

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



“ASOCIACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA MODERADA Y  
EVENTOS CARDIOVASCULARES DOCUMENTADOS POR PACIENTES  
PERTENECIENTES A LA COHORTE DE LA SALUD”

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO

PRESENTAN:

M.P.S.S. WENDY MARIEL NERI BRUNO.  
M.P.S.S. MÓNICA GARCÍA RENDÓN FUENTES.

DIRECTORES DE TESIS

M. EN I.C. GERARDO HUITRÓN BRAVO  
DR. GILBERTO FELIPE VÁZQUEZ DE ANDA

REVISORES DE TESIS

E. EN M.I. GRACIELA MORENO AGUILA  
M.C. ABRAHAM DIEGO REYES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO.

2013

“ASOCIACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA MODERADA Y  
EVENTOS CARDIOVASCULARES DOCUMENTADOS POR PACIENTES  
PERTENECIENTES A LA COHORTE DE LA SALUD”

## ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEORICO.....	7
CAPÍTULO I. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	
1.1. Definición.....	7
1.2. Epidemiología.....	7
1.3. Etiología.....	8
1.4. Diagnóstico de la Insuficiencia Renal Crónica.....	8
1.4.1. Estudio de Proteinuria.....	9
1.4.2. Ecuación EPI.....	9
1.4.3. Ecuación de COCKROFT GAULT.....	9
1.4.4. Ecuación DMRD.....	10
1.4.5. Depuración de Creatinina en orina de 24hrs.....	10
1.4.6. Rango de Normalidad.....	10
1.4.7. Clasificación de la Insuficiencia Renal Crónica.....	11
CAPÍTULO II. SINDROME METABOLICO.	
2.1. Definición.....	12
2.2. Epidemiología.....	12
2.3. Diagnóstico.....	12
2.4. Resistencia a la Insulina.....	13
2.5. Inflamación Sistémica.....	14

### CAPÍTULO III. EVENTOS TROMBÓTICOS.

3.1. Epidemiología.....	18
3.2 Definición.....	18
3.3 Infarto Agudo al Miocardio.....	19
3.4. Enfermedad Tromboembólica Venosa.....	20
3.5. Enfermedad Vascul ar Cerebral.....	21
3.5.1. Enfermedad Cerebrovascular Aterotrombótica.....	22
3.5.2. Infarto Cerebral Embólico.....	23
3.6. Ateroesclerosis.....	23
3.7 Inflamación y Trombosis.....	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
JUSTIFICACIONES.....	30
HIPÓTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	33
MÉTODO.....	34
VARIABLES.....	37
UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA.....	39
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	40
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	40
INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	41
LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.....	41
EVENTOS.....	41

DISEÑO DE ANÁLISIS.....	42
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	43
ORGANIZACIÓN.....	44
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....,	44
RESULTADOS.....	45
TABLAS Y FIGURAS.....	48
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIÓN.....	67
RECOMENDACIONES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....,	68
ANEXOS.....	71

## INTRODUCCIÓN

En un estudio transversal de 8812 trabajadores de la Universidad Autónoma del Estado de México de la ciudad de Toluca, se observó una alta prevalencia de hipertensión, obesidad, sobrepeso y tabaquismo como factores que pueden incrementar las enfermedades cardiovasculares. Así que la amplia dispersión de estos parámetros es atribuible a la variabilidad interindividual. Sin embargo, la ecuación de Framingham permitió clasificar correctamente los voluntarios de acuerdo con su riesgo cardiovascular, mostrando que es apropiado para usarlo en la población mexicana. Debido al número de participantes, los diabéticos y los fumadores se excluyeron del grupo sin riesgo cardiovascular para evitar perder importancia en el análisis. Sin embargo, hay que señalar que estos presentaron un bajo porcentaje de riesgo debido principalmente a su edad relativamente joven. Es alarmante observar que los hombres tienen niveles altos de colesterol independientemente del nivel de riesgo cardiovascular, lo que indica una propensión para desarrollar placas de ateroma, que aumenta con la edad, similar a lo que la ecuación de Framingham.<sup>1</sup>

Jiménez Rosales et al. En su estudio mostraron una correlación bivariada entre disminución en la tasa de filtrado glomerular y el aumento del riesgo cardiovascular, estrechamente vinculados, por lo que supone ambos comparten factores de riesgo metabólicos. Se observaron hallazgos similares en el estudio de Buitrago F. et al. La Insuficiencia renal crónica oculta estaba presente en personas con alto riesgo cardiovascular calculado a partir de la ecuación de Framingham, y por otra parte se asoció con un IMC (Índice de Masa Corporal) alto y edad mayor.<sup>1,2</sup> La ecuación CKD-EPI (por sus siglas en inglés colaboración epidemiológica de la insuficiencia renal crónica) reclasifica hacia estadios de valor de filtrado glomerular (FG) superior a un importante número de individuos, en especial mujeres de edad inferior a 70 años, y disminuye prevalencia en mujeres y raza blanca. Basados en ésta evidencia, deduciremos a partir de la insuficiencia renal crónica moderada sin saberse portadores, cuantos trabajadores de la cohorte de salud han desarrollado algún evento cardiovascular.

## CAPÍTULO I. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

### 1.1. Definición

La insuficiencia renal crónica se define como la pérdida de la funcionalidad renal de manera irreversible y progresiva, con incremento de la cifra de creatinina dos o más veces a lo esperado por la edad; con cifras de filtrado glomerular por debajo de 60ml/min, por más de 3 meses, la cual pudiera cursar como enfermedad asintomática hasta alcanzar un filtrado glomerular de 10ml/min.<sup>3,4</sup>

### 1.2. Epidemiología

Actualmente más de 1'200,000 personas en el mundo sobreviven gracias al tratamiento dialítico; la incidencia de enfermedad crónica renal terminal se ha duplicado en los últimos 10 años, y es esperable que continúe aumentando, especialmente en los países de Latinoamérica, sumando con ello una enorme carga de enfermedad a la población.<sup>4,5,6.</sup>

La insuficiencia renal crónica constituye actualmente un grave problema de salud pública; además de ser una pandemia mundial emergente, se calcula que más de 10,000 personas menores de 19 años padecen insuficiencia renal crónica en México.<sup>7</sup>

Se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142 en México y se cuenta con alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El resto de los pacientes distribuidos en el ISSSTE, Sector Salud y un bajo porcentaje en el sector privado.<sup>6,7,8</sup>

### 1.3. Etiología

Las principales causas de insuficiencia renal crónica en el mundo son la Diabetes y la Hipertensión. Según el registro estadounidense de Diálisis, la Diabetes constituyó el 44% y la hipertensión el 28.7% de los pacientes nuevos ingresados en el 2004.<sup>10,11,12</sup>

Entre las causas más frecuentes de este padecimiento por los registros reportados en México se encuentra la hipertensión arterial y la diabetes mellitus y se estima que actualmente el 30.8% de la población mayor de 20 años tiene hipertensión arterial y el 10% tiene diabetes mellitus, sin embargo en la mayoría de los casos el diagnóstico retrasado de estas dos entidades culmina con daño a órgano blanco, y en este caso a nivel renal.<sup>13,14,15</sup>

En Latinoamérica la diabetes mellitus también es la primera causa de ingreso a diálisis crónica, con el 30.3% de los casos nuevos por año pero las cifras son tan dispares, 25.3% en Uruguay, 51% en México y 65% en Puerto Rico.<sup>16,17</sup>

Tabla 1. Etiología de Insuficiencia Renal Crónica  
en México en el 2010: <sup>18</sup>

<b>Causa</b>	<b>%</b>
Diabetes mellitus	48,5%
Hipertensión arterial	19%
Glomerulopatías crónicas	12,7%
Otras	19,8%

FUENTE: Epidemiología de la falla renal en México



## 1.4. Diagnóstico de la Insuficiencia Renal Crónica.

### 1.4.1. Estudio de Proteinuria

La proteinuria es un marcador de la progresión de la enfermedad renal. Un individuo sano normalmente excreta una cantidad de proteína mínima en orina <150mg/día. La pérdida de proteínas en orina es detectable mediante las tiras reactivas cuando es mayor o igual a 300ml/litro o 300mg de albúmina/gr creatinina; cuando es menor lo que se conoce como microalbuminuria la cual ya no es detectable en tiras reactivas.<sup>19</sup>

Tanto la micro como macroalbuminuria son marcadores de riesgo de progresión de la enfermedad renal, especialmente en diabéticos, e indican un mayor riesgo de muerte cardiovascular. También se considera necesario la realización de USG renal y vías urinarias pudiendo revelar en caso de obstrucción, asimetría renal, ecogenicidad aumentada o anomalías del tamaño renal.<sup>19</sup>

### 1.4.2 Ecuación EPI ( Colaboración Epidemiológica)

La función renal fue calculada utilizando la ecuación CKD-EPI, que se utiliza para estimar la tasa de filtración glomerular, esta ecuación se ajusta a varios factores como raza, sexo, y niveles de creatinina sérica, TFG: (ml/min/1.73m<sup>2</sup>),

Para mujeres con nivel de creatinina sérica ≤ 0.7 mg/dL, TFG= 144X (Cr/0.7)<sup>-0.329</sup>X (0.993)<sup>edad</sup>

Para mujeres con nivel de creatinina sérica > 0.7 mg/dL, TFR= 144X (Cr/0.7)<sup>-1.209</sup>X (0.993)<sup>edad</sup>

Para hombres con nivel de creatinina sérica ≤ 0.9 mg/dL, TFR= 141X (Cr/0.9)<sup>-0.411</sup> X (0.993)<sup>edad</sup>

Para hombres con nivel de creatinina sérica > 0.9 mg/dL, TFR= 141 x (Cr/0.7)<sup>-1.209</sup>X (0.993)<sup>edad</sup>

### 1.4.3. Ecuación de COCKCROFT GAULT

Se recomienda la realización de estimado en el filtrado glomerular, con la ecuación de Cockcroft Gault.<sup>20,21</sup>

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72} \times \text{creatinina (en mg/dl)}$$

Para mujeres deberá multiplicarse por 0.85

1.4.4. Ecuación DMRD (por sus siglas en inglés modificación de la dieta en la enfermedad renal)

$$\text{(Filtrado glomerular)} (1.73\text{m}^2) = \frac{170}{\text{Cr sérica} \times (\text{nitrógeno ureico}) \times (\text{albúmina}) \times (\text{edad})}$$

por 0.762 si es mujer  
1.180 si es de raza negra.

1.4.5. Depuración de Creatinina en orina de 24hr

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{\text{volumen de orina en ml}}{\text{Creatinina plasmática (mg/dl)}} \times \frac{\text{creatinina en orina}}{1440}$$

No obstante las ecuaciones no son confiables en los siguientes casos:

- Peso corporal extremo: índice de masa corporal (IMC) inferior a 19kg/m<sup>2</sup> ó superior a 35kg/m<sup>2</sup>
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis musculares).
- Insuficiencia renal aguda.
- Embarazo.
- Histopatía grave, edema generalizado o ascitis.

1.4.6. Rango de normalidad

En general se acepta como función general normal los valores de depuración de creatinina de 100 a 120ml/min, y como cifra de creatinina normal en hombre 0.7 a 1.5mg/dl, y respecto a las mujeres con 0.6mg/dl hasta 1.4mg/dl. <sup>21</sup>

#### 1.4.7. Clasificación de la Insuficiencia Renal Crónica

De acuerdo a esta descripción se realiza por medio de la estatificación del filtrado glomerular por medio de la fórmula KDOQUI (por sus siglas en ingles fundación nacional del riñón):<sup>21</sup>

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia renal crónica, tomada de las guías KDOQUI.

<b>ESTADIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>TFG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>
1	Daño renal con TFG normal o alta	Mayor o igual a 90
2	Daño renal con leve disminución de TFG	60 a 89
3	Disminución moderada de la TFG	30 a 59
4	Disminución severa de la TFG	15 a 29
5	Falla renal	Menor de 15

Sin embargo es importante mencionar que la creatinina plasmática no es un índice seguro de predicción en la determinación de filtrado glomerular. La generación de creatinina es proporcional a la masa muscular, y es por esto que los pacientes ancianos desnutridos o inclusive en mujeres pudieran tener cifras de creatinina normales o inclusive bajas, sin denotar que existe un trastorno renal.<sup>21,22</sup>

El escrutinio de estos marcadores, es importante realizarlos en pacientes que cuenten con factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial, mayores de 60 años, y con pacientes que tengan antecedentes heredofamiliares de nefropatía, se recomienda una evaluación anual.<sup>22</sup> Es importante recalcar que las manifestaciones clínicas aparecen cuando la función renal se ha deteriorado más de 80%, y esto va en relación a la velocidad en que se pierde la función renal, y la función renal residual de cada paciente. Es por esto que la estatificación y tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal tiende a ser individualizado, con el fin de mejorar la calidad de vida, la supervivencia, y la mortalidad en general.

## CAPÍTULO II. FACTORES DE RIESGO

### 2.1. Definición de Síndrome Metabólico.

El síndrome metabólico es una entidad clínica que aparece con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales<sup>23</sup>. Se puede denominar síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal.<sup>24</sup> Es por ello que tomamos el modelo de SM como factor de riesgo.

### 2.2. Epidemiología.

En México, se considera que entre la población adulta de 20 a 69 años hay más de 17 millones de hipertensos, más de 14% de la población con alteraciones de colesterol y triglicéridos, más de 6 millones de pacientes con diabetes tipo 2 (DMT2) y más de 35 millones de adultos con sobrepeso y obesidad según reportes recientes de la Secretaría de Salud.<sup>25</sup>

En la década pasada se identificó una prevalencia nacional de síndrome metabólico de aproximadamente 30% en la población de 20 años y más; y recientemente en una población de adultos sin diagnóstico de diabetes mellitus se obtuvo una prevalencia de 43%. La creciente epidemia de enfermedades crónicas especialmente de las asociadas a la obesidad, anticipan un desarrollo explosivo del síndrome metabólico en México.<sup>26</sup>

### 2.3. Diagnóstico.

En el esfuerzo de introducir el síndrome metabólico en la práctica clínica, muchas asociaciones han formulado criterios simples para el diagnóstico.

