



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**



**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“Asociación entre la longitud telomérica y la progresión de la enfermedad renal crónica”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS**

**PRESENTA:**

QFB. Emma Araceli Hernández Martínez.

**DIRIGIDA POR:**

**Asesor académico**

Dr. Jonnathan Guadalupe Santillán  
Benítez  
Facultad de Química, UAEMex

**Asesores adjuntos**

Dr. Antonio Sandoval Cabrera  
Hospital del niño, IMIEM.  
Dra. Claudia Cervantes Rebolledo  
Facultad de Química, Universidad de  
Ixtlahuaca, CUI.

Toluca de Lerdo, Estado de México, Noviembre 2021

# Dedicatorias.

*A mis padres, por ser el pilar en cada uno de mis logros personales y profesionales, por el apoyo moral y los valores con los que me han educado, pues gracias a su amor y confianza estoy logrando un sueño más.*

*A mis hermanas por su comprensión, apoyo y estímulo constantes.*

*A Gustavo, por su cariño, paciencia y ayuda incondicional.*

*A tí, abuelo, por ser la mayor motivación para este proyecto allá donde estés espero te sientas orgullosa de tu nieta.*

# Agradecimientos

Este trabajo es el resultado de la colaboración decidida y la ayuda desinteresada de muchas personas, a ellas expreso mi agradecimiento.

- A la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México.
- Al Hospital Centro Médico ISSEMYM “Lic. Arturo Montiel” de la ciudad de Toluca por su apoyo incondicional en este proyecto.
- Al Laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMYM y su personal por accesibilidad y amabilidad durante el proceso.
- De manera significativa al Dr. Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez por brindarme su apoyo, confianza y tiempo en la dirección de este trabajo de investigación.
- Al Dr. Antonio Sandoval Cabrera, por su tiempo, confianza y su apoyo incondicional, al compartir su conocimiento y su amor por la ciencia durante esta travesía y ser parte importante en la elaboración del proyecto.
- A la Dra. Claudia Cervantes Rebolledo por su apoyo en el desarrollo de este trabajo, por sus enseñanzas y consejos.
- A todos aquellos colegas, profesores y compañeros del posgrado que estuvieron compartiendo su conocimiento, experiencia y pasión por la ciencia en especial a Jessica y Guadalupe por el apoyo y a la ayuda brindada.

# *Índice General*

RESUMEN	8
1. Introducción	10
2. Marco teórico	12
<b>2.1 Definición</b>	12
<b>2.1.2 Clasificación en la Enfermedad Renal crónica.</b>	12
<b>2.1.3 Filtrado glomerular como marcador de la función renal</b>	14
<b>2.1.4 Aclaramiento de creatinina</b>	14
<b>2.1.5 Ecuaciones para las estimaciones del filtrado glomerular</b>	15
2.2 Epidemiología	16
<b>2.2.1 Prevalencia de la ERC en México</b>	16
<b>2.2.2 Historia natural y prevención de ERC</b>	18
<b>2.2.3 Factores de riesgo que afectan la progresión de la ERC</b>	19
2.3 Susceptibilidad genética a la enfermedad renal crónica	21
<b>2.3.1 Estrés oxidativo y Enfermedad renal Crónica</b>	22
<b>2.3.2 Longitud telomérica y enfermedad renal crónica</b>	24
<b>2.3.3 Telómeros en estrés</b>	25
3. Justificación	27
4. Hipótesis	28
5. Objetivos	28
<b>5.1 Objetivo general</b>	28
<b>5.2 Objetivos específicos</b>	28
6. Materiales y métodos	28
<b>6.1 Diseño de estudio</b>	28
<b>6.2 Definición de Datos (Universo).</b>	29
<b>6.2.1 Criterios de Inclusión:</b>	29
<b>6.2.2 Criterios de Exclusión:</b>	29
<b>6.2.3 Criterios de Eliminación</b>	30
<b>6.2.4 Tamaño de muestra</b>	30
<b>6.3 Instrumentos y procedimientos de recolección de la información</b>	30

<b>6.4 Análisis e interpretación.</b>	31
<b>6.5 Recursos</b>	32
<b>6.6 Aspectos éticos de bioseguridad</b>	32
7. Conclusiones	33
8. Referencias Bibliográficas	34
9. Anexos	44

## *Índice de Figuras*

**Figura 1.** Modelo de aproximación preventiva a la ERC. Los factores llamados de etapa terminal influyen los malos pronósticos clínicos observados en pacientes en estadio 5 (Fox et al., 2004)..... 19

## *Índice de Tablas*

**Tabla 1.** Clasificación de la enfermedad renal crónica, (Eknoyan & Levin, 2000).  
..... **¡Error! Marcador no definido.**

**Tabla 2.** Ecuaciones para estimar la TFGe, (Arroyo & Albalate, 2010)..... **¡Error! Marcador no definido.**

## *Abreviaturas*

ERC	Enfermedad renal crónica
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TFGe	Tasa de Filtrado Glomerular estimado
HTA	Hipertensión arterial
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
CKD-EPI	chronic kidney disease -Epidemiology Collaboration
MDRD	Estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal
AU	Ácido Úrico
AUS	Ácido úrico sérico
Cr	Creatinina
CrS	Creatinina sérica
BUN	Nitrógeno Ureico
SRA	Sistema renina-angiotensina
UACR	Relación entre albúmina y creatinina en orina
EO	Estrés oxidativo
ROS	Especies reactivas de oxígeno
NO	Óxido Nítrico

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad renal crónica (ERC), es una enfermedad grave que afecta a más del 10% de la población mundial. La mayoría de los pacientes con función renal disminuida no son identificados de manera temprana debido a una evaluación incompleta, y por lo tanto raramente son tratados en forma adecuada para impedir la progresión de la enfermedad renal en etapas más avanzadas.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, analítico de correlación. Se extrajo para su análisis información de expedientes concernientes a edad, género, historial de enfermedades y datos bioquímicos en el momento de admisión en el hospital) de la unidad de nefrología del Centro Médico ISSEMYM, Estado de México, correspondientes al periodo enero 2019- enero 2020.

**Resultados.** Se construyó una base de datos correspondiente a 443 expedientes, de los cuales solamente 361 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión (132 mujeres y 229 hombres). Los principales factores de riesgo de enfermedad renal reportados fueron diabetes mellitus (35%), hipertensión (24%) y nefropatía diabética (10%). El análisis correlativo en la población general y las mujeres en los índices de Ácido Úrico (A.U) basal se correlacionaron negativamente con la tasa de filtración glomerular (TFGe) ( $r = -0.138$ ,  $p = 0.009$ ;  $r = -0.300$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente), mientras que en los hombres no observamos correlación significativa ( $r = -0.041$ ,  $p = 0.539$ ).

**Conclusiones.** La evidencia reciente de este estudio mostró al AU como un biomarcador independiente con una correlación significativa entre los niveles de ácido úrico y la función renal con respecto al género.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is severe disease that affects more than 10% of the world population. Most patients with decreased kidney function are not identified early due to incomplete evaluation, and therefore are rarely adequately treated to prevent the progression of kidney disease in more advanced stages.

**Material and methods:** Observational, retrospective, analytical correlation study. Information was extracted for analysis from files concerning age, gender, history of diseases and biochemical data at the time of admission to the hospital) from the nephrology unit of the ISSEMYM Medical Center, State of Mexico, corresponding to the period January 2019- January 2020.

**Results.** A database corresponding to 443 files was built, of which only 361 files met the inclusion criteria (132 women and 229 men). The main risk factors for kidney disease reported were diabetes mellitus (35%), hypertension (24%), and diabetic nephropathy (10%). The correlative analysis in the general population and women in the baseline UA indices were negatively correlated with the eGFR ( $r = -0.138$ ,  $p = 0.009$ ;  $r = -0.300$ ,  $p < 0.001$ , respectively), while in men it was not. we observed a significant correlation ( $r = -0.041$ ,  $p = 0.539$ ).

**Conclusions.** Recent evidence from this study showed UA as an independent biomarker with a significant correlation between uric acid levels and kidney function concerning gender.

## 1. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido un grave problema de salud datos arrojaron en el 2017, una prevalencia del 12.2 % y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México (James et al., 2018) al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población como obesidad, dislipidemias, diabetes e hipertensión (Figuerola-Lara et al., 2016). Siendo este un problema de grandes dimensiones en la salud pública en México (Luyckx et al., 2018), pues no se cuenta con un registro nacional en nuestro país de estas enfermedades renales para así tener estadísticas más confiables.

