestra algunas limitaciones. Primero, al categorizar por grupos conforme al hecho de presentar ambas comorbilidades o de padecerlas de manera individual, así como, al hecho de sub-categorizar todavía más al interior de los grupos conforme a los niveles de HbA1c y de TA genera una reducción considerable de la población en cada uno de los estratos finales, generando que los resultados más estables sean los relacionados al comportamiento de la TFG con respecto a las variaciones de la TA y de la HbA1c de manera individual.

Aunado a lo anterior destaca el corto seguimiento que se tiene de la cohorte, dado que el deterioro de la TFG por DM2 y/o HAS es un proceso crónico que requiere una gran cantidad de años para evidenciarse sin importar el estatus de control que muestren los individuos de su condición, con dos años de seguimiento resulta complicado evidenciar dicho proceso; Tercero, a pesar de realizarse un ajuste sobre la edad en todos los análisis, es evidente que existe una gran discrepancia entre los grupos en el momento basal, siendo que con el envejecimiento aumenta la prevalencia de ciertas comorbilidades por las cuales no se ajustó, y que pueden perjudicar la función renal (ej. hipercolesterolemia).

Por otro lado, otro factor que limita el presente proyecto es la falta de medición de albuminuria, debido a que como se muestra en nuestros resultados, los diabéticos tipo 2 muestran que no tienen deterioro de la TFG al incrementar la HbA1c, y al aumentar el tiempo de evolución con la enfermedad a corto plazo. Lo que necesariamente no se traduce en que exista una mejoría de su condición o que se encuentren en mejor condición que el grupo referente. La mejor metodología para poder apreciar si dicho fenómeno es cierto, hubiera sido con determinaciones de albuminuria en los individuos, lo que se traduciría en poder determinar que participantes cursan con daño renal a nivel del glomérulo, y saber si las elevaciones de TA y/o de HbA1c, y de años con la enfermedad se relacionan con un mayor daño al glomérulo a corto plazo, a pesar de que no se hubieran

observado variaciones muy amplias dentro de la TFG. Destacándose que se tiene identificada a la albuminuria como el primer marcador en aparecer de daño renal, y deterioro de la función renal en estas poblaciones en distintos estudios.^{83, 84}

Quinto, la TA es una variable que cursa con una alta variabilidad en el tiempo a diferencia de la HbA1c (cursa con mayor estabilidad en el tiempo), incluso observándose estas variaciones amplias en el transcurso del día sobre la TA. Por lo que las mediciones observadas en los individuos de la cohorte podrían no estar reflejando la verdadera tendencia en la TA que tuvieron cada uno de los participantes entre la primera y segunda medición, e implicaría que la tasa de filtrado glomerular medida relacionada a la TA no muestre una tendencia clara. Siendo que lo anterior se podría tratar de solapar de dos maneras, realizar un mayor número de mediciones en el tiempo, con un menor intervalo de tiempo entre cada una de ellas, lo anterior aplicaría tanto para la TA y la HbA1c; y/o establecer puntos de corte para las variables con una brecha amplia entre las mediciones que nos hablen de un verdadero cambio en el tiempo, siendo esta última metodología la que se implemento en el proyecto al trabajar las variables independientes por cuartiles o con puntos de corte muy estrictos en el tiempo (HbA1c <6.5% y TA <120mmHg), dado la imposibilidad de contar con otras mediciones.

La falta de mediciones también muestra una limitación para la TFG, dado que es una variable que también muestra mucha variabilidad en el tiempo y que puede ser influenciada por una gran cantidad de factores de la vida cotidiana como lo es el ejercicio, este efecto mediado propiamente por las variaciones que se presentan en los niveles de creatinina, por lo que complica observar una tendencia franca de la TFG únicamente con dos mediciones. A pesar de lo anterior se reconoce que la probabilidad de mostrar una tendencia con una pendiente totalmente a la baja dentro de la enfermedad renal crónica no es común, y que si esta se llega a observar generalmente se asocia a procesos patológicos de carácter agudo, y no a condiciones crónicas como lo es la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, donde el curso del deterioro de la función renal muestra una mayor

probabilidad de mostrar no linealidad y no progresión hacia estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica;⁸⁵ siendo que estos datos no han sido comprendidos del todo dentro de estas poblaciones, y que el actual proyecto de investigación busco aportar conocimiento a tal fenómeno, donde nuestros resultados coinciden con la hipótesis de una falta de linealidad y de progresión del deterioro renal en dichos individuos.

Así mismo, como se observa dentro de las características de los individuos la mayoría de ellos no realizaba actividad física o dieta como medida de tratamiento para su condición, y no consumían en su mayoría medicamentos considerados nefroprotectores (ej. hipolipemiantes, ácido acetil salicílico), o incluso un número no despreciable de los participantes no consumían medicamentos para el tratamiento de su condición de base; lo que implicaría que lo observado en la cohorte Emiliano Zapata sobre la TFG no muestre interacciones con estos factores en el intervalo no medido, y se esté apreciando con mayor detenimiento la historia natural de la HAS y de la DM2, y la combinación de estas sobre la TFG y el deterioro de la función renal en estadios tempranos a corto plazo.

CONCLUSIÓN

Las variaciones en los niveles de HbA1c hacia niveles más altos muestran una tendencia a la elevación de la TFG al corto plazo en los individuos con HAS y/o DM2, siendo más claro este fenómeno en los individuos con diabetes, pudiendo explicarse por un fenómeno adaptativo del riñón al daño; sin embargo, lo anterior no implica que la función renal se encuentre en un estado de homeostasis. Mientras, que las variaciones en los niveles de TA-sistólica, no presentan una tendencia más clara sobre la TFG, siendo que las disminuciones de esta en los individuos con HAS y/o DM2 predominaron en los que cursaron elevaciones de la TA en el tiempo. Lo anterior nos permite tener una mayor comprensión de la historia natural del deterioro de la TFG en la población abierta con HAS y/o DM2; así mismo, el control estricto de la HbA1c y de la TA-sistólica (HbA1c<6.5%, TA-sistólica<120mmHg) no representa un beneficio sobre la TFG a corto plazo. Por otro lado, se puede concluir que la medición de la TFG cada dos años en población abierta con alguna de estas comorbilidades probablemente no representaría un beneficio para la detección oportuna de la enfermedad renal crónica, dado que los cambios que cursaron fueron mínimos, por lo que es más factible pensar en otros estudios como la medición de albuminuria para la detección de personas con daño renal en fases tempranas. Por último, se requieren estudios con una mayor población y con un seguimiento más prolongado, con la intención de reconocer el punto en el tiempo en que los individuos cursaran con una mayor variabilidad de la TFG asociada a las variaciones en la HbA1c y/o la TA, con la intención de tener una detección oportuna de la ERC, y obtener los niveles que se asocien a un mejor pronóstico a largo plazo en los individuos con HAS sin DM2 o viceversa, y al cursar con la interacción de ambas enfermedades.

ANEXO I

Cuestionario estructurado diseñado para la captura de variables sociodemográficas, del estilo de vida y antecedentes médicos en la Cohorte Emiliano Zapata.

{folio}



{folio}



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



UNIDAD DE PROYECTOS ESPECIALES DE INVESTIGACIÓN SOCIOMÉDICA

PROYECTO: "ESTUDIO DE GRUPOS CENTINELA PARA LA VIGILANCIA DEL VIRUS DE LA INFLUENZA A H1N1 2009"

INSTRUCCIONES

- 1.-Utiliza lápiz del No. 2
- 2.-Rellena completamente el círculo
- 3.-En caso de error borra completamente
- 4.-No dobles ni maltrates las hojas
- 5.- Ejemplo de llenado ●

1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.1 Nombre del alumno	1.2 Sexo	1.3 Fecha de nacimiento	1.4 Edad Cumplida	1.5 Estado Civil
	Masculino <input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/>	D D M M A A		1. Soltero <input type="radio"/> 2. Casado <input type="radio"/> 3. Unión Libre <input type="radio"/> 4. Viudo <input type="radio"/> 5. Divorciado <input type="radio"/> 6. Separado <input type="radio"/>
Apellido Paterno		0 0 0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 5 5 5 5 5 5 6 6 6 6 6 6 7 7 7 7 7 7 8 8 8 8 8 8 9 9 9 9 9 9	0 0 1 1 2 2 3 3 4 4 5 5 6 6 7 7 8 8 9 9	
Apellido Materno				
Nombre (s)				

1.6 Domicilio

Calle y Número	Localidad
Municipio	Entidad Federativa
	CP

1.7 Fecha de realización del cuestionario

D	D	M	M	A	A
---	---	---	---	---	---

1.8 Nombre del encuestador

--

1.9 Nombre del supervisor

--

2. CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

2.1 Esta vivienda es...

- Propia y totalmente pagada? Regalada o donada?
- Propia y la están pagando? Prestada?
- Rentada o alquilada? No responde
- Recibida como prestación? No sabe

2.2 ¿De qué material es la mayor parte del piso de esta vivienda?

- Tierra No responde
- Cemento o firme No sabe
- Mosaico, madera u otros recubrimientos

2.3 ¿De qué material es la mayor parte del techo de esta vivienda?

- Cartón, hule, tela, llantas Cariizo, bambú o terrado
- Lámina de cartón Teja
- Palma, tejamanil o madera Losa de concreto o similar
- Lámina metálica, fibra de vidrio, plástico o mica No responde
- Lámina de asbesto No sabe

2.4 ¿De qué material es la mayor parte de las paredes o muros de esta vivienda?

- Cemento, ladrillo, piedra o madera Hoja de metal Otro
- Ladrillo de barro Especifique _____
- Paja y similares No responde
- Lámina de plástico No sabe

2.5 ¿Esta vivienda tiene un cuarto exclusivo para cocinar?