La primera fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 en la cual se requiere evidencia de resistencia a la insulina, caracterizada por glucosa en ayuno  $\geq 110\text{mg.dL}$  y/o glucemia post-carga  $\geq 140\text{mg.dl}$ ; y por lo menos dos de los siguientes factores: hipertensión arterial, hiperlipidemias, microalbuminuria y obesidad. Sin embargo debido a su naturaleza multifactorial, y a la interrelación compleja de sus componentes, hubo dificultad para normar criterios.

La definición más aceptada actualmente fue propuesta en el 2001 por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y el Panel de Tratamiento en el Adulto (ATP III) con los siguientes parámetros: glucosa en ayuno  $\geq 100\text{mg/dL}$ , presión Arterial  $\geq 130/85\text{mmHg}$ , colesterol HDL hombres  $<40\text{mg/dL}$  mujeres  $<50\text{mg/dL}$ , circunferencia abdominal hombres  $\geq 102\text{cm}$  mujeres  $\geq 88\text{cm}$ , triglicéridos  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; siendo necesaria la presencia de por lo menos 3 de dichos factores para establecer el diagnóstico.<sup>27</sup>

#### 2.4. Resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona peptídica anabólica producida en las células  $\beta$  del páncreas. La liberación de insulina en respuesta a la glucosa se da en proporción a la glucemia, a su vez regulada por la absorción intestinal, la producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos. Los receptores transportadores de glucosa (GLUT, por sus siglas en inglés) de las células insulares  $\beta$  permiten el equilibrio extra e intracelular de glucosa. El metabolismo de la glucosa en la célula  $\beta$  utiliza adenosintrifosfato (ATP). El aumento en las concentraciones intracelulares de adenosindifosfato (ADP) bloquea los canales de potasio dependientes de ATP despolarizando la membrana, con activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y aumento en la concentración intracelular de calcio que produce exocitosis de insulina.

La insulina circulante, a través de la unión a su receptor, aumenta la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la glucólisis, la lipogénesis, la glucogénesis y la síntesis de proteínas e inhibe la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, la glucogenólisis y la proteólisis.<sup>28</sup>

El receptor de insulina es una molécula heterotretamérica compuesta por dos subunidades  $\alpha$  extracelulares y dos subunidades  $\beta$ -transmembrana unidas por puentes disulfuro. La unión de la insulina circulante al dominio extracelular del receptor de la insulina de las células efectoras induce un cambio conformacional en el receptor, que permite la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta del dominio intracitoplásmico, y la consecuente activación del receptor. Una vez activado el receptor, se produce un aumento de la actividad catalítica de la subunidad beta que a su vez fosforila diversos sustratos proteicos endógenos. Estos sustratos actúan como proteínas intracelulares de anclaje para varias proteínas y estimulan una cascada de reacciones de fosforilación y desfosforilación que conducen a la translocación de transportadores de glucosa a la superficie celular y al resto de acciones de la insulina: síntesis de glucógeno, síntesis proteica, síntesis de ácidos grasos y actividades mitogénica, antilipolítica y antiapoptótica. Los mecanismos por los que se genera resistencia a la insulina pueden ser múltiples y variar de un sujeto a otro.<sup>28</sup>

## 2.5. Inflamación Sistémica.

Pistas sobre la importancia de la inflamación en el desarrollo de hiperglucemia han existido desde hace más de un siglo, en donde se vio que altas dosis de salicilatos tenían un efecto hipoglucemiante en pacientes diabéticos; sin embargo a pesar de que se conocía dicha correlación, fue hasta épocas recientes cuando se consideró el rol de la inflamación dentro de la patogénesis de la resistencia a la Insulina. Siendo actualmente la pieza clave para entender su fisiopatología.<sup>29</sup>

El desarrollo de inflamación sistémica en el síndrome metabólico es un proceso multifactorial; el daño directo a la pared de los vasos causado por la hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia sostenida, genera transcripción de factores proinflamatorios: citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión; dando como resultado disfunción endotelial. Esta a su vez genera síntesis de endotelina-1 y disminución en la producción de óxido nítrico, elementos íntimamente relacionados con vasoconstricción y agregación plaquetaria. Así la inflamación sistémica genera daño endotelial mientras el daño endotelial contribuye a la inflamación sistémica.<sup>30</sup>

El mecanismo por el cual las citocinas y quimiocinas promueven el desarrollo de resistencia a la insulina es mediante la activación de vías intracelulares, las que finalmente ejercen su efecto en la transcripción de genes. La primera sustancia a la que se le consideró dicha cualidad, y por lo tanto la más estudiada es el Factor de Necrosis Tumoral (TNF); más recientemente se ha visto también el rol de la Interleucina 1 (IL-1) Interleucina 6 (IL-6) y la Interleucina 8 (IL-8) en dicho mecanismo.<sup>29,30</sup>

El TNF, una citoquina proinflamatoria, producida mayormente por macrófagos, monocitos y adipocitos, ejerce su efecto al interactuar con los receptores de membrana (TNFR) de la que se conocen principalmente dos tipos: Receptor de Factor de Necrosis Tumoral tipo 1 (TNFR-1) y Factor de Necrosis Tumoral tipo 2 (TNFR-2), el primero con una expresión constitutiva en casi todos los tejidos, y el segundo altamente regulado, y únicamente encontrado en células del sistema inmune. El TNF es considerado como uno de los mayores mediadores proinflamatorios, con un papel dual, ya que es capaz de activar tanto vías apoptóticas, como de regeneración celular.<sup>31</sup>

Los efectos tanto locales como sistémicos que tiene el TNF sobre el metabolismo pudieran considerarse como determinantes para la génesis del estado de inflamación sistémica; se ha visto una sobreexpresión temprana, y una

sobreproducción de esta citoquina por parte de los adipocitos de los pacientes obesos. Así mismo este efecto puede ser determinante para entender la relación entre obesidad y aterosclerosis.<sup>30,31</sup>

El mecanismo potencial de señalización celular, por medio del cual se activan las vías de inflamación es dado por el factor Nuclear Kappa B (NF-κB) y el c-Jun Terminal Kinasa (JNK). El NF-κB es un grupo de proteínas involucradas en la transcripción de un gran número de genes que intervienen en la adhesión y agregación celular, para ejercer su efecto, es necesario su translocación al núcleo, lo que es llevado a cabo por un grupo de cinasas y enzimas proteolíticas. De la misma manera el JNK ejerce su efecto generando la transcripción de genes de quimiocinas y colagenasas.<sup>31</sup>

La activación de NF-κB y JNK se da gracias a la interacción de los receptores TNFR e IL1-R, con sus respectivos ligandos (TNF e IL1) mediante vías de señalización que finalmente logran su translocación al núcleo. Este proceso es llevado a cabo en adipocitos, hepatocitos y macrófagos.<sup>29,31</sup>

Además de la vía clásica de activación del NF-κB, se encuentran otras vías que toman importancia en las alteraciones del metabolismo, tal es el caso de los Productos Avanzados de Glicación (AGE's), los cuales activan la vía de NF-κB al interactuar con sus respectivos receptores; estas sustancias se producen por la conjugación de glucosa con proteínas y son generados por hiperglucemias prolongadas.<sup>29</sup>

Un papel similar ejercen los productos reactivos de oxígeno y el estrés oxidativo, mismos que se sintetizan en los adipocitos, secundario a la acumulación intracelular de lípidos. Así mismo esta acumulación promueve la síntesis de ceramidas y varias isoformas de proteincinasa C (PKC) otra vía de activación de NF-κB / JNK.<sup>29</sup>



Finalmente la cascada de señalización celular culmina con la transcripción de genes de moléculas de adhesión celular y quimiocinas como: Molécula de Adhesión Celular Vascular (V-CAM) molécula de adhesión Intercelular (I-CAM), Moléculas Quimioatrayentes de Monocitos (MCP), Molécula P y E selectina, entre otras. Esta clase de citoquinas atraen y favorecen la migración al endotelio de células inflamatorias, como lo son macrófagos y Linfocitos T; los cuales a su vez producen más citocinas (TNF, IL-1, IL-6). Así que una vez activado el proceso inflamatorio, este tiende a perpetuarse, debido a un fenómeno de retroalimentación positiva.<sup>29,30</sup>

## CAPÍTULO III. EVENTOS TROMBÓTICOS.

### 3.1. Epidemiología

Los eventos trombóticos constituyen una de las principales causas de morbilidad grave y mortalidad a nivel mundial. En Estados Unidos la incidencia aproximada es de 159 casos por 100,000; incrementando los días de estancia hospitalaria, costos por atención médica y disminución de la calidad de vida.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante los próximos diez años se estima que ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en América, de las cuales 2.4 pueden ser atribuidas a la hipertensión arterial, componente importante del riesgo cardiovascular.

El análisis de la información de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares describe tradicionalmente un patrón de comportamiento que ha concentrado las cifras más altas en las entidades federativas del norte y centro del país, particularmente la enfermedad isquémica del corazón que durante 2006 registró tasas de 49.1 a 79.8 defunciones por 100 mil habitantes en dichas entidades. A diferencia de la enfermedad isquémica del corazón, la enfermedad cerebro vascular presenta un patrón más disperso.<sup>32</sup>

### 3.2. Definición.

“La trombosis es una obstrucción local del flujo en algún vaso sanguíneo, arterial o venoso, que provoca que los tejidos y células irrigados por este sufran isquemia”. La prolongación de esta falta de flujo puede generar necrosis celular la cual puede ocasionar un infarto en cualquier órgano. Esta se puede generar prácticamente a cualquier nivel ya sean capilares, arteriolas, venas, arterias o el corazón.

Las consecuencias clínicas de un trombo originan complicaciones tanto agudas como crónicas, con la posibilidad de dejar secuelas graves y provocar hasta la muerte del individuo.<sup>33</sup>

Un coágulo y un trombo, comparten muchas similitudes, en efecto lo único que los diferencia es la función que tienen en el organismo. Mientras que el primero es una respuesta hemostática de gran valor biológico, el segundo es siempre un fenómeno patológico. Dependiendo del lugar donde se genere el trombo, y de las consecuencias que desencadene en el órgano blanco, la trombosis recibe diferentes nombres, como lo son: infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.<sup>33</sup>

### 3.3. Infarto Agudo del Miocardio.

El infarto agudo del miocardio representa la manifestación más significativa de la cardiopatía isquémica, la cual se presenta por una oclusión coronaria aguda de origen trombótico que se produce tras la ruptura de una placa de ateroma vulnerable, en la que interviene la sinergia de los siguientes elementos: la interacción de los factores de la coagulación, las características de la ruptura de la placa, y las características del vaso.<sup>34</sup>

Durante mucho tiempo se han estudiado los múltiples factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de esta entidad (tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus, edad, dislipidemia, etc.) siendo la mayoría de estos modificables.<sup>34</sup>

La mortalidad del infarto agudo del miocardio es en función de la superficie de miocardio afectada, teniendo mucha importancia la disfunción ventricular que se genera, por lo que se clasifica en una clase funcional del I al IV, siendo la clase funcional I la más benigna, cuya mortalidad promedio es del 8%; hasta una clase funcional IV en la que el paciente se encuentra en shock cardiogénico, con una mortalidad del 60-70%.<sup>34</sup>

El tratamiento varía según la gravedad del padecimiento, así como del tiempo transcurrido desde la aparición de la sintomatología. Existen múltiples medicamentos, siendo los objetivos terapéuticos la disminución del dolor, así como intervenir en diferente medida con la disfunción ventricular y la Insuficiencia cardiaca. El tratamiento definitivo es lograr la reperfusión coronaria mediante tratamiento fibrinolítico, o tratamiento intervencionista con la colocación de un stent o mediante una angioplastia coronaria.<sup>34.</sup>

### 3.4. Enfermedad Tromboembólica Venosa.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa un espectro de una misma entidad que incluye a la tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), se origina como una complicación de varios padecimientos heterogéneos. La principal fuente de origen es la formación de un trombo en el sistema venoso de miembros inferiores que sigue una trayectoria de embolización al corazón derecho, para posteriormente terminar en la circulación arterial pulmonar.<sup>35.</sup>

Los trombos venosos se generan usualmente en estados de flujo venoso alterado y están compuestos por eritrocitos y fibrina con pocas plaquetas (trombo rojo). La TVP se encuentra en el 70% de los pacientes que han tenido TEP, a la inversa la TEP ocurre en cerca del 50% de los pacientes con TVP proximal de las extremidades inferiores. La frecuencia de la TVP de los miembros inferiores es alrededor de 1 a 2 por 1,000 habitantes, ésta es diez veces menor durante los primeros 30 años de vida, y se incrementa en pacientes mayores de 60 años, obesos, con tabaquismo o hipertensión arterial sistémica.<sup>35.</sup>

El 80% al 90% de los émbolos se originan en las venas profundas de los miembros inferiores (femorales, ilíacas, pélvicas y plexos prostáticos y peri-uterinos).

El 70% al 90% de los pacientes con TEP, simultáneamente presentan TVP y el nivel de ésta, guarda relación con el riesgo del TEP, así: 46% las de la pantorrilla, 67% las del muslo y 77% las venas pélvicas. El espectro del embolismo pulmonar varía, desde un embolismo clínicamente insignificante, hasta un embolismo masivo con muerte súbita, dependiendo del tamaño y número de émbolos y de la reserva cardiorrespiratoria del paciente.<sup>36</sup>

### 3.5. Enfermedad Vascul ar Cerebral.

Se define como el déficit neurológico secundario a una enfermedad de las arterias o venas cerebrales. La Organización Mundial de la Salud lo define como el desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas que tienen una duración de 24 horas o más, o que progresan hacia la muerte y no tienen otra causa aparente que un origen vascular. En esta definición se incluyen la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia no traumática, y la lesión por isquemia.<sup>37</sup> De todos los eventos vasculares cerebrales, 87% son isquémicos. La aterosclerosis de grandes arterias, embolismo cardiogénico y enfermedad de pequeños vasos comprenden el 60% de los pacientes con evento vascular cerebral isquémico.<sup>38</sup> Para fines de este trabajo únicamente se mencionará el EVC isquémico que incluye el siguiente grupo de alteraciones: La isquemia cerebral transitoria (ICT), el infarto cerebral por trombosis y el infarto cerebral por embolismo.