Durante la última década, nuevos conocimientos sobre, fisiopatología, epidemiología y biomarcadores han modificado nuestra comprensión de la disfunción, daño renal agudo, y su asociación con la enfermedad renal crónica. Por lo que el filtrado glomerular es un índice para valorar la función renal, ya que se considera una óptima medición de la capacidad filtradora del riñón esta varía de acuerdo la edad, sexo y masa corporal, los valores se encuentran alrededor de 140 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en adultos sanos, los valores inferiores de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se relacionan con complicaciones en ERC y riesgo cardiovascular (Arroyo & Albalade, 2010; Matsushita et al., 2010).

En este sentido, la creatinina sérica (CrS) es un metabolito del fosfato de creatina e indicador de uso común para detectar pequeños cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), en estadios tempranos (Dalton, 2010). Mientras que el ácido úrico (AU) es un producto de desecho del metabolismo de las purinas que es degradado por la enzima urato oxidasa (uricasa) a alantoína, la cual se elimina libremente por la orina (Oda et al., 2002).

Cabe resaltar que en los últimos años existe una evidencia creciente de la relación entre los niveles elevados de AU en sangre, la patología renal y cardiovascular, ya que el AU se elimina en sus 2/3 partes por el riñón, por lo que cuando cae el filtrado glomerular los niveles de AU aumentan. Por ende los principales mecanismos fisiopatológicos de estos efectos deletéreos provocados por el AU son la disfunción

endotelial, la activación del sistema local renina-angiotensina (SRA), el aumento del estrés oxidativo y una acción proinflamatoria y proliferativa (Filiopoulos et al., 2012; Goicoechea, 2019; Johnson et al., 2013).

Por lo anterior, los estudios epidemiológicos sugieren una asociación independiente entre la hiperuricemia asintomática y un mayor riesgo de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, eventos cardiovasculares y la mortalidad (Konta et al., 2020; Nagahama et al., 2015). En una reciente revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes observacionales Ling *et al* en 2014, encontraron que la hiperuricemia es un predictor independiente de ERC incidente (Li et al., 2014). Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la asociación de los biomarcadores de función renal (Ácido Úrico, Urea, Creatinina) con la disminución de la TFGe para complementar el panel de control en pacientes con ERC pues nos podría sugerir daño renal temprano, así como identificar grupos de riesgo.

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Definición**

La *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) define a la enfermedad renal crónica (ERC) como una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con presencia de anomalías estructurales o funcionales presentes en un periodo de tiempo mayor de tres meses con implicaciones para la salud, clasificándose en 5 diferentes estadios de acuerdo con la TFG y la albuminuria (Kopple, 2001; Willis et al., 2013).

El empleo de la medida de la TFG es un buen indicador para determinar el grado de la enfermedad ya que a medida que la tasa de filtrado glomerular va disminuyendo, se va progresando hacia estadios más avanzados de la enfermedad renal. Por lo tanto, el control de la capacidad de filtración renal será uno de los indicadores de evolución de la misma (Salvador-González et al., 2013).

Las causas de la ERC incluyen enfermedades comunes, como la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes, así como otras patologías poco comunes que también afectan al riñón. La enfermedad renal puede aumentar el riesgo cardiovascular, éste constituye un factor de riesgo de evolución de otras enfermedades agudas y crónicas (Alcázar Arroyo et al., 2008). Es importante reconocer la importancia tanto de la detección como del tratamiento de los factores de riesgo que agravarán la enfermedad renal. Las complicaciones con relación a esta condición patológica incluyen, elevada mortalidad cardiovascular, síndrome anémico, deterioro en la calidad de vida, deterioro cognitivo y trastornos óseos y minerales que pueden ser causantes de fracturas o lesiones (Tangri et al., 2011)

#### **2.1.2 Clasificación en la Enfermedad Renal crónica.**

La *National Kidney Foundation* (NKF) y la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) publicaron un modelo sobre la evaluación, clasificación, manejo de la enfermedad renal crónica (Kopple, 2001; Willis et al., 2013), derivándose los siguientes objetivos:

- I. Definición de ERC y su respectiva clasificación.
- II. Establecer las pruebas de laboratorio para la evaluación de la enfermedad renal.

- III. Relacionar las etapas de la función renal con las complicaciones de la ERC.
- IV. Manejo del riesgo de progresión de la ERC y de desarrollar complicaciones cardiovasculares.

De acuerdo con los criterios K/DOQI, y la guía actual de KDIGO (Willis et al., 2013), se entiende por ERC:

1. Una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> durante un período de tiempo igual o superior a 3 meses.
2. Daño renal con o sin disminución de la filtración glomerular durante un período de tiempo igual o superior a 3 meses.

En los estadios iniciales (1-2) el valor del filtrado glomerular no es factor preciso diagnóstico de marcadores que produzca lesión renal, y en estadio 2, si no hay otros marcadores de lesión renal, se describe como un descenso de la TFG, y no lo definen como ERC. Durante los estadios del (1 a 4) requieren de un control al paciente mediante cuidados médicos y nutricios. La enfermedad renal crónica avanzada (ERCT) se presenta en el estadio 5, y el paciente requiere terapia de reemplazo renal (TRR), si no se trata de manera efectiva puede conducir a la muerte (Arreola-Guerra et al., 2014; Rodrigo Orozco, 2010). Los criterios diagnósticos para la clasificación en 5 estadios se muestran en la Tabla 1

**Tabla 1.** Clasificación de la enfermedad renal crónica.

<b>Estadios</b>	<b>Descripción</b>	<b>Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>
1	Lesión renal con filtrado glomerular normal o aumentado.	>90
2	Lesión renal con disminución leve del filtrado glomerular.	60-89
3a	Disminución Leve/moderada del filtrado glomerular.	45-59
3b	Disminución Moderada/ severa del filtrado glomerular.	30-44
4	Disminución severa del filtrado glomerular.	15-29
5	Fallo renal o diálisis	<15

La definición común de la enfermedad renal crónica (ERC) corresponde en esta clasificación, presentando valores de (FG) entre 15 a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (estadios 3 y 4) la (ERCT) con valores de FG <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (estadios 5) frecuentemente con signos y síntomas de uremia, y la necesidad de iniciar tratamiento de sustitución renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal).

### **2.1.3 Filtrado glomerular como marcador de la función renal**

El filtrado glomerular es el índice que valora la función renal, esta varía según la edad, sexo y masa corporal. Se presenta valores alrededor de 140 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en adultos sanos y valores por debajo 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se asocian a una prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular (Matsushita et al., 2010). La estimación de la filtración glomerular es considerado uno de los mejores indicadores para determinar el grado de la ERC, siendo esta una adecuada medición de la capacidad filtradora del riñón (Candela-Toha et al., 2018; Salvador-González et al., 2013).

### **2.1.4 Aclaramiento de creatinina**

En etapas iniciales para detectar la presencia de ERC se considera a la creatinina plasmática como un marcador poco sensible para la determinación de la función renal. Su nivel en la sangre varía según la producción diaria por el músculo, la hipertrofia compensadora renal, la excreción extrarrenal, la secreción tubular variable y además de los métodos utilizados para su medición. La medición del aclaramiento de creatinina tiene limitaciones, como la inseguridad en la recolección de orina de 24 horas y la secreción tubular de creatinina cuando cae la TFGe.

La concentración sérica de creatinina es usualmente utilizada para evaluar la función renal, sin embargo, la evidencia científica en la actualidad sugiere que la función renal no debe basarse solo en ella. Dado a que en lugar de medirla esta se estima. Esta estimación se hace mediante la evaluación del aclaramiento renal o a partir de la medida de la concentración sérica de productos de desecho endógenos, habitualmente eliminados por procesos de filtración como la urea y creatinina (Tangri et al., 2011).

### **2.1.5 Ecuaciones para las estimaciones del filtrado glomerular**

La estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFGe) por medio de fórmulas especializadas se ha convertido en una práctica a nivel mundial. Mediante su cálculo se lleva a cabo la clasificación de los pacientes en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) y así se realiza la prevalencia de las diversas poblaciones.

La TFGe es un procedimiento con valides en ensayos clínicos en la práctica médica especializada. Esta posee por sí misma un valores pronósticos para la mortalidad o el requerimiento de (TRR) (Arroyo & Albalate, 2010; Inker et al., 2012).

La valoración de la función renal mediante el cálculo de la TFG estimada (TFGe) ha sido un avance, que ha facilitado el manejo de los pacientes y el desarrollo de los estudios clínicos. La TFG se estima mediante fórmulas que consideran la creatinina plasmática y variables demográficas como edad, sexo y raza. Las fórmulas utilizadas derivan de estudios poblacionales y las más conocidas son la de Cockcroft-Gault y la del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (Candela-Toha et al., 2018; Cockcroft & Gault, 1976).

