UACM
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
Nada humano me es ajeno

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPLEJIDAD

Patrones de comorbilidad por etapa de vida y estatus socioeconómico en enfermedades cardiovasculares

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA COMPLEJIDAD

P R E S E N T A

HÉCTOR ALEJANDRO CRUZ ÁVILA

D I R E C T O R

DR. FERNANDO RAMÍREZ ALATRISTE

D I R E C T O R A

DRA. MIREYA MARTÍNEZ GARCÍA

Ciudad de México, enero de 2023.

UACM
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
Nada humano me es ajeno

CA Coordinación Académica

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO
COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS©

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

DEDICATORIA

A mi familia:

Mis padres, ***Ma. Eva y Raymundo****, quienes con su amor y apoyo, han sido luz y me han proporcionado las herramientas para construir mi camino; a mi hermano* ***Crystian****, quien ha sido un gran ejemplo y sostén en mi vida; a mi hermano* ***Diego****, quien sé que está siempre presente; a mis abuelos,* ***Juan e Irene****, quienes siempre creyeron en mí y siguen acompañándome en todo momento y a mi abuela* ***Agripina****, quien siempre me ha ofrecido todo su amor y apoyo.*

AGRADECIMIENTOS

Primus omnium gratias ago vitae

El presente documento, representa no solo la culminación de una etapa maravillosa en mi camino; representa un autodescubrimiento y construcción de una parte importante de mi ser. Por lo tanto, quiero presentar mi más sincera gratitud a:

Mis padres: **Ma. Eva y Raymundo**, por siempre impulsarme a seguir adelante en este camino que elegí y por no dejarme caer nunca. Ustedes son ese faro que guía mi andar.

Mis hermanos: **Cystian**, por siempre hacerme sentir de lo mejor y creer en mí incondicionalmente; **Diego**, por ser esa luz que siempre me acompaña. No podría pedir mejores compañeros en este viaje.

Mis abuelos: **Juan, Irene y Agripina**; por darme todo ese amor y confianza, para seguir adelante.

A la **Dra. Mireya Martínez G.**, por darme esa confianza e impulso para seguir por este camino. Estaré eternamente agradecido, por cada una de sus enseñanzas y por ser un ser humano tan maravilloso que creyó en mí desde el inicio.

Al **Dr. Enrique Hernández L.**, por todas sus enseñanzas y apoyo cuando lo he necesitado. Le estoy muy agradecido por su confianza e impulso para seguir este camino tan maravilloso.

Al **Dr. Fernando Ramírez A.**, por darme su acompañamiento y apoyo durante toda la maestría. Le agradezco que siempre ha estado dispuesto a com-

partir sus saberes.

A mis lectores: **Mtro. J. Luis Gutiérrez, Dr. Damián Hernández y Dr. Fernando Camacho**, por todas sus sugerencias y apoyo, que contribuyeron en la culminación del presente documento.

A **Antonio**, por acompañarme y apoyarme en todo este camino. Te agradezco enormemente tantas aventuras y la felicidad que me has traído.

A **Ary y Benito**, por traer tanta felicidad y paz a mi vida.

A **Ana**, por siempre estar presente y pendiente de mí. Has sido un gran pilar en mi vida.

A toda mi familia en general, mis tías y tíos, mis primas y primos por siempre estar pendientes y apoyarme en todos los aspectos, haciendo más agradable mi andar.

A mis amigos: **Anayeli, Melisa, Jaquelin, Bety, Eduardo, Sheyla, Fernando, Ricardo, Vanesa, Natanael y Ernesto**, por siempre estar presentes y hacer más ameno todo este trayecto. Siempre estaré agradecido de que la vida los puso en mi camino.

A mis compañeros de posgrado, por hacer más divertido este proceso y por siempre estar abiertos a compartir su conocimiento.

A todos los que hacen posible que exista una institución como la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, la cual me ha permitido aprender tanto. De igual manera, a los que de una u otra manera han contribuido en mi formación.

Índice general

1. Desarrollo **15**

1.1. Planteamiento del problema 15

1.2. Pregunta de investigación 17

1.2.1. Hipótesis 17

1.3. Objetivos 17

1.3.1. Objetivo general 17

1.3.2. Objetivos específicos 17

2. Metodología **19**

2.1. Estrategia metodológica 19

2.1.1. Etapas metodológicas 19

3. Marco teórico conceptual **31**

3.1. Salud y complejidad 31

3.2. Enfermedades Cardiovasculares 35

3.2.1. Comorbilidad 36

3.3. Determinantes Sociales de la Salud 37

3.3.1. Nivel Socioeconómico 39

3.4. Redes complejas 40

3.4.1. Definiciones generales 43

3.4.2. Características y propiedades estadísticas 47

4. Resultados y Discusión **54**

4.1. Resultados 54

4.1.1. Características generales 54

4.1.2. Rango de edad de 0 a 20 años 57

4.1.3. Rango de edad 21 a 40 años 63

4.1.4. Rango de edad 41 a 60 años 69

4.1.5. Rango de edad 61 a 80 años 73

4.1.6. Mayores de 80 años 77

4.2. Discusión 81

4.2.1. Redes de comorbilidad 82

4.2.2. Rango de edad de 0 a 20 años 84

4.2.3. Rango de edad de 21 a 40 años 87

4.2.4. Rango de edad de 41 a 60 años 89

4.2.5. Rango de edad de 61 a 80 años 90

4.2.6. Mayores de 80 años 91

4.2.7. Comorbilidades presentes solo en un NSE en las diferentes etapas de vida 92

5. Conclusiones **95**

Appendices **114**

A. Repositorio electrónico **115**

B. Acrónimos **116**

Índice de tablas

4.1. Características topológicas de las redes de comorbilidad por NSE, sexo y edad. 56

4.2. Top 5 enfermedades, en redes de 0 a 20 años, por ÍPR, según sexo y NSE.

En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Defecto septal ventricular *Q21.0*, Defecto septal atrial *Q21.1*. 59

4.3. Co-ocurrencia de Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o siste- mas *M32.1* y Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE) 62

4.4. Top 5 enfermedades, en redes de 21 a 40 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*. 65
4.5. Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE) 66
4.6. Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8* de acuerdo al nivel socioeconómico, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y nivel socioeconómico) 67
4.7. Co-ocurrencia de Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE) 68

4.8. Top 5 enfermedades, en redes de 41 a 60 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*. 71
4.9. Co-ocurrencia de Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* y Aterosclerosis no especificada *I70.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE) 73
4.10. Top 5 enfermedades, en redes de 61 a 80 años, por ÍPR, según sexo y NSE
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1*. 75
4.11. Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE). 77

4.12. Top 5 enfermedades, en redes de mayores de 80 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1*, Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior *I21.0*. 79
4.13. Co-ocurrencia de Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior *I21.0* y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE). 81

Índice de figuras

2.1. Esquema Metodológico: Las flechas negras representan el transcurso normal de cada fase, mientras que las flechas rojas indican una decisión metodológica diferente, producto de la no identificación de diferencias por NSE en el paso anterior. 21

3.1. Abstraccion de los puentes de Konigsberg. Fuente: Geymonat 2010. 41

3.2. Red compleja: Los nodos son identificados como los círculos verdes, mientras que las aristas son las lineas que hay entre los nodos. 43

3.3. De izquierda a derecha: grafo no dirigido, grafo dirigido, grafo pesado. 45

3.4. Isla gigante: la red esta compuesta por un componte principal con pequeñas islas alrededor. Fuente: Aldana 2006. 46

3.5. Grafo bipartita: los nodos verdes hacen referencia al subconjunto V_1, mientras que los nodos naranja al subconjunto V_2, ... 46

3.6. Calculo de Índice de Page Rank: los nodos obtienen su Page Rank mediante la suma del valor obtenido de los nodos que dirigen sus aristas hacia ellos. 50