El mayor factor de riesgo para EVC isquémica es la hipertensión arterial en personas de todas las edades y de ambos sexos. Cerca de 40% de los EVC se relaciona con presiones arteriales sistólicas mayores de 140 mm Hg. La hipertensión promueve la aterosclerosis en el arco aórtico y en las arterias cervicales; la hipercolesterolemia interviene en la aterosclerosis de los grandes vasos y de las arterias carotideas. El sobrepeso se comporta como un factor de riesgo independiente para EVC, y en conjunto con el cigarrillo está presente en el 60% de los pacientes mayores de 65 años con EVC.

Además como se ha mencionado antes, el sobrepeso se asocia a hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia, e intolerancia a la glucosa. La incidencia de evento vascular cerebral aumenta de 2 a 5 veces en pacientes con DMT2 y además la gravedad y la mortalidad del infarto cerebral son mayores en estos pacientes.<sup>37.</sup>

La fisiopatología del daño por la oclusión cerebrovascular puede ser separada en dos procesos secuenciales: uno; en los eventos vasculares que causan la reducción inicial y la subsecuente alteración del flujo sanguíneo cerebral local, y dos; las anormalidades celulares inducidas por la hipoxia y anoxia que producen la necrosis y muerte neuronal. La lesión histopatológica de la oclusión cerebrovascular depende del grado y la duración de la alteración del flujo sanguíneo, sin embargo existe una vulnerabilidad neuronal diferente al daño isquémico.<sup>37,38.</sup>

Durante la isquemia se reduce o se pierde la entrega de oxígeno y de glucosa al tejido nervioso. En este punto la circulación colateral puede mantener el flujo sanguíneo en el área circundante. Esta isquemia parcial e incompleta es la responsable de la dinámica temporal y espacial del infarto. La lisis espontánea o farmacológica del trombo inicia la reperfusión en el área isquémica.<sup>37,38.</sup>

### 3.5.1. Enfermedad Cerebrovascular Aterotrómbica.

La trombosis se presenta cuando se forma un trombo en el interior de un vaso previamente lesionado y ocluye completamente su luz, impidiendo el flujo sanguíneo y produciendo isquemia y necrosis en el tejido cerebral. La función de la zona del cerebro lesionada por la falta de irrigación es la responsable de las manifestaciones clínicas. Se presenta generalmente en pacientes mayores de 50 años, hay antecedentes de Isquemia Cerebral Transitoria previa, la instalación del déficit motor o sensitivo se hace de manera fluctuante en un término de horas a días.<sup>38.</sup>

### 3.5.2 Infarto Cerebral Embólico.

La causa más común de embolismo cerebral es cardiogénica, y el material embólico consiste en un fragmento de trombo que migra hacia la circulación cerebral. Los émbolos originados en el corazón causan uno de cada seis infartos cerebrales. El tamaño del émbolo cardíaco varía, lo que influye en la presentación clínica de acuerdo al calibre del vaso ocluido. Émbolos de origen valvular tienden a ser pequeños, y en estos pacientes se pueden presentar síntomas como la ceguera monocular. Émbolos de mayor tamaño pueden tener su origen en las cavidades auriculares o ventriculares y dar origen a infartos por compromiso de las grandes arterias corticales, o infartos subcorticales extensos. El embolismo cerebral se instaura de una manera rápida, sin pródromos, produciendo un déficit focal que depende del vaso ocluido.<sup>37,38.</sup>

### 3.6. Ateroesclerosis.

Las enfermedades cardiovasculares derivadas de la aterosclerosis se encuentran entre las principales causas de mortalidad y morbilidad. La aterosclerosis es una patología multifactorial que se caracteriza por tener una progresión lenta y silenciosa hasta desarrollar un evento isquémico. El fenómeno trombótico es clave en la evolución de la patología isquémica y contribuye tanto al crecimiento de la placa como a la oclusión definitiva del vaso cuando una placa inestable se fisura o fractura.<sup>39.</sup>

Se considera un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, que pasa por diferentes estadios. Generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis.

Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales).

Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. En las coronarias se manifiesta por la aparición de síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita. En el cerebro cursa clínicamente como un accidente cerebrovascular agudo o como una isquemia cerebral transitoria, y los episodios repetidos pueden desembocar en una demencia multiinfarto.<sup>40</sup>

La formación de la placa aterosclerótica está ligada a la inducción de un núcleo lipídico, el cual se ve favorecido por la ingesta de una dieta rica en colesterol. La oxidación de los mediadores lipídicos activa la fagocitosis mediada por macrófagos que se transforman en células espumosas, las cuales quedan aisladas del lumen vascular por una capa de células musculares lisas. Estas placas fibrolipídicas pueden presentar dos fenotipos:

- a)** Placa estable: compuesta por una capa fibrosa gruesa que aísla un núcleo lipídico de pequeño volumen. Asociada a un muy bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas.
  
- b)** Placa inestable (vulnerable): conformado por un núcleo lipídico grande, cubierto por una capa fibrosa delgada predispuesta a ruptura y a la formación de trombos, con un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

El colesterol aterogénico involucra lípidos oxidados, en especial la presencia de LDL oxidada, la cual por su potente acción inflamatoria estimula la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, con actividad quimioatrayente en monocitos, y promueve su diferenciación a macrófagos.



La activación de los macrófagos y linfocitos genera un proceso inflamatorio auto-perpetuante que se forma independiente de la presencia de LDL oxidada.<sup>41</sup>.

Las LDL son rápidamente transportadas a través de un endotelio intacto y resultan atrapadas en la red tridimensional de fibras y fibrillas secretadas por las células de la pared arterial. Estas células secretan productos oxidativos a través de múltiples vías que pueden modificar a las LDL atrapadas en el espacio subendotelial e iniciar la oxidación de lípidos que da como resultado una acumulación masiva de colesterol. Tales células cargadas de colesterol tienen un citoplasma espumoso y han sido denominadas células espumosas; son el signo patognomónico de la banda grasa arterial.

La captación lipídica en forma de células espumosas representa la primera etapa de la formación de ateroma. Además de sus funciones clásicas como células fagocíticas y moduladores de la respuesta inmunológica, los monocitos-macrófagos son una fuente potencial de factores biológicamente activos, entre ellos las citocinas, los factores de crecimiento y de angiogénesis, fragmentos de factores del complemento, factor de necrosis tumoral (TNF), y prostaglandinas, factores que pueden participar todos en alguna etapa de la patogenia de la placa.

Los monocitos y los macrófagos pueden liberar enzimas, colesterol oxidado y radicales libres derivados del oxígeno que promueven la lesión endotelial y la lisis celular, y lo que es más importante, la ruptura de la placa con la subsiguiente formación del trombo que induce una rápida progresión de la placa aterosclerótica a un síndrome coronario agudo.<sup>41,42</sup>.

La ruptura de una placa aterosclerótica con desarrollo subsiguiente de un trombo oclusivo desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes isquémicos agudos.<sup>42</sup>.

### 3.7. Inflamación y Trombosis.

La inflamación juega un papel crítico en la generación de trombos y por consiguiente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; siendo en el proceso aterosclerótico particularmente importante la cascada de la inflamación<sup>43</sup>

La inflamación sistémica mueve la balanza de la hemostasia en dirección de la trombosis, siendo la interacción entre plaquetas, leucocitos y endotelio, profundamente influenciada por la acción de citoquinas inflamatorias.<sup>44.</sup>

El choque séptico es un claro ejemplo del nexo que existe entre inflamación y trombosis. Los productos bacterianos como los lipopolisacáridos pueden generar una alteración en la pared vascular y pasar de un estado fibrinolítico y antitrombótico a uno que promueve la trombosis. Esto por el efecto en la transcripción de genes como el Factor Tisular (FT) y el Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1). En estados de inflamación crónica, se ha visto el papel de las citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) al generar un aumento en la transcripción a nivel endotelial de estos factores.<sup>43,45</sup>

Hablando específicamente del papel que tiene la inflamación en el desarrollo de la aterotrombosis, se puede decir que juega un rol en todas las etapas de esta. Debajo de la placa de ateroma existen abundantes células inflamatorias, como lo son macrófagos, linfocitos T y mastocitos. Todas estas células eventualmente contribuyen a la generación de la lesión ateromatosa, ya que generan la transcripción de mediadores como metaloproteasas, moléculas de adhesión celular y citoquinas como el TNF, IL-6 e IL-8.<sup>43,46.</sup>

La IL-6 es la principal citoquina procoagulante, ésta puede aumentar la concentración de fibrinógeno, del Inhibidor del Activador de Plasminógeno-1 (PAI-1) y de la proteína C; mientras que el TNF y la IL-8 favorecen la expresión de moléculas de adhesión celular, las que median la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, generando un proceso de retroalimentación positiva.<sup>43, 46.</sup>

Finalmente se ha estudiado la relación que existe con el óxido nítrico (NO), el cual inhibe la agregación plaquetaria, suprime la vasoconstricción y reduce la adherencia de los leucocitos al endotelio. El NO está disminuido en el sitio de la lesión vascular, probablemente por el efecto de la Proteína C.<sup>47.</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia renal crónica es catalogada como una enfermedad emergente por el crecimiento anual de pacientes superior al 9%, y un incremento en el gasto público de 14%.

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en casi dos terceras partes de la población mundial. Es evidente que la enfermedad cardiovascular comienza y se desarrolla durante el curso de la nefropatía, años antes de llegar a la falla renal terminal.

Diversos estudios han demostrado que los estadios iniciales de las enfermedades renales crónicas, cuando los niveles de insuficiencia son aún leves o moderados, conllevan altos riesgos de enfermedad y muerte cardiovascular, y las predicen con independencia de otros factores.

¿Qué predispone a los pacientes con enfermedad renal crónica a desarrollar eventos cardiovasculares? Esta pregunta se encuentra aún en proceso de ser contestada, la información actual solo nos puede dar una idea del nexo entre estos dos padecimientos, ya que aún se está muy lejos de entender este proceso completamente.

Jimenez Rosales y Col. en su estudio mostraron que la correlación bivariada entre una disminución en la tasa de filtrado glomerular y el aumento del riesgo cardiovascular están estrechamente vinculados, por lo que se supone que ambos comparten factores de riesgo metabólicos y seguramente algunas vías. Se observaron hallazgos similares en el estudio de Buitrago F. et al. Insuficiencia renal crónica oculta estaba presente en personas con alto riesgo cardiovascular calculado a partir de la ecuación de Framingham, y por otra parte se asoció con un IMC alto y edad mayor.

Basándonos en la evidencia, buscamos encontrar si existe una asociación importante para el desarrollo de eventos cardiovasculares consumados con insuficiencia renal crónica moderada; tomando en cuenta una población mexicana de un número representativo.

Debido a lo anterior surge nuestra pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre la insuficiencia renal crónica moderada y eventos cardiovasculares documentados por los pacientes pertenecientes a la cohorte de la salud?

## JUSTIFICACIÓN

Con base en lo señalado en el título cuarto de los estudios de pregrado en su capítulo III, de los diplomas y grados artículo 74 y 75 del reglamento interno de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, establece un trabajo de tesis como requisito para obtener el Título de Médico Cirujano. Además que no se ha realizado un estudio de insuficiencia renal crónica moderada y su asociación con eventos cardiovasculares en la Facultad de Medicina.

Hoy en día, las enfermedades emergentes no transmisibles constituyen una seria amenaza de carácter epidémico. Las autoridades sanitarias indican que la prevalencia de estas enfermedades alcanzará niveles epidémicos en todo el mundo en los próximos años, sobre todo debido al incremento de la obesidad y la diabetes en la población general. Dentro de estas enfermedades emergentes se encuentran, las enfermedades renales crónicas que constituyen una de las principales causas de muerte en el mundo. Además los pacientes con insuficiencia renal crónica incrementan los gastos en salud al requerir de diálisis o trasplante.

El mayor problema de insuficiencia renal crónica lo constituye la caída del filtrado glomerular, que por lo general es asintomático y su asociación con el incremento del riesgo cardiovascular.

El 5% de los adultos estadounidenses tiene enfermedad renal crónica pero sólo una minoría llega a la enfermedad renal crónica terminal, en lo que sugiere que la mayoría de estos pacientes fallecen por otras causas, tales como las enfermedades cardiovasculares. Dado que la relación entre enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular es evidente y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal. A medida que se disminuye en cada cuartil de índice de filtrado glomerular aumenta la asociación con enfermedad

cardiovascular. Se ha observado que la mortalidad cardiovascular en pacientes con diálisis llega a ser tan alarmante hasta 500 veces más de la normal.

El Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (por sus siglas en ingles JNC VII) incluye la microalbuminuria y el índice de filtrado glomerular  $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  como factores de riesgo cardiovascular de primer orden. A su vez, la guía europea incluye la filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina  $< 60\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$  como “daño subclínico de órgano blanco” y a la nefropatía diabética, insuficiencia renal o proteinuria de 24hs  $> 300\text{ mg}$  como “enfermedad establecida” para estratificar el riesgo cardiovascular

La enfermedad renal crónica, es una enfermedad desconocida en sus fases iniciales y de la cual sólo es evidente en estadios avanzados. El mayor número de pacientes con enfermedad renal crónica en estadios moderados por lo general desconocen que padecen una enfermedad grave.

Tomando en cuenta estos antecedentes hemos elegido a la cohorte de trabajadores de la salud; la cual está constituida por 8,812 individuos; una población que podemos considerar representativa para la obtención de información relevante que posteriormente podrá ser utilizada para la implementación de programas de salud encaminados a la asociación de la disminución del filtrado glomerular y de eventos cardiovasculares.

Debido a que la definición de eventos cardiovasculares que abarcan diversas patologías estableceremos la relación entre infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, trombosis venosa profunda; con la insuficiencia renal crónica moderada.

## HIPÓTESIS

Existe asociación entre la insuficiencia renal crónica moderada con eventos cardiovasculares documentados por los pacientes pertenecientes a la cohorte de la salud.

### HIPÓTESIS DE NULIDAD.

No existe asociación entre la insuficiencia renal crónica moderada con eventos cardiovasculares documentados por los pacientes pertenecientes a la cohorte de la salud.

### ELEMENTOS DE LA HIPÓTESIS.

Unidad de observación: trabajadores de la cohorte de salud.