La fórmula MDRD es más precisa que la de Cockcroft-Gault cuando la TFGe es menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. No obstante, la fórmula MDRD puede subestimar la TFGe cuando es superior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y, por tanto, tiene el inconveniente de sobrestimar la prevalencia de ERC en poblaciones de bajo riesgo. Con resultado de las nuevas ecuaciones con la consideración de creatinina (CKD-EPI) o cistatina C se consideran más precisas. La fórmula CKD-EPI (Salvador-González et al., 2013) tiene la ventaja de ser precisa cuando la TFG es cercana a lo normal (>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), por otro lado, no ha sido validada en poblaciones heterogéneas. La cistatina C proteína de bajo peso molecular, es filtrada por el glomérulo pero no es reabsorbida, y es metaboliza por el túbulo. En paridad con la creatinina, no se ve afectada por la edad, el sexo y la masa corporal, pero sí otros factores como la diabetes, el hipotiroidismo y la inflamación. Se ha propuesto su uso en pacientes con baja producción de creatinina, como el caso de infantes, personas de la tercera edad, pacientes cirróticos y trasplantados renales. A pesar de su utilidad en el área

clínica no está determinada con claridad. Las fórmulas disponibles se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Ecuaciones para estimar la TFGe, (Arroyo & Albalate, 2010)

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Formula de Cockcroft-Gault para estimar la DCr (Cockcroft, 1976)</b></li> </ul> <p>DCr (ml/min) = (140-edad) x peso / 72 (CrS) x 0.85 si es mujer</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Fórmula MDRD (Estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal)</b></li> </ul> <p>TFGe (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = 186 (CrS)<sup>-1.154</sup> x (edad)<sup>-0.203</sup> x (0.742 si es mujer) x (1.212 si es afroamericano).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Fórmula CKD-EPI calculado según género y estratificado por creatinina:</b></li> </ul> <p>Mujeres</p> <p>Creatinina ≤ 0,7mg/dl: FGe = 144 x (creatinina/0,7)<sup>-0,329</sup> x (0,993)<sup>edad</sup> x 1,159 (si raza negra)  Creatinina &gt; 0,7mg/d: FGe = 144 x (creatinina/0,7)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup> x 1,159 (si raza negra)</p> <p>Hombres</p> <p>Creatinina ≤ 0,9mg/dl: FGe = 141 x (creatinina/0,9)<sup>-0,411</sup> x (0,993)<sup>edad</sup> x 1,159 (si raza negra)  Creatinina &gt; 0,9mg/dl: FGe = 141 x (creatinina/0,9)<sup>-1,209</sup> x (0,993)<sup>edad</sup> x 1,159 (si raza negra)</p>

Abreviaturas: TFG: tasa de filtración glomerular; DCr: depuración de creatinina; MDRD: Estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal; CrS: creatinina sérica.

## 2.2 Epidemiología

### 2.2.1 Prevalencia de la ERC en México

En la actualidad no existe un registro nacional centralizado de los casos de enfermedad renal en México, siendo este un problema, debido a la falta de atención en la accesibilidad a los servicios de salud para esta población ya que muchos de estos casos no cuentan con seguridad social, lo cual repercute en la estadística total de morbilidad y prevalencia. Dado esto se han hecho el uso de las nuevas definiciones y fórmulas que ha permitido comparar las cifras a nivel internacional. Si se considera solo una TFG < 60 ml/min para definir ERC, se encuentran prevalencias entre 2.5-11% en adultos. Si definimos a la ERC por la presencia de

albuminuria, la prevalencia aumenta a 10.5-13%. En los pacientes mayores de 65 años se mostraron prevalencias de ERC entre 25 a 35%, aunque este factor puede estar relacionado con el envejecimiento (Zhang & Rothenbacher, 2008). La prevalencia de la ERC ha ido en aumento esto debido a los factores de riesgo como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), edades superiores a 60 años, presencia de enfermedades cardiovasculares, procedimientos médicos como diálisis, hemodiálisis o trasplante renal.

En México la encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 (ENSANUT,2020) informó un mayor incremento de las enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA), aunado a otros factores de riesgo como síndrome metabólico, tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo y la obesidad se le han asociado a una menor expectativa de vida. Para detener el precipitado crecimiento de la “epidemia” de la ERC y así poder disminuir costos en su tratamiento, la tendencia actual en todo el mundo, y en particular en países en desarrollo los costos de tratamiento, la tendencia actual en todo el mundo, y en particular en los países en desarrollo con cambios epidemiológicos y con problemas económicos serios, es hacia la prevención de la ERC. En la actualidad, la disminución en la mortalidad de los pacientes con DM2 e HAS ha contribuido en la evolución de diferentes complicaciones, en México la ERC tiene una de las prevalencias más elevadas de DM2 a nivel mundial (Méndez-Durán et al., 2010). En México no se tiene un registro nacional de pacientes renales y no existen datos estadísticos sobre la prevalencia de pacientes en terapia sustitutiva renal; a pesar de, los datos estadísticos de la población beneficiaria del IMSS indican una prevalencia de ERCT en adultos de más de 1,000 por millón de beneficiarios.

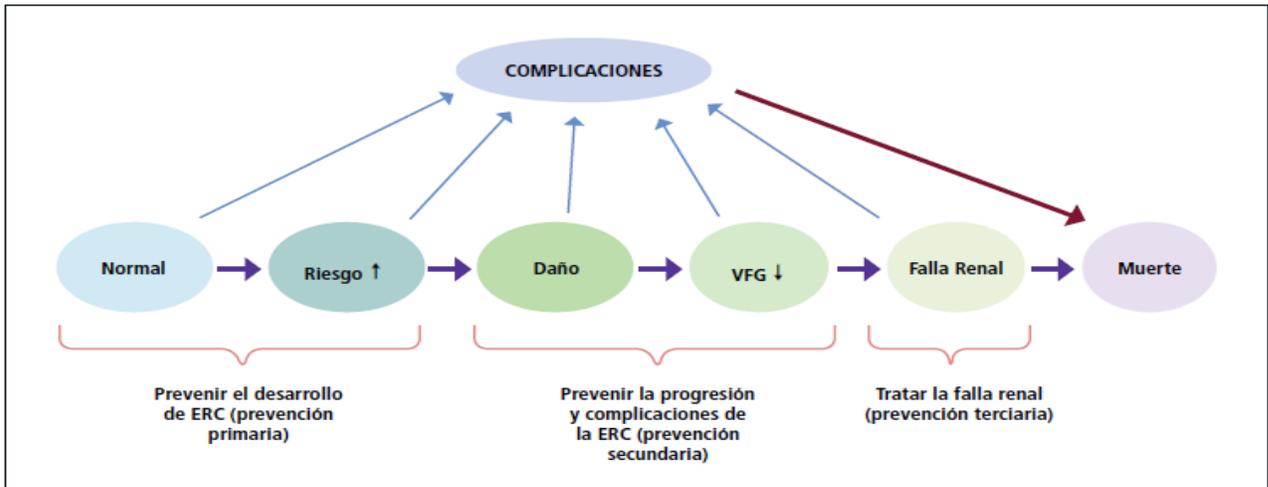
Por otra parte, con respecto a los datos provenientes de diversas fuentes, se valoró que en México 129 mil pacientes presentaban ERC terminal y que únicamente alrededor de 60 mil recibían algún tipo de tratamiento. En un estudio *Kidney Early Evaluation Program (KEEP)* por *la National Kidney Foundation (NKF)* en 2008 encontró que la prevalencia de ERC en la Ciudad de México era del 22%. En el cual

se reportaron más del 50% de casos con antecedente familiares de DM2 hipertensión y obesidad, y el 30% de ERC. En este mismo estudio el 14.7% de estos sujetos desconocía que padecía enfermedad renal (Espinosa, 2016). En México cada año se incrementan el número de pacientes en espera de un trasplante renal en 2007 existían 4,584 pacientes, cifra que aumentó en 2017 a 16,634, ese mismo año se realizaron un total de 3,150 trasplantes en las diferentes instituciones del país. (CENATRA,2017).