- Sí
- No → Pase a pregunta 2.7

2.6 En el cuarto donde cocinan ¿También duermen?

- Sí
- No

2.7 Sin contar el baño, la cocina y los pasillos, ¿Cuántos cuartos tiene en total esta vivienda?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

- 63
- 62
- 61 En una habitación en la que se convive o se duerme En una construcción independiente utilizada como cocina
- 60 En una habitación independiente utilizada como cocina Al aire libre
- 59
- 58
- 57 2.9 ¿Cuál es la principal fuente de agua para los miembros del hogar?
- 56 Agua entubada con una conexión en la casa o el jardín
- 55 Pozo protegido o agujero perforado en el suelo
- 54 Pozo subterráneo sin protección o fuente sin protección
- 53 Agua de lluvia (depósito o cisterna)
- 52 Agua recogida directamente de un río, lago, charca o arroyo
- 51 Agua de pipa
- 50
- 49 2.10 ¿Llega el agua entubada al interior de la vivienda?
- 48 Sí
- 47 No
- 46
- 45 2.11 ¿Qué tratamiento le hacen al agua que usan para beber?
- 44 La usan tal como la obtienen Le agregan plata coloidal
- 43 La hierven Usan otro desinfectante
- 42 Le echan cloro Especificar _____
- 41 Utilizan filtro No responde
- 40 Compran agua embotellada o en garrafones No sabe
- 39
- 38
- 37 2.12 ¿Les hace falta el agua?
- 36 Sí
- 35 No
- 34
- 33 2.13 ¿Qué tipo de sanitarios tiene su hogar?
- 32 Desagüe al sistema de alcantarillado, drenaje público
- 31 Desagüe a fosa séptica
- 30 Letrina con desagüe
- 29 Letrina seca cubierta
- 28 No hay sanitarios Pase a pregunta 2.16
- 27 Otro Especificar _____
- 26
- 25
- 24 2.14 ¿Tiene su baño conexión de agua?
- 23 Sí
- 22 No
- 21
- 20 2.15 ¿El **SERVICIO SANITARIO** es para uso exclusivo de los integrantes de este hogar?
- 19 Sí
- 18 No
- 17
- 16 2.16 ¿Cuenta su vivienda con electricidad?
- 15 Sí
- 14 No
- 13
- 12 2.17 ¿Qué tipo de combustible suelen utilizar en su casa para cocinar?
- 11 Gas Madera
- 10 Electricidad Residuos agrícolas o de cultivos
- 9 Queroseno Estiércol animal
- 8 Carbón Matojos o hierva
- 7 Carbón vegetal Otro
- 6 Especificar _____
- 5
- 4
- 3
- 2
- 1

- 2.18 ¿Qué tipo de estufa se utiliza en su casa para cocinar?
- Fuego abierto u horno sin chimenea ni campana
- Fuego abierto u horno con chimenea o campana
- Horno cerrado con chimenea
- Estufa de gas
- Otro Especifique _____
- 2.19 Cuando hace frío ¿Utiliza algún sistema de calefacción?
- Sí
- No
- 2.20 ¿Qué tipo de calefacción se utiliza en su casa para calentarse?
- Aparato de calefacción Resistencia
- Calentón Otro
- Brasero Especifique _____
- 2.21 Cuando hace calor, ¿Qué acostumbran utilizar para bajar la temperatura en su hogar?
- Ventilador
- Aire Acondicionado
- Otro Especifique _____
- 2.22 ¿Tiene animales en el traspatio?
- Sí
- No Pase a pregunta 3.1
- 2.23 ¿Cuáles?
- | | | |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Perro(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Gato(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Cerdo(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Chivo(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Borrego(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Oveja(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Vaca(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Burro(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Conejo(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Gallina(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Guajolote(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Pato(s) | <input type="radio"/> Sí | <input type="radio"/> No |
| Otro | Especifique: _____ | |
- 2.24 ¿Acostumbra vacunar a sus animales?
- Sí
- No
- 3. ESTRUCTURA FAMILIAR**
- 3.1 ¿Cuántas personas habitan en la misma casa, incluyendote a ti?
- | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
- 3.2 ¿De los habitantes de tu casa quien es el jefe de familia?
- Abuelo Tío (a)
- Abuela Hermano (a)
- Padre Yo soy el jefe de familia
- Madre Otra ¿Quién? _____

63						
62						
61						
60						
59	Tequila	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
58	Vodka	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
57	Ron	<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
56	Brandy					
55	Whisky					
54	Mezcal	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
53		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
52		<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
51	Sake	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
50		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
49		<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
48	Aguardiente	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
47		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
46		<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
45	Alcohol del 96	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
44		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
43		<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
42	Otro	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/>
41		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No	<input type="checkbox"/>
40		<input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
39						
38						
37						
36						

35 6.8 ¿A qué edad inicio a tomar bebidas alcohólicas?

34

33

32

31 6.9 ¿Actualmente toma?

30 Sí (PASE A LA PREGUNTA 6.11)

29 No (PASE A LA PREGUNTA 6.10)

28

27

6.10 ¿A qué edad dejo de tomar bebidas alcohólicas?

26 6.11 EN ESTE CUADRO VA A PREGUNTAR PARA CADA GRUPO DE EDAD SI FUE UNA EPOCA EN LA QUE EL ADULTO MAYOR NO

25 TOMABA ALCOHOL, ERA OCASIONALMENTE EL CONSUMO O FUE UNA EPOCA DONDE TUVO MUCHAS BORRACHERAS. SEGÚN SEA EL

24 CASO RELLENA EL CÍRCULO DE LA OPCIÓN.

23 PARA CADA GRUPO DE EDAD LA PREGUNTA ES:

22 CUANDO USTED TENIA(GRUPO DE EDAD)..... CONSIDERÁ QUE SU CONSUMO DE ALCOHOL ERA: (LEER CADA

21 UNA DE LAS OPCIONES Y EXPLICAR A QUE SE REFIERE CON CADA UNA DE ELLAS)

20

19

	< 18 años	19 a 24 años	25 a 29 años	30 a 34 años	35 a 39 años	40 a 44 años	45 a 49 años	50 a 54 años	55 y más
16 ABSTINENCIA (NO CONSUMIA ALCOHOL)	<input type="radio"/>								
15 BAJO CONSUMO (TOMABA OCASIONALMENTE SIN LLEGAR A SENTIRSE BORRACHO)	<input type="radio"/>								
14 CONSUMO MODERADO (TOMABA OCASIONALMENTE Y MUCHAS OCASIONES SE SENTÍA BORRACHO)	<input type="radio"/>								
13 CONSUMO FUERTE (TOMABA MUY FRECUENTE Y SIEMPRE SE SENTIA BORRACHO)	<input type="radio"/>								
12									
11									
10									
9									
8									
7									
6									
5									
4									
3									
2									
1									

9. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS



{folio}

Por favor marca si te has sometido a alguna de las siguientes cirugías o si algún médico te ha dicho que tuviste o que tienes alguna de las siguientes enfermedades y el año en que te diagnosticó:

ENFERMEDAD	SI	NO	¿CUÁNDO? MES Y AÑO DE DIAGNÓSTICO	ENFERMEDAD	SI	NO	¿CUÁNDO? MES Y AÑO DE DIAGNÓSTICO
9.1 DIABETES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.19 LEUCEMIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.2 PRESIÓN ALTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.20 CÁNCER DE PULMÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.3 COLESTEROL ELEVADO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.21 CÁNCER DE MAMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.4 TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.22 QUISTES BENIGNOS EN MAMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.5 ASMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.23 CÁNCER DE ENDOMETRIO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.6 ÚLCERA GASTRODUODENAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.24 CÁNCER DE CUELLO DE LA MATRIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.7 ENFERMEDAD ÁCIDO PÉTICA (GASTRITIS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.25 CÁNCER DE OVARIO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.8 CIRROSIS HEPÁTICA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.26 CÁNCER DE PROSTATA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.9 CÁLCULOS (PIEDRAS) VESICULARES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.27 ACCIDENTE AUTOMOVILÍSTICO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.10 COLECISTECTOMÍA (OPERACIÓN DE LA VESÍCULA)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.28 HEPATITIS B O C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.11 CÁLCULOS (PIEDRAS) EN EL RIÑÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.29 DEPRESIÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.12 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.30 VIH/SIDA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.13 APENDICECTOMÍA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.31 OBESIDAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.14 ARTRITIS REUMATOIDE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.32 OTRA ENFERMEDAD MENTAL :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.15 CÁNCER DE PIEL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A				
9.16 CÁNCER GÁSTRICO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A				ESPECIFICA
9.17 CÁNCER DE COLON O RECTO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A	9.33 OTRA :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A
9.18 LINFOMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	M M A A				ESPECIFICA

10. GINECO - OBSTÉTRICOS

10.1 ¿Cuándo fue la fecha de tu última regla?

Día	Mes	Año
0 0	0 0	0 0 0 0
1 1	1 1	1 1 1 1
2 2	2 2	2 2 2 2
3 3	3 3	3 3 3 3
4 4	4 4	4 4 4 4
5 5	5 5	5 5 5 5
6 6	6 6	6 6 6 6
7 7	7 7	7 7 7 7
8 8	8 8	8 8 8 8
9 9	9 9	9 9 9 9

10.2 ¿Alguna vez te has practicado la prueba para detectar cáncer cervico-uterino (papanicolau)?
 SI No (Pasa a la pregunta 10.5)

10.3 ¿Cuántas veces te has practicado la prueba?

10.4 ¿Cuándo fue la última vez que te realizaste la prueba?

<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	Mes
<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	Año

63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

63 10.5 ¿Alguna vez has estado embarazada?
 62 Sí No
 61

60 10.6 ¿Cuántos embarazos en total has tenido?
 59
 58
 57
 56

55 ¿De estos embarazos cuántos han sido
 54 10.7 Nacidos vivos vía vaginal?
 53
 52
 51 10.8 Nacidos vivos vía cesárea?
 50
 49
 48 10.9 Nacidos vivos, que hayan fallecido antes de cumplir un año de
 47 edad?
 46
 45
 44

10.10 Nacidos muertos?

10.11 Abortos?

10.12 ¿Alguna vez te has vacunado contra el virus del papiloma humano?
 Sí No No sé

10.13 En caso de que tu respuesta haya sido afirmativa específica cuántas veces y cuándo te aplicaste la vacuna?
 1ª Dosis MES AÑO
 2ª Dosis MES AÑO
 3ª Dosis MES AÑO

43 **11. ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES**

ALGUN FAMILIAR HA PADECIDO O PADECE:

ENFERMEDADES			¿Quién?					
	SI	NO	ABUELOS PATERNOS	ABUELOS MATERNOS	PADRE	MADRE	HERMANOS	HIJOS
38 11.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	<input type="radio"/>							
37 11.2 DIABETES MELLITUS	<input type="radio"/>							
36 11.3 INFARTO AL MIOCARDIO	<input type="radio"/>							
35 11.4 CÁNCER DE MAMA	<input type="radio"/>							
34 11.5 CÁNCER DE OVARIO	<input type="radio"/>							
33 11.6 CÁNCER DE ENDOMETRIO	<input type="radio"/>							
32 11.7 CÁNCER DE PRÓSTATA	<input type="radio"/>							
31 11.8 CÁNCER DE COLON	<input type="radio"/>							
30 11.9 TUMOR CEREBRAL	<input type="radio"/>							
29 11.10 LEUCEMIA	<input type="radio"/>							
28 11.11 OBESIDAD	<input type="radio"/>							
27 11.12 ASMA	<input type="radio"/>							
26 11.13 EPOC (BRONQUITIS CRÓNICA O EFISEMA)	<input type="radio"/>							
25 11.14 ALCOHOLISMO	<input type="radio"/>							
24 11.15 ALGUNA ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA (EJ. DEPRESIÓN, ANSIEDAD)	<input type="radio"/>							

20 **12. SEXUALIDAD**

19 12.1 ¿Alguna vez has tenido relaciones sexuales?
 18 Sí No
 17

16 12.2 ¿A qué edad tuviste relaciones sexuales por primera vez?
 15 Años
 14
 13

12 12.3 ¿Con cuántas personas has tenido relaciones sexuales
 11 en toda tu vida?
 10 Parejas
 9
 8
 7

12.4 ¿Cuántas parejas sexuales masculinas has tenido en toda tu vida?