Variables de estudio: filtrado glomerular, creatinina sérica, clasificación K/DOQI.

- Variable Independiente (VI): Presencia o ausencia de enfermedad renal crónica (filtrado glomerular).
- Variable Dependiente (VD): Eventos cardiovasculares.
- Variable de Confusión (VC): Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Relación Lógica:

La insuficiencia renal crónica moderada incrementa el riesgo de presentar algún evento cardiovascular.



## OBJETIVOS

### Objetivo General.

Determinar si existe asociación entre la insuficiencia renal crónica moderada con eventos cardiovasculares documentados por los pacientes pertenecientes a la cohorte de la salud.

### Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de eventos cardiovasculares en los sujetos de la cohorte de la salud.

Determinar la asociación entre eventos cardiovasculares e insuficiencia renal crónica moderada con la clasificación K/DOQI.

Determinar los factores de riesgo asociados a eventos cardiovasculares con la insuficiencia renal crónica moderada.

Determinar la asociación de eventos de infarto agudo al miocardio con insuficiencia renal crónica moderada.

Determinar la asociación de eventos de trombosis venosa profunda con insuficiencia renal crónica moderada.

Determinar la asociación de evento vascular cerebral con insuficiencia renal crónica moderada.

## MÉTODO

Tipo de estudio.

Casos y controles anidados en una cohorte.

Material y métodos.

Base de datos de la cohorte de la salud que incluye pacientes mayores de 18 años que cumplan con los criterios de inclusión.

Diseño de estudio:

Previa autorización se recolectará la información a partir de la base de datos de la cohorte de salud, se llevarán a cabo los objetivos de éste trabajo, se analizarán y obtendrán los resultados cumpliendo con la finalidad de nuestra investigación.

Las características demográficas fueron evaluadas mediante cuestionarios auto administrados. Los datos antropométricos y clínicos de evaluación fueron recolectados de la siguiente forma: el peso se midió con una escala previamente calibrada electrónicamente (modelo bc-533, tanita, Tokio, Japón), y los participantes con ropa mínima. La estatura se midió utilizando un estadiómetro convencional. La circunferencia de la cintura se midió en el punto más alto de la cresta ilíaca al final de la espiración normal, con una precisión de 0-1 cm, con una cinta métrica de acero. El IMC se calculó como la proporción entre peso y el cuadrado de la altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a partir de la medición normalizada de peso y altura. La presión arterial se midió con un monitor automático de presión arterial digital. Los participantes fueron sentados con su brazo derecho apoyado a nivel del corazón. Hasta tres mediciones de presión arterial se obtuvieron de cada

participante. Todos los procedimientos de medición fueron realizadas por enfermeras entrenadas para utilizar procedimientos estandarizados (reproducibilidad se evaluó, dando lugar a coeficientes de concordancia entre 0,83 y 0,99).

Una muestra de sangre venosa en ayunas se obtuvo de cada participante, el tiempo de ayuno fue  $\geq 8$  h para ser consistente con los análisis previos de los datos de los adultos que participaron en la encuesta nacional de salud y nutrición. La glucosa en plasma se midió con el método de glucosa oxidada. TAG se midió con la técnica de la lipasa, y el colesterol DHL (DHL-c) por el método de remoción. Todos los ensayos biomédicos se realizaron con un instrumento selectra xl (randox laboratorios ltd, antrim, Reino Unido), en concordancia con los procedimientos de la federación internacional de química y medicina de laboratorio. La creatinina en suero se midió por un laboratorio de un solo núcleo y se determinó utilizando el método jaffé randox automatizado.

La función renal será calculada utilizando la ecuación CKD-EPI (Colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica) que es más precisa para evaluar las estimaciones de filtración glomerular (IFG) que la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRM) estudios (levy). La ecuación CKD-EPI se ajustará a la raza (blanca o de otro tipo), sexo y nivel de creatinina sérica (SCL) IFG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>); para mujeres con:  $SCL \leq 0.7$  mg/dL,  $IFG = 144X (Cr/0.7)^{-0.329} X (0.993)^{edad}$ ; Para mujeres con  $SCL > 0.7$  mg/dL,  $IFG = 144X (Cr/0.7)^{-1.209} X (0.993)^{edad}$ ; Para hombres con  $SCL \leq 0.9$  mg/dL,  $IFG = 141X (Cr/0.9)^{-0.411} X (0.993)^{edad}$ ; Para hombres con  $SCL > 0.9$  mg/dL,  $IFR = 141 x (Cr/0.9)^{-1.209} x (0.993)^{edad}$ . Entonces el índice de filtrado glomerular será estandarizado por área de superficie corporal de acuerdo a la fórmula de dubois y dubois, superficie de área corporal (m<sup>2</sup>) =  $0.20247 * talla (m)^{0.725} * peso (kg)^{0.425}$ , el índice de filtrado glomerular/superficie de área corporal será expresado como ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

La enfermedad renal crónica, será definida de acuerdo a la clasificación de K/DOQI (iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal crónica) guía de práctica clínica (fundación nacional del riñón: K/DOQI guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica: evaluación, clasificación, y estratificación. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2supp12) s 1-s266. También será definida como filtrado glomerular/superficie de área corporal menor a  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (11,12 del estudio de prevalencia qui-li). Nuestra cohorte no medirá proteinuria con el fin de determinar la función renal normal y leve, por esta razón nosotros clasificaremos filtrado glomerular/ superficie de área corporal en cinco estadios de función renal de acuerdo a las guías K/DOQI solo como una referencia. Estadio 1 índice filtrado glomerular  $>90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (daño renal con filtrado glomerular normal o aumentado); estadio 2 índice de filtrado glomerular  $60-89\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (daño renal con disminución leve del filtrado glomerular); estadio 3 índice de filtrado glomerular  $30-59\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (moderada disminución del filtrado glomerular); estadio 4 índice de filtrado glomerular  $15-29\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (disminución severa del filtrado glomerular); y estadio 5 (fracaso renal) índice de filtrado glomerular  $<15\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ .

Para el propósito de este estudio, el índice filtrado glomerular será calculado de acuerdo a la enfermedad renal crónica, ecuación EPI (de colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica). Adicionalmente, el índice de filtrado glomerular será ajustado a la superficie de área corporal para todos los participantes.

## VARIABLES

Definición Operacional de las Variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Filtrado Glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	<60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Clasificación K/DOQI	Evaluación, clasificación, y estratificación de la Enfermedad Renal Crónica.	Estadio 1: ≥90ml/min/1.73m <sup>2</sup> Estadio 2: 60-89ml/min/1.73m <sup>2</sup> Estadio 3: 30-59ml/min/1.73m <sup>2</sup> Estadio 4: 15-29 ml/min/1.73m <sup>2</sup> Estadio 5: <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Ordinal	Leve =1, 2  Moderada = 3,4  Severa= 5
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos, filtrado por los riñones.	Mujeres: 0,6 a 1,1 mg/dl Hombres: 0,8 a 1,3 mg/dl	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Hipertensión Arterial	Es el aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a la elevación de la presión arterial sistémica, medida en milímetros de mercurio.	≥140mmHg Sistólica  ≥90mmHg Diastólica	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Hiper glucemia	Glucosa en suero elevada; paciente con mínimo 8 horas de ayuno. Medida en mg/dL	≥100mg/dl	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
Síndrome Metabólico	Conjunción de varias enfermedades ó factores de riesgo en un mismo individuo que aumenta su probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular	Si $a + b + c + d + e \geq 3$ entonces paciente cursa con síndrome metabólico	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Infarto Agudo del Miocardio	Infarto de una región del miocardio debida a un déficit prolongado del aporte sanguíneo al mismo.	Respuesta afirmativa al inciso correspondiente en el apartado 22 de la encuesta *	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Trombosis Venosa Profunda	Formación de un coágulo sanguíneo o trombo dentro de una vena profunda.	Respuesta afirmativa al inciso correspondiente en el apartado 22 de la encuesta *	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Tromboembolia Pulmonar	Patología desencadenada por la obstrucción parcial o total de una arteria o arterias pulmonares a causa de un trombo procedente del sistema venoso.	Respuesta afirmativa al inciso correspondiente en el apartado 22 de la encuesta *	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta
Enfermedad Vascular Cerebral	Desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas que duran 24 horas o más, o que progresan hacia la muerte y no tienen otra causa aparente que un origen vascular.	Respuesta afirmativa al inciso correspondiente en el apartado 22 de la encuesta *	Dicotómica	0 = No presenta 1= Si presenta

\*VER ANEXO 1

## UNIVERSO DE TRABAJO

Cohorte de trabajadores de la salud. Se realizó un análisis transversal de los datos en los adultos que participan en la evaluación inicial del estudio de cohorte de trabajadores de la salud en los estados mexicanos de Morelos y México. Los detalles del diseño del estudio, metodología y características de los participantes de línea de base se ha informado en otra parte. Los comités de ética de todas las instituciones participantes aprobaron el protocolo de estudio y formularios de consentimiento. Entre marzo y abril de 2006, 9.467 empleados y 1.195 niños y adolescentes de 10-19 años, de las instituciones en los estados de Morelos y México, fueron invitados a participar en este estudio de cohorte, que se centra en el estilo de vida de los participantes y las enfermedades crónicas. De una población total de 13.275 candidatos identificados en el estudio, 9.467 empleados participaron en el estudio de cohortes y un total de 9.142 adultos estaban inscritos oficialmente. Para el propósito de este estudio se incluyeron 8,812 sujetos. El estudio se realizó en cumplimiento con la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron la aprobación para este estudio.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Trabajadores de la cohorte de salud con diagnóstico de insuficiencia renal crónica mayores de 18 años (casos).

Trabajadores de la cohorte de salud sin insuficiencia renal crónica mayores de 18 años (controles).

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Sujetos con información incompleta.

Pacientes cursando con las siguientes patologías: Cirrosis Hepática, Hipertensión Arterial, Insuficiencia Renal Crónica, Artritis Reumatoide, Cáncer de Piel, Cáncer Gástrico, Cáncer de Colon o Recto, Linfoma, Leucemia, Cáncer de Pulmón, Cáncer de Mama, Quistes Benignos en mama, Cáncer de Endometrio, Cáncer del Cuello de Matriz, Cáncer de Ovario, Cáncer de Próstata. Esto debido a que está demostrado que estas enfermedades favorecen a la génesis de un estado protombótico que ocasiona el aumento de la prevalencia de Eventos Trombóticos.

Diabetes Mellitus, o con una glucosa en ayuno mayor o igual a 126mg/dL (con la que se hace el diagnóstico) ya que a pesar de que según el ATP III. Cursar con esta patología no excluye del diagnóstico de Síndrome Metabólico. Para fines de este estudio se decidió no tomar en cuenta, ya que múltiples estudios reportan la relación entre la presencia de Diabetes Mellitus y Eventos Trombóticos, lo que alteraría nuestros resultados.

Finalmente se decidió eliminar a los pacientes que cursaban con diagnóstico de gota, esto para considerar si existe una relación entre la hiperuricemia y la génesis de eventos trombóticos.



## INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

Apartado 22 del cuestionario de la cohorte de trabajadores de la salud 2003-2004.  
Anexo1 base de datos.

## LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.

La cohorte de salud que se llevó acabo en 2003 – 2004 con una muestra total de 13.275 pacientes.

De los cuales se excluyeron a 4.463 quedando una muestra 9.142pacientes inscritos. Para el propósito de este estudio se incluyeron 8,812 sujetos.

## EVENTOS.

Eventos cardiovasculares referidos en sus antecedentes en el cuestionario de la cohorte.

## DISEÑO DE ANÁLISIS

Se realizará estadística descriptiva e inferencial, con medidas de tendencia central y dispersión, se compararán los promedios de las variables numéricas con distribución normal. Se realizará análisis bivariado aplicando el intervalo de confianza, riesgo relativo (OR por sus siglas en inglés), de la insuficiencia renal crónica y de cada uno de sus componentes, correspondiendo a un intervalo de confianza del 95%. Las variables categóricas serán comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$ . Para determinar el riesgo relativo que representa la insuficiencia renal crónica moderada (y cada uno de sus componentes), tasa de filtrado glomerular, depuración de creatinina, se considerarán significativos los valores de  $p$  menores a 0.05.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

El material de investigación para este estudio consiste en información registrada en la base de datos de la cohorte de salud, la cual contiene más de 7,737 pacientes colectados entre 2003 y 2004; dicha base contiene: número de registro, datos generales del paciente (edad, sexo, antecedentes personales patológicos y análisis de laboratorio). Con esto podemos garantizar la confidencialidad de los pacientes. Esta investigación se llevará a cabo bajo las normas deontológicas, reconocidas por la declaración de Helsinki (Washington 2002), como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar en la realización de investigación médica en seres humanos. Además cumple con los criterios de investigación sin riesgo estipulados en el título segundo, capítulo uno, artículo 17, sección uno del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Por lo que no requiere de consentimiento informado, de acuerdo a lo estipulado en el artículo 23 del mismo reglamento.

## ORGANIZACIÓN

### TESISTAS:

M.P.S.S. Wendy Mariel Neri Bruno.

M.P.S.S. Mónica García Rendón Fuentes.

### DIRECTORES DE TESIS:

#### DIRECTORES DE TESIS

M. EN I.C. Gerardo Huitrón Bravo.

DR. Gilberto Felipe Vázquez de Anda.

#### REVISORES DE TESIS

E. EN M.I. Graciela Moreno Águila.

M.C. Abraham Diego Reyes.

## PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

La cohorte fue financiada en parte por la Universidad Autónoma del Estado de México, no se requiere por el momento de mayor financiamiento. La papelería, artículos de oficina e impresión correrán a cargo de los autores de la tesis. Con un costo aproximado de 8,900 pesos mexicanos.

## RESULTADOS.

Para éste estudio se incluyeron un total de 6,103 pacientes, 4352 (71.3%) mujeres y 1748 (28.6%) hombres, entre 16 a 90 años con una media de la población general de 42.8.

La edad promedio tanto en hombres como en mujeres se encuentra dentro de la cuarta década de la vida. Los valores de glucosa, descartando a los diabéticos, indican mayores cifras en hombres que en mujeres por 4mg/dL. Dentro de los valores de somatometría peso y talla es superior en los hombres, ambos presentaron sobrepeso y los límites de circunferencia de cintura en ambos están en el límite superior de tolerancia, las mujeres con valores más altos. Dentro de los parámetros de Tensión Arterial las mujeres tuvieron un incremento en 10mm/Hg en la Sistólica y de 5mm/Hg en la Diastólica.