### **2.2.2 Historia natural y prevención de ERC**

En la Figura 1 se ilustra el curso natural de la enfermedad, los estadios de la ERC y los métodos de prevención. El modelo ilustrativo muestra que la ERC, más allá del origen, predispone a ser progresiva en el tiempo a través de etapas definidas. La velocidad de progresión y la duración de cada etapa difieren en tiempo. Los factores de riesgo de ERC se pueden dividir en factores de susceptibilidad (causa daño renal en forma directa), iniciación, progresión y de etapa terminal (Fox et al., 2004). Pacientes que presentan factores de susceptibilidad o de iniciación tienen más probabilidad de riesgo de desarrollar ERC. En la presencia de daño renal, los factores de progresión determinan el riesgo y la velocidad del deterioro renal. La progresión de la enfermedad renal se presenta por factores de riesgo causales como diabetes mal tratada o por vías independientes como la hipertensión arterial no controlada. El control de estos factores se consideran parte fundamental de la prevención secundaria de ERC (Rodrigo Orozco, 2010).

**Figura 1.** Modelo de prevención en la ERC. (Fox et al., 2004).



### 2.2.3 Factores de riesgo que afectan la progresión de la ERC

Se han reportado diversos factores de riesgo para el desarrollo de ERC, entre los cuales pueden ser modificables y no modificables según (D'Achiardi Rey et al., 2011; Yeh et al., 2017).

#### Factores de riesgo no modificables

**Predisposición genética:** Estudios genéticos proponen una relación entre la ERC y la variedad de polimorfismos de múltiples, tal como los factores del sistema renina angiotensina aldosterona, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el óxido nítrico sintetasa y múltiples citoquinas (Cañadas-Garre et al., 2019).

**Factores raciales:** Desencadena la susceptibilidad a la ERC especialmente en la alta prevalencia de HTA y DM (Rosolowsky et al., 2008).

**Factores socioeconómicos:** Aspectos como la privación social y el estado socioeconómico bajo, se relacionan con aumento en la prevalencia (Luyckx et al., 2018).

**Edad:** El incremento progresivo de la edad se encuentra asociado con el aumento de la disminución del filtrado glomerular (González, 2018).

Género: El género masculino se asoció con mayor deterioro de la filtración glomerular, aunque existen estudios poblacionales que indican que la epidemiología de la ERC difiere según el género, afectando un 58 % a las mujeres respecto a un 42% en los hombres, especialmente en la evolución en la ERC (Carrero et al., 2018).

### **Factores de riesgo modificables**

- Control de la presión arterial: La elevación de las cifras de PA elevada a nivel sistémico, se han asociado con un aumento de la presión a nivel del glomérulo, derivando así alteraciones crónicas hemodinámicas de la arteriola aferente provocando hiperfiltración adaptativa relacionándose con fase inicial de la ERC (Cordero & Moreno, 2005).

Cambios hemodinámicos de importancia en este proceso son considerados:

La respuesta de recompensa de la nefrona para mantener la FG.

Vasodilatación renal primaria, esta se presenta en los pacientes con diabetes mellitus y otras enfermedades.

La disminución de la filtración glomerular se presenta por un aumento de la presión intraglomerular, y es mediada por una reducción del flujo hacia la macula densa.

Dislipidemia: La hiperlipidemia y la acidosis metabólica se asocian con progresión de la ERC. El estudio SHARP mostro evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de disminuir los niveles de colesterol LDL con relación a la incidencia de eventos ateroscleróticos, en pacientes con ERC sin terapia de soporte renal (Egido et al., 2013).

Hiperuricemia: La elevación de los niveles de A.U se presenta en los pacientes con ERC, ha demostrado ser un factor de progresión de la enfermedad renal, en consecuencia a la disminución en la perfusión renal por la estimulación en la proliferación de la musculatura en la arteriola aferente (Laura G. Sánchez-Lozada et al., 2008). Los estudios clínicos muestran conflicto pues no se ha demostrado la asociación directa de las cifras elevadas de ácido úrico aceleren el deterioro de la función renal, por consiguiente, se deber examinar con exactitud la utilización de

medicamentos con el propósito del control de hiperuricemia y no de manera rutinaria.

**Obesidad:** La obesidad se ha determinado como un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de ERC. En la población obesa se ha observado mayor prevalencia de proteinuria, con el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, como hallazgo en la histopatología renal de estos pacientes. Teorías acerca de cambios hemodinámicos, aumento de sustancias vasoactivas, fibrogénicas, de las que se incluyen la angiotensina II, insulina, leptina y factor de crecimiento transformante  $\beta$  (Navarro & Ardiles, 2015).

**Proteinuria:** Diversos estudios y distintas revisiones sistemáticas de la literatura confirman la asociación entre la proteinuria y la presentación de eventos cardiovasculares generalmente representa enfermedad renal, y de progresión de nefropatía.(Fuster & Andrés, 2006).

**Hiperglicemia:** Un buen control de la glicemia, lleva a la dilación en el deterioro de la función renal (Verzola et al., 2008).

**Tabaquismo:** Se ha demostrado que, en pacientes diabéticos y no diabéticos, el tabaco es un factor de progresión independiente de la ERC, siendo este causante de presión arterial y con afecciones en la hemodinámica renal (Ameh et al., 2017).

### **2.3 Susceptibilidad genética a la enfermedad renal crónica**

La enfermedad renal crónica es una enfermedad heterogénea compleja, con contribuciones de factores genómicos y ambientales. Se ha estimado que la heredabilidad de la ERC es alta (30–75%) (O'Seaghdha & Fox, 2012; Satko & Freedman, 2005). La ERC puede identificarse mediante biomarcadores clínicos bien establecidos, como los niveles de CrS, TFGe, albuminuria o UACR (Relación entre albúmina y creatinina en orina). Desafortunadamente, estos biomarcadores clínicos tienen una utilidad limitada para predecir el riesgo individual de ERC o la probabilidad de progresión posterior a ERCT. Se han realizado grandes esfuerzos para comprender la heredabilidad en la ERC, pero las vías causales permanecen incompletamente entendidas (Algahtani et al., 2013). Se han propuesto cuatro

enfoques principales para descubrir la heredabilidad que falta; exploración de variantes raras, aumento del tamaño de las muestras, estudio de factores moleculares que no involucran variantes en la secuencia de ADN y consideración de si los estudios familiares sobreestimaron el riesgo de heredabilidad

Sin embargo, estos marcadores genéticos no tienen en cuenta toda la susceptibilidad a la ERC, por lo tanto, otros factores deben estar contribuyendo a la falta de heredabilidad. Parte de la heredabilidad faltante puede corresponder a interacciones genéticas (epistasia genética), más que a variantes faltantes (Zuk et al., 2012). La longitud de los telómeros es un factor biológico que se ha asociado con la prevalencia de ERC y / o la progresión de la ERC en un pequeño número de estudios (Wills & Schnellmann, 2011).

### **2.3.1 Estrés oxidativo y Enfermedad renal Crónica**

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de radicales libres como especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) y la producción de defensas antioxidantes. En las ROS, los más importantes son los radicales libres: superóxido e hidroxilo. Las moléculas no radicales como el peróxido de hidrógeno y el oxígeno singlete también juegan un papel. Entre las moléculas antioxidantes, las más importantes son las endógenas, como el superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión reducido.

La ERC es una causa importante de muerte y morbilidad en todo el mundo, y el estrés oxidativo (EO) puede desempeñar un papel importante en este proceso debido a un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a niveles plasmáticos en el contexto de ERC, siempre reflejará un aumento de las (ROS) a nivel renal.

La enfermedad renal crónica (ERC) es la principal causa de muerte y morbilidad en todo el mundo. El estrés oxidativo (EO) puede desempeñar un papel importante en este proceso. Debido a que el nivel plasmático de especies reactivas de oxígeno (ROS) aumenta en el contexto de la ERC, Siempre será un reflejo del aumento de

los niveles renales de ROS. Una de las principales fuentes de radicales libres a nivel renal es la NADPH oxidasa (NOX), especialmente NOX4.

La activación del receptor AT1 por la angiotensina 2 aumenta la producción de superóxido de NOX4 y otras isoformas de NOX en el riñón a nivel vascular (Sureshbabu et al., 2015). En pacientes con ERC y uremia, se presenta un aumento en la producción de ROS, de igual se observa una caída en el aclaramiento de antioxidante y un descenso en el sistema antioxidante renal. Esto se suma al hecho de que las sustancias tóxicas en la urea sanguínea conducen a una disminución de la fosforilación oxidativa en las células epiteliales tubulares. La interrupción de la cadena mitocondrial provoca un círculo vicioso con una mayor producción de ROS que resulta en un aumento de los niveles de estrés oxidativo en el cuerpo. (Duni et al., 2017; Signorini et al., 2017).