4.1. Redes de comorbilidad del rango de edad de 0 a 20 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos. 58
4.2. Histograma de Hombres de 0 a 20 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red de las 2,593 relaciones presentes. 60
4.3. Histograma de Mujeres de 0 a 20 años, de NSE alto: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 947 relaciones presentes. 61
4.4. Histograma de Mujeres de 0 a 20 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las, 2,715 relaciones presentes. 62
4.5. Redes de comorbilidad del rango de edad de 21 a 40 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos. 64

4.6. Histograma de Hombres de 21 a 40 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 3,727 relaciones presentes. 68
4.7. Histograma de Mujeres de 21 a 40 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 4,038 relaciones presentes. 69
4.8. Redes de comorbilidad del rango de edad de 41 a 60 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos. 70
4.9. Histograma de Mujeres de 41 a 60 años, de NSE alto: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 1,399 relaciones presentes. 72
4.10. Redes de comorbilidad del rango de edad de 61 a 80 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al IPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos. 74

4.11. Histograma de Hombres de 61 a 80 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 60 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 5,097 relaciones presentes. 76
4.12. Redes de comorbilidad de personas mayores a 80 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos. 78
4.13. Histograma de Mujeres mayores de 80 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 100 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 1,634 relaciones presentes. 80

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares en las diferentes etapas de vida constituyen grandes desafíos para los sistemas de salud en todo el mundo. La mayoría de estas condiciones pueden estar relacionadas con el envejecimiento, el sexo y el nivel socioeconómico y también están fuertemente asociadas con las necesidades complejas particulares del paciente, los determinantes sociales y la calidad de la atención médica [1, 2, 3]. Los pacientes pueden ver complicada su evolución por múltiples condiciones médicas concurrentes o comorbilidades que hacen más desafiante su cuidado [1]. Para dar cuenta de esto, se acuñó el término comorbilidad para representar la ocurrencia de otras condiciones médicas, además de una condición índice de interés [4].

Estas relaciones de comorbilidad ocurren cuando dos o más condiciones se encuentran en un mismo individuo con más frecuencia que por casualidad, a partir de una condición índice de interés [5, 6, 3, 2]. Así mismo, la multimorbilidad, que es definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo individuo [7], se asocia con el riesgo de muerte prematura, pérdida de la capacidad funcional, depresión, regímenes farmacológicos complejos, angustia psicológica, disminución de la calidad de vida, aumento de las hospitalizaciones y disminución de la productividad. Esto también está relacionado con la carga económica para los sistemas de salud y la sociedad [8, 9].

Existe evidencia que vincula la comorbilidad con los determinantes socia-

les de la salud, como cuestiones culturales, apoyo social, vivienda, entorno demográfico y nivel socioeconómico; juntos, estos factores crean una fuente de complejidad que crea una vulnerabilidad potencial para alguien que la enfrenta, muchos de ellos en desventaja por estar en áreas socioeconómicamente desfavorecidas. La asociación entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de multimorbilidad se ha establecido recientemente [10, 11, 12, 13, 14]. Además, estos fenómenos complejos tienen profundas implicaciones en la prestación de una atención de alta calidad de las enfermedades crónicas y destacan la necesidad de intervenciones complejas para abordar la multimorbilidad [1, 15, 16, 3, 17].

Asimismo, la co-ocurrencia no aleatoria de ciertas enfermedades difiere en las diferentes etapas de la vida: la prevalencia de multimorbilidad aumenta con la edad, el 60 % de los eventos se reportan entre los 65-74 años, esta es más alta que la prevalencia de cada enfermedad individual [18, 19]. Además, el sexo se percibe cada vez más como un determinante clave de la multimorbilidad en las enfermedades cardiovasculares (ECV). Aunque se ha visto como una condición predominantemente masculina, debido al mayor riesgo absoluto de los hombres en comparación con las mujeres, el riesgo relativo en las mujeres de morbilidad y mortalidad por ECV es mayor debido a algunos factores médicos (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, riñón crónico, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones) [20, 21]. Además, las afecciones crónicas múltiples graves son más comunes en mujeres mayores de 65 años y pueden limitar las alternativas de tratamiento [12, 22, 23].

La multimorbilidad presenta muchos desafíos, que a veces pueden parecer abrumadores. En tal escenario, las pautas de tratamiento basadas en la evidencia, diseñadas para enfermedades individuales, pueden conducir a serios conflictos terapéuticos [2]; para eludir tales limitaciones, un enfoque personalizado de la medicina puede beneficiarse de la inclusión de ideas de un campo de investigación algo reciente, generalmente conocido como biología de sistemas o medicina de redes; cuando se aplica al ser humano este enfoque ofrece el potencial para

descifrar y comprender las relaciones entre las comorbilidades a un nivel mucho más profundo al considerar instancias coordinadas (sistemas) en lugar de condiciones únicas. Un marco teórico de la enfermedad ha indicado que la mayoría de las enfermedades humanas son interdependientes. Estos conceptos conducen a otra denominada red de enfermedades humanas (REH), la cual es un gráfico en el que se conectan dos enfermedades si tienen en común algún elemento biológico, genético, metabólico o incluso socioeconómico [2].

El presente estudio tiene como objetivo analizar los patrones de multimorbilidad asociada a enfermedad cardiovascular estratificados por etapas de vida, nivel socioeconómico (NSE) y sexo.

Capítulo 1

Desarrollo

1.1. Planteamiento del problema

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en el mundo y México no es la excepción [24, 25]. Teniendo además profundas implicaciones en la morbilidad e incidencia directa en la vida de millones de personas, con un impacto económico muy grande para las naciones, siendo uno de los factores que inciden en el desarrollo económico [26]. Las enfermedades cardiovasculares corresponden al grupo de las llamadas enfermedades complejas, padecimientos cuya estructura causal no determinista depende de muchas variables, incluyendo los orígenes genéticos y moleculares, la interacción con factores ambientales, factores de riesgo, determinantes sociales de la salud y otros [2, 27]. Tales factores se relacionan de maneras no triviales, dando lugar a fenómenos emergentes, entre los cuales se encuentran los fenotipos patológicos que dan lugar a cambios en el metabolismo y desencadenan la enfermedad y sus consecuencias.

Tradicionalmente, los enfoques clínicos que parten de una tradición reduccionista se han centrado en uno o a lo sumo un puñado de estos elementos a la vez, frecuentemente dando mayor énfasis al tratamiento de los síntomas o al

fenómeno causal más evidente. En fechas recientes, el paradigma de los sistemas complejos ha dado lugar a estudios integrados de los diferentes agentes asociados tanto a nivel molecular mediante la disciplina llamada biología de sistemas, como de manera más general mediante la llamada medicina de redes [2]. La primera, encargada del estudio de procesos biológicos complejos, los cuales son representados como sistemas compuestos de varios componentes que interactúan entre sí [28]; mientras que la segunda usa como base la teoría de redes para el análisis sistémico de las enfermedades y de las interacciones moleculares entre ellas [29].

La medicina de redes ha tenido avances extraordinarios en fechas recientes; sin embargo, su atención se ha centrado en los aspectos genéticos y fisiológicos, de enorme relevancia, pero ha dejado de lado los factores ambientales y los determinantes sociales de la salud. Es un hecho sabido que tales factores, junto con el estilo de vida, juegan papeles preponderantes en las enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, en este trabajo se pretende extender los alcances de la medicina cardiovascular de redes, en un enfoque basado en los datos, para generar modelos que analicen de manera conjunta la presentación clínica de la enfermedad, sus asociaciones moleculares y los determinantes sociales y factores de riesgo asociados.

Lo anterior podría aportar al área de la medicina de redes y con ello contribuir en la respuesta ante estos fenómenos desde distintas perspectivas. Para esto, se plantea realizar esta investigación en una base de datos con 47,367 pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, referente nacional en enfermedades cardiovasculares, con el fin de identificar patrones de comorbilidad asociados a factores socioeconómicos, que puedan mostrar un camino sobre las necesidades específicas a las que se enfrentan pacientes con ECV pertenecientes a ciertos sectores de la sociedad.