Los niveles de DHL se muestran ligeramente aumentados en las mujeres. La creatinina es mayor en los hombres tomando al IMC. Las mujeres presentaron cifras mayores en el Índice de Filtrado Glomerular ajustado al Índice de masa Corporal. Los hombres presentaron mayor desviación estándar y varianza en Glucosa, Acido Úrico, Triglicéridos, Peso, Talla, TAS, TAD y Creatinina, y las mujeres en edad, IMC, Circunferencia de cintura, HDL e Índice de Filtrado Glomerular. Siendo la edad promedio tanto en hombres como mujeres de 42 años. Ninguno de los pacientes presentó cifras de glucemia compatibles con Pre Diabetes y/o Diabetes Mellitus; así mismo ningún paciente presentó hiperuricemia. Los hombres presentaron hipertrigliceridemia a diferencia de las mujeres que tenían cifras normales en promedio.

El promedio de la talla claramente mayor en los hombres que en las mujeres con una media de  $1.68 \pm .3$  y las mujeres de  $1.55 \pm .3$  de acuerdo al peso por Índice de Masa Corporal. Los hombres presentaron sobrepeso, con una circunferencia de cintura que no representa riesgo de cardiopatía, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares a diferencia de las mujeres donde en promedio si presentaban riesgo elevado de padecer estas por circunferencia de

cintura. Se muestra que la media de cifras de T/A no representa anomalías en ambos géneros. Tanto hombres como mujeres no presentaron concentraciones de HDL que suponen un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Igualmente hombres ni mujeres presentaron cifras de creatinina aumentadas. Finalmente en promedio el Índice de Filtrado Glomerular ajustado al índice de masa corporal promedio en hombres fue de 77 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y en mujeres de 82ml/min/1.73m<sup>2</sup>; con lo cual en promedio no presentaron insuficiencia renal moderada. (Tabla 1).

La (Figura 2) muestra un aumento en la prevalencia de Eventos Cardiovasculares cuando se asocia con un Índice de Filtrado Glomerular menor o igual a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Se observó asociación estadística entre género y presencia de eventos Cardiovasculares de predominio en las mujeres. (Tabla 2).

Pacientes con Filtrado Glomerular menor o igual a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentaron asociación con presencia de co-morbilidades. (Figura 3).

Pacientes que presentaron Insuficiencia Renal Crónica Moderada están asociados estadísticamente con angina de pecho. (Figura 4).

Pacientes con filtrado glomerular menor o igual a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tienen asociación estadística con Infarto Agudo al Miocardio referido por pacientes pertenecientes a la Cohorte de Salud. (Tabla 3).

La (Tabla 4), muestra que existe asociación estadística entre un Índice de Filtrado Glomerular menor o igual a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y la presencia de Trombosis Venosa Profunda.

Sin embargo no se encontró asociación estadística con eventos quirúrgicos. (Figura 5).

En la (Figura 6) No se encontró asociación entre el antecedente de Infarto Cerebral e Índice de Filtrado Glomerular menor o igual a 59ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

A sí mismo no se refleja asociación entre Embolia Pulmonar e Índice de Filtrado Glomerular menor o igual a  $59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . (Figura 7)

Los Factores de Riesgo relacionados a Filtrado Glomerular menor o igual a  $59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  y el antecedente registrado de eventos cardiovasculares. Se muestra en la (Tabla 5), donde se aprecia que la presencia de eventos trombóticos aumenta el riesgo 2 veces que aquellos que no tienen filtrado glomerular disminuido.

En la (Figura 8) se observa un aumento de 2 veces mayor en los estadios iniciales, y cuando hay insuficiencia renal crónica moderada (KDOQI 3) se cuadruplica la presencia de eventos cardiovasculares, así como en el estadio 4 hay un incremento de 9 veces que en los pacientes con filtrado glomerular normal, con lo que confirmamos que a menor índice de filtrado glomerular (IRC moderada) hay mayor riesgo de padecer algún evento cardiovascular.

Figura 1. Diagrama de flujo de sujetos incluidos para el estudio de asociación de insuficiencia renal crónica moderada y eventos cardiovasculares documentados por pacientes pertenecientes a la cohorte de salud.

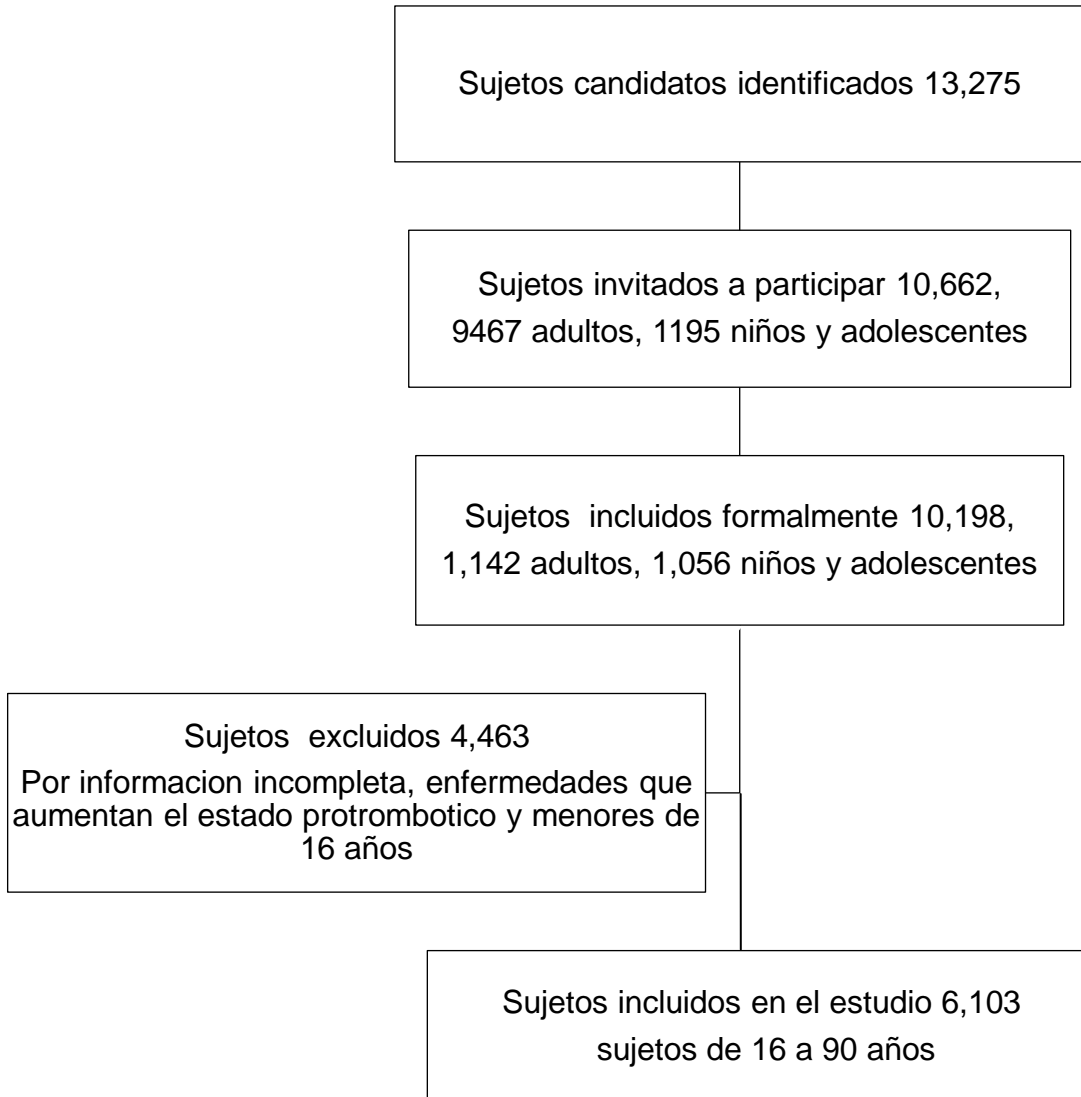




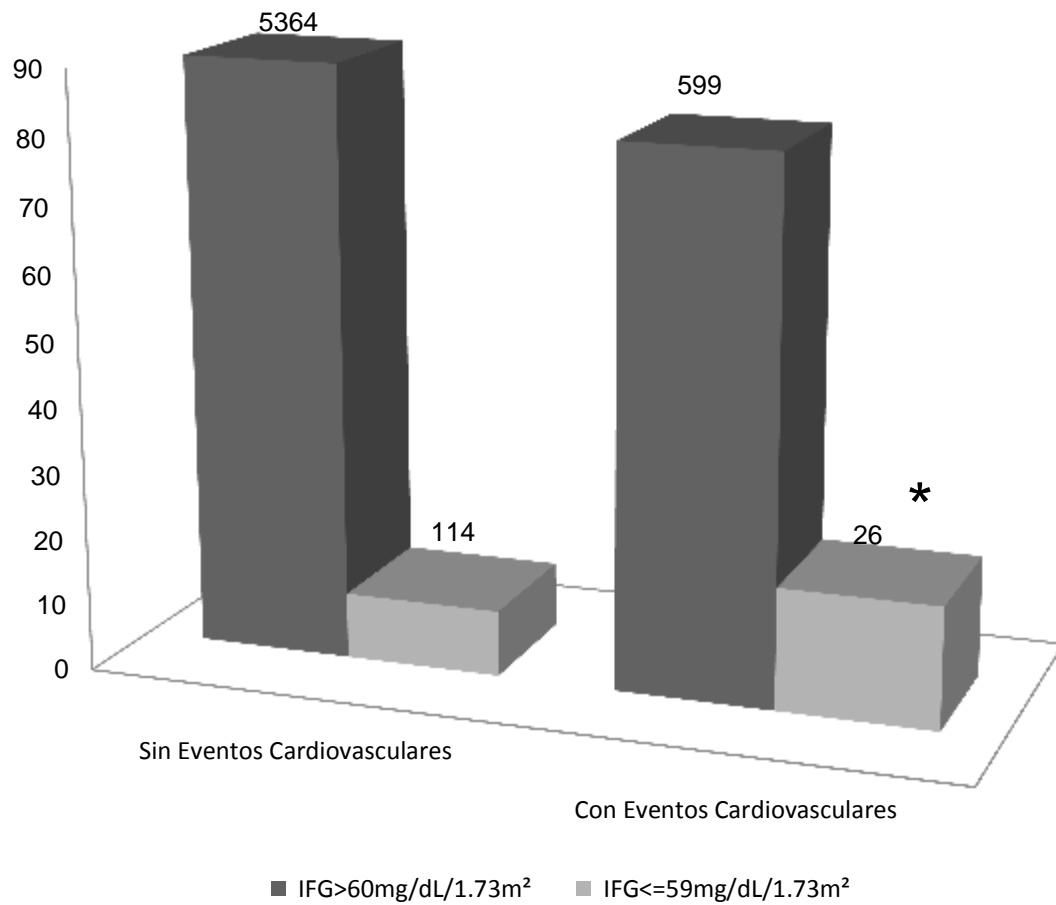
Tabla 1. Demografía

	Sexo	Válidos		Casos	Error
		N	%	Media	Estándar
		N	%	N	N
<b>Edad</b>	M	1748	99.8%	42.89	13.19
	F	4352	100%	42.78	13.61
<b>Glucosa</b>	M	1748	99.8%	92.69	10.54
	F	4352	100%	88.44	10.34
<b>úrico</b>	M	1748	99.8%	5.94	1.43
	F	4352	100%	4.36	1.24
<b>TG</b>	M	1748	99.8%	186.34	116.60
	F	4352	100%	137.52	71.88
<b>Talla</b>	M	1748	99.8%	168.34	6.80
	F	4352	100%	155.5	6.224
<b>Peso</b>	M	1748	99.8%	76.02	12.64
	F	4352	100%	63.91	11.60
<b>TAS</b>	M	1748	99.8%	124.54	13.76
	F	4352	100%	114.93	12.76
<b>TAD</b>	M	1748	99.8%	75.21	10.81
	F	4352	100%	70.78	9.53
<b>IMC</b>	M	1748	99.8%	26.78	3.85
	F	4352	100%	26.43	4.54
<b>CC</b>	M	1748	99.8%	92.97	10.48
	F	4352	100%	89.00	12.23
<b>HDL</b>	M	1748	99.8%	37.79	9.46
	F	4352	100%	40.22	11.83
<b>Creat</b>	M	1748	99.8%	1.124	.18
	F	4352	100%	.938	.14
<b>IFG/IMC</b>	M	1748	99.8%	77.0804	16.34
	F	4352	100%	82.7345	17.93

*N.* frecuencia. *M.* Masculino. *F.* Femenino. *TG.* Triglicéridos. *TAS.* Tensión Arterial Sistólica. *TAD.* Tensión Arterial Diastólica. *IMC.* Índice de Masa Corporal. *CC.* Circunferencia de Cintura. *HDL.* Lipoproteínas de Alta densidad. *IFG.* Índice de Filtrado Glomerular ajustado al Índice de Masa Corporal.