Parejas

12.5 ¿Cuántas parejas sexuales femeninas has tenido en toda tu vida?

Parejas

12.6 Durante su vida, ¿Ha tenido o se ha diagnosticado alguna enfermedad de transmisión sexual?

Sí
 No
 No sabe / recuerda

63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

14. CALIDAD DE VIDA

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que tu piensas sobre tu salud. Tus respuestas permitirán saber como te encuentras y hasta qué punto eres capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, contesta cada pregunta marcando una casilla. Si no estás seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, contesta lo que te parezca más cierto.

- 14.1 En general, tú dirías que tu salud es:
- Excelente Regular
- Muy buena Mala
- Buena

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que tú podrías hacer en un día normal. Tu salud actual, ¿te limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

- 14.2 Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora
- Sí, me limita mucho Sí, me limita un poco No, eso no me limita nada
- 14.3 Subir varios pisos por la escalera
- Sí, me limita mucho Sí, me limita un poco No, no me limita nada

Durante las 4 últimas semanas, ¿has tenido alguno de los siguientes problemas en tu escuela o en tus actividades cotidianas, a causa de tu salud física?

- 14.4 ¿Hiciste menos de lo que hubieras querido hacer?
- Sí No

- 14.5 ¿Tuviste que dejar de hacer algunas tareas en tu trabajo o en tus actividades cotidianas?
- Sí No

Durante las 4 últimas semanas, ¿has tenido alguno de los siguientes problemas en tu escuela o en tus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional como estar triste, deprimido o nervioso?

- 14.6 ¿Hiciste menos de lo que hubieras querido hacer, por algún problema emocional?
- Sí No

- 14.7 ¿No hiciste tu trabajo o tus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?
- Sí No

14.8 Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor te ha dificultado tus actividades habituales incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas?

- Nada Bastante
- Un poco Mucho
- Regular

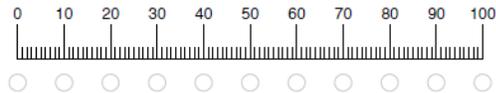
Las preguntas que siguen se refieren a cómo te has sentido y cómo te han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responde lo que te parezca más a cómo te has sentido. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
14.9 Te sentiste calmado y tranquilo?	<input type="radio"/>					
14.10 Tuviste mucha energía?	<input type="radio"/>					
14.11 Te sentiste desanimado y triste?	<input type="radio"/>					

14.12 Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales te han dificultado tus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

14.13 Elije la calificación que mejor describa tu estado de salud al día de hoy, tomando en cuenta que "0" es el peor estado de salud imaginable y "100" el mejor estado de salud imaginable



14.14 Comparado con tu estado de salud durante los últimos 12 meses, tu salud hoy es:

- Mejor Igual Peor

En los siguientes enunciados contesta (1) Totalmente de Acuerdo; (2) Más de Acuerdo que en Desacuerdo (3) Ni de Acuerdo, Ni en Desacuerdo; (4) Más en Desacuerdo que en Acuerdo; (5) Totalmente en Desacuerdo.

14.15 La Obesidad es:

	1	2	3	4	5
Una muestra de buena salud a cualquier edad.	<input type="radio"/>				
Un efecto de cierta manera personal de vivir. (comer mucho, no hacer ejercicio, etc.)	<input type="radio"/>				
Una forma de ser que no debe preocuparnos.	<input type="radio"/>				
Una condición que siempre se debe evitar.	<input type="radio"/>				
Una característica que se hereda de familia.	<input type="radio"/>				
Un problema de salud sólo para algunos. (los médicos, los adolescentes, comerciantes)	<input type="radio"/>				

{folio}

63 ¿Recuerdas el episodio más severo de gripa de abril de 2009 a la fecha?. Señala todos los síntomas que presentaste:

SÍNTOMA	RESPUESTA	SÍNTOMA	RESPUESTA
60 16.3 Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.12 Dolor abdominal	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
58 16.4 Dolor de cabeza	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.13 Escorrimento nasal abundante	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
56 16.5 Malestar general	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.14 Postración (incapacidad para realizar tus actividades)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
54 16.6 Tos	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.15 Escalofrío	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
52 16.7 Dolor al tragar	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.16 Dolor muscular	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
50 16.8 Ojos rojos con ardor	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.17 Dificultad para respirar	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
48 16.9 Dolor articular	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.18 Aumento de la frecuencia respiratoria	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
46 16.10 Dolor torácico	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.19 Comezón en ojos y nariz	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
44 16.11 Nariz tapada	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	16.20 Color de la piel azulada asociada a la falta de aire	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

42 16.21 El cuadro gripal más severo ¿inició de forma súbita? Sí No

39 Durante la pandemia de influenza que se originó a partir de abril de 2009, señala si te fue tomada alguna muestra de laboratorio.

37 16.22 Durante la pandemia de influenza, ¿Te fue tomada alguna muestra de laboratorio para descartar influenza? Sí No

36 16.23 ¿En qué fecha aproximada te fue tomada la muestra?

M	M	<input type="radio"/> 2009	<input type="radio"/> 2010	<input type="radio"/> No sé
0	0			
1	1			
2	2			
3	3			
4	4			
5	5			
6	6			
7	7			
8	8			
9	9			

34 En caso de que la respuesta sea "No" pasa a la pregunta 2.27

32 16.24 ¿Qué tipo de muestra te fue tomada?

31 Exudado Otro

30 Muestra de sangre ¿Cuál? _____

29 16.25 ¿Cuál fue el resultado de la muestra de laboratorio?

27 Negativo Positivo a Influenza A H1N1

26 Positivo a Influenza A Desconocido

25 Positivo a Influenza B

24 16.26 ¿En qué institución te fue tomada la muestra de laboratorio?

23 SSA IMSS Seguro Popular ISSSTE ISSSTE Estatal

22 MARINA/DEFENSA PEMEX Particular Otro _____

21 Especifica

17 16.27 ¿Sabes si tuviste contacto con personas que tuvieron Influenza A H1N1 durante 2009? Sí No ¿Quién? _____

15 **ANTECEDENTES VACUNALES**

13 16.28 ¿Alguna vez en tu vida has sido vacunado contra la influenza?

12 Sí No

10 **EN CASO DE SER NEGATIVA LA RESPUESTA PASA A LA PREGUNTA 16.33**

8 16.29 ¿Durante la pandemia te vacunaste contra la Influenza A H1N1?

7 Sí No

6 16.30 ¿Presentaste alguna reacción a la vacuna?

5 Sí No ¿Cuál? _____

4 16.31 ¿En los últimos dos años te vacunaste contra la influenza estacional?

3 Sí No

2 16.32 ¿Presentaste alguna reacción a la vacuna?

1 Sí No ¿Cuál? _____

Durante la contingencia que se presentó durante el 2009 por influenza ¿qué medidas preventivas utilizaste para evitar contagiarte y contagiarte de la enfermedad?

16.33 Lavado frecuente de manos con agua y jabón
 Sí No

16.34 Uso de alcohol gel
 Sí No

16.35 Uso de cubrebocas
 Sí No

16.36 Aislamiento social (no salir de casa o acudir a lugares muy concurridos como cines, teatros, transportes públicos, etc.)
 Sí No

16.37 No comer carne de cerdo y sus derivados
 Sí No

16.38 Al estornudar cubrirse con el ángulo del codo (antebrazo) o con un pañuelo desechable
 Sí No

16.39 No compartir alimentos, vasos o cubiertos
 Sí No

16.40 Ventilar adecuadamente la casa y oficina
 Sí No

16.41 Vacunarme contra la enfermedad
 Sí No

16.42 Mantenerme alejado de personas con alguna infección respiratoria
 Sí No

16.43 Evitar saludar de beso o de mano
 Sí No

16.44 Evitar realizar ejercicio al aire libre
 Sí No

16.45 Evitar viajes a lugares en donde estaba presente la enfermedad
 Sí No

16.46 No fumar en lugares cerrados ni cerca de personas enfermas, niños y ancianos
 Sí No

16.47 ¿Cómo consideras que fueron las medidas preventivas implementadas en México?

Adecuadas Inadecuadas Exageradas No sé

De las siguientes preguntas, contesta qué tan de acuerdo estás con cada enunciado :

	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Medianamente de acuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
16.48 Si no me vacuno evito las molestias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.49 Vacunarme contra la influenza es permitir que se enriquezcan los laboratorios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.50 La Influenza fue sólo un invento del gobierno para espantarnos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.51 Si me enfermo de Influenza puedo morir	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.52 Enfermarme de Influenza es como cualquier otra gripita	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.53 Estar cerca de enfermos de Influenza aumenta la posibilidad de enfermarme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.54 Prefiero que no vaya a trabajar la gente que tenga gripa para que no me contagien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.55 Es muy difícil que me enferme de Influenza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.56 Vacunarme me previene de enfermarme de influenza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.57 Vacunarse es seguro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.58 Vacunarse es útil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.59 Me vacunaría sólo si alguien me acompañara a hacerlo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

ANEXO II

Literatura que incluye ensayos clínicos que tuvieron como desenlace primario o secundario el deterioro de la función renal con respecto al control terapéutico de la tensión arterial o de la glucosa sérica en poblaciones determinadas.