1.2. Pregunta de investigación

¿Cómo influye el nivel socioeconómico en los diferentes patrones de comorbilidad cardiovascular?

1.2.1. Hipótesis

El desarrollo de las comorbilidades está mediado por las condiciones socioeconómicas en las que se desarrollan las personas.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Examinar los patrones de comorbilidad cardiovascular, respecto al Nivel Socioeconómico y las diferentes etapas de vida de los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la última década, mediante minería en la base de datos del expediente clínico electrónico y con base en la teoría de redes complejas.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Realizar el minado de la base de datos del expediente clínico: En esta etapa se realizará el minado de los expedientes clínicos electrónicos (en particular de las tablas de "descarga de pacientes") para extraer los principales padecimientos y comorbilidades por grupos de edad mediante los códigos internacionales de enfermedades, así como la información sociodemográfica que permita establecer modelos de sus determinantes sociales. Se realizará adicionalmente análisis estadístico exploratorio de estos datos.

2. Generar los modelos en red, de las comorbilidades cardiovasculares, respecto al NSE y etapa de vida de los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la última década: Con la generación de estos modelos, se buscan reflejar las interrelaciones estadísticamente

significativas, existentes entre las comorbilidades y los determinantes sociales de la salud cardiovascular.

3. Analizar las características topológicas y funcionales de los modelos en red: Con ayuda de este análisis se pretende examinar de manera integral la vasta cantidad de información contenida en decenas de miles de expedientes clínicos electrónicos con relación a las comorbilidades y determinantes sociales de la salud cardiovascular.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Estrategia metodológica

El presente trabajo parte de la consideración de que dos enfermedades están unidas por su co-ocurrencia significativa, formado así una red de comorbilidades [2]. Con base en esto, se construyeron redes de comorbilidad de base empírica, para su posterior análisis, a partir de la estratificación de datos clínicos obtenidos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Dichas redes se construyeron con el fin de identificar diferencias respecto al estrato socioeconómico en las distintas etapas de vida, diferenciadas por sexo; para su posterior análisis y discusión. Vale la pena mencionar que el presente estudio tiene como precedente una investigación previa sobre comorbilidades cardiovasculares, donde se estudiaron redes de comorbilidades y la interacción genética entre enfermedades [2]. La Figura 2.1 muestra un esquema, a manera de resumen, de los criterios metodológicos utilizados, los cuales serán descritos a continuación.

2.1.1. Etapas metodológicas

1. Etapa 1: Adquisición de datos (historia clínica electrónica)

2. Etapa 2: Procesamiento de datos (codificación ICD-10)

3. Etapa 3: Análisis estadístico

4. Etapa 4: Red de comorbilidad cardiovascular (CVCnetwork)

5. Etapa 5: Redes de comorbilidad cardiovascular en las etapas de la vida

6. Etapa 6: Redes de comorbilidad cardiovascular por estratos socioeconómicos

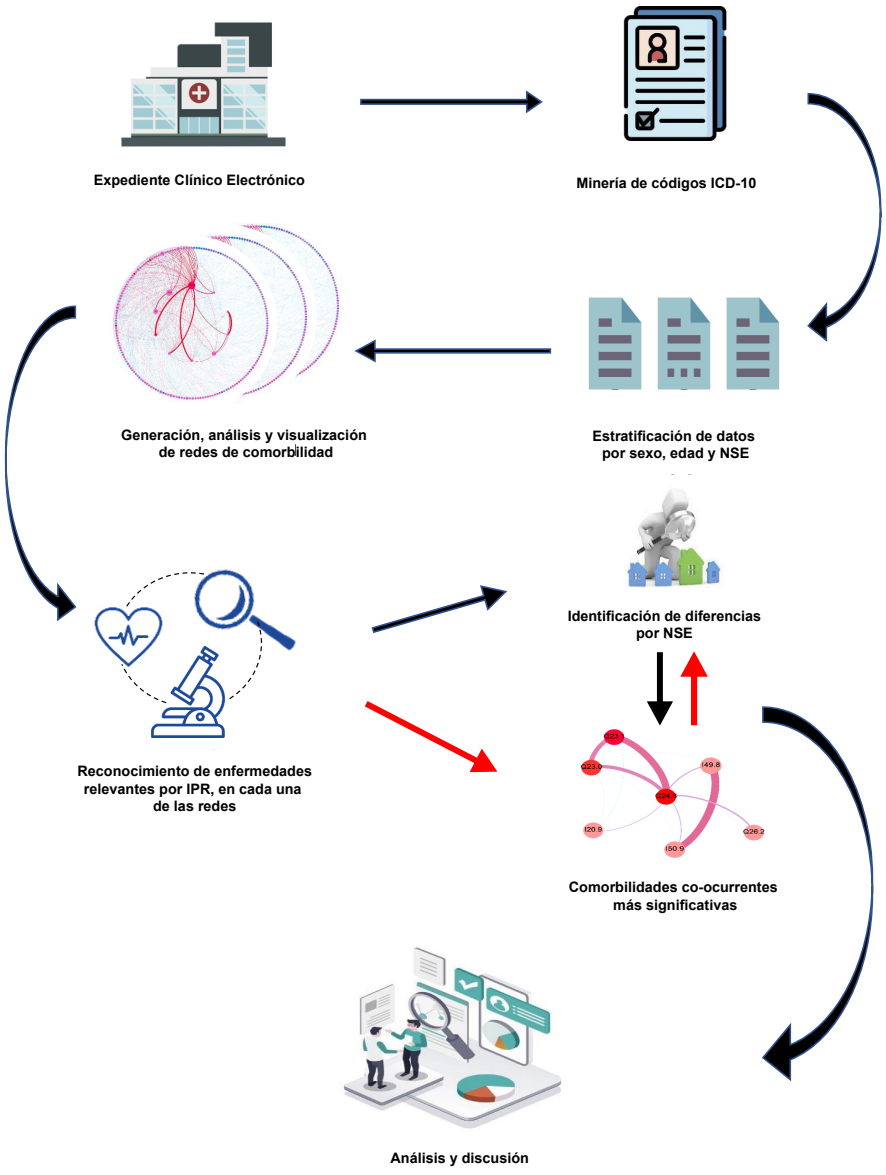


Figura 2.1: Esquema Metodológico: Las flechas negras representan el transcurso normal de cada fase, mientras que las flechas rojas indican una decisión metodológica diferente, producto de la no identificación de diferencias por NSE en el paso anterior.

Etapa 1: Adquisición de datos (historia clínica electrónica)

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC-ICh), uno de los Institutos Nacionales de Salud de México, es el hospital de referencia en atención cardiovascular especializada en México. El INC-ICh también es un hospital de tercer nivel que recibe a pacientes hospitalizados con dolencias relacionadas como enfermedades metabólicas, inflamatorias y sistémicas, cuyo tratamiento puede involucrar inmunología, reumatología, nefrología y especialidades similares además de tratamientos relacionados con la cardiología [2].

Para la presente investigación se utilizaron las historias clínicas electrónicas (HCE) de la base de datos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, entre los años 2011 y 2019, del cual se incluyeron los datos de 47,367 pacientes diagnosticados con enfermedades cardiovasculares. Dicha base de datos contiene la información socioeconómica, así como el diagnóstico principal que motivó la hospitalización, al igual que otras condiciones o problemas de salud de los pacientes. Para la mejor identificación y clasificación de las enfermedades, se optó por utilizar un código basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10), la cual se explicara más adelante.

Vale la pena decir que, el nivel socioeconómico registrado en el expediente institucional es un constructo bien definido que involucra la ponderación de variables relacionadas con educación, situación laboral, ingreso monetario familiar, acceso a servicios públicos (agua, luz, drenaje) y condiciones de vivienda (rural o urbana).