*FUENTE:* Base de datos de la cohorte de la salud

Figura 2. Asociación de Eventos Cardiovasculares e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$



\* $p < 0.05$

Pruebas de chi-cuadrado Eventos Cardiovasculares e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ;  $P = 0.001$

Estadístico exacto de Fisher = 0.003

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la cohorte de la salud

Tabla 2. Asociación de Eventos Cardiovasculares e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$  por Sexo

Sexo			IFG		Total	
			$\leq 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$			
			No	Si		
Hombre	Eventos Cardiovasculares	No	Recuento	1480	230	1710
			% eventos Trombóticos	86.5 %	13.5 %	100.0 %
		Si	Recuento	33	8	41
			% eventos Tromboticos	80.5%	19.5%	100.0 %
			<b>Total</b>	Recuento	1513	238
		% eventos Tromboticos	86.4%	13.6%	100.0 %	
	Mujer	No	Recuento	3884	369	4253
			% eventos Tromboticos	91.3%	8.7%	100.0 %
		Si	Recuento	81	18	99
			% eventos Tromboticos	81.8%	18.2%	100.0 %
<b>Total</b>			Recuento	3965	387	4352
	%eventos Tromboticos	91.1%	8.9%	100.0%		

$p < 0.05$

\*Pruebas de chi-cuadrado para hombres Eventos Cardiovasculares e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ;  $P = 0.263$

\* Estadístico exacto de Fisher para hombres = 0.251

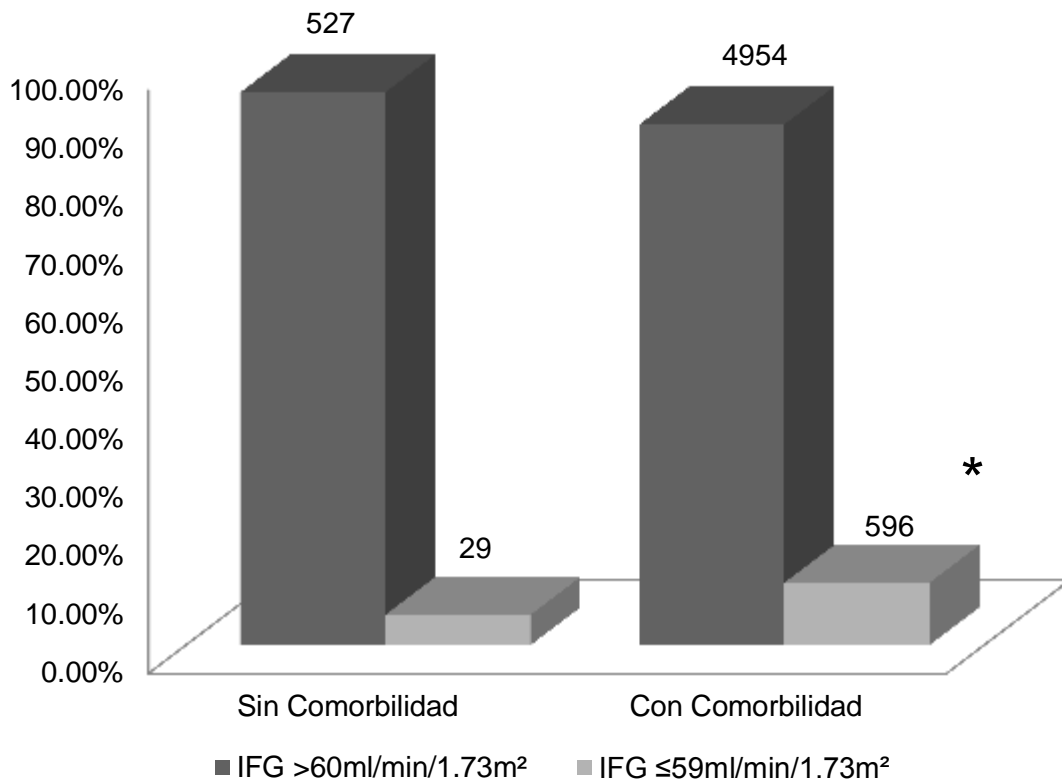
\*Pruebas de chi-cuadrado para mujeres Eventos Cardiovasculares e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ;  $P = 0.001$

\* Estadístico exacto de Fisher para mujeres = 0.003

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud.

Figura 3. Asociación de Co-morbilidad e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>



$p < 0.05$

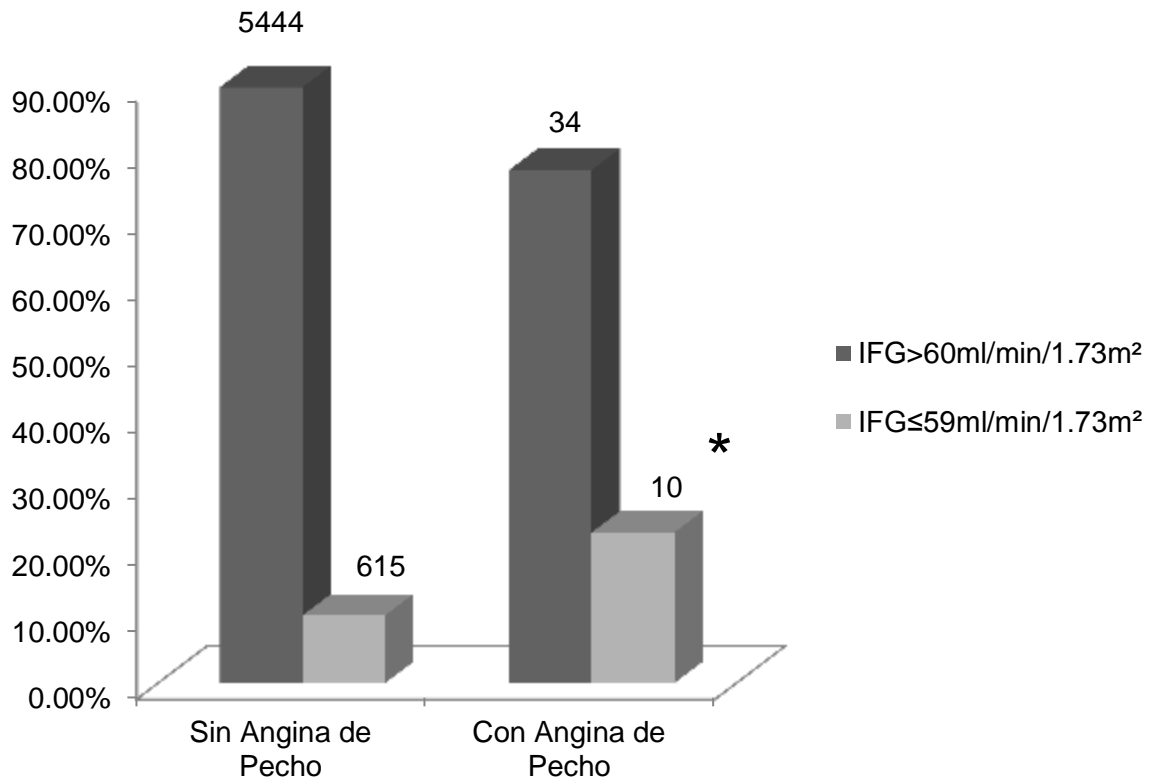
\*Pruebas de chi-cuadrado Co-morbilidad e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  
 $P = 0.000$

\* Estadístico exacto de Fisher = 0.000

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud.

Figura 4. Asociación de Angina de Pecho e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min/1.73m}^2$



$p < 0.05$

\*Pruebas de chi-cuadrado Angina e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min/1.73m}^2$ ;  $P = 0.006$

\* Estadístico exacto de Fisher = 0.012

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud.

Tabla 3. Asociación de Infarto Agudo al Miocardio e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$

		IFG $\leq 59\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$		Total	
		No	Si		
<b>Infarto Agudo Miocardio</b>	<b>No</b>	Recuento	5459	619	6078
		% de IAM	89.8%	10.2%	100.0%
	<b>Si</b>	Recuento	19	6	25
		% de IAM	76.0%	24.0%	100.0%
	<b>Total</b>	Recuento	5478	625	6103
		% de IAM	89.8%	10.2%	100.0%

$p < 0.05$

\*Pruebas de chi-cuadrado Infarto Agudo al Miocardio e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ ;

$P = 0.023$

\* Estadístico exacto de Fisher = 0.037

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud.

Tabla 4. Asociación entre Trombosis Venosa Profunda e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

		IFG $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$			
		No	Si	Total	
<b>Trombosis Venosa Profunda</b>	<b>No</b>	Recuento	5449%	617%	6066
		%de Trombosis Venosa Profunda	89.8%	10.2%	100
	<b>Si</b>	Recuento	29%	8%	37
		%de Trombosis Venosa Profunda	78.4%	21.6%	100
	<b>Total</b>	Recuento	5478%	625%	6103
		%de Trombosis Venosa Profunda	89.8%	10.2%	100

$p < 0.05$

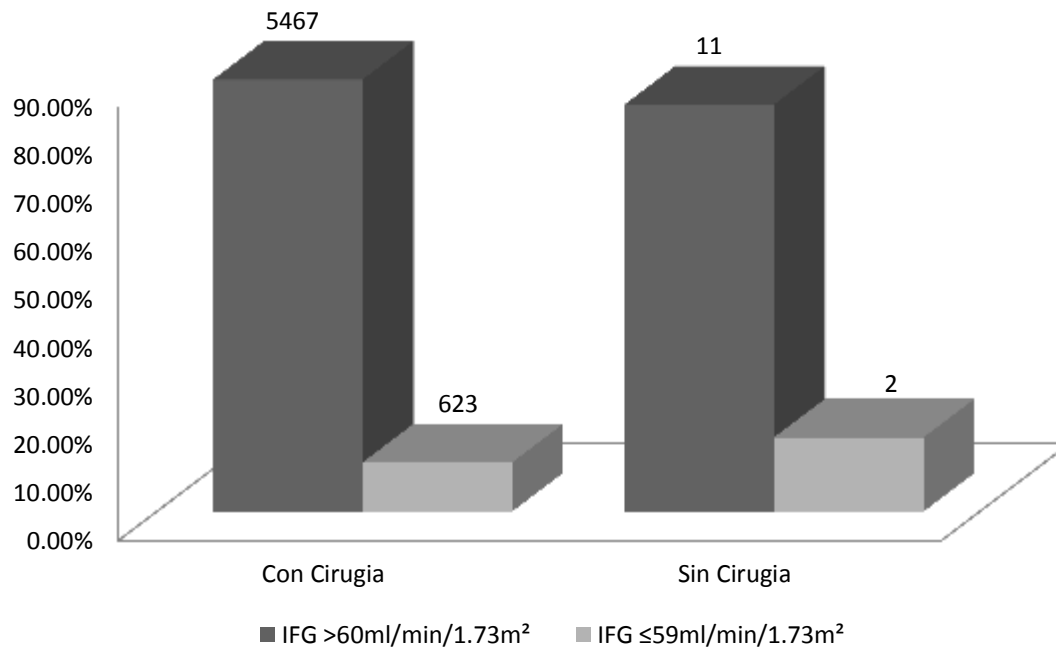
\*Prueba de chi-cuadrado Trombosis Venosa Profunda e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ;  $p = .022$

\* Estadístico exacto de Fisher = .049

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud

Figura 5. Asociación de Cirugía e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$



\*Pruebas de chi-cuadrado Cirugía e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ;  $P=0.540$

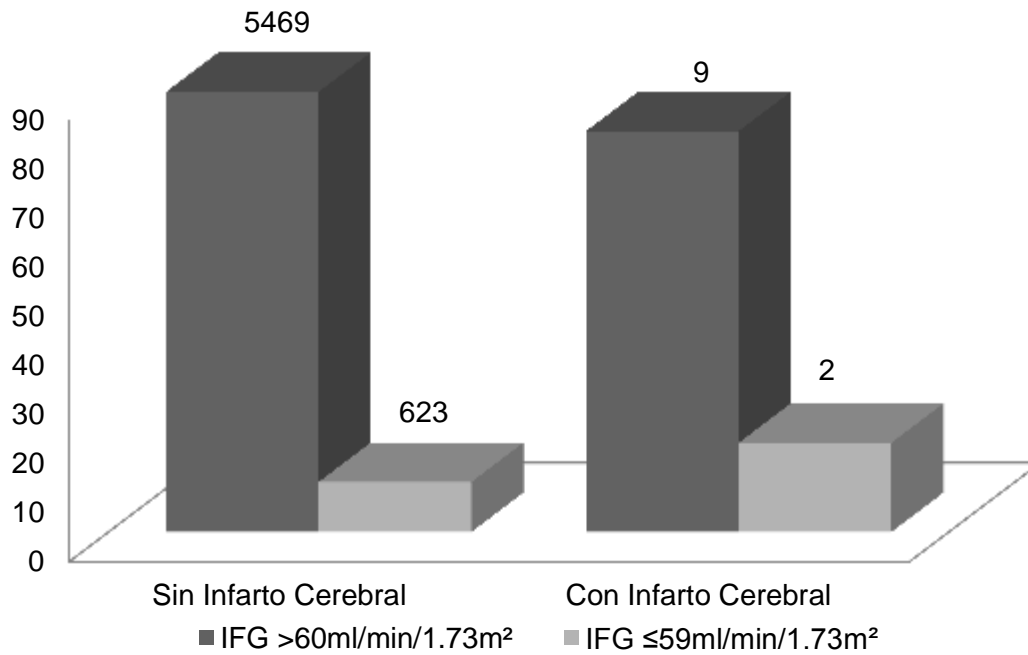
\* Estadístico exacto de Fisher = 0.636

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud.