Referencia	Población	Exposición	Evento de estudio	Resultado principal	Resultado principal ajustado por	Resultado secundario	Confusores	Comentario metodológico	Tipo de análisis
Alegre-Díaz, J; 2016	Sujetos mexicanos reclutados de 1998 a 2004 provenientes de dos municipios de la Ciudad de México, México. Con 35 años o más, sin o con el diagnóstico de DM2 en el momento basal. (n general de 150,000 y 19,068 sujetos con diagnóstico de DM en el momento basal)	Diagnóstico previo al momento basal para diabetes mellitus.	a) Estudio prospectivo que evaluó el efecto de la DM en la mortalidad específica por causa.	La media de HbA1c dentro de los diabéticos fue de $9\pm 2.4\%$, la mayoría no usaba medicamentos cardioprotectores, se encontró un exceso de mortalidad asociado al diagnóstico previo de DM vs los que no los tenían, el cual radicaba en la enfermedad renal con una RT de 20.1, mientras que la enfermedad cardiaca únicamente presentó una RT de 3.7.	Las siguientes co-variables para la RT por muerte: riesgo de edad, localidad, nivel educativo, hábito tabáquico, peso, talla y circunferencia de cintura y cadera. No se ajusto para niveles de TA y niveles de lípicos.	No se elaboró desenlace secundario para este estudio.	Edad, sexo, estatus socioeconómico, estilo de vida (consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física), educación, residencia, medicamentos actuales, antecedentes médicos, duración de la enfermedad, peso, talla, IMC, circunferencia de cadera y cintura, TA y niveles de HbA1c.	Se excluyeron a todos los sujetos con enfermedades crónicas que no fueran DM (incluyendo las enfermedades cardiovasculares) y a los sujetos con más de 84 años. Así mismo, se pareó con la tasa de mortalidad nacional de México del año 2012, para poder extrapolar su información con las tasas de mortalidad específicas de México.	Se realizó modelos de regresión de Cox y se calculo RT, donde los cuales la mayoría para grupos de edad combinaban ambos sexos y todos los análisis se basaron en un rango de edad de 35-74 años.
Duckworth, W. et. al-VADT study; 2013	Veteranos de guerra (edad media, 60.4 años), pertenecientes al "Veterans Affairs Cooperative Studies Program" con una HbA1c $\geq 7.5\%$ y con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (n=1791).	Dividida en dos grupos, uno de terapia intensiva y otro de terapia estándar con hipoglucemiantes orales y/o insulina en ambos grupos, con la finalidad de alcanzar una diferencia en la HbA1c 1.5% a favor de la terapia intensiva.	a) Desenlace primario: aparición de eventos cardiovasculares compuestos mayores. b) Desenlaces secundarios: todo evento cardiovascular no mayor, muerte por cualquier causa, eventos adversos por terapia; y complicaciones microvasculares retinopatía, neuropatía y nefropatía	Con una media de seguimiento de 5.6 años, una media de HbA1c de 9.4% al momento basal y con una media de evolución de su diagnóstico de 11.5 años. No hubo diferencias significativas en cualquiera de los componentes del desenlace primario y en la tasa de mortalidad por cualquier causa	No se ajusto para ninguna comparación múltiple.	Se encontró diferencia significativa para mayor deterioro de la albuminuria y mayor progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria en los sujetos en terapia estándar. Hubo diferencia significativa en la TFG con respecto al momento basal y al concluir el estudio, pero no hubo diferencias	Edad, sexo, tiempo de diagnóstico de diabetes, evento cardiovascular previo, antecedente de hipertensión, raza o etnia, nivel de HbA1c, peso, IMC, tensión arterial (sistólica y diastólica), colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, creatinina y tabaquismo.	Se alcanzó la diferencia de 1.5% de HbA1c entre el grupo de terapia estándar e intensiva; así mismo, se maneja otros factores de riesgo cardiovascular mediante terapia en ambos grupos como lo fue la TA, control de lípidos, dieta, ejercicio, educación para diabéticos y a	Análisis de sobrevivencia (Kaplan-Meir), se basaron bajo el principio de intención-a tratar. Heterogeneidad de los efectos del tratamiento se evaluó con modelos de Cox. Se utilizó razón de riesgos para estimar el riesgo relativo.

			(disminución de la TFG, nefropatía severa [que aumentarían al doble los niveles de creatinina sérica o que fueran mayores de 3gr/dL, y disminución de la TFG por debajo de 15ml/min] y progresión de la microalbuminuria).	entre los grupos.		entre los grupos y no se encontró diferencias con respecto al tratamiento y cambios renales severos. El control estricto tiene efectos mínimos sobre la disminución de la TFG y en los cambios graves de la función renal.		todos los pacientes se les asignó tomar aspirina y una estatina dentro de su terapia.	
Gaede, P. et al-Steno-2 study; 2008	Se incluyó a sujetos daneses con diagnóstico previo de DM2 y con microalbuminuria persistente. No existió criterio de inclusión relacionado a la HbA1c o glucosa sérica (n=160).	Dividida en dos grupos, un grupo se sometió a terapia intensiva con hipoglucemiantes orales y/o insulina, para alcanzar metas de HbA1c por debajo de 6.5%, así mismo, se sometieron a tratamiento a distintas entidades para alcanzar metas de colesterol total por debajo de 175mg/dL, triglicéridos por debajo de 150mg/dL y una TA de menos de 130/80 mmHg; mientras que al otro grupo se sometió a una terapia estándar sin metas definidas para esos sujetos,	a) El tiempo que transcurrió para muerte por cualquier causa. b) Muerte por causas cardiovasculares (desenlace por compuesto por: EVC infarto a miocardio no fatla, intervención coronaria, amputación, etc.) c) Incidencia de nefropatía diabética (definida como la excreción de albuminuria de 300mg en 24hrs, en 2 o 3 mediciones de orina basal o a 1.9, 3.8 y 7.8 años) o la progresión o desarrollo de retinopatía o neuropatía.	Se encontró diferencia significativa a favor de la terapia intensiva para muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares y para la aparición de cualquier evento cardiovascular. Con lo que se mostró beneficio para complicaciones macrovasculares.	Se ajustó para evaluar el tercer desenlace por edad, duración de la diabetes, sexo y por estatus microvascular basa, también se utilizaba el tiempo desde la aleatorización cuando se consideraba como escala de tiempo. Los cambios en las variables entre grupos se compararon por medias con análisis de covarianza.	Se observó una disminución significativa en la incidencia de casos de enfermedad renal crónica a favor de la terapia intensiva vs la estándar, así mismo, se encontró una disminución del número de sujetos que requirieron fotocoagulación de la retina en beneficio de la terapia intensiva.	Edad, sexo, duración del seguimiento, IMC, circunferencia de cintura, TA, hábito tabáquico, promedio de Kcal ingeridas diario, composición de la dieta, duración de ejercicio, glucosa sérica, HbA1c, péptido C sérico basal y estimulado, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, albumina en orina, excreción de sodio en orina, creatinina sérica y fármacos actuales.	A todos los pacientes se les dio tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debido a su condición de microalbuminuria (sin importar sus niveles de TA), así mismo, recibieron aspirina como medida de prevención primaria. No se ajustó ninguno de los desenlaces para estas medidas.	Se basó bajo el principio de intención a tratar. Para los desenlaces primarios y secundarios se realizó análisis de supervivencia y se utilizó modelos de riesgo proporcional (razón de riesgos). Para los desenlaces terciarios también se utilizó modelos de riesgo ajustados, pero se expresaron en riesgos relativos.

		dejándose a criterios del médico tratante.							
Holman, R. et al-UKPDS study; 2008	Se incluyó a todos los sujetos sobrevivientes del estudio del grupo UKPDS post-ensayo. Se les empezó a dar seguimiento a partir del año 1997 con la intención de seguirlos por 10 años. No hubo criterios de HbA1c o de glucosa basal para ingresarlos al estudio (n=3277).	En esta etapa del estudio se suspendió la exposición previa dada por el ensayo de control estricto vs control estándar, dejándose a libre evolución a los sujetos con el tratamiento de elección por parte del médico del centro de salud al que acudían, tanto para el grupo que se había sometido a terapia intensiva como para el que se había sometido a terapia estándar.	a) Desenlaces compuestos: cualquier desenlace relacionado a la DM (muerte súbita, infarto a micocardio, enfermedad renal, ECV, amputación, enfermedad ocular, etc.), muerte relacionada a diabetes (se incluye a la enfermedad renal) y mortalidad por cualquier causa. b) Desenlaces clínicos únicos y desenlaces subclínicos o subrogados.	Las diferencias que existían para la HbA1c en la primera etapa del proyecto se perdieron para el primer año. Se observó una reducción del riesgo para cualquier desenlace relacionado con DM, enfermedad microvascular, infarto a miocardio y muerte por cualquier causa, durante los 10 años de seguimiento, dicha disminución del riesgo a favor de los que estuvieron en terapia intensiva iba emergiendo y se iba acentuando más conforme pasaron los años.	No se especifica si se ajustó el resultado principal por alguna de las variables.	No se encontró diferencia significativa para ERC, pero se mantuvo para los subrogados de enfermedad renal. Primer artículo en mencionar sobre una posible memoria metabólica a largo plazo para los sujetos que realizaron una terapia intensiva para mantener su glucosa en control en algún momento de su vida.	Edad, sexo, raza/etnia, peso, IMC, TA, glucosa sérica, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, creatinina sérica, razón albumina / creatinina y exposición previa a tratamiento intensivo o estándar.	Recalcar que en esta etapa no hubo ya ninguna intervención y solo se les dio seguimiento a los sujetos para evaluar su evolución. Dado esto ya no se encontró diferencia en los niveles de glucosa y en la HbA1c al año de seguimiento entre ambos grupos de exposición a terapia estándar e intensiva en la etapa previa de al estudio.	Análisis por intención a tratar. Se realizó curvas de supervivencia. Y para la fase post-ensayo se estimaron razones de riesgo.
Levin, S. et al; 2000	Se reclutaron a hombres de guerra de EUA pertenecientes a 5 centros de salud para estos pacientes con una edad de entre 40 a 69 años(media de 60ª), que tuvieran el	Se dividió en dos grupos; un grupo de terapia intensiva al cual se le dio distintos regimenes de hipoglucemiantes orales o insulina con la intención de alcanzar valores de HbA1c cercanos	a) Evaluar el efecto del control intensivo vs el control estándar en la evolución de la micro-albuminuria, la progresión de complicaciones de micro y macrovasculares y el grado de	Al estudio ingresaron un 38% de sujetos con microalbuminuria basal. Se observó una disminución de la progresión de la microalbuminuria al final de los 2 años en pro de la	No se especifica si se ajustó el resultado principal, pero se puede intuir que se ajustó con base a la presencia o no de micro-albuminuria.	Se encontró una mayor incidencia de eventos macrovasculares en el grupo que ingreso sin microalbuminuria, especialmente en el grupo de terapia intensiva, lo que hace pensar en un efecto de la	Edad, duración de la enfermedad, TA, IMC, hábito tabáquico, uso de insulina o sulfonilurea como tratamiento, ingesta de IECA's o calcio antagonistas, niveles de HbA1c, triglicéridos,	Todos los pacientes se sometieron a tratamiento para la hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y obesidad (acorde a las guías actuales), así mismo, todos recibieron	No se especifica el tipo de modelo con el que se evaluó los resultados, únicamente comentan que se uso pruebas de x2 y de t de student.