La valoración del daño oxidativo tiene una relevancia e importancia importante en el campo médico, ya que puede utilizarse para evaluar el riesgo de determinadas patologías, y también puede utilizarse para el seguimiento de enfermedades crónico degenerativas. El estrés oxidativo se puede evaluar determinando la peroxidación lipídica y la capacidad antioxidante. El primer elemento se relaciona con la evaluación plasmática de sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico, como el malondialdehído (MDA), la medición de alcanos exhalados (etano, propano y metano) y la oxidación plasmática de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La segunda está relacionada con la determinación de las enzimas y las moléculas antioxidantes entre las cuales se puede mencionar al ácido úrico (Bonfont-rousset et al., 2000; Sies, 1997).

El sistema de defensa antioxidante de las células vivas se basa en un mecanismo adaptativo altamente relacionado, que se puede dividir en dos categorías: enzimas, entre las que se encuentran la superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa y algunas enzimas de soporte, y el grupo de los antioxidantes de bajo peso molecular (ABPM), con gran número de elementos capaces de disminuir la oxidación por medio de la interacción directa o indirecta con los ERO entre los cuales se tienen la

Vitamina E (Vit E), la Vitamina C (Vit C), el glutati3n (GSH) y el 1cido 3rico (AU) (Souki et al., 2007).

El AU, ha sido utilizado durante a1os en la pr1ctica cl3nica como un indicador de las alteraciones metab3licas, tiene propiedades como antioxidantes que han sido demostradas recientemente. Su concentraci3n plasm1tica es 10 veces mayor que las de otros antioxidantes tales como la Vitamina C y Vitamina E lo cual le otorga mayor capacidad antioxidante (Chamorro et al., 2002). Su parte soluble en el plasma el urato atrapa el i3n radical superoxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ), donde el ox3geno singlete es capaz de quelar metales de transici3n. De la misma forma es capaz de inhibir la reacci3n entre el 3xido n3trico (NO) y el  $O_2^{\cdot-}$  para formar peroxinitrito, sustancia altamente toxica que puede causar da1o celular por nitraci3n de los desechos de tirosina de las prote3nas. Asimismo el AU es capaz de mantener los niveles de NO y la funci3n endotelial previene la degradaci3n de la enzima superoxido dismutasa extracelular, enzima que juega un rol importante en el mantenimiento de la funci3n vascular y endotelial, al destituir el  $O_2^{\cdot-}$  evitando la reacci3n e inactivaci3n del NO (Dalle-Donne et al., 2006; Granot & Kohen, 2004).

### **2.3.2 Longitud telom3rica y enfermedad renal cr3nica**

Los tel3meros son complejos de nucleoprote3na especializados que ayudan a proteger los extremos de los cromosomas lineales (Wills & Schnellmann, 2011). Existen diferencias interindividuales e intraindividuales en la longitud de los tel3meros. La menor longitud de los tel3meros se ha asociado con enfermedades multisist3micas, estresores de la vida temprana, aumento de la edad cronol3gica y mortalidad por todas las causas (Ameh et al., 2017; Bansal et al., 2012). La mayor3a de los estudios han analizado la longitud relativa de los tel3meros en leucocitos de sangre perif3rica, pero la longitud de los tel3meros difiere entre los tejidos dentro de un solo individuo, con una mayor heterogeneidad en la longitud de los tel3meros evidente en las personas mayores.

Los tel3meros en el hombre se acortan con el aumento de la edad cronol3gica y la erosi3n de los tel3meros se ha observado en un n3mero creciente de diversas patolog3as. Estos incluyen enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensi3n esencial,

disfunción del trasplante renal (Cubiles et al., 2018; Fuster & Andrés, 2006), función inmunológica reducida y trastornos psicológicos. A pesar de esta diversidad, un vínculo común puede ser el aumento del estrés oxidativo que acelera la erosión de los telómeros en las células somáticas, lo que resulta en senescencia celular prematura, función orgánica reducida y longevidad disminuida como consecuencia del envejecimiento biológico acelerado (Raschenberger et al., 2015).

Recientemente, la longitud de los telómeros se ha identificado como un nuevo factor de riesgo en ERC (Ameh et al., 2017), lo que respalda la hipótesis de que el envejecimiento biológico prematuro podría contribuir al riesgo de eventos coronarios. Además, el género puede tener un impacto en la biología de los telómeros, lo que resulta en una mayor esperanza de vida femenina. Sin embargo, se desconoce si alguno de estos problemas también está presente, o si puede modificarse, en la uremia. Resultados del estudio prospectivo de Bruneck y un metaanálisis que incluye adicionalmente los dos estudios prospectivos *Strong Heart Family Study* y *Women's Health Initiative* (Zhao et al., 2014) revelaron una asociación clara entre LT relativa baja y DM2 incidente. Esta y otras observaciones han llevado a la propuesta de que la disminución de LT es un indicador de la edad biológica y un marcador potencial de riesgo de enfermedad y progresión. Sin embargo, el potencial papel causal de los telómeros en la patogénesis de las enfermedades relacionadas con la edad no se comprende completamente. Se ha demostrado que la LT reducida está asociada con enfermedades como el riñón (Cañadas et al., 2018). Recientemente no hay datos disponibles para la progresión de la enfermedad renal no diabética.

### **2.3.3 Telómeros en estrés**

A nivel celular, el estrés se refiere a los factores que pueden afectar el metabolismo o pueden dañar la célula. Sin embargo, independientemente del nivel, el estrés se acumula progresivamente junto con el envejecimiento y puede afectar negativamente la salud y el bienestar del individuo. Es importante destacar que se demostró que los antioxidantes retrasan el inicio de la senescencia vascular de una manera dependiente de la telomerasa. En un estudio *in vitro*, se demostró que las

especies reactivas de oxígeno (ROS) disminuyen el nivel de la proteína hTERT nuclear (transcriptasa inversa de la telomerasa humana) (la subunidad clave de la telomerasa) y la actividad de la telomerasa en las células endoteliales, lo que fue seguido por un desarrollo de fenotipo senescente. Al mismo tiempo, la incubación con el antioxidante N-acetilcisteína bloqueó esta exportación nuclear de hTERT al citosol, lo que sugiere su papel en la respuesta al estrés (Haendeler et al., 2004). Es importante destacar que el estrés crónico da como resultado un aumento de la secreción de cortisol que es capaz de suprimir la activación de la telomerasa en el sistema inmunológico y, en consecuencia, promover la atrición de los telómeros (Lulkiewicz et al., 2020).

### **3. Justificación**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud con una prevalencia creciente en parte debido al envejecimiento de la estructura de la población siendo una enfermedad que amenaza la vida y que a frecuencia aumenta el riesgo de pérdida progresiva de la función renal. Durante la última década, nuevos conocimientos sobre fisiopatología, epidemiología y biomarcadores han modificado nuestra comprensión de la disfunción, daño renal agudo y su asociación con la enfermedad renal crónica, resultando de especial interés el estudio de los factores biológicos como lo son los biomarcadores renales como el caso de la tasa de filtración glomerular estimado (TFGe) índice utilizado para valorar la función renal para valorar la capacidad filtradora del riñón, la creatinina sérica (CrS) indicador que se utiliza para detectar pequeños cambios en la tasa de filtración glomerular estimada en estadios tempranos de ERC pues se ha convertido en una herramienta importante en estudios de, riesgo y promoción de enfermedades crónico degenerativas. Aunando en este estudio el biomarcador Ácido Úrico (AU) en el control de enfermos renales pues en los últimos años ha existido una evidencia creciente de la relación entre los niveles elevados de AU en sangre (hiperuricemia), la patología renal y cardiovascular. En consecuencia, este trabajo tiene como objetivo demostrar la posible asociación de los biomarcadores comprendidos por el perfil renal sobre la progresión en la ERC, valiéndose del métodos de tamizaje específico, robusto y económico aunando a herramientas estadísticas (SPSS versión 23) para su desarrollo tomando como universo de trabajo expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con ERC del servicio de Nefrología del Centro Médico ISSEMYM de la Ciudad de Toluca, ya que esta población es meramente apta para estudios de esta índoles, además de exhibir información suficiente para así considerar los resultados obtenidos útiles en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico.

#### **4. Hipótesis**

Existirá una asociación entre los biomarcadores de función renal (ácido úrico, urea, creatinina) con respecto a la disminución de la tasa de filtración glomerular en la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1 Objetivo general**

Asociar mediante un estudio de correlación, si los biomarcadores de función renal (ácido úrico, urea, creatinina) derivarán en la progresión de la ERC en los pacientes del Centro Médico ISSEMYM periodo Enero 2019 - Enero 2020.