Figura 6. Asociación entre Infarto Cerebral e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$



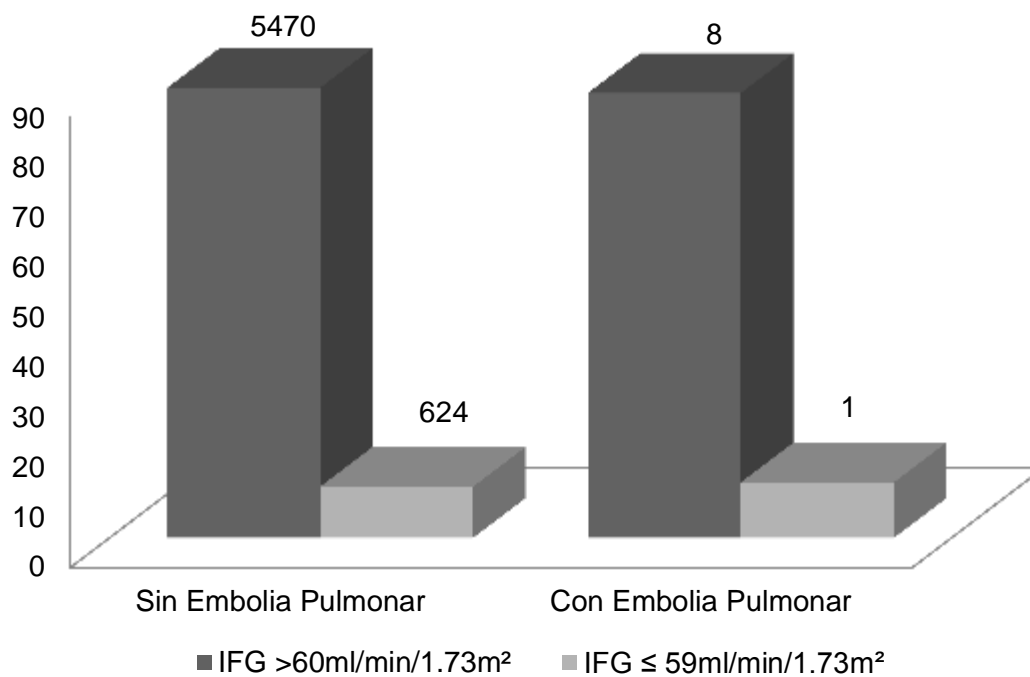
\*Pruebas de chi-cuadrado Infarto Cerebral e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ ;  $p=0.385$

\* Estadístico exacto de Fisher =0 .313

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud

Figura 7. Asociación entre Embolia Pulmonar e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$



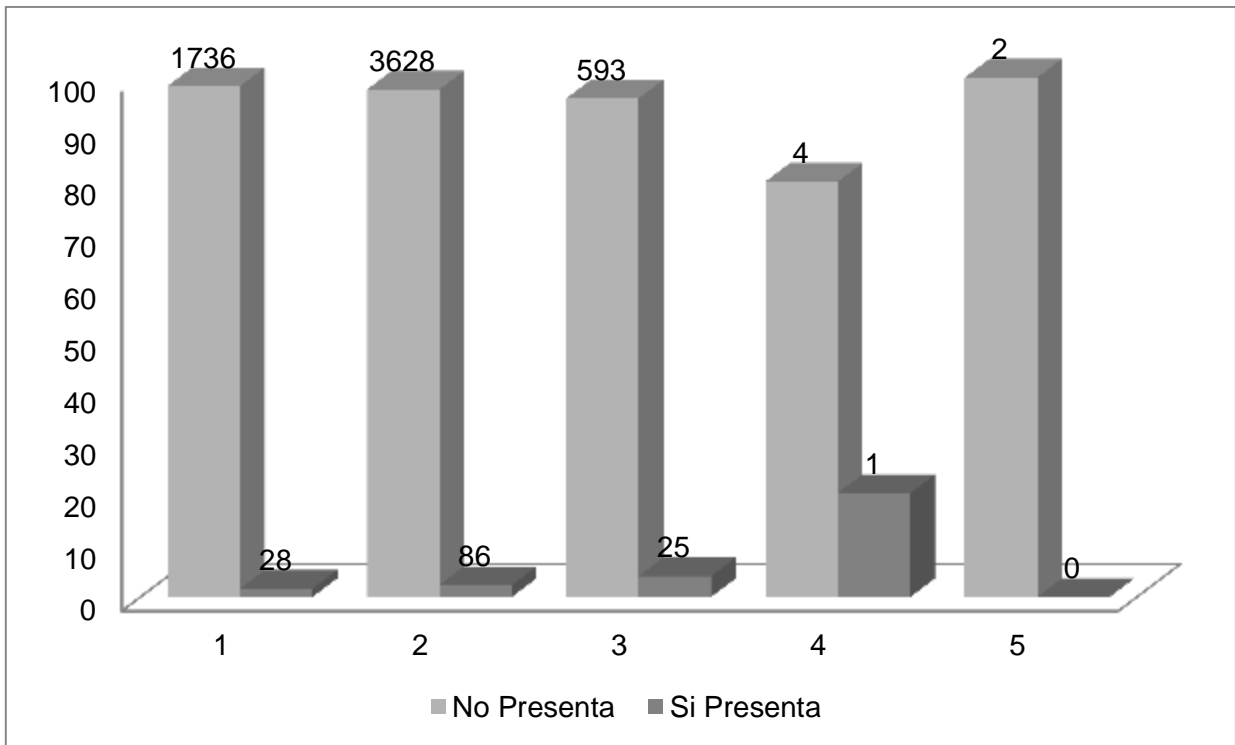
\*Prueba de chi-cuadrado Embolia Pulmonar e Índice de Filtrado Glomerular  $\leq 59\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ;  
 $p=0.931$

\*Estadístico exacto de Fisher = 1.000

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud

Figura 8. Asociación entre K/DOQI y Eventos Cardiovasculares



*p*<0.05 significativa

\*prueba de chi cuadrado: *p*= .001

IFG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud

*Tabla 5. Análisis de productos cruzados de los componentes de Eventos Cardiovasculares con insuficiencia renal crónica moderada (IFG  $\leq$  59ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Riesgo Relativo.*

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Eventos Cardiovasculares</b>	2.042*	1.323 - 3.153
<b>Eventos Cardiovasculares Hombres</b>	1.560	.712 - 3.419
<b>Eventos Cardiovasculares Mujeres</b>	2.339*	1.388 - 3.941
<b>Co-morbilidades</b>	2.188*	1.491- 3.210
<b>Angina</b>	2.604*	1.280 - 5.296
<b>Infarto Agudo al Miocardio</b>	2.785*	1.108 - 6.999
<b>Trombosis Venosa Profunda</b>	2.436*	1.109 –5.353
<b>Cirugía</b>	1.596	.353 - 7.215
<b>Infarto Cerebral</b>	1.951	0.421 – 9.049
<b>Embolia Pulmonar</b>	1.096	0.137 – 8.775

\* $P \leq 0.05$

O.R. Odds Ratio

FG. Índice de Filtrado Glomerular ajustado a Índice de Masa Corporal

IC. Intervalo de Confianza

FUENTE: Base de datos de la Cohorte de la Salud

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos asociación significativa entre eventos cardiovasculares y una caída del Índice de Filtrado Glomerular calculado menor a  $60\text{ml /min/ } 1.73\text{m}^2$ . También encontramos una asociación estadística entre angina de pecho y una disminución del filtrado glomerular menor a  $60\text{ml/min/}1.73\text{m}^2$ . Encontramos asociación estadística entre infarto del Miocardio y eventos cardiovasculares.

La afectación vascular subyacente más característica en los enfermos con insuficiencia renal crónica consiste en lesiones de aterosclerosis con calcificaciones de localización preferente en la capa media junto a hiperplasia de la íntima, así como lesiones arterioescleróticas de grandes vasos. Dichas lesiones conducen a entidades clínicas bien definidas y agrupadas en el concepto de enfermedad vascular, como son la enfermedad cerebrovascular, la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía periférica.<sup>48</sup>

En estudios previos (OPS, Majluf-Cruz Abraham y col.) la enfermedades cardiovasculares son el número uno de causa de muerte en todo el mundo y no sólo en los países desarrollados. Esto representa un esfuerzo por identificar y tratar los factores de riesgo cardiovascular. Encontramos una asociación estadística entre trombosis venosa profunda y evento cardiovascular.

B. Mahmoodi et al, en un análisis de 5 cohortes prospectivas de la población general, encontró que el riesgo de tromboembolismo comenzó a incrementarse significativamente a partir de una tasa de filtrado glomerular de  $88\text{mL/min/}1,73\text{m}^2$ . Relacionado a una tasa de filtrado glomerular de  $100\text{mL/min/}1.73\text{m}^2$ , el riesgo para tromboembolismo venoso fue de 1,29 (95%CI, 1,04-1,59) para una tasa de filtrado glomerular de 75, 1,31 (1,00-1,71) para 60, 1,82 (1,27-2,60) para 45 y 1,95 (1,26-3,01) para  $30\text{mL/min/}1,73\text{m}^2$ .

Los investigadores del estudio Framingham han reportado que los niveles elevados de triglicéridos son un factor de riesgo independiente, como ha sucedido en otros reportes.<sup>49</sup> La resistencia a la insulina es otro factor de riesgo que correlaciona bien con la enfermedad cardiovascular. Los mecanismos de esta asociación son por demás complejos y multifactoriales. La mayor incidencia se describe en aquellos pacientes que cursan con Síndrome Metabólico, lo cual hace más difícil su interpretación, pues estos pacientes tienen alteraciones en el metabolismo de los lípidos, son hipertensos, cursan con estados protrombóticos y tienen cifras anormales en la determinación de glucosa.

La hiperglucemia, cuya principal anomalía metabólica es la diabetes, es un factor de riesgo por sí mismo que se asocia no sólo a enfermedad microvascular, sino también a enfermedad vascular aterosclerótica, por mecanismos que incluyen la glucosilación, con acumulación en los tejidos de los productos terminales de la glucosilación, incremento de los procesos oxidativos de la pared arterial y alteraciones de la trombogénesis y de la función endotelial.

Los datos de los estudios epidemiológicos prospectivos del UKPDS (por sus siglas en inglés Estudio Prospectivo de la Diabetes del Reino Unido) en pacientes diabéticos de tipo 2 recién diagnosticados y que estaban libres de enfermedad vascular demostraron que durante el seguimiento a largo plazo no sólo se incrementaron las complicaciones microvasculares al aumentar los valores de hiperglucemia, sino también la incidencia de infarto de miocardio.<sup>50</sup>

Por lo que se puede afirmar que el control de sus concentraciones sanguíneas previene o retrasa la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. Además, existen evidencias que sugieren que también se reduce el riesgo de infarto de miocardio y se mejora el pronóstico en pacientes que lo han tenido. En nuestro estudio encontramos que dentro de los pacientes con parámetros de normoglucemia, los hombres obtuvieron cifras mayores; no descartando este parámetro la presencia de insuficiencia renal crónica.

Respecto a la obesidad abdominal, comparando los resultados con los publicados por ENSANUT 2006. La prevalencia tanto en hombres como mujeres fue ligeramente menor, aunque conservando la relación por sexo, encontrándose 3 veces más común en el sexo femenino.<sup>51</sup>

En relación al diagnóstico nutricional, al comparar nuestro estudio con la ENSANUT 2006 se observa una prevalencia menor a la esperada en pacientes diagnosticados con obesidad (30% vs 18.1%) y una mayor prevalencia de diagnóstico de sobrepeso. Esto debido a que establecimos el diagnóstico en base a los criterios de la OMS, mientras que en las encuestas de salud se toman los parámetros de la Norma Oficial Mexicana. Mientras que los resultados obtenidos en nuestra investigación respecto a la distribución por género fueron similares a dicha encuesta con una mayor prevalencia de obesidad en el sexo femenino y de sobrepeso en el sexo masculino.<sup>51</sup>

Teniendo en cuenta que existe consenso mundial en considerar a la edad avanzada como riesgo cardiovascular mayor. En nuestro trabajo el promedio en la edad se observó en la población de mediana edad, por lo que esta se convierte en nuestra población objetivo de prevención.<sup>48</sup> La prevalencia de ERCO es elevada, en una población envejecida y con tasa elevada de factores de riesgo vascular, lo que les confiere un alto riesgo vascular y sería preciso adoptar medidas de intervención a fin de evitar la progresión de la enfermedad renal y su alta morbi-mortalidad.<sup>52</sup>

En los últimos años se ha incrementado la evidencia de la asociación de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. Son varios los trabajos epidemiológicos que lo relacionan con el desarrollo futuro de insuficiencia renal, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular y global. El mecanismo propuesto es a través del daño endotelial.<sup>1, 53.</sup>

Los investigadores del estudio Framingham han reportado que los niveles elevados de triglicéridos son un factor de riesgo independiente, como ha sucedido en otros reportes.<sup>49</sup> La resistencia a la insulina es otro factor de riesgo que correlaciona bien con la enfermedad cardiovascular. Los mecanismos de esta asociación son por demás complejos y multifactoriales. La mayor incidencia se describe en aquellos pacientes que cursan con SM, lo cual hace más difícil su interpretación, pues estos pacientes tienen alteraciones en el metabolismo de los lípidos, son hipertensos, cursan con estados protrombóticos y tienen cifras anormales en la determinación de glucosa.<sup>49</sup>

En situación de Insuficiencia Renal Crónica Oculta existe una mayor activación neurohormonal y reactividad simpática como consecuencia de una menor disponibilidad de Oxido Nítrico, un antagonista natural de las catecolaminas, y en esta situación se contribuye al desarrollo de HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)<sup>47</sup>. En nuestro estudio excluimos a personas hipertensas, pero los resultados demuestran que un incremento en 10mm/Hg en la TAS y de 5mm/Hg en la TAD se asoció a menor índice de filtrado glomerular.

Lamentablemente, la enfermedad renal, aunque está claramente ligada a la enfermedad cardiovascular, ha sido poco reconocida en las estadísticas hasta muy recientemente. La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en el más reciente informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC VII)<sup>54</sup> y en definiciones de la Asociación Americana del Corazón. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con Enfermedad Renal Crónica que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares, que los que progresan a tratamiento sustitutivo renal.

La relación entre enfermedad renal crónica y enfermedad vascular es patente y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal, hasta el punto de que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500



veces superior a la de la población con función renal normal. Ya el estudio Framingham demostró cómo la existencia de insuficiencia renal leve (Cr<sub>s</sub>: 1.4-3.0 mg/dL) se asociaba a un mayor riesgo vascular.<sup>55</sup> Posteriormente, Go y cols en una gran base de datos de la región norte de California con más de 1,1 millón de adultos, estudiaron la relación entre el filtrado glomerular por MDRD (modificación de la dieta en la enfermedad renal por sus siglas en inglés) y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización.<sup>56</sup> Tras ajustar por edad, sexo, raza y comorbilidad y estatus socioeconómico, hubo un claro incremento del riesgo de cualquiera de estos tres eventos a medida que disminuye el FG.

La morbilidad vascular en el paciente renal es muy elevada y guarda proporción directa con el grado de la afectación renal.<sup>57</sup> Las mujeres acuden con síntomas derivados de enfermedad cardiovascular una media de unos 10 años más tarde que los varones, con una mayor prevalencia de co-morbilidades asociadas, más hipertensión, diabetes mellitus y depresión asociada, y en ellas los factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo y dislipidemia) parecen desempeñar un papel más relevante en el desarrollo de enfermedad clínica. Asimismo, la aterotrombosis se presenta en la mujer de manera más difusa y «menos obstructiva», con arterias «más rígidas» que se ven afectadas por placas de ateroma más sensibles a la erosión que a la rotura, algo tal vez favorecido por un ambiente microvascular y endotelial más inflamatorio y protrombótico, con una mayor reactividad del músculo liso.