Con el fin de minimizar sesgos, se consideró al conjunto completo de pacientes dados de alta hospitalaria en el periodo de tiempo de estudio, como nuestra población, considerando los criterios de inclusión y exclusión que serán descritos a continuación:

Inclusión

- Expedientes clínicos de cualquier región geográfica.
- Expedientes clínicos de cualquier nivel socioeconómico.
- Expedientes clínicos de cualquier sexo.
- Expedientes clínicos de cualquier antigüedad.
- Expedientes clínicos de cualquier servicio médico u hospitalario.
- Historia clínica de cualquier comorbilidad.
- Expedientes clínicos de cualquier causa de muerte.

Exclusión

- Expedientes clínicos con información incompleta.
- Expedientes clínicos con códigos inexistentes.

Etapa 2: Procesamiento de datos (codificación ICD-10)

En este trabajo, hemos utilizado códigos ICD-10 para describir y catalogar enfermedades. ICD-10, hace referencia a la Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión. Los códigos incluidos ahí son utilizados como herramienta para identificar tendencias y estadísticas de salud a nivel mundial, clasificando y codificando una diversidad de condiciones en salud. Su uso ha ayudado en la planificación de servicios, administración hospitalaria, investigación en salud, entre otros [30]. El ICD-10 se introdujo en todo el mundo a finales de la década de 1990 y se ha convertido en el estándar internacional de diagnóstico y clasificación para informar morbilidad y mortalidad [31].

Cabe señalar que el uso de códigos ICD-10 en la investigación presenta una serie de desafíos y limitaciones, ya que el sistema se desarrolló originalmente con fines de administración hospitalaria y estimación de costos, más que como un

vocabulario controlado para informes clínicos estandarizados o para fines epidemiológicos y de investigación [2]. Algunos autores han informado errores de codificación de los ICD en los datos de los pacientes, por lo que existen preocupaciones subyacentes sobre si son adecuados para otros fines secundarios, en particular la investigación o las intervenciones políticas [32, 33, 34, 35].

La validez de los códigos ICD para identificar afecciones específicas depende de si la afección contribuye al uso de los servicios de salud y de dónde, cuándo y cómo se recopilan los datos [36]. Algunos estudios de validación han realizado pruebas de precisión diagnóstica de los ICD-10, evaluadas según sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) y se han encontrado que los códigos de la ICD-10 para diagnósticos mayores específicos, procedimientos mayores, procedimientos menores, diagnósticos ambulatorios, condiciones coexistentes y estado de muerte mostraron una calidad de codificación de buena a excelente [2].

Teniendo esto en cuenta, cuando estos códigos se utilizan con fines clínicos, es necesario evaluarlos cuidadosamente, ya que es posible que los temas de interés reales no se definan con precisión. Esto puede ser fundamental en la evaluación de enfermedades crónicas. Además, los códigos ICD funcionan mejor con conjuntos de enfermedades enriquecidas por afecciones frecuentes y bien conocidas.

En cuanto al caso específico de las HCE en el INC-ICh, cabe señalar que sus procedimientos administrativos de codificación, archivo y recuperación de bases de datos han sido certificados y validados por la Organización Mundial de la Salud a través del Centro Colaborador local para los Esquemas de Clasificación Internacional de la OMS - Capítulo México '(CEMECE, por sus siglas en español). Estos procedimientos están de acuerdo con las certificaciones ISO 9001: 2000, ISO / IEC 27001 y con la Norma Oficial Mexicana (NOM): NOM-004-SSA3-2012 [2].

Etapa 3: Análisis estadístico

Como se mencionó anteriormente, para nuestro corpus de estudio se utilizó una base de datos de 47,367 historias clínicas electrónicas (HCE). El análisis se estratificó por sexo y grupo de edad. Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir la información general; de igual forma, se realizaron pruebas de hipótesis, como la prueba hipergeométrica, para validar la significancia estadística de la coexistencia entre dos enfermedades; este tipo de pruebas han sido usadas previamente en la construcción de redes, tanto de comorbilidad [2], como redes biológicas [37]. En términos generales, esta significancia parte de la probabilidad de que dos enfermedades se conecten de manera aleatoria, contrastado con la frecuencia de que esas dos mismas enfermedades se relacionen dentro de nuestra base de datos, lo que nos permitió tener mayor certeza a la hora de relacionar pares de enfermedad, lo cual nos ayudó posteriormente en la construcción de la red de comorbilidades. Así mismo, se calcularon las 10 condiciones crónicas con mayor prevalencia, estratificadas por sexo, y el número de condiciones crónicas asociadas a cada enfermedad.

Para el análisis y procesamiento de datos, se utilizó un código en lenguaje de programación R, el cual previamente había sido utilizado en una investigación sobre redes de comorbilidad [2] y fue desarrollado con ayuda del departamento de genómica computacional del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), dicho código posteriormente nos ayudaría después en la construcción de una red de comorbilidad, para el presente trabajo. El código de programación para este estudio es de acceso público y está disponible en el 1.er enlace del AnexoA.

Etapa 4: Red de comorbilidad cardiovascular (CVCnetwork)

Una vez realizada la minería de los casos médicos, se construyeron redes no dirigidas a partir de las enfermedades coexistentes, estadísticamente significati-

vas, codificadas según la ICD-10; donde el nodo es la unidad de análisis principal en la red de comorbilidades. (Debido a que este trabajo tiene como base la teoría de redes, se recomienda revisar los conceptos descritos en el Capitulo3)

En el presente trabajo, los nodos de origen y destino son enfermedades que se identifican con un código por defecto de la ICD-10. Posteriormente, se estableció un vínculo entre estos nodos, representado por las aristas en la red, siempre que al menos dos enfermedades ocurrieran en la misma persona con más frecuencia que por casualidad, esto mediante una prueba hipergeométrica, con una corrección de prueba múltiple de tasa de descubrimiento falso (FDR, por sus siglas en inglés) FDR < 0.05. Dicha corrección, se usó para dar mayor fidelidad a nuestras relaciones entre enfermedades, reduciendo así la presencia de errores que conduzcan a la presencia de comorbilidades azarosas [37]; donde el valor < 0.05, se usa por convenio en las investigaciones para dar mayor confianza a los resultados, permitiéndonos inferir una menor probabilidad de que estos sean producto del azar [38, 39] y surge a partir de una publicación de Ronald Aylmer Fisher [40]. Vale la pena resaltar que todo esto se realizó con ayuda del código en lenguaje de programación R, mencionado anteriormente Ver el primer enlace del Apéndice A.

Por su parte, se decidió ponderar las relaciones entre comorbilidades considerando la información mutua [41, 42, 43] que comparten, sirviendo esta como un indicador de co-ocurrencia entre dos enfermedades, que luego serviría en la identificación de patrones de comorbilidad. Por lo cual, para el cálculo del peso, de cada una de las duplas de enfermedad, se utilizó un código, en lenguaje de programación "Python", el cual se construyo específicamente para esta investigación con ayuda del Dr. Fernando Ramírez Alatriste y puede consultarse en el segundo enlace del Apéndice A en el segundo enlace, este código se construyo usando la herramienta "mutual_info_score", incluida en la biblioteca "sklearn.metrics".

Sobre la Información Mutua (IM) entre dos variables aleatorias X,Y con distribución conjunta p(x,y); se define como la divergencia entre la distribución conjunta y la distribución dada por el producto de las marginales p(x)p(y) [42, 44]. En términos más simples se puede entender a la IM como la dependencia entre dos variables; calculándose de la siguiente manera:

$$[I(X;Y) = D(p(x,y)|p(x)p(y)) = \sum_x \sum_y p(x,y) log \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}] \qquad (1)$$

Para la visualización de las redes, se ingresaron los archivos que contenían las duplas de enfermedad ya con pesos en el programa Cytoscape y se eliminaron las aristas repetidas, para luego utilizar la suite de análisis y complemento "Network Analyzer" [45, 46], que ayudo a calcular las medidas de centralidad no pesadas, ya que los cálculos pesados fueron gracias a un plugin de la misma plataforma llamado "CytoNCA", vale la pena resaltar que estos cálculos no incluían el Índice de Page Rank (IPR), debido a que este plugin no calculaba dicha métrica ponderada.