##### **5.2 Objetivos específicos**

- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de ERC en pacientes adultos.
- Identificar en la población de estudio las características generales para determinar la función renal en pacientes con ERC en base a la tasa de filtración glomerular (TGF) de acuerdo con las guías K/DOQI para su clasificación.
- Investigar la asociación de los biomarcadores de perfil renal (ácido úrico, urea, creatinina) que pudiesen intervenir en la progresión de la ERC.

#### **6. Materiales y métodos**

Para la recaudación de información sobre los pacientes de estudio, se empleará la base de datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM “Lic. Arturo Montiel Rojas”.

**Campo de estudio:** Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

**Área:** Servicio de Nefrología del centro Médico ISSEMYM.

##### **6.1 Diseño de estudio**

Estudio observacional, retrospectivo, analítico de correlación.

## **6.2 Definición de Datos (Universo).**

El presente estudio se realizó mediante la revisión, selección de expedientes clínicos y análisis estadístico proveniente de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM, comprendiendo por el servicio de Nefrología del hospital Centro Médico ISSEMyM “Lic. Arturo Montiel Rojas” del Estado de México durante el periodo Enero 2019 - Enero del 2020.

### **6.2.1 Criterios de Inclusión:**

- Resultados registrados y datos de alta en el sistema de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.
- Resultados de pacientes con variables sociodemográficas y edad completos.
- Resultados de pacientes adscritos a la Unidad de Nefrología con solicitud de perfil renal completo y depuración de creatinina.
- Resultados de pacientes confirmados con diagnóstico ERC de acuerdo con las guías (NKF-KDOQI).
- Resultados que se encuentren en el periodo Enero 2019 - Enero 2020.
- Resultados de pacientes que cuenten con más de un estudio solicitado.

### **6.2.2 Criterios de Exclusión:**

- Resultados de pacientes que hayan tenido terapia de remplazo renal (TRR), Enfermedad Pulmonar Crónica como Asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Fibrosis Pulmonar, Asbestosis y Neumonitis, enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis Múltiple.
- Resultados de pacientes con perfil renal incompleto y sin depuración de creatinina.

### 6.2.3 Criterios de Eliminación

- Resultados de muestras lipídicas, hemolizadas e ictericas.

### 6.2.4 Tamaño de muestra

La presente investigación es de tipo, observacional, retrospectivo, analítico de correlación. La muestra fue calculada con la fórmula de correlaciones simple, la formula usada es la siguiente:  $n = 3 + \frac{K}{C^2}$ .

En donde:

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2.$$

$$C = 0.5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}.$$

r= coeficiente de correlación esperado.

Tomando en cuenta un valor de  $\alpha= 0.05$ , nivel de confianza del 95%, con correlación esperada de 0.5. quedando un mínimo representativo de expedientes a incorporar de 145.

## 6.3 Instrumentos y procedimientos de recolección de la información

En este presente trabajo se obtuvieron los resultados registrados y dados de alta de los pacientes seleccionados en este estudio por medio del sistema de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM que nos brindó la información requerida como su historial clínico de cada paciente.

### Datos bioquímicos.

Para la obtención de los datos de los parámetros bioquímicos se siguió un manual de operación estandarizado para la recolección de muestras de sangre periférica en ayunas recolectados en tubos BD Vacutainer® SSTTM para suero con gel separador utilizando la técnica de punción venosa.

1) Los niveles de glucosa en plasma se midieron principalmente utilizando el método de referencia enzimático hexoquinasa.

2) Las concentraciones de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se midieron mediante métodos enzimáticos, y las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se midieron directamente.

3) Para la evaluación de la función renal los niveles séricos de ácido úrico se midieron principalmente mediante un método enzimático.

4) La creatinina sérica se midió mediante un método enzimático y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se obtuvo mediante la ecuación CKD- EPI (Arreola-Guerra et al., 2014).

Todas las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM "Lic. Arturo Montiel" (Toluca, Estado de México), mediante colorimetría utilizando reactivos especificados para cada determinación de acuerdo a la casa Roche Diagnostics, las determinaciones se hicieron con el equipo COBAS e 311 (Roche Diagnostic GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Alemania).

Se clasificó a los pacientes, de acuerdo con el género 3 grupos etarios, (adulto joven (AJ) 18-40 años), (adulto maduro (AMd) 41-60 años), y (adulto mayor (AMy) 61-90). De los cuales primero se identificaron a los pacientes que tuvieran el diagnóstico de ERC para su respectiva clasificación, calculando la TFG estimada (TFGe) (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), empleando la ecuación CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)(Arreola-Guerra et al., 2014) validada para la población mexicana.

Acorde a la clasificación de la ERC mediante las guías de práctica clínica de la (NKF-KDOQI™), los pacientes fueron divididos en 5 estadios utilizando los siguientes rangos: Normal o alto (Estadio 1 >90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Leve disminución (Estadio 2, 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Leve/moderada disminución (Estadio 3A, 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Moderada /severa disminución (Estadio 3B, 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Severa disminución (Estadio 4, 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y representando una enfermedad renal terminal (Estadio 5, ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

#### **6.4 Análisis e interpretación.**

**Primera Fase:** Recopilación de los expedientes clínicos para el estudio por medio de la Base de datos del laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMYM.

Posteriormente, la información obtenida se capturó en el programa estadístico IBM® SPSS Statistics versión 23 (2014).

**Segunda Fase:** Clasificación de la información capturada de acuerdo con grupo de edades, consecutivamente se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para su posterior análisis estadístico.

**Tercera Fase:** Manejo del programa estadístico IBM® SPSS Statistics versión 23 (2014), para el análisis estadístico de las variables de estudio. Los datos continuos se expresaron con medidas de tendencia central y dispersión, los datos cualitativos se expresaron como porcentaje. Las medias se contrastaron con T de student, las medianas se contrastaron con U de Mann-Whitney. Para los estudios de correlación bivariado se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y para el análisis multivariado la prueba ANOVA con corrección pos hoc de Bonferroni. Para comparar los grupos se aplicó la prueba no paramétrica Kruskal Wallis H seguida de la estadística U de Mann Whitney. Considerándose un valor significativo de  $p \leq 0.05$ .

## **6.5 Recursos**

Los recursos para la recolección de datos, así como la obtención de resultados, se realizarán a cargo de la Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México y el Hospital Centro Médico ISSEMYM “Lic. Arturo Montiel Rojas”.

## **Límite de tiempo y espacio.**

El presente trabajo de tesis se llevará a cabo en un plazo de 2 años según los criterios de la Unidad de Posgrados de la Universidad Autónoma del Estado de México en el periodo de estudios febrero 2019-2021, siendo esta el área para su desarrollo metodológico. Para la obtención de datos implicando la población de estudio y resultados clínicos el hospital Centro Médico ISSEMYM.

## **6.6 Aspectos éticos de bioseguridad**

La presente investigación se apega a las consideraciones formuladas en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones subsecuentes para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos. Así como lo establecido en la

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, referente al derecho a la protección de la salud reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. Además de las consideraciones formuladas en materia de Investigación para la Salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, Título Quinto que comprende los artículos 98 a 103. Se llevara acabo de acuerdo con el dictamen de aprobación de los comités de Investigación y de Ética en Investigación, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables.

## **7. Conclusiones**

Actualmente, no existen instrumentos predictivos ampliamente aceptados para la progresión de la ERC; por lo tanto, la importancia de conocer la asociación de biomarcadores con la disminución de la función renal toma importancia ya que la TFGe cuando se mide la creatinina sérica ha aumentado el conocimiento de la ERC y las derivaciones a nefrólogos para tomar decisiones clínicas tempranas tanto farmacéutico y nutricionales para evitar deterioros renales irreversibles.

Desde otra perspectiva, debemos conocer en forma clara la función renal, para poner aún más énfasis en este grupo de pacientes de riesgo, y así poder ejercer un control aún más estricto sobre ellos. Creando modelos de biomarcadores ideales para predecir la progresión, de manera fácil de implementar y altamente generalizable en un espectro de pacientes con ERC en poblaciones independientes con el fin de mejorar su calidad de vida.