	<p>diagnóstico previo de DM con una duración no mayor a 15 años (media de 7.8) y que hubieran fallado en alcanzar metas de control glicémico con dosis máximas de sulfonilureas o con varios regímenes de insulina. No hubo valores de HbA1c (media de 9.8 para todo el grupo al ingreso) o de glucosa basal para incluirlos en el estudio, salvo los niveles de péptido C, donde se incluyó a todos los que tuvieran valores por arriba de 0.21pmol/ml. (n=153, con seguimiento de 2^a).</p>	<p>a 5.05% (la media que se alcanzó al término del seguimiento fue de 7.1%), así mismo, se dividió un grupo para recibir terapia estándar para los que se les dio tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina únicamente con la finalidad de evitar estados de hipo-hiperglicemia por para incluirlos en el estudio, salvo los niveles de péptido C, donde se incluyó a todos los que tuvieran valores por arriba de 0.21pmol/ml. (n=153, con seguimiento de 2^a).</p>	<p>aclaramiento de la creatinina (función renal visto a partir de la TFG) en personas con DM.</p>	<p>terapia intensiva, así como, un beneficio a favor de la terapia intensiva para aumento de la razón albúmina/creatinina, dicho retraso en la progresión fue más evidente en los que ya tenían evidencia de microalbuminuria. Por último es de mencionar que se encontró un mayor deterioro de la TFG a los 2 años en los sujetos que ingresaron con microalbuminuria al estudio sin importar el tipo de control que llevaron (siendo más significativa en el grupo con terapia intensiva).</p>		<p>insulina sobre este tipo de eventos. No hubo diferencias en fármacos cardioprotectores entre ambos grupos.</p>	<p>creatinina sérica, colesterol total, razón albúmina/creatinina en orina, antecedente de EVC o infarto al miocardio y antecedente o no de microalbuminuria.</p>	<p>orientación para dieta, ejercicio y tabaquismo. La función renal se evaluó considerando la TFG como una variable continua.</p>	
<p>Ohkubo, Y. et. al-Kumamoto study;1995</p>	<p>La población consistió en japonés con diagnóstico previo de DM2, que se estuviera aplicando de 1 a 2 inyecciones de insulina intermedia diaria, con una edad <70 años, con una albuminuria <300mg/24 h, creatinina sérica <1.5 mg/dl y que</p>	<p>Se dividió en dos grupos: un grupo al que se sometió a terapia convencional con una a dos inyecciones de insulina intermedia máximo al día, con la meta únicamente de no mostrar síntomas de hiper-hipoglicemia y</p>	<p>a) Evaluar si la terapia intensiva con insulina previene el desarrollo de microangiopatía diabética en sujetos con DM2 sin retinopatía y con una excreción de albuminuria <30mg/24 h. b) Demostrar si la terapia intensiva con insulina previene la</p>	<p>Para los desenlaces primarios se concluyo que el control intensivo de la glucosa con múltiples inyecciones de insulina como terapia retrasa el inicio o la progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética en</p>	<p>No se ajusto para ninguna comparación múltiple.</p>	<p>Se presento una mayor incidencia de eventos macrovasculares en el grupo de terapia convencional vs el intensivo, lo cual sugiere un apoyo de esta última sobre este tipo de eventos. Por último se establecieron metas de niveles de glucosa para</p>	<p>Sexo, edad, duración de la DM2, IMC, dosis de insulina aplicada, excreción urinaria de péptido C, Hb1Ac, TA, colesterol total, triglicéridos séricos, HDL, presencia o no de retinopatía, presencia o no de retinopatía simple en el momento basal, excreción de</p>	<p>Es de mencionar que aparte de la división en dos grupos con base a la terapia que recibieron, en un inicio se dividieron en dos grupos uno para evaluar prevención primaria y otro para estudiar la prevención secundaria del uso de terapia</p>	<p>Todo el análisis se realizó bajo el principio de intención a tratar. Se efectuaron curvas de supervivencia y se calcularon riesgos relativos, los cuales se manejaron de manera cruda para evaluar la prevención</p>

	no contara con el diagnóstico de hipertensión, hipercolesterolemia y complicaciones graves de la DM2 o de otra condición médica. No hubo criterios de ingreso con base a la HbA1c o glucosa al azar (n=110).	mantener una glucosa sérica al azar <140mg/dL; mientras que al segundo grupo se les impartió una terapia intensiva que consistía en la aplicación de 3 o más inyecciones de insulina al día pudiendo ser acción rápida e intermedia para obtener las siguientes metas: glucosa sérica al azar de <140mg/dL, glucosa postprandial a las 2hrs <200mg/dL, HbA1c <7% y una media de amplitud de cambios en las glicemias <100mg/dL.	progresión de la microangiopatía en sujetos con DM2 con retinopatía simple y/o con una albuminuria <300mg/24 h.	sujetos japoneses con DM2. Recordar que para evaluar la función renal en este estudio únicamente utilizaron un subgrupo de la misma, siendo la albuminuria.		los sujetos con DM2 y prevenir las complicaciones por esta, siendo las siguientes metas: HbA1c <6.5%, glucosa sérica al azar <110 mg/dL y glucosa postprandial a las 2hrs <180 mg/dL.	albuminuria y de NAG urinario.	convencional vs la intensiva. Por último destaca que para evaluar la nefropatía y la función renal únicamente se considero la albuminuria y la excreción de N-acetyl-glucosaminidasa (NAG), que nos habla de deterioro de la función tubular.	primaria y secundaria, pero para el análisis combinado se realizó análisis de riesgo proporcionales.
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group [ACCORD]; 2008	Sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 y con una HbA1c $\geq 7.5\%$ pertenecientes a unos de los 77 centros clínicos para el estudio dentro de EUA y Canadá, con un rango de edad desde los 40 a 79 años (n=10,251).	Dividida en dos grupos, uno de terapia intensiva y otro de terapia estándar con hipoglucemiantes orales y/o insulina en ambos grupos, con la finalidad de alcanzar niveles de 7.0-7.9% y menores de 6% de HbA1c en el grupo de terapia estándar y en el grupo de terapia intensiva	a) Desenlace primario: incidencia de infarto a miocardio no fatal, evento cerebro-vascular no fatal y muerte por causa cardiovascular (posteriormente se agregaron desenlaces compuestos a partir de cualquier patología cardiovascular). b) Desenlace secundario:	Con una media de seguimiento de 3.5 años, una media de HbA1c de 8.1% al momento basal y con una media de evolución de su diagnóstico de 10 años. Se encontró una reducción de infarto a miocardio no fatal para el grupo de la terapia intensiva y la tasa de mortalidad	No se ajusto para ninguna asociación múltiple.	No se evaluaron los desenlaces secundarios para esta rama del estudio, incluyendo los relacionados a daño microvascular y los de función renal, debido a la alta mortalidad que se presento en el estudio relacionados a estados de hipoglucemia, por lo que se decidió	Edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, falla cardiaca previa o evento cardiovascular previo, raza/etnia, grado de educación, tabaquismo, peso, IMC. Tensión arterial, medicamentos actuales y durante el estudio, glucosa sérica, niveles de HbA1c, colesterol, triglicéridos,	Se excluyeron aquellos sujetos que usaban insulina al momento basal. Es un estudio con diseño dos por dos factorial, donde también se evaluó el uso de terapia antihipertensiva intensiva contra terapia estándar, así mismo, se evaluó el uso de fenofibrato contra placebo.	Métodos basados en el tiempo transcurrido al evento acorde al principio de intención a tratar; dichos resultados en ambos grupos se evaluaron usando razón de riesgos. Finalmente estos se evaluaron a partir de un modelo de Cox

		respectivamente.	muerte por cualquier causa, efecto de la intervención sobre la enfermedad microvascular, hipoglicemia, calidad de vida y estado cognitivo.	para causas cardiovasculares fue mayor en dicho grupo. En los demás componentes del desenlace primario no se hallaron diferencias.		suspender dicho estudio y cambiar a los sujetos a terapia estándar para continuar con las otras ramas del estudio.	creatinina sérica y potasio sérico.		(análisis de regresión de riesgos-proporcionales). Por último se realizó análisis de supervivencia y se evaluó el efecto por subgrupos.
The ADVANCE Collaborative Group; 2008	Sujetos con diagnóstico previo de DM2, que tuvieran una edad mayor a 30 años con al menos 55 años al momento de ingreso al estudio. Con algún antecedente de enfermedad macro/microvascular mayor o con al menos un factor de riesgo de enfermedad vascular. No existió un criterio de inclusión o exclusión relacionado a la HbA1c.	Dividida en dos grupos, uno de terapia intensiva y otro de terapia estándar con hipoglucemiantes orales y/o insulina en ambos grupos, con la finalidad de alcanzar metas con base a las guías locales y $\leq 6.5\%$ de HbA1c en el grupo de terapia estándar y en el grupo de terapia intensiva respectivamente.	a) Desenlace primario: compuesto de eventos macrovasculares mayores (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal y EVC no fatal) y eventos microvasculares mayores (nuevo diagnóstico o empeoramiento de nefropatía [aparición de macroalbuminuria, elevación al doble de la creatinina, necesidad de reemplazo renal y muerte por enfermedad renal] y retinopatía).	Los sujetos presentaron una media de duración de la DM2 de 8 años con una media de edad de 66 años, una media de HbA1c de 7.2% en el momento basal con una media e seguimiento de 5 años. Se observó diferencias significativas a favor del control estricto para la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares combinadas, así mismo para las microvasculares por si solas (por la reducción de nefropatías). No se encontró diferencia para eventos macrovasculares, muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular.	No se ajustó para ninguna comparación múltiple.	Los desenlaces relacionados a nefropatía se consideraron como secundarios, los cuales mostraron un beneficio significativo para el control estricto en relación a la aparición o empeoramiento de nefropatía (el principal componente que dio este beneficio fue el desarrollo de macroalbuminuria) y para un nuevo inicio de microalbuminuria. Así mismo se observó una tendencia a favor de la terapia intensiva no significativa para la necesidad de reemplazo renal y muerte por causas renales, pero no para duplicar los valores de creatinina sérica.	Edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, región, enfermedad vascular previa, control de la glucosa sérica, tensión arterial, colesterol sérico, triglicéridos, creatinina sérica, peso, IMC, circunferencia de cadera, tabaquismo y tratamiento actual.	Estudio multicéntrico y multinacional factorial, donde también se evaluó el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, y el uso de antihipertensivos para evaluar el control estricto sobre un control estándar para estudiar la incidencia de eventos cardiovasculares. No se encontró interacción entre el control de la TA y glucosa en los desenlaces primarios.	Se utilizó un modelo de riesgo-proporcional (Cox), bajo el principio de intención a tratar, así mismo, se implementó modelos mixtos lineales para las variables continuas.