Para calcular el IPR se guardó la red generada en Cytoscape, para después ser ingresada en el programa "Gephi", en el cual se realizaron los cálculos del IPR, considerando el peso de las aristas. Los archivos para visualizar las redes, tanto en Cytoscape como en Gephi se incluyen en la carpeta "Networks"del Apéndice A, al igual que las tablas con los análisis guardadas en la carpeta "Node Analisis".

Vale la pena mencionar que, se optó por utilizar el ÍPR debido a que este podría indicarnos cuáles enfermedades tienen mayor potencial de presentar patrones de multimorbilidad, lo que se traduce en enfermedades relacionadas a otras enfermedades con muchas comorbilidades asociadas; esto debido a que estas enfermedades estarían relacionadas con otras afecciones que también presentan un número alto de relaciones de comorbilidad. Recordemos que el IPR en una red no dirigida está definiendo la importancia de un nodo, con base no

solo en cuantos nodos tiene de vecinos, sino también en cuantos de esos nodos tienen un número alto de relaciones. Vale la pena revisar el Capítulo3, donde se explica con más detalle este concepto.

Etapa 5: Redes de comorbilidad cardiovascular en las etapas de la vida

La presencia de las comorbilidades en las diferentes etapas de vida se da de manera diferenciada; haciendo referencia a esto, podemos apreciar que en las primeras etapas de vida son más comunes las enfermedades congénitas, contrastando con etapas más avanzadas, donde la regla es que las enfermedades crónico degenerativas se presentan, en los individuos, en mayor cantidad y con más frecuencia a medida que estos superan la adultez; lo cual, puede depender de diversos factores, además de la edad [2]. Debido a esto, se optó por dividir nuestra base de datos, en 5 grupos de edad no superpuestos (espaciados por diferencia de 20 años), para representar las diferentes etapas de vida de los individuos; esto nos sirvió para después construir redes por etapa de vida, siguiendo los principios metodológicos mencionados anteriormente.

A continuación se indican los rangos de edad en los que se dividieron los datos, según etapas de vida:

- De 0 a 20 años.
- De 21 a 40 años.
- De 41 a 60 años.
- De 61 a 80 años.
- Mayores de 80 años.

Etapa 6: Redes de comorbilidad cardiovascular por estratos socioeconómicos

Considerando la complejidad en el entendimiento y atención de los pacientes con comorbilidades, donde factores socioeconómicos (educación, situación laboral, ingreso, etc.) pueden contribuir a dicha complejidad afectando el impacto de esta en los individuos, así como el proceso o los resultados de la atención [1, 3]; se decidió que los datos, previamente estratificados por etapa de vida, se agruparan dependiendo del estrato socioeconómico que los identificara, dependiendo de una codificación presente en la HCE, que registra el nivel socioeconómico de los pacientes; para después poder construir diversas redes de comorbilidad, que nos ayudarían a entender hasta que punto, podría existir una diferencia en la forma en que se agrupan y presentan las comorbilidades en los individuos al tener presente esta variable, en las diferentes etapas de vida, previamente descritas.

Se decidió que los datos se agruparan solo en NSE alto y bajo, esto debido a que los registros mostraron que la población para considerar el NSE medio era demasiado pequeña y no aportaría información suficiente para los fines del presente estudio. Por lo cual, se terminaron construyendo 20 grafos estratificados por NSE, sexo y edad, construidos con los criterios metodológicos que previamente han sido descritos.

Vale la pena decir que, con el fin de identificar patrones de comorbilidad diferenciados por NSE en las etapas de vida descritas con anterioridad, se opto por identificar las cinco enfermedades con el valor de IPR más alto de cada una de las redes, para después examinar si estas presentaban diferencia por NSE y/o sexo, en cada etapa de vida, de ser así se buscaría la comorbilidad, con la relación mas pesada, para posteriormente ser analizada en la discusión; por el contrarío, se tomaría una decisión metodológica diferente, en la cual se analizaría como se relacionan las cinco enfermedades con el IPR más alto entre si y se vería si las

duplas de enfermedad difieren respecto a su NSE y de ser el caso se utilizarían para su posterior análisis y discusión.

Capítulo 3

Marco teórico conceptual

3.1. Salud y complejidad

Para comenzar, es preciso decir que la salud ha sido interpretada de diversas formas que responden a una variedad de factores, entre los que podemos incluir el tiempo, el lugar, las sociedades y el avance y difusión del conocimiento; estos han impulsado que la salud pasará de ser entendida como la simple ausencia de la enfermedad a la definición difundida por la OMS [47], que la ve como " un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades"; si bien esta definición ha sido considerada como un gran aporte en nuestro entendimiento de la salud, abordándola desde una óptica positiva y ampliando el concepto, con la introducción de determinantes sociales y mentales [48, 49].

Así mismo, esta definición ha sido criticada en años recientes, por su carácter utópico al equipar a la salud con un completo estado de bienestar, con lo cual nadie podría tener salud, como afirma A. Jadad [50], dejando de lado los diversos grados de salud que podrían existir, debido a una percepción estática de este fenómeno [49]; de igual forma, se ha criticado su tendencia ahistórica y descontextualizada, evadiendo las diferencias sociales y las implicaciones de

estructuras socio-clasistas de las sociedades contemporáneas [51]; sin dejar del lado que aún no se ha superado la tendencia de esa noción dicotómica de la salud y la enfermedad.

En consecuencia, algunos autores proponen una mirada más compleja del fenómeno, con la presencia de niveles, con lo cual los individuos y colectivos podrían transitar de un nivel de salud a otro, abriendo un gran abanico de posibilidades superando así esta noción dicotómica y estática, por lo que no se puede decir que alguien deja de tener salud cuando se presenta algún tipo de enfermedad [52], ya que la misma es producto de la gradación de la salud, que a su vez es una consecuencia de relaciones dinámicas entre diversos factores, que podríamos agrupar en sociales, biológicos, psicológicos, ambientales, así como la estructura y funcionamiento de los sistemas de salud [53, 51, 54, 55]; los cuales ya habían sido identificados dentro de los llamados determinantes de la salud y las determinaciones sociales en salud.

En relación con lo anterior, podemos ver que posturas como la de la medicina social europea [51], el movimiento latinoamericano de medicina social [56] así como algunas corrientes de la promoción de la salud [51], comparten estas ideas de que la salud y enfermedad responden a los mismos factores, con lo cual podríamos decir que son parte del mismo fenómeno, donde incluso se podría intuir que las enfermedades emergen, producto de ciertas interacciones entre los diversos factores que intervienen en la salud.

De igual forma, las ciencias de la complejidad comparten las posturas antes mencionadas [54], abonando a la discusión que tanto los niveles de salud, así como las diversas enfermedades se producen por las fluctuaciones que se dan dentro de ciertos límites, donde las interacciones entre los factores mencionados con anterioridad podrían producir ciertos perturbadores que podrían empujar la dinámica de un nivel óptimo de salud a otro más cercano a producir una enfermedad o viceversa, considerando así que estos niveles pueden ser entendidos

como atractores [57]; de igual forma, estas ciencias, pueden y han aportado algunos casos de estudio que podrían contribuir al entendimiento de la complejidad en salud, entre los que podemos mencionar, no de manera exhaustiva:

- Auto-organización, que puede entenderse como "la capacidad de los sistemas para autorregularse y cambiar su organización y forma de administrar según las dinámicas internas y externas" [58], donde las relaciones entre los diversos factores que intervienen en la salud producen la organización y reorganización que afecta la dinámica del fenómeno, posicionando a los individuos y colectivos en los diferentes grados de salud.

- La emergencia, podría entenderse como el surgimiento de ciertos fenómenos o propiedades, producto de las interacciones locales entre las partes que conforman al sistema y que no pueden ser entendidas por el estudio de las partes por separado, donde enfermedades como las crónicas no transmisibles, podrían ser consideradas como propiedades emergentes de los organismos [59].