## 8. Referencias Bibliográficas

- Akasaka, H., Yoshida, H., Takizawa, H., Hanawa, N., Tobisawa, T., Tanaka, M., Moniwa, N., Togashi, N., Yamashita, T., Kuroda, S., Ura, N., & Miura, T. (2014). The impact of elevation of serum uric acid level on the natural history of glomerular filtration rate (GFR) and its sex difference. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(10), 1932–1939.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu197>
- Alcázar Arroyo, R., Egocheaga, M. I., Orte, L., Lobos, J. M., González Parra, E., Álvarez Guisasola, F., Górriz, J. L., Navarro, J. F., & Martín De Francisco, A. L. (2008). SEN-semFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrología*, 28(3), 273–282.
- Algahtani, H. A., Aldarmahi, A. A., Al-Rabia, M. W., & Yar, W. N. (2013). Finding the missing heritability of complex diseases. *Neurosciences*, 18(4), 378–381.  
<https://doi.org/10.1038/nature08494>.Finding
- Ameh, O. I., Okpechi, I. G., Dandara, C., & Kengne, A. P. (2017). Association between Telomere Length, Chronic Kidney Disease, and Renal Traits: A Systematic Review. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 21(3), 143–155.  
<https://doi.org/10.1089/omi.2016.0180>
- Arreola-Guerra, J. M., Rincón-Pedrero, R., Cruz-Rivera, C., Belmont-Pérez, T., Correa-Rotter, R., & Niño-Cruz, J. A. (2014). Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Nefrología*, 34(5), 591–598.  
<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12538>
- Arroyo, R. A., & Albalate, M. (2010). Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 30(2), 143–146.  
<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10263>
- Bansal, N., Whooley, M. A., Regan, M., McCulloch, C. E., Ix, J. H., Epel, E., Blackburn, E., Lin, J., & Hsu, C. Y. (2012). Association between kidney function and telomere length: The heart and soul study. *American Journal of*

- Nephrology*, 36(5), 405–411. <https://doi.org/10.1159/000343495>
- Baylis, C. (2009). Sexual dimorphism in the aging kidney: Differences in the nitric oxide system. *Nature Reviews Nephrology*, 5(7), 384–396.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.90>
- Bonnefont-rousselet, D., Davit-spraul, A., Conti, M., & Legrand, A. (2000). *Biomarkers of oxidative stress : an analytical approach*. 373–384.
- Cañadas-Garre, M., Anderson, K., Cappa, R., Skelly, R., Smyth, L. J., McKnight, A. J., & Maxwell, A. P. (2019). Genetic susceptibility to chronic kidney disease - Some more pieces for the heritability puzzle. *Frontiers in Genetics*, 10(MAY).  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00453>
- Cañadas, G. M., Anderson, K., McGoldrick, J., Maxwell, A. P., & McKnight, A. J. (2018). Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1664-7>
- Candela-Toha, Á., Pardo, M. C., Pérez, T., Muriel, A., & Zamora, J. (2018). La tasa de filtrado glomerular estimada es un biomarcador precoz de la insuficiencia renal aguda asociada a la cirugía cardíaca. *Nefrología*, 38(6), 596–605.  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.01.002>
- Carrero, J. J., Hecking, M., Chesnaye, N. C., & Jager, K. J. (2018). Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3), 151–164.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>
- Chamorro, Á., Obach, V., Cervera, Á., Revilla, M., Deulofeu, R., & Aponte, J. H. (2002). Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 33(4), 1048–1052.  
<https://doi.org/10.1161/hs0402.105927>
- Cockcroft, D. W., & Gault, M. H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
- Cordero, A., & Moreno, J. (2005). Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Revista Española de Cardiología*, 5, 38d-45d. [https://doi.org/DOI:10.1016/S1131-3587\(05\)74119-4](https://doi.org/DOI:10.1016/S1131-3587(05)74119-4)

- Córdova-villalobos, J., Barriguete-Meléndez, J., A, L.-E., Barquera, S., Rosas-peralta, M., Med, C., & Hernández-ávila, M. (2008). Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*, *50*(5), 419–427.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008000500015&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000500015&lng=es).
- Cubiles, D., Barroso, S., Vaquero-sedas, I., Enguix, A., & Vega-palas, M. A. (2018). *Epigenetic features of human telomeres*. *46*(5), 2347–2355.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gky006>
- D'Achiardi Rey, R., Vargas, J. G., & Echeverri, J. E. (2011). Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Revista Med*, *19*(2), 226–231.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, *52*(4), 601–623. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>
- Dalton, R. N. (2010). Serum creatinine and glomerular filtration rate: Perception and reality. *Clinical Chemistry*, *56*(5), 687–689.  
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.144261>
- Duni, A., Liakopoulos, V., Rapsomanikis, K. P., & Dounousi, E. (2017). Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*. <https://doi.org/10.1155/2017/9036450>
- Egido, J., Más, S., Rojas-Rivera, J., Gracia-Iguacel, C., , Beatriz Fernández, J. T., Ortiz, A., & González-Parra, E. (2013). Abordaje terapéutico a la dislipemia del paciente con enfermedad renal crónica, incluido el trasplante renal. *Nefrología : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, *33*(3), 18–27. <https://doi.org/10.3265/Nefrolog>
- Espinosa, M. de los A. (2016). Enfermedad renal. *Gaceta Médica de México*, *152*(1), 90–96. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6831365>
- Figueroa-Lara, A., Gonzalez-Block, M. A., & Alarcon-Irigoyen, J. (2016). Medical expenditure for chronic diseases in Mexico: The case of selected diagnoses treated by the largest care providers. *PLoS ONE*, *11*(1), 1–19.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145177>

- Filiopoulos, V., Hadjiyannakos, D., & Vlassopoulos, D. (2012). New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Renal Failure*, 34(4), 510–520. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.653753>
- Fox, C. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Culeton, B., Wilson, P. W. F., & Levy, D. (2004). Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *Journal of the American Medical Association*, 291(7), 844–850. <https://doi.org/10.1001/jama.291.7.844>
- Fuster, J. J., & Andrés, V. (2006). Telomere biology and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 99(11), 1167–1180. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000251281.00845.18>
- Gades, M. D., Stern, J. S., Van Goor, H., Nguyen, D., Johnson, P. R., & Kaysen, G. A. (1998). Estrogen accelerates the development of renal disease in female obese Zucker rats. *Kidney International*, 53(1), 130–135. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00746.x>
- Goicoechea, M. (2019). Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología*.
- González, A. O. (2018). Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. *Nefrología Sup Ext*, 2(5), 119–130. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11085>
- Granot, E., & Kohen, R. (2004). Oxidative stress in childhood - In health and disease states. *Clinical Nutrition*, 23(1), 3–11. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00097-9)
- Haendeler, J., Hoffmann, J., Diehl, J. F., Vasa, M., Spyridopoulos, I., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2004). Antioxidants Inhibit Nuclear Export of Telomerase Reverse Transcriptase and Delay Replicative Senescence of Endothelial Cells. *Circulation Research*, 94(6), 768–775. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000121104.05977.F3>
- Inker, L. A., Shaffi, K., & Levey, A. S. (2012). Estimating glomerular filtration rate using the chronic kidney disease-epidemiology collaboration creatinine equation better risk predictions. *Circulation: Heart Failure*, 5(3), 303–306.

<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968545>

- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *392*(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Jiang, H., Li, J., Yu, K., Yang, H., Min, X., Chen, H., & Wu, T. (2017). Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: The Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Scientific Reports*, *7*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09591-6>
- Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., Tuttle, K. R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J., & Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*, *41*(6), 1183–1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
- Johnson, R. J., Nakagawa, T., Jalal, D., Sánchez-Lozada, L. G., Kang, D. H., & Ritz, E. (2013). Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? In *Nephrology Dialysis Transplantation* (Vol. 28, Issue 9, pp. 2221–2228). <https://doi.org/10.1093/ndt/gft029>
- Joo, H. J., Kim, G. R., Choi, D. W., Joo, J. H., & Park, E. C. (2020). Uric acid level and kidney function: a cross-sectional study of the Korean national health and nutrition examination survey (2016–2017). *Scientific Reports*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77702-x>
- Kanbay, M., Jensen, T., Solak, Y., Le, M., Roncal-Jimenez, C., Rivard, C., Lanaspa, M. A., Nakagawa, T., & Johnson, R. J. (2016). Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *European Journal of Internal Medicine*, *29*, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>

- Konta, T., Ichikawa, K., Kawasaki, R., Fujimoto, S., Iseki, K., Moriyama, T., Yamagata, K., Tsuruya, K., Narita, I., Kondo, M., Shibagaki, Y., Kasahara, M., Asahi, K., & Watanabe, T. (2020). Association between serum uric acid levels and mortality: a nationwide community-based cohort study. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63134-0>
- Kopple, J. D. (2001). National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, *37*(1 SUPPL. 2), 66–70. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.20748>
- Li, L., Yang, C., Zhao, Y., Zeng, X., Liu, F., & Fu, P. (2014). Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrology*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>
- Liu, N., Wang, L., Yang, T., Xiong, C., Xu, L., Shi, Y., Bao, W., Chin, Y. E., Cheng, S. Bin, Yan, H., Qiu, A., & Zhuang, S. (2015). EGF receptor inhibition alleviates hyperuricemic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *26*(11), 2716–2729. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080793>
- Lulkiewicz, M., Bajsert, J., Kopczynski, P., Barczak, W., & Rubis, B. (2020). Telomere length: how the length makes a difference. *Molecular Biology Reports*, *47*(9), 7181–7188. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05551-y>
- Luyckx, V. A., Stanifer, J. W., & Tonelli, M. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, *96*, 414–422. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
- Mahbub, M. H., Yamaguchi, N., Takahashi, H., Hase, R., Yamamoto, H., Kikuchi, S., & Tanabe, T. (2019). Relationship of reduced glomerular filtration rate with alterations in plasma free amino acids and uric acid evaluated in healthy control and hypertensive subjects. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46598-7>
- Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J., Gansevoort, R. T., El-Nahas, M., Eckardt, K. U., Kasiske, B. L., Tonelli, M., Hemmelgarn, B., Wang, Y., Atkins, R. C.,