<p>UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group; 1998</p>	<p>Sujetos pertenecientes a 23 áreas distintas del Reino Unido con recién diagnóstico de DM en alguna de esas áreas con una edad entre 25-65 años (media de 54 años). Sin antecedentes de enfermedades micro /macrovasculares. No existió un criterio con base a la HbA1c para ingresar al estudio, se considero para ingresar una glucosa sérica mayor a 108mg/dL en dos mediciones en un lapso de 1-3 semanas (n=4209).</p>	<p>Dividida en dos grupos, uno de terapia intensiva y otro de terapia estándar con hipoglucemiantes orales principalmente y/o insulina para la terapia intensiva, y para la terapia estándar se utilizó únicamente dieta. Para el grupo de terapia intensiva se estableció una meta de glucosa sérica basal de menos de 6mmol/L, y para el grupo de la terapia estándar se estableció se impuso como meta el mejor nivel de glucosa sérica que pudieran alcanzar exclusivamente con la dieta.</p>	<p>a) Desenlaces compuestos: cualquier desenlace relacionado a la DM (muerte súbita, infarto a micocardio, enfermedad renal, ECV, amputación, enfermedad ocular, etc.), muerte relacionada a diabetes (se incluye a la enfermedad renal) y mortalidad por cualquier causa. b) Desenlaces clínicos y desenlaces subclínicos o subrogados.</p>	<p>Únicamente se encontró diferencia significativa entre los grupos para cualquier desenlace relacionado a DM2 (con una reducción del 12% para la terapia intensiva), pero no para cualquier muerte relacionada a DM2 y mortalidad por cualquier causa. La reducción en el primer desenlace compuesto se debió a una diferencia significativa en la reducción de desenlaces secundarios a favor de la terapia intensiva. Con lo que se concluyó que se vio un beneficio de la terapia intensiva para desenlaces microvasculares pero no para los macrovasculares.</p>	<p>No se especifica si se ajusto el resultado principal por alguna de las variables.</p>	<p>Dentro los desenlaces por separado y de los subrogados, destacó una disminución significativa en el tratamiento intensivo vs el estándar para la disminución de complicaciones microvasculares, la cual en su mayoría se dio por disminución de la fotocoagulación de la retina, pero es de destacar que se hayo significancia estadística en favor de la terapia intensiva/ menores niveles de HbA1c para la microalbuminuria a partir de los 9 años de seguimiento, pero no para proteinuria ni elevación de la creatinina dos veces por arriba de su valor basal (son subrogados de función renal).</p>	<p>Edad, sexo, raza/etnia, peso, IMC, TA, hábito tabáquico, consumo de alcohol, sedentarismo, glucosa sérica, HbA1c, insulina sérica, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, medicamentos actuales y presencia de algún desenlace subrogado en el momento basal (proteinuria, creatinina sérica y retinopatía).</p>	<p>Cabe mencionar que es el estudio con mayor seguimiento del control de la enfermedad en los diabéticos con una media de seguimiento de 10 años para este estudio, pero ha alcanzado un seguimiento de hasta 30 años para algunos sujetos. Destaca que dentro de la terapia intensiva el uso de insulina para alcanzar la meta no era el principal medicamento, y que en el grupo estándar solo se uso dieta. Por último la media de HbA1c entre ambos grupos alcanzada fue de 7.0-7.9%. Se excluyeron a los sujetos con complicaciones micro – macrovasculares.</p>	<p>Análisis por intención a tratar, a partir de modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar las razones de riesgo. Así mismo se realizó curvas de supervivencia.</p>
<p>DCCT/EDIC TFG-2011</p>			<p>b) Desenlace secundario: presencia de alteración de la TFG o defunción sin importar cual ocurrió primero.</p>		<p>Por la TFG basal del estudio DCCT. También se considero la media de HbA1c, la albuminuria,</p>		<p>Dentro del análisis se incluyeron como co-variables los valores basales de TFG del DCCT y del EDIC, así mismo, del estudio EDIC se tomo edad, sexo,</p>		

					por niveles de TA, IMC y uso de medicamentos anti-hipertensivos.		duración de la diabetes y de la cohorte DCCT se tomo la intervención a la que se sometieron los sujetos para la prevención primaria o la prevención secundaria.		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

ANEXO III

Publicaciones efectuadas durante el Doctorado en Medicina

Rodríguez-Flores M, Goicochea-Turcott EW, Mancillas-Adame L, Gutiérrez-León E, et al. The utility of the Edmonton Obesity Staging System for the prediction of COVID-19 outcomes: a multi-centre study. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(3):661-668. doi:10.1038/s41366-021-01017-8

The utility of the Edmonton Obesity Staging System for the prediction of COVID-19 outcomes: a multi-centre study

Marcela Rodríguez-Flores¹, Eduardo W. Goicochea-Turcott², Leonardo Mancillas-Adame³, Nayely Garibay-Nieto⁴, Malaquías López-Cervantes⁵, Mario E. Rojas-Russell⁶, Lilia V. Castro-Porras⁵, Eduardo Gutiérrez-León⁵, Luis F. Campos-Calderón², Karen Pedraza-Escudero⁴, Karina Aguilar-Cuarto⁴, Eréndira Villanueva-Ortega⁴, Joselin Hernández-Ruiz⁴, Guadalupe Guerrero-Avedaño⁴, Sheyla M. Monzalvo-Reyes⁴, Rafael García-Rascón⁷, Israel N. Gil-Velázquez⁷, Dora E. Cortés-Hernández⁸, Marcela Granados-Shiroma⁸, Brenda G. Alvarez-Rodríguez⁸, Martha L. Cabello-Garza⁸, Zaira L. González-Contreras⁸, Esteban Picazo-Palencia⁸, Juana M. Cerda-Arteaga⁹, Héctor R. Pérez-Gómez¹⁰, Roberto Calva-Rodríguez¹¹, Gerardo Sánchez-Rodríguez¹¹, Leslie D. Carpio-Vázquez¹¹, María A. Dávalos-Herrera¹, Karla M. Villatoro-de-Pleitez¹, Melissa D. Suárez-López¹, María G. Nevárez-Carrillo¹, Karina Pérez-Alcántara¹, Roopa Mehta¹, Edurne Sandoval Díez¹² and Edward W. Gregg¹³

© The Author(s) 2021

BACKGROUND: Patients with obesity have an increased risk for adverse COVID-19 outcomes. Body mass index (BMI) does not acknowledge the health burden associated with this disease. The performance of the Edmonton Obesity Staging System (EOSS), a clinical classification tool that assesses obesity-related comorbidity, is compared with BMI, with respect to adverse COVID-19 outcomes.

METHODS: 1071 patients were evaluated in 11 COVID-19 hospitals in Mexico. Patients were classified into EOSS stages. Adjusted risk factors for COVID-19 outcomes were calculated and survival analysis for mechanical ventilation and death was carried out according to EOSS stage and BMI category.

RESULTS: The risk for intubation was higher in patients with EOSS stages 2 and 4 (HR 1.42, 95% CI 1.02–1.97 and 2.78, 95% CI 1.83–4.24), and in patients with BMI classes II and III (HR 1.71, 95% CI 1.06–2.74, and 2.62, 95% CI 1.65–4.17). Mortality rates were significantly lower in patients with EOSS stages 0 and 1 (HR 0.62, 95% CI 0.42–0.92) and higher in patients with BMI class III (HR 1.58, 95% CI 1.03–2.42). In patients with a BMI ≥ 25 kg/m², the risk for intubation increased with progressive EOSS stages. Only individuals in BMI class III showed an increased risk for intubation (HR 2.24, 95% CI 1.50–3.34). Mortality risk was increased in EOSS stages 2 and 4 compared to EOSS 0 and 1, and in patients with BMI class II and III, compared to patients with overweight.

CONCLUSIONS: EOSS was associated with adverse COVID-19 outcomes, and it distinguished risks beyond BMI. Patients with overweight and obesity in EOSS stages 0 and 1 had a lower risk than patients with normal weight. BMI does not adequately reflect adipose tissue-associated disease, it is not ideal for guiding chronic-disease management.

International Journal of Obesity (2022) 46:661–668; <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01017-8>

INTRODUCTION

Infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the resulting coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a global pandemic that has collided with the ongoing epidemic of chronic non transmissible diseases [1]. Although the majority of individuals infected with SARS-CoV-2 develop a mild disease, certain susceptible groups develop more serious forms, commonly characterised by respiratory failure [2]. Vulnerable groups include the elderly, immunocompromised

individuals and those with pre-existing chronic diseases, such as arterial hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, and respiratory diseases [3]. Many of these conditions coexist with obesity, and in younger individuals, obesity is a main promoter [4].