- Teoría del caos, esta teoría establece que el caos "es un fenómeno dinámico que ocurre cuando algo cambia y puede definirse como la aparente ausencia de orden en un sistema determinista, donde una manifestación de este está relacionada con su alta sensibilidad a las condiciones iniciales [60] (pequeñas fluctuaciones que disturban un sistema y pueden producir grandes cambios). Vale la pena resaltar que el caos no es azar, es un sistema determinista, pero difícil de prever" [57], dentro de la salud esta sensibilidad a las condiciones iniciales puede ayudar al entendimiento de las diferentes formas en que los individuos y colectivos se enfrentan a los problemas de salud, dependiendo de las diversas realidades en las que están inmersos. De igual forma, se sabe que la teoría del caos ha sido utilizada en el estudio de los ritmos cardiacos, como lo menciona Carrasco (2012) [60].

- El principio dialógico: este "vincula dos nociones antagónicas, que deberían repelerse, pero son parte de una realidad inseparable, ejemplo de

ello: sanidad/enfermedad" [61].

- Recursividad, "es más que la simple retroalimentación, supera la curva de regulación con una noción generadora y autoorganizante, productos y efectos son a su vez causantes de lo que lo producen" [61], sobre esto, los niveles de salud y enfermedad, son producidas por la interacción de distintos factores, pero a su vez, estos niveles pueden condicionar las relaciones o influir en los factores, produciendo así un nivel más óptimo de salud o el desarrollo de una enfermedad o comorbilidad.

- Principio hologramático, "pone de manifiesto, la aparente paradoja de ciertos sistemas donde no solo la parte está en el todo, sino que el todo está en la parte: la totalidad del patrimonio genético está presente en cada célula, al igual que el individuo es una parte de la sociedad" [61].

En resumen, podríamos entender la salud como un fenómeno complejo, el cual es producto de las interrelaciones no lineales entre los diferentes factores, que originan distintos niveles de salud, los cuales pueden oscilar entre uno y otro a lo largo de la vida, donde la enfermedad puede ser vista como una consecuencia y condicionante de estas mismas interacciones. Esto mismo podría estar más relacionado con algunas propuestas críticas de este fenómeno, entre las que vale la pena destacar una propuesta, emanada por consenso, de un grupo internacional de investigadores, entre los que destacan André Knottnerus, Kate Loring y Alejandro Jadad, que en 2011 plantearon definir a la salud como "la capacidad de adaptarse y manejar los desafíos físicos, emocionales y sociales que se presentan durante la vida" [50]; al ser considerada como una capacidad de adaptación, se le puede identificar como un fenómeno dinámico dependiente y condicionante de la interacción entre los distintos factores, que ya han sido mencionados, lo que a su vez lo contextualiza en el plano individual y colectivo.

3.2. Enfermedades Cardiovasculares

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son uno de los principales problemas de salud pública y se han posicionado como una de las principales causas de muerte a nivel mundial [24, 25, 62]. Para dar cuenta de esto, según datos de la Organización Mundial de la Salud [62], se estima que en año 2015 del total de muertes a nivel mundial, un 31 % son atribuibles a ECV, lo cual representa un aproximado de 17,7 millones de personas. Por otra parte, se calcula que para 2030 las muertes por ECV alcanzaran un aproximado de 23,6 millones de las muertes a nivel mundial [26].

Respecto a México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [63] posiciona a estos padecimientos como la principal causa de muerte en el territorio y nos dice que en 2020, en el periodo que abarca de enero a agosto, se presentaron 141,873 muertes por afecciones del corazón, de las cuales 78,929 fueron de hombres y 62,713 de mujeres, mostrando una diferencia que previamente había sido abordada por Claudio A. Dávila [25], el cual también coincide con el INEGI al hablar de una evolución en la incidencia de este problema en México.

Como podemos apreciar, tanto a nivel global como local, se habla de un fenómeno que va en aumento, el cual podríamos entender si consideramos que las enfermedades cardiovasculares corresponden al grupo de las llamadas enfermedades complejas, padecimientos cuya estructura causal no determinista depende de muchas variables, incluyendo los orígenes genéticos y moleculares, la interacción con factores ambientales, de riesgo, entre otros [2, 27]. La Organización Mundial de la Salud [62] define a las enfermedades cardiovasculares como un conjunto de afecciones que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, agrupándolas de la siguiente manera:

- Cardiopatía coronaria: enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardiaco.

- Enfermedades cerebrovasculares: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
- Arteriopatías periféricas: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores.
- Cardiopatía reumática: lesiones del músculo cardiaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos.
- Cardiopatías congénitas: malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.
- Trombosis venosas profundas y embolias pulmonares: coágulos de sangre (trombos) en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones.

La letalidad de este conjunto de enfermedades, tiene su origen en las fallas sistémicas que con frecuencia experimentan los individuos que las presentan. Estas afecciones son el resultado de las diversas relaciones que se producen dentro del organismo, las cuales a su vez se relacionan con el desarrollo de comorbilidades [2],

3.2.1. Comorbilidad

Podemos entender a la comorbilidad como el surgimiento de otras afecciones médicas, además de una condición principal, que están relacionadas en un mismo individuo por mas frecuencia que por casualidad [4, 5]. Se sabe que estas relaciones de comorbilidad pueden darse por una enfermedad que propicia el desarrollo de otras, así como factores asociados en común, entre los que podemos encontrar la edad, el sexo, la herencia [64] o incluso las desigualdades socioeconómicas, ya que son vistas como mediadoras de las consecuencias negativas en salud [27]. Esto, a su vez podría conducir a escenarios donde un individuo presente múltiples enfermedades relacionadas entre sí, lo que incrementaría el

riesgo de muerte, así como la problemática de su atención [2]; lo cual, está relacionado con la carga económica para los sistemas de salud y la sociedad [9, 8].

Sobre este fenómeno sabemos que, dependiendo el rango de edad en que se encuentren los individuos, las enfermedades asociadas a estos pueden variar, aumentando a medida que la edad se incrementa [64, 65]. Esto toma relevancia si tomamos en cuenta que a nivel mundial se esta viviendo una transición demográfica, debido a que la esperanza de vida ha ido incrementando desde ya hace varios años, donde México no es la excepción ya que se espera que para 2050 una de cada cuatro personas serán adultos mayores, de mas de 60 años [66]. Por otro lado, y como se ha mencionado previamente, sabemos que así como la edad y el sexo, las condiciones socioeconómicas tienen relación con la salud de las personas y con el desarrollo de enfermedades [67] y con esto de sus posibles comorbilidades, lo cual ha sido abordado por visiones como la de los determinantes sociales de la salud.

La importancia del entendimiento en el tema de comorbilidades, yace en que este podría contribuir a la hora del diagnóstico de las enfermedades, la mejora del pronóstico en su atención y su prevención, así como la reducción del gasto en salud; ya que se sabe que a raíz de la cronificación de muchas enfermedades, producto del avance médico, se presenta mayor probabilidad de desarrollar varias comorbilidades en los individuos, lo que se traduce en un problema en salud más complejo y que generaría mayor uso de recursos para su atención [65] y con esto una necesidad de conocimiento.

3.3. Determinantes Sociales de la Salud

Los Determinantes Sociales de la Salud (DSS), pueden ser entendidos como las circunstancias en que las personas nacen, crecen, se desarrollan, envejecen y mueren [68]. Estas circunstancias están atravesadas por la relación entre distintos factores entre los que se incluyen, factores ambientales, biológicos, sociales,

económicos, culturales, entre otros; los cuales condicionan la calidad de vida de los individuos y colectivos, y con esto, su salud y/o enfermedad [69, 49, 56].