Las mujeres con hallazgos o evidencias clínicas de isquemia miocárdica pero sin estenosis coronarias significativas en la angiografía representan un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica diaria. La tasa anual de eventos cardiovasculares a 5 años fue del 16% en mujeres con estenosis no significativas, el 7,9% en el grupo con coronarias normales y el 2,4% en mujeres asintomáticas ( $p < 0,002$ ).<sup>58</sup>

Las complicaciones cardiovasculares eran más frecuentes en mujeres con cuatro o más factores de riesgo, con una tasa anual de complicaciones del 25,3%

en mujeres con estenosis no significativas, el 13,9% en mujeres con coronarias normales y el 6,5% en mujeres asintomáticas ( $p = 0,003$ ).

Con respecto a la asociación de la relación albúmina creatinina, el riesgo para tromboembolismo se incrementa con valores de 14 mg/g o más.<sup>59</sup>

Neurología 2010; Este ensayo buscó evaluar la asociación del accidente cerebrovascular con: la albuminuria (mediante la relación albúmina/creatinina), la cistatina C y la tasa de filtración glomerular (mediante la creatinina). La relación albúmina/creatinina representó el biomarcador renal más representativo para el riesgo de accidente cerebrovascular. Los resultados de esta cohorte de ancianos pueden no ser aplicables a poblaciones más jóvenes, ya que las medidas de filtración glomerular y de permeabilidad tienen efectos diferentes sobre el riesgo de accidente cerebrovascular.<sup>60</sup>

Limitaciones de nuestro estudio:

- a) El índice de filtrado glomerular es calculado y no refleja completamente la mortalidad.
- b) Los eventos cardiovasculares son referidos en el cuestionario con el entendimiento de que el paciente conoce lo que se le pregunta en relación a eventos cardiovasculares, sin embargo puede haber un sub registro de en nuestra cohorte por aquellos pacientes que presentan una enfermedad cardiovascular y que desconocen si han presentado o no un evento como tal.

## CONCLUSIÓN

Baste señalar que en varios reportes se encontró la ausencia de los principales riesgos cardiovasculares en más del 50% de pacientes con enfermedad coronaria, sin embargo muchos otros estudios, incluyendo el Framingham Heart Study,<sup>2</sup> demostró que la cifra de colesterol total, HAS, tabaquismo y DM, eran factores de riesgo mayor para enfermedad coronaria. Lo anterior ratifica que la mayoría de pacientes con enfermedad coronaria y cardiovascular, tienen al menos un riesgo cardiovascular mayor claramente detectable, lo que implica una historia clínica minuciosa y profunda al investigar factores de riesgo cardiovascular.

Claramente encontramos que existe evidencia de riesgo cardiovascular asociado a insuficiencia renal crónica moderada, sin embargo no encontramos asociación estadística entre la caída del filtrado glomerular y los eventos trombóticos.

Es bien conocido que a nivel endotelial los factores de riesgo cardiovascular provocan cambios estructurales y funcionales, predisponiéndolo a la inflamación crónica, que induce a ruptura de la placa aterosclerótica; por lo que nos preguntamos si este mismo proceso ocurre en los vasos renales.

## RECOMENDACIONES Ó SUGERENCIAS

1. Nuevos estudios relacionados a casos incidentes deberán ser evaluados.
2. Dar seguimiento al estudio.
3. Aplicar diferentes técnicas para obtener el cálculo del filtrado glomerular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jimenez, Angélica; Dominguez, V; Vázquez, G; Huitrón G, Association of occult chronic kidney disease with cardiovascular risk and their riskfactors in university workers. Revista Latinoamericana de Hipertensión. Vol. 6, núm. 3, julio-septiembre, 2011, pp. 41-46. Sociedad Latinoamericana de Hipertensión. Caracas, Venezuela. Disponible en: <http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=170220591002>
2. Buitrago F, Calvo J, Cañon L, et al. Comparison and agreement of the Cockcroft-Gault and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease. Nefrología. 2008;28: 301-310. [PubMed: 18590497]
3. Harrison's Principles of internal medicin, seventeenth edition, McGraw Hill, 2008;pp
4. R. Alcázar, M.<sup>a</sup> I. Egocheaga<sup>1</sup>, Documento de consenso SEN.semFYC sobre la enfermedad renal crónica Nefrología 2008;28 (3) 273-282
5. Sistema Nacional de Información en Salud [SINAIS] (2009). Cubos dinámicos de egresos hospitalarios. Revisados el 7 de noviembre de 2009, de: <http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>
6. Calebondo Marzo E. insuficiencia renal crónica en una comunidad urbana de México. Rev IMSS 2002;11 (1): 1-12.
7. Silvia. F. J, Torres G. M, Rizo R. R. Insuficiencia renal crónica en pacientes menores de 19 años de un sector urbano. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol11\\_3\\_07/san05307.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_3_07/san05307.pdf)
8. Amato D. Prevalence of chronic Kidney disease in an urban Mexican Population. Kidney International 2005; 68:511-517.
9. Jungers P. Epidemiology of end stage renal disease in ile de France area: a prospective study in 1998. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15:2000-2006.
10. Obesidad en México. Encuesta Nacional de Salud;2006[http://www.insp.mx/ensa\\_tomo2.pdf](http://www.insp.mx/ensa_tomo2.pdf)
11. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. Resultados Definitivos II Censo de Población y Vivienda 2005. Disponible en: <http://xxx.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/conteos/conteo2005/default>
12. Rutkowski B. Changing pattern of end stage renal Disease in central and Eastern Europe. Nephrol Dial Transplant 2000;15:156-160.
13. Bommer J. Prevalence and socioeconomic aspects of chronic Kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2002, 17 Suppl 11:8-2.
14. United States Renal Data System. USRD 2002 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.
15. Synder. Epidemiologic changes in end renal stage disease. Nephrol Dial Transplant 2004. 22:34-37.
16. Paniagua R. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am SocNephrol 2002; 2002;13:1307-1320
17. Fassial A. Epidemiology and causes of end stage renal Disease. Saudi J Kidney Dis Transplant 2005;16:277-281.
18. Antonio Méndez-Durán. J. Francisco Méndez-Bueno, Teresa Tapia-Yáñez, Angélica Muñoz Montes, Leticia Aguilar-Sánchez. Epidemiology of chronic kidney failure in Mexico
19. Traynor J, Mactier R, Geddes C, Fox J. How to measure renal function in clinical practice. BMJ 2006; 333: 733-737.
20. Lesly A. Stevens, M.D., Josef Coresh, M.D., Ph. D., Assesing Kidney Function-Measures and Estimates Glomerular Filtration Rate N Engl J Med 2006; 354:2473-83.

21. Lesley A.Stevens M.D., Coresh J. et al. Assesing Kidney Function-Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engj J Med 2006; 354: 2473-83.
22. Garcia S. Documento de consenso. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrología 2006; 26:658-665.
23. M.T. Muñoz Calvo, Síndrome Metabólico. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina PediátricaIntegral;XI(7):616, 2007.
24. Martínez Calatrava. Ma. José. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. Cardiovascular Risk Factors.Vol.12.Núm.2.Madrid. Pag. 89, 2004.
25. SSA 2006.Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria.
26. Estadística de Salud INEGI 2005.
27. Grundy M. Scott, Cleeman James I, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation 2005; 112; 2735-2752. 2005.
28. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina. Médica sur.Vol.11.Num3. Pag.150, 2004.
29. Shoelson Steven, Lee Jongsoon, Goldfine Allison B. Inflammation an Insuline Resistance. The Journal of Clinical Investigation.Vol.116 .Núm. 7.Pag. 1793-1801, 2006.
30. KonKohKwang, Hwan Seung Han, Quon Michael J. Inflammatory Markers and the Metabolic Syndrome: Insights From Therapeutic Interventions. Journal of the American College of Cardiology. 46; 1978-1985, 2005.
31. Wajant H. Ptizenmaier K, Scheurich P. Tumor Necrosis Factor Signaling. Cell Death and Differentiation. 10; 45.65, 2003
32. Majluf-Cruz Abraham, Espinosa Francisco. Fisiopatología de la trombosis. Gac. Med. Méx, Vol.143. Suplemento 1, 2007.
33. Síndrome metabólico una mirada interdisciplinaria. Revista colombiana de cardiología. Pag.123, 2008.
34. Aguilar Jorge B, Garabito Rosario L. "Infarto Agudo al Miocardio". Rev. Paceaña de Medicina Familiar. Pag.102-114,2008.
35. Zavaleta Martínez. E. Omar. Neumología y cirugía de tórax, Vol. 65(1):24-39, 2006.
36. Lemus. Lanziano. Jorge E. Cuidado crítico cardiovascular, tromboembolismo pulmonar. Pag.225.
37. Chacon Abraham Aana. Enfermedad Cerebrovascular,Guía de Prácticas Clínicas Basadas en la evidencia. Pág.15,17,18,26.
38. Medicina Interna de México, Escala de Sirirajvsescala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral .Vol. 26, núm. 6.Pag.545, 2010.
39. Sánchez Gómez Sonia. Trombosis arterial y su inhibición mediante tres estrategias de control del riesgo cardiovascular. Universidad autónoma de Barcelona. Pag.3, 2003.
40. Montero Granados Cindy. Fisiopatología de la trombosis. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica Lvii (591) 73-75; 2010.
41. Opiniones actuales sobre la fisiopatología de la aterosclerosis. Cardiovascular RiskFactors. Vol 6 num 4.Barcelona. Pag.2.3 y 5, 1994.
42. Programa de acción específico 2007-2012, Riesgo cardiovascular, Secretaria de Salud, Mexico.Pag.11,18 y19, 2008.
43. Willerson James. T, Ridker Paul M. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. Circulation, 109;II-2-II-10, 2004.
44. Motto David. G. ADAMTS-13, VWF, Inflammation, and trombosis. Blood. Vol.104. Num.1. 2004.
45. Libby P, Simon. DI. Inflammation and trombosis: the clot thickens. Circulation 103: 1718-1720. 2001.

46. Willerson JT. Systemic and local inflammation in patients with instable atherosclerotic plaques. *Prog Cardiovasc Dis*; 44: 469-478. 2002.
47. Verma S, Wang C-H, Li S-H, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106:913-919 2002.
48. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S; HOPE Investigators Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*;42(5):936-42; 2003.
49. Assman G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A: *The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease*. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl M: M8-14.
50. Turner RC, Millus H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study.
51. Campos-Mondragón M, Oliart-Ros et al. Síndrome Metabólico y su correlación con los niveles séricos de urea, creatinina y ácido úrico en adultos de Veracruz. *Revista Biomédica*. Vol.21, núm.2. Pag 67-75, 2010.
52. Fernanda E. Soto Domínguez y col. Detección oportuna de insuficiencia renal oculta en pacientes adultos en atención primaria a la salud. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Tamaulipas. *Rev Med UV*, Julio - Diciembre, 2009
53. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Diálisis y Trasplante*, Volume 32, Issue 2, Pages 57-61. José Ignacio Minguela Pesquera, Ainhoa Hernando Rubio, Isabel Gallardo Ruiz, Isabel Martínez Fernández, Paula García Ledesma, Rosa Inés Muñoz González, Iñaki Cornago Delgado, Marco Antonio Romero Ruiz, Jesús Montenegro Martínez
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 21;289(19):2560-72.; 2003
55. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 102: 47-53 2008.
56. Go AS, Chertow GM, Fan D McCulloch CE and Hsu C: Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med*, 351: 1296 – 1305, 2004
57. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC y cols.: Kidney disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 108: 2154-2169, 2003
58. Mills J.M, Grant Peter J. Insulin resistance, haemostatic factors and cardiovascular risk. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. Pag 19-26, 2001.
59. Asociación de la enfermedad renal leve a moderada con el tromboembolismo venoso: análisis de 5 cohortes prospectivas de la población general. B. Mahmoodi, R. Gansevoort, I. Næss, P. Lutsey, S. Hallan, J. Hammerstrøm, S. Cannegieter, B. Astor, J. Coresh, A. Brækkan, *Circulation* 2012, published online September 13, 2012.
60. *Neurología* 2010;75:1  
<file:///C:/Documents%20and%20Settings/SONY/Escritorio/tesis/SAVALnet%20-%20Ciencia%20y%20Medicina%20-%20Art%C3%ADculos%20Destacados.htm>

# ANEXO 1.

## CUESTIONARIO

22. Por favor marque si se ha sometido a alguna de las siguientes cirugías o si algún médico le ha dicho que tuvo o que tiene alguna de las siguientes enfermedades y el año en que se lo mencionó por primera vez:

	Sólo marque lo que sí tiene o ha tenido	Año							
		Antes de 1996	Durante 1996 y 1997	Durante 1998 y 1999	Durante 2000 y 2001	Durante 2002	Durante 2003	Durante 2004	
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Presión alta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Colesterol elevado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Triglicéridos elevados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Angina de pecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infarto al miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cirugía de arterias coronarias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Taquicardia supraventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otra enfermedad del corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claudicación intermitente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Trombosis venosa periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infarto cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Embolia cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bronquitis crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Embolia pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Úlcers gástrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Úlcera duodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cirrosis hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cálculos (piedras) vesiculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Colecistectomía (operación de vesícula)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cálculos (piedras) en el riñón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Apendicectomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cataratas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Extracción de catarata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Artritis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Artritis degenerativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fractura de cadera o fémur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fractura de muñeca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Enfermedad de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Metanoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de la piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer gástrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de colon o recto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Linfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leucemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de pulmón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de mama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Quistes benignos en mama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer del cuello de la matriz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de ovario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cáncer de próstata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Accidente de tránsito con fractura u hospitalización	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hepatitis B o C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otra enfermedad mental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(Especifique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras enfermedades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(Especifique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(Especifique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ANEXO 2  
CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
DISEÑO DEL PROTOCOLO	X						
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL COMITÉ		X					
AJUSTES AL PROTOCOLO DE ACUERDO AL COMITÉ			X				
ANÁLISIS DE RESULTADOS Y PROCESO ESTADÍSTICO				X			
REDACCIÓN					X		
PRESENTACIÓN DE LA TESIS AL COMITÉ						X	
IMPRESIÓN DE TESIS							X