Obesity is increasing worldwide; with prevalence estimates of overweight and obesity in Mexico around 72% [5]. This is a chronic condition characterised by endocrine, metabolic and inflammatory disorders [6] that may influence the immune responses on exposure to SARS-CoV-2 [7]. Obesity is frequently present in

¹National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán, Mexico, CDMX, Mexico. ²General Hospital Dr. Manuel Gea González, Mexico, CDMX, Mexico. ³Nuevo León University Hospital, Mexico, NL, Mexico. ⁴General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga, Mexico, CDMX, Mexico. ⁵Public Health Department, Medicine Faculty, UNAM, Mexico, MX, Mexico. ⁶Faculty of Higher Studies Zaragoza, UNAM, Mexico, MX, Mexico. ⁷High Specialty Hospital of Ixtapaluca, Mexico, MX, Mexico. ⁸Autonomous University of Nuevo León, Mexico, NL, Mexico. ⁹Dr. Bernardo Sepúlveda Metropolitan Hospital, Mexico, NL, Mexico. ¹⁰Civil Hospitals of Guadalajara, Mexico, JA, Mexico. ¹¹Celaya, Mexico, MX, Mexico. ¹²Novo Nordisk Mexico, Mexico, DF, Mexico. ¹³Imperial College London, London, UK. [✉]email: chelorf76@yahoo.com; roopamehta@yahoo.com

Received: 26 April 2021 Revised: 12 October 2021 Accepted: 26 October 2021
Published online: 1 January 2022

Gutiérrez-León E, Escamilla-Santiago RA, Martínez-Amezcuca P, et al. Trends and effect of marginalization on diabetes mellitus-related mortality in Mexico from 1990 to 2019. *Sci Rep.* 2022;12(1):9190. Published 2022 Jun 2. doi:10.1038/s41598-022-12831-z

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

 Check for updates

OPEN Trends and effect of marginalization on diabetes mellitus-related mortality in Mexico from 1990 to 2019

Eduardo Gutiérrez-León^{1,2}, Ricardo Antonio Escamilla-Santiago¹, Pablo Martínez-Amezcuca³, Usama Bilal^{4,5}, Mariana Lazo^{4,6}, Rafael Ogaz-González¹ & Malaquías López-Cervantes^{1,7}✉

Diabetes mellitus (DM) is currently one of the leading causes of mortality worldwide. However, the disease evolves differently across countries. This study intends to characterize the trends and assess the potential effects of marginalization on DM mortality between 1990 and 2019 in Mexico. We analyzed death certificates that listed DM as the underlying cause of death (N = 1,907,173), as well as the extent to which DM mortality changes were associated with marginalization through an age-period-cohort analysis. DM mortality increased in Mexico between 1990 and 2019; the change was faster in the first half and slowed down after 2004. The highest marginalization quintiles drove the changes in DM mortality trends during the study period, with a higher risk of dying in these quintiles as age increased. In recent cohorts, the highest marginalization quintiles doubled the risk of dying from DM as compared to the lowest. Renal complications was the main death driver among persons with DM, with a marked increase between 1999 and 2001. In conclusion, Mexico continues to have a substantially high DM mortality, but its pace slowed over time. Moreover, subnational differences in marginalization can partially explain such a trend.

Around 451 million adults lived with diabetes mellitus (DM) worldwide in 2017, an 8.7% increase compared to 2015^{1,2}. These numbers are expected to increase by 53.7% by 2045³. In 2017, there were 5 million DM deaths worldwide, a third of which occurred in people under the age of 60³. According to the International Diabetes Federation 2019, Mexico is one of the countries with the highest prevalence of DM, and it is expected to remain as such for the next 3 decades^{3,4}. Additional concern stems from the increasing DM mortality in the country. In 2016, for example, DM ranked as the first cause of death for females and the second cause for males, particularly in the northern states^{5,6}. DM also has significant economic repercussions. With ~\$17 billion USD Mexico was the sixth country with the highest total spending on health due to DM in 2019⁵.

The prevalence of DM in Mexico increased steadily over the last decades. According to the National Health and Nutrition Surveys of Mexico (ENSANUT), the prevalence of diagnosed DM has gone from 7.5 to 10.3% between 2000 and 2018^{7–10}. Data on DM incidence in Mexico is scarce¹¹; yet, the relationship between incidence, prevalence, and mortality, suggests that incidence is increasing concurrently. The constant and significant increase in mortality and prevalence suggests that longevity in people with DM is not enough to maintain these trends, pointing towards the involvement of a marked incidence.

Prior characterizations of national DM mortality trends in Mexico are limited to short periods, do not explore potential drivers, and do not examine sub-national variations. Mexico is a heterogeneous nation in terms of development and urbanization (marginalization)^{12,13}. Thus sub-national DM mortality trends should inform policies and resource allocation, which warrants further research.

¹Department of Public Health, School of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico. ²PECEM (MD/PhD), School of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico. ³Division of General Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ⁴Urban Health Collaborative, Drexel Dornsife School of Public Health, Philadelphia, PA, USA. ⁵Department of Epidemiology and Biostatistics, Drexel Dornsife School of Public Health, Philadelphia, PA, USA. ⁶Department of Community Health and Prevention, Drexel Dornsife School of Public Health, Philadelphia, PA, USA. ⁷Sixth Floor, Building B-Department of Public Health, School of Medicine, Copilco Universidad, 411A Circuito Escolar, Coyoacán, 04360 Mexico City, Mexico. ✉email: mlopezcervantes@unam.mx

Eduardo Gutiérrez-León, Ricardo Escamilla-Santiago, Reyna Pacheco-Domínguez, Pablo Martínez-Amezcu, Ricardo Correa-Rotter, Malaquías López-Cervantes. Utility of Estimated Glomerular Filtration Rate in Hypertensive and Type 2 Diabetic Patients: Results from a Community-Based Study. Archives of Clinical and Biomedical Research. 7 (2023): 315-324.



Utility of Estimated Glomerular Filtration Rate in Hypertensive and Type 2 Diabetic Patients: Results from a Community-Based Study

Eduardo Gutiérrez-León^{1,2}, Ricardo Escamilla-Santiago¹, Reyna Pacheco-Domínguez³, Pablo Martínez-Amezcu⁴, Ricardo Correa-Rotter⁵, Malaquías López-Cervantes^{1*}

Abstract

Background: The usefulness of eGFR for screening chronic kidney disease (CKD) in early stages among people with type 2 diabetes (T2D) and hypertension is still under investigation and has not been definitively established.

Methods: We used a cross-sectional and longitudinal design and recruited adults over 19 years of age from Hidalgo, Mexico between 2012 and 2016. The study aimed to determine the use of eGFR as a screening method for comorbidity among people with type 2 diabetes and hypertension. The mean difference was compared between periods and longitudinal linear regression models were used to analyze the relationship between eGFR and blood pressure and HbA1c levels, which were divided into quartiles. The results of this study may provide information on the effectiveness of using eGFR for screening chronic kidney disease in this population.

Results: They recruited 1721 participants, of whom 102 had T2D, 319 had hypertension, 142 had both, and 208 had neither. The results showed that an increase in blood pressure was associated with a decrease in eGFR across all groups, with the greatest decrease observed in the last quartile compared to the first quartile in the second evaluation, and among those with hypertension only (-14.20, 95% confidence interval [95%CI] -24.33 to -4.08, P 0.001) and those with both T2D and hypertension (-16.06, 95% CI -31.94 to -0.17, P 0.04). The trend in eGFR was more stable in relation to an increase in HbA1c, which was more marked in the second measurement among those with T2D only (2.32, 95%CI -15.11 to 19.74, $P \geq 0.05$). The longitudinal analysis of the absolute change in eGFR showed similar trends across all groups. These findings suggest that blood pressure may have a greater impact on eGFR compared to HbA1c levels in this population.

Conclusions: The increase in blood pressure is associated with a decrease in eGFR regardless of the presence of T2D or hypertension. This suggests that measuring eGFR over a short period of time (2 years) can be useful in detecting early-stage kidney damage.

Keywords: Blood Pressure; Estimated Glomerular Filtration Rate; Hypertension; Type 2 Diabetes

Introduction

According to worldwide projections, the number of people with hypertension is expected to reach 1.56 billion by 2030, and 439 million people are expected to have type 2 diabetes T2D by the same year [1-2]. Hypertension is a common problem among T2D patients, with a prevalence ranging from 39% to 85.8%,

Affiliation:

¹Department of Public Health; School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

²PECEM (MD/PhD); School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

³Center for Research in Policies, Population and Health; School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

⁴Columbia University Irving Medical Center, Department of Medicine, Division of General Medicine, New York, EE.UU

⁵Department of Nephrology and Mineral Metabolism, National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

*Corresponding author:

Malaquías López-Cervantes, Sexto piso, Edificio B, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Circuito Escolar 411A, Copilco Universidad, Coyoacán, 04360, Ciudad de México, Mexico.

Citation: Eduardo Gutiérrez-León, Ricardo Escamilla-Santiago, Reyna Pacheco-Domínguez, Pablo Martínez-Amezcu, Ricardo Correa-Rotter, Malaquías López-Cervantes. Utility of Estimated Glomerular Filtration Rate in Hypertensive and Type 2 Diabetic Patients: Results from a Community-Based Study. Archives of Clinical and Biomedical Research. 7 (2023): 315-324.

Received: February 11, 2023

Accepted: February 22, 2023

Published: May 09, 2023

BIBLIOGRAFÍA

1. Solache-Alcaraz G. Cirrosis hepática por alcoholismo en un municipio rural de alta marginalidad. *Estudios de Antropología Biológica*, XII: 317-331, México, 2005, ISSN 1405-5066. Serrano C, Hernández PO y Ortiz F, editores.
2. Encuesta Nacional de Adicciones: Reporte de alcohol. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud, 2012.
3. DeFronzo, R. A., Ele Ferrannini, Leif Groop, Robert R. Henry, William H. Herman, Jens Juul Holst, Frank B. Hu, C. Ronald Kahn, Itamar Raz, Gerald I. Shulman, Donald C. Simonson, Marcia A. Testa and Ram Weiss. (2015, Julio 23). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, pp. 1-22.
4. Secretaría de Salud. (Octubre 31, 2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Marzo 05, 2019, de Secretaría de Salud Sitio web: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>.
5. Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 1:S19-26.
6. Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health.* 2013;9:3.
7. Salud SdSDGdle. Principales causas de mortalidad general, Sitio web: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
8. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., ... Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).