- Polkinghorne, K. R., Chadban, S. J., Shankar, A., Klein, R., ... Manley, T. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, *375*(9731), 2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
- Méndez-Durán, A., Francisco Méndez-Bueno, J., Tapia-Yáñez, T., Montes, A. M., & Aguilar-Sánchez, L. (2010). Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dialisis y Trasplante*, *31*(1), 7–11. [https://doi.org/10.1016/S1886-2845\(10\)70004-7](https://doi.org/10.1016/S1886-2845(10)70004-7)
- Nagahama, K., Inoue, T., Kohagura, K., Kinjo, K., & Ohya, Y. (2015). Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: A 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Research*, *38*(3), 213–218. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.161>
- Navarro, G., & Ardiles, L. (2015). Association between obesity and chronic renal disease. *Revista Médica de Chile*, *143*(1), 77–84. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000100010>
- O'Seaghdha, C. M., & Fox, C. S. (2012). Genome-wide association studies of chronic kidney disease: what have we learned? *Nature Reviews Nephrology*, *8*(2), 89–99. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.189>
- Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., Knechtelsdorfer, M., Oberbauer, R., & Klauser-Braun, R. (2008). Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *19*(12), 2407–2413. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010080>
- Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O., & Takahata, N. (2002). Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Molecular Biology and Evolution*, *19*(5), 640–653. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a004123>
- Raschenberger, J., Kollerits, B., Ritchie, J., Lane, B., Kalra, P. A., Ritz, E., & Kronenberg, F. (2015). Association of relative telomere length with progression of chronic kidney disease in two cohorts : effect modification by

smoking and diabetes. *Nature Publishing Group*, 5(11), 1–8.

<https://doi.org/10.1038/srep11887>

Rodrigo Orozco, B. (2010). Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). *CENETEC*, 21(5), 779–789. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(10\)70600-3](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(10)70600-3)

Rosolowsky, E. T., Ficociello, L. H., Maselli, N. J., Niewczas, M. A., Binns, A. L., Roshan, B., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2008). High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), 706–713. <https://doi.org/10.2215/CJN.04271007>

Salvador-González, B., Rodríguez-Latre, L. M., Güell-Miró, R., Álvarez-Funes, V., Sanz-Ródenas, H., & Tovillas-Morán, F. J. (2013). Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en atención primaria. *Nefrología*, 33(4), 552–563. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11929>

Sánchez-Lozada, Laura G., Soto, V., Tapia, E., Avila-Casado, C., Sautin, Y. Y., Nakagawa, T., Franco, M., Rodríguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2008). Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 295(4), F1134–F1141. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00104.2008>

Sánchez-Lozada, Laura Gabriela, Soto, V., Tapia, E., Avila-Casado, C., Sautin, Y. Y., Nakagawa, T., Franco, M., Rodríguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2008). Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 295(4), 1134–1141. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00104.2008>

Satko, S. G., & Freedman, B. I. (2005). The Familial Clustering of Renal Disease and Related Phenotypes. *Medical Clinics of North America*, 89(3), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.11.011>

Sies, H. (1997). Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291–295.

<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>

- Signorini, L., Granata, S., Lupo, A., & Zaza, G. (2017). Naturally occurring compounds: New potential weapons against oxidative stress in chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(7).  
<https://doi.org/10.3390/ijms18071481>
- Souki, A., Cano, M., Mengual, E., García, D., Torres, D., Almarza, J., Urdaneta, Y., León, L., Molero, E., Medina, M., & Amell, A. (2007). Marcadores biológicos de estrés oxidativo. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica Volumen*, *26*(2), 92–97.
- Sureshbabu, A., Ryter, S. W., & Choi, M. E. (2015). Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury. *Redox Biology*, *4*, 208–214.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.001>
- Tangri, N., Stevens, L. A., Griffith, J., Tighiouart, H., Djurdjev, O., Naimark, D., Levin, A., & Levey, A. S. (2011). A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *305*(15), 1553–1559. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>
- Tervaert, T. W. C., Mooyaart, A. L., Amann, K., Cohen, A. H., TerenceCook, H., Drachenberg, C. B., Ferrario, F., Fogo, A. B., Haas, M., De Heer, E., Joh, K., Noë L, L. H., Radhakrishnan, J., Seshan, S. V., Bajema, I. M., & Bruijn, J. A. (2010). Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *21*(4), 556–563.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
- Verzola, D., Gandolfo, M. T., Gaetani, G., Ferraris, A., Mangerini, R., Ferrario, F., Villaggio, B., Gianiorio, F., Tosetti, F., Weiss, U., Traverso, P., Mji, M., Deferrari, G., & Garibotto, G. (2008). Accelerated senescence in the kidneys of patients with type 2 diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, *295*(5), 1563–1573.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.90302.2008>
- Willis, K., Cheung, M., & Slifer, S. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *International Society of Nephrology KDIGO*, *3*(1), 18–25. <https://doi.org/10.3182/20140824-6-za-1003.01333>

- Wills, L. P., & Schnellmann, R. G. (2011). Telomeres and telomerase in renal health. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1), 39–41. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060662>
- Yeh, C. H., Yu, H. C., Huang, T. Y., Huang, P. F., Wang, Y. C., Chen, T. P., & Yin, S. Y. (2017). The risk of diabetic renal function impairment in the first decade after diagnosed of diabetes mellitus is correlated with high variability of visit-to-visit systolic and diastolic blood pressure: a case control study. *BMC Nephrology*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0514-9>
- Zhang, Q. L., & Rothenbacher, D. (2008). Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-117>
- Zhao, J., Zhu, Y., Lin, J., Matsuguchi, T., Blackburn, E., Zhang, Y., Cole, S. A., Best, L. G., Lee, E. T., & Howard, B. V. (2014). Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in American Indians: The strong heart family study. *Diabetes*, 63(1), 354–362. <https://doi.org/10.2337/db13-0744>
- Zuk, O., Hechter, E., Sunyaev, S. R., & Lander, E. S. (2012). The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(4), 1193–1198. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119675109>

## 9. Anexos

Operacionalización de variables de estudio

### a) Variables continuas y nominales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos según la fecha de nacimiento.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa continua	Adulto Joven 18-40 años Adulto Maduro 41-60 años Adulto Mayor 61-90 años
<b>Sexo</b>	Índole que distingue entre masculino y femenino.	Condición fisiológica que diferencia a un género de otro.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
<b>Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)</b>	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo que va desde los capilares glomerulares renales hasta el interior de la cápsula de Bowman.		Cuantitativa continua	Estadio TFG ml/min 1 >90 2 60-89 3a 45-59 3b 30-44 4 15-29 5 <15

b) Variables del estudio.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición</b>
<b>Longitud telomérica</b>	Cuantitativa	Biomarcador del grado de envejecimiento y de salud en general.
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa	Carbohidrato utilizado por las células del cuerpo para producir energía y llevar a cabo procesos fisiológicos.
<b>Urea</b>	Cuantitativa	Sustancia que se forma en el organismo durante el procesamiento de las proteínas y compuestos de nitrógeno en el hígado.
<b>Nitrógeno ureico</b>	Cuantitativa	El nitrógeno ureico es lo que se forma cuando la proteína se descompone.
<b>Creatinina sérica</b>	Cuantitativa	Es un producto de desecho presente en la sangre que proviene de los músculos.
<b>Ácido Úrico</b>	Cuantitativa	Es un compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el metabolismo desintegra las purinas
<b>Colesterol</b>	Cuantitativa	Es la cantidad total de colesterol circulante por el torrente sanguíneo, ya que implica la suma de LDL y HDL.
<b>Triglicéridos</b>	Cuantitativa	Son el principal tipo de grasa transportado por el torrente sanguíneo el cual tiende a ser almacenado y actúa como fuente secundaria de energía.