Sobre estos factores, López (1998) [52] en su análisis hace mención de ellos, agrupados de la siguiente manera: el conjunto de factores biológicos, de los cuales se menciona que no pueden modificarse, y ente los cuales encontramos el sexo o la herencia; los ambientales, que presentan cierta dificultad para su modificación, ya que dependen de fenómenos colectivos o naturales de gran magnitud y relacionado con estos, son los servicios de salud; mientras que los últimos son los relacionados con el estilo de vida y dependen del las decisiones individuales. Contrario a esto, en años más recientes se ha hablado de que todos estos factores pueden modificarse, incluidos algunos de los biológicos, esto debido al avance en el conocimiento y la tecnología que nos indica una relación indivisible entre estos factores, que inciden en el proceso salud/enfermedad [49]. En relación a esto, es necesario decir que el estilo de vida no solo es una decisión individual, ya que las relaciones entre determinantes condiciona el estilo de vida de los individuos, mismo que se ve influenciado por nuestro entrono o las relaciones sociales que formamos [70]

El estudio de los DSS puede permitir la comunicación entre los distintos sectores sociales y científicos para la resolución de los problemas en salud de las comunidades, que van más allá de la atención de la enfermedad [71].

Como hemos visto, los problemas de salud/enfermedad, son producto de la relación entre varios factores, que condicionarían un escenario diferente para, por ejemplo, hombres y mujeres debido a los roles de género asignados; personas pertenecientes a uno u otro lugar respecto a las condiciones geográficas en las que viven, donde podemos encontrar temas como la inseguridad y el acceso a servicios; al igual que las condiciones socioeconómicas de las personas [53, 72], mismas que condicionarían el cuidado de su salud y el desarrollo de enfermedades.

Lo anterior, toma más sentido al entender a la salud/enfermedad como un fenómeno dinámico que tiende a estados saludables o al desarrollo de enfermedades, producto de factores perturbadores que empujan al individuo a uno u otro estado [57].

Vale la pena mencionar que, el enfoque de la complejidad dentro de los DSS ya ha sido abordado previamente por la epidemiología o la medicina social latinoamericana desde hace algunas décadas [71], por autores como Jaime Breilh [73] o Naomar Almeida [74], entre otros. Este ultimo, menciona que las ciencias de la complejidad presentan un gran potencial en el avance de conocimiento y desarrollo científico en campos como el de la salud.

3.3.1. Nivel Socioeconómico

El NSE puede entenderse como una medida por la cual se describe la situación en la que se encuentran los individuos dentro de una sociedad, situándolos en diversos grupos o niveles, dependiendo de ciertos indicadores sociales y económicos compartidos [75, 76, 77]. Entre estos indicadores podemos encontrar el ingreso individual o familiar, la educación y ocupación de las personas, así como aspectos relacionados a la vivienda [76, 77, 78].

La relación entre el NSE y la salud de los individuos ya ha sido estudiada, donde el NSE es considerado como parte de los DSS y por consiguiente un factor que incide en la probabilidad de desarrollar ciertas enfermedades, como son las cardiovasculares [79, 80, 72, 81, 82]y con ello, las complicaciones relacionadas a ellas. Esta relación va en ambas direcciones, donde el NSE condicionaría la salud de las personas y esta a su vez impactaría en su condición socio-económica a nivel individual y colectivo, teniendo relación con otros factores importantes, como el estilo de vida de las personas [78].

- Sobre la educación, sabemos que esta tiene impacto en los individuos du-

rante toda su vida debido a que podría condicionar el trabajo e ingreso de las personas, así como su comportamiento, lo que influiría en el acceso a servicios, así como sus hábitos [76, 78].

- Sobre la ocupación, esta tiene efecto en distintos niveles, desde tener o no trabajo, pasando por el ingreso percibido, hasta el tipo de trabajo que se desarrolla; sobre esto, se sabe que los trabajadores manuales, ven deteriorada su salud mas rápido que los no manuales [78, 76, 72]

- El ingreso en relación a la salud ya ha sido analizado, donde se ha encontrado que a menor ingreso hay mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los individuos [80, 78, 82].

- En relación a la vivienda, existen autores que hablan sobre las consecuencias del hacinamiento en la salud, producto de familias grandes en espacios pequeños [83], así como la importancia del equipamiento en el hogar, para la higiene personal y conservación de los alimentos [76].

3.4. Redes complejas

En primer lugar, es preciso entender qué son las redes complejas y de dónde parten: "La teoría de redes aparece como una actualización crítica de la teoría general de los sistemas" [74]; forma parte de las llamadas ciencias de la complejidad y es vista como un aporte novedoso, desde finales del siglo XX, procedente desde campo de la física y con fundamentos matemáticos desde la teoría de gráficas; así como aportes desde el campo de las ciencias sociales [84, 85]; sus contribuciones a la investigación han tenido impacto en muchas disciplinas, entre las que podemos mencionar: física, biología, sociología, neurología, economía, medicina, entre otras [86].

Sobre la teoría de gráficas y el origen de las mismas que se le atribuye a Euler y su famosa solución al problema de los puentes de Konigsberg en 1735 [37, 87]; sabemos que, el problema era conocer si se podría atravesar todos los

puentes que dividían a la ciudad, pasando por ellos una sola vez ya que, como se ve en la Figura 3.1 (primera imagen de izquierda a derecha), la ciudad estaba dividida en cuatro partes y se unía por siete puentes [88, 89].

Para resolver el problema, Euler realizo una abstracción del mismo Figura 3.1; mediante la cual, cada parte de la ciudad fue identificada con una letra (A,B,C,D); para representar el paso de una parte de la ciudad a otra, se ponían las dos letras que identificaban a cada puto, así si pasábamos del punto A al punto B se representaba como AB. Lo anterior no fue suficiente para Euler; por lo cual, decidió apuntar una tabla en un papel, donde la primera columna representaba las regiones identificadas por letras, en una siguiente columna los puentes identificados por números, añadiendo un puente más; a la derecha de esta columna se añadió otra más con el número de puentes que salen de cada una de las regiones, marcando las que tienen un número par de puentes que salen de ellas. Después de esto, mediante operaciones matemáticas demostró que era imposible establecer una ruta que pasara por todos los puentes una sola vez; donde la lógica de esto yace en que, si una región tiene un número impar de puentes que salen de ella, pueden representar el comienzo o fin de un recorrido; por lo que para recorrer todos los nodos sin usar dos veces el mismo puente, el número de regiones con un número de puentes impar no podía ser mayor de dos [88, 87].



Figura 3.1: Abstraccion de los puentes de Konigsberg. Fuente: Geymonat 2010.

Por su parte, la Teoría General de Sistemas (TGS) surgió como un intento

mas de desarrollar una metateoría con el potencial de abordar los distintos niveles que presenta la realidad [90]. Sus inicios se le atribuyen al biólogo Ludwig Von Bertalanffy a mediados del sigo XX, mismo que hace mención de que los sistemas complejos deben abordarse desde la integración de distintas disciplinas [91, 92]; esto debido a que los sistemas son vistos como un conjunto de elementos que presentan cierta interacción entre sus componentes y donde la TGS pretendía encontrar en estas interacciones, propiedades comunes que se presenten en todos los niveles de la realidad, que habían sido abordados, de manera fragmentada, por las diversas disciplinas [90].

Con estos antecedentes y con aportes desde distintos autores, la ciencia de redes ha ido tomando forma y se ha seguido desarrollando, con métodos probabilísticos, entre los que destacan los estudios hechos por Erdos y Rényi [93] que dio lugar a lo que conocemos como teoría de gráficas aleatorias. Por otro lado, desde el campo de las ciencias sociales surgieron aportes importantes, sobre el funcionamiento de la sociedad, relacionados a los patrones de relación entre personas [37], como los hechos por Milgram [94], sobre redes de relaciones sociales y su propuesta de que estas se asemejan a un mundo pequeño debido a la variabilidad e intensidad de dichas relaciones [74]; lo cual ha contribuido al avance en la teoría de redes.