9. Secretaría de Salud. (2006). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Mayo 05, 2020, de Secretaría de Salud Sitio web: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/doctos/informes/ensanut2006.pdf>.
10. Secretaría de Salud. (2019). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Abril 29, 2020, de Secretaría de Salud Sitio web: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>.
11. Bakris, G., et al. (Febrero 28, 2017). Overview of diabetic nephropathy. Julio 24, 2019, de UpToDate Sitio web: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overviewofdiabeticnephropathy?search=nefropat%C3%ADa%20diab%C3%A9tica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4.
12. Alegre-Díaz, P. & et. al. (2016, Noviembre 17). Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med*, 375, 1961-1971.
13. Holman, R & et.al. (2008, Octubre 09). 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 359, 1577-1589.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998, septiembre 12). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 352, pp. 837–53.
15. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., ... Holman, R. R. (2000). Ukpds 36. *British Medical Journal*, 321(7258), 412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
16. Wright, J. T., Williamson, J. D., Whelton, P. K., Snyder, J. K., Sink, K. M., Rocco, M. V., ... Ambrosius, W. T. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.

17. Gardner DG & Shoback, D. Greenspan Endocrinología básica y clínica. Mc Graw Hill-Lange.2012. Novena edición. pp. 590-593.
18. Riddle, M., et. al. (2018, Enero). Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care, 41, Supplement 1, pp. S1-S156.
19. Secretaría de Salud. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Septiembre 05, 2019, de Secretaría de Salud Sitio web: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/informes.php>.
20. DeFronzo, R. A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, 58(4), 773–795. <http://doi.org/10.2337/db09-9028>.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71:e13.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39:3021.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427.
24. Basile, J. & Bloch, M. (Mayo 02, 2019). Overview of hypertension in adults. Abril 27, 2020, de UpToDate Sitio web: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overviewofhypertensioninadults?search=hipertension%20arterial%20sistemica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references.

25. Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Dominiczak, A. F., Grassi, G.,... Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Disease Primers*. 4(18014), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
26. Forouzanfar, M. H., Liu, P., Roth, G. A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., ... Murray, C. J. L. (2017). Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(2), 165–182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.
27. Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Biryukov, S., Brauer, M., Cercy, K., ... Zhu, J. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
28. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009; 302:401.
29. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361:1629.
30. Crawford, M. (2009). Current diagnosis and treatment. *Cardiology*. Estados Unidos de América: Mc Graw Hill.Lange.
31. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Roccella, E. J. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206–1252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
32. Hebert PR, Moser M, Mayer J, et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:578.

33. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71:e116.
34. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290.
35. Gilbert, S., Winer, D., Gipson, D., Perazella, M. & Tonelli, M. (2014). National Kidney Foundation's Primer on kidney diseases. China: El Sevier.
36. Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2013, enero). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 3, pp. 1-163.
37. Obrador, G., et al. (Junio 04, 2018). Epidemiology of chronic kidney disease. Julio 24, 2019, de UpToDate Sitio web: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/epidemiology-of-chronic-kidney-disease?search=nefropat%C3%ADa%20cr%C3%B3nica&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6.
38. López-Cervantes M; et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.
39. Rosenberg, M. (2019). Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Marzo 25, 2020, de UpToDate Sitio web: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidneydiseaseinadults?search=enfermedad%20renal%20cronica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

40. Mottl, A., & Tuttle, K. . (Agosto19, 2019). Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology. Marzo 30, 2020, de UpToDate Sitio web: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesisandepidemiology?search=nefropat%C3%ADa%20diab%C3%A9tica&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.

41. Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., ... Shichiri, M. (1995). *Ohkubo et al. - 1995 - Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus a ran.pdf*. 28.

42. De Boer, I. H. (2014). Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 37(1), 24–30. <https://doi.org/10.2337/dc13-2113>.

43. The ADVANCE Collaborative Group. (2008, Junio 12). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.

44. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2008, Junio 12). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.

45. Gaede, P., Lund-Anderson, H., et. al. (2008, Febrero 7). Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 580-591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.

46. Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., ... Huang, G. D. (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 360(2), 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>.

47. Levin, S. R., Coburn, J. W., Abraira, C., Henderson, W. G., Colwell, J. A., Emanuele, N. V., ... Silbert, C. K. (2000). Effect of intensive glycemic control on

microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23(10), 1478–1485. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1478>.

48. Mann, J., & Hilgers, K. (Julio 15, 2019). Clinical features, diagnosis, and treatment of hypertensive nephrosclerosis. Abril 01, 2020, de UpToDate Sitio web: https://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinicalfeaturesdiagnosisandtreatmentofhypertensivenephrosclerosis?search=nefropatia%20hipertensiva&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

49. Cushman, W. C., Evans, G. W., Byington, R. P., Goff, D. C., Grimm, R. H., Cutler, J. A., ... Ismail-Beigi, F. (2010). Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 362(17), 1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>.

50. Margolis, K. L., O'Connor, P. J., Morgan, T. M., Buse, J. B., Cohen, R. M., Cushman, W. C., ... Goff, D. C. (2014). Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the accord randomized trial. *Diabetes Care*, 37(6), 1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>.

51. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Marco Geoestadístico Municipal 2010, versión 4.2.

52. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Censo de Población y Vivienda, 2010.

53. Solache-Alcaraz G. Cirrosis hepática por alcoholismo en un municipio rural de alta marginalidad. *Estudios de Antropología Biológica*, XII: 317-331, México, 2005, ISSN1405-5066. Serrano C, Hernández PO y Ortiz F, editores.

54. Encuesta Nacional de Adicciones: Reporte de alcohol. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud, 2012.

55. Sullivan, K. (2003). Sample Size for a Proportion. Mayo 26, 2020, de OpenEpi Sitio web: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>.

56. Schaeffer RL, Mendenhall W, & Ott L. (1990). *Elementary Survey Sampling*. Belmont, California: Duxbury Press.
57. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Marco Geoestadístico Municipal 2010, versión 4.2.
58. Software: ArcGIS [software GIS]. Versión 9.3. Redlands, CA: Environmental Systems Research Institute, Inc., 2009.
59. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
60. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2014 [2020 Oct]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/076-GCP_HipertArterial1NA/HIPERTENSION_EVR_CENETEC.pdf.
61. Lohmann TG, Roche AF y Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Human Kinetics Books, Champaign, Ill., 01/01/1988 - 177 páginas.
62. Suverza A y Hava Karime (editoras). *Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto*. Universidad Iberoamericana. Primera edición 2009, ciudad de México.
63. Levey, A. S., Atkins, R., Coresh, J., Cohen, E. P., Collins, A. J., Eckardt, K. U., Nahas, M. E., Jaber, B. L., Jadoul, M., Levin, A., Powe, N. R., Rossert, J., Wheeler, D. C., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2007). Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney international*, 72(3), 247–259. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002343>.

64. Chang, Y., Ryu, S., Choi, Y., Zhang, Y., Cho, J., Kwon, M. J., Hyun, Y. Y., Lee, K. B., Kim, H., Jung, H. S., Yun, K. E., Ahn, J., Rampal, S., Zhao, D., Suh, B. S., Chung, E. C., Shin, H., Pastor-Barriuso, R., & Guallar, E. (2016). Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 164(5), 305–312. <https://doi.org/10.7326/M15-1323>.
65. Greenland S. (1989). Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *American journal of public health*, 79(3), 340–349. <https://doi.org/10.2105/ajph.79.3.340>.
66. Robins, J. M., & Greenland, S. (1986). The role of model selection in causal inference from nonexperimental data. *American journal of epidemiology*, 123(3), 392–402. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114254>.
67. Mickey, R. M., & Greenland, S. (1989). The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *American journal of epidemiology*, 129(1), 125–137. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115101>.
68. Greenland, S. (1989), Comment: Cautions in the use of preliminary-test estimators. *Statist. Med.*, 8: 669-673. <https://doi.org/10.1002/sim.4780080606>.
69. Rabe-Hesketh, S., & Skrondal, A. (2012), *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata Volume I: Continuous Responses*. United States of America: Stata Press.
70. Baltagi, B.H. (2005), *Econometric Analysis of Panel Data*. England: John Wiley & Sons, Ltd.
71. Bartels, B.L. (2008), *Beyond “Fixed Versus Random Effects”*: A framework for improving substantive and statistical analysis of panel, time-series cross-sectional, and multilevel data. United States of America: Faculty Poster Session, Political Methodology Conference.

72. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int.* 2012;82(3):270-277. doi:10.1038/ki.2012.65.

73. Pottel H, Delanaye P, Weekers L, et al. Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):545-551. doi:10.1093/ckj/sfx026.

74. Kolahdooz F, Nader F, Daemi M, Jang SL, Johnston N, Sharma S. Prevalence of Known Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Multiethnic Urban Youth in Edmonton: Findings From the WHY ACT NOW Project. *Can J Diabetes.* 2019;43(3):207-214. doi:10.1016/j.jcjd.2018.10.002.

75. Basit A, Tanveer S, Fawwad A, Naeem N; NDSP Members. Prevalence and contributing risk factors for hypertension in urban and rural areas of Pakistan; a study from second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP) 2016-2017. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(3):218-224. doi:10.1080/10641963.2019.1619753.

76. Vora, J. P., Dolben, J., Dean, J. D., Thomas, D., Williams, J. D., Owens, D. R., & Peters, J. R. (1992). Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney international*, 41(4), 829–835. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.127>

77. Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(12), 2032–2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>.

78. Plantinga, L. C., Boulware, L. E., Coresh, J., Stevens, L. A., Miller, E. R., 3rd, Saran, R., Messer, K. L., Levey, A. S., & Powe, N. R. (2008). Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Archives of internal medicine*, 168(20), 2268–2275. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2268>.

79. Komenda, P., Ferguson, T. W., Macdonald, K., Rigatto, C., Koolage, C., Sood, M. M., & Tangri, N. (2014). Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the*

National Kidney Foundation, 63(5), 789–797.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.012>.

80. Moyer, V. A., & U.S. Preventive Services Task Force (2012). Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 157(8), 567–570.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00533>.

81. Hamrahian, S. M., & Falkner, B. (2017). Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 956, 307–325.
https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/5584_2016_84.

82. Reaven, P. D., Emanuele, N. V., Wiitala, W. L., Bahn, G. D., Reda, D. J., McCarren, M., Duckworth, W. C., Hayward, R. A., & VADT Investigators (2019). Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*, 380(23), 2215–2224.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806802>.

83. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R., & UKPDS GROUP (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63(1), 225–232. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x>

84. Kim, Y. S., Kim, H. S., Oh, H. Y., Lee, M. K., Kim, C. H., Kim, Y. S., Wu, D., Johnson-Levonas, A. O., & Oh, B. H. (2013). Prevalence of microalbuminuria and associated risk factors among adult Korean hypertensive patients in a primary care setting. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 36(9), 807–823. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/hr.2013.44>.

85. Li L, Astor BC, Lewis J, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):504-512. doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.009.