Pero esto no termina ahí, en tiempos recientes, a partir de 1990, con la ayuda de nuevas tecnologías hemos podido analizar bases de datos de gran magnitud, lo que ha contribuido al estudio de redes de todo tipo, como las sociales, de comunicación, biológicas, entre otras, que en épocas pasadas habrían presentado dificultades, que van desde recabar la información hasta su análisis [37]. Como se puede ver, estos avances tecnológicos podrían contribuir en la resolución y entendimiento de varios problemas de interés científico, que pudieran beneficiar a las sociedades mediante la abstracción de distintas problemáticas, en las que cualquier elemento podría identificarse como nodos y sus relaciones como aristas Figura 3.2.

3.4.1. Definiciones generales

Una red puede definirse como un conjunto de elementos (nodos) conectados por medio de interacciones o relaciones de algún tipo (aristas) [85, 86] Figura3.2; "es catalogada como expresión formal de la complejidad, donde no existen jerarquías ya que cada parte actúa y se relaciona simultáneamente y en paralelo, (...) demostrando que el comportamiento individual no corresponde necesariamente con el colectivo" [95].

Los **nodos**, también llamados vértices se les suele representar por los siguientes símbolos $[v_1, v_2....v_N]$, donde N sería el número de nodos total que contiene la red. Si dos nodos se encuentran conectados entre si, se representan como una pareja ordenada (v_i, v_j), llamada **arista** o enlaces [37, 96]. Por lo tanto, una gráfica (G), puede escribirse como G=(V,E), donde (V) seria nuestro conjunto de nodos y (E) nuestro conjunto de aristas [37]. Para denotar el numero de nodos(V) de una red(G), se describiría como $n = \|V\|$, mientras que para el número de aristas(E) o tamaño de nuestro gráfico sería $m = \|E\|$.

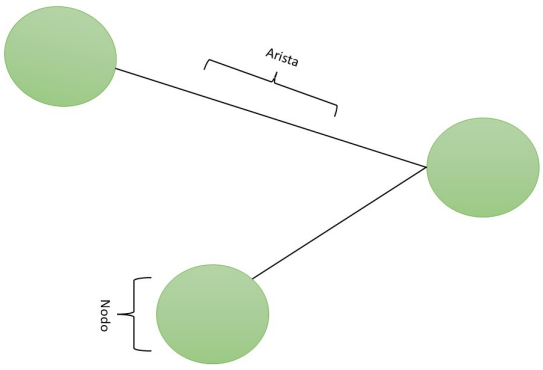


Figura 3.2: Red compleja: Los nodos son identificados como los círculos verdes, mientras que las aristas son las lineas que hay entre los nodos.

Entre los tipos de grafos que podemos encontrar están los **grafos completos**, los cuales se dan cuando todos los nodos se encuentran relacionados entre

sí; sobre estos se sabe que el tamaño máximo de un grafo es igual al número total de pares de nodos no ordenados [37].

$$m_{max} = \frac{n(n-1)}{2} \tag{2}$$

Otros serian los **grafos no dirigidos**: $v_{ij} = v_{ji}$, estos se dan cuando el orden de los índices en las aristas son los mismos, por lo tonto la información viajaría en ambos sentidos y se sabe que el número posible de aristas se encuentra entre 0 y N; mientras que los **grafos dirigidos**: $v_{ij} \neq v_{ji}$, se dan cuando el orden de los índices en las aristas si importan, ya que la información entre dos nodos se da de manera asimétrica, comenzando en un nodo A y terminando en un nodo B [37, 96, 97, 98]. Por otro lado, tenemos los **grafos pesados**, en los cuales a cada una de las aristas se les asigna un peso o valor numérico, para representar la fuerza de la relación entre dos nodos, vale la pena decir que muchas redes reales son grafos pesados [37]; mientras que los **grafos no pesados** serían un caso contrario debido a que todas las relaciones tienen la misma fuerza [97]. Ver Figura 3.3

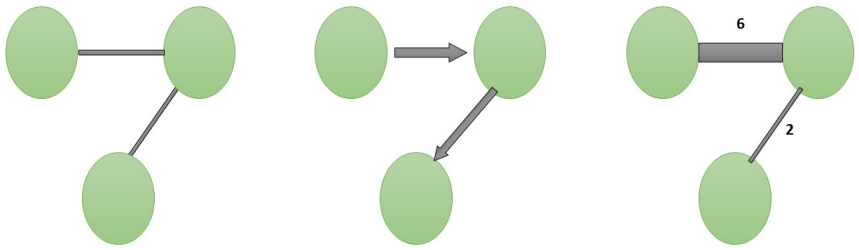


Figura 3.3: De izquierda a derecha: grafo no dirigido, grafo dirigido, grafo pesado.

Por otra parte, tenemos los **subgrafos** o islas, los cuales pueden ser nodos o grupos de nodos que se encuentren aislados de la red principal, y pueden o no estar conectados entre sí, los tamaños de las islas van desde un nodo, hasta el total de las conexiones de la red. Sobre esto es importante destacar que aunque los nodos o grupos de nodos no estén conectados a la red principal, no significa que no sean parte de la red [86]. Un gráfo G'=(V',E') es un subgrafo de G=(V,E), si V'⊆V y E'⊆E [37, 96]. En la Figura 3.4 podemos ver pequeñas islas o subgrafos alrededor de lo que podría denominarse isla gigante o componente principal de la red.

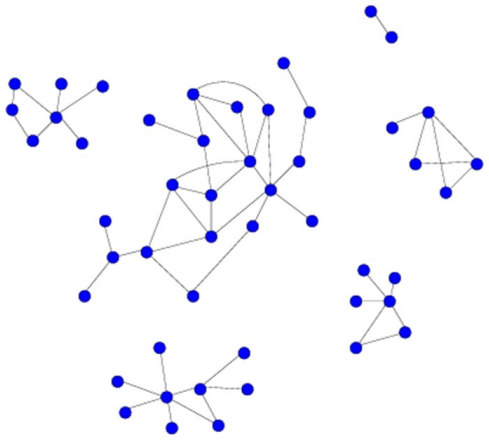


Figura 3.4: Isla gigante: la red esta compuesta por un componte principal con pequeñas islas alrededor. Fuente: Aldana 2006.

Otro tipo de grafos a considerar son los **grafos bipartitas** y **multipartitas**. Un gráfico bipartita es aquel que presenta dos subconjuntos distintos de nodos(V), V_1 y V_2, llamados clases, donde las aristas unen un nodo de V_1 con otro de V_2, pero no pueden unir nodos de la misma clase. Esta misma definición podríamos aplicarla en gráficas donde el número de clases sea mayor a dos, llamadas multipartitas [37]. Ver Figura 3.5

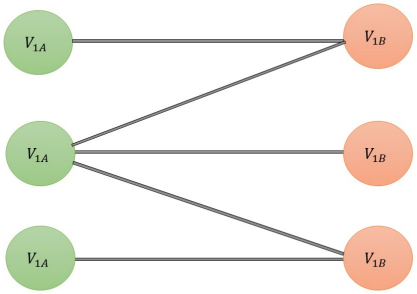


Figura 3.5: Grafo bipartita: los nodos verdes hacen referencia al subconjunto V_1, mientras que los nodos naranja al subconjunto V_2,

Vale la pena mencionar que las redes han sido catalogadas como virtuales y reales; las primeras se dividen en randómicas y conceptuales. Las randómicas son construidas a partir de parámetros aleatorios, donde cada elemento de la red tiene la misma oportunidad de conectarse con cualquier otro elemento, por medio de una probabilidad determinada, como ha sido definido por Erdos y Rényi; contrario a esto, las conceptuales se construyen a partir de conceptos formales o teóricos que rigen las relaciones entre sus elementos [74, 90]. Por otra parte, las llamadas redes reales las podemos encontrar en todas partes, desde la naturaleza hasta cómo están constituidos los individuos o las sociedades; donde podemos encontrar propiedades emergentes [74, 86] como pueden ser los grados de salud-enfermedad, que conducen al desarrollo de enfermedades y con esto a presentar patrones de comorbilidad.

3.4.2. Características y propiedades estadísticas

Debido a los múltiples elementos que pueden componer una red, fue necesaria la introducción de métodos estadísticos para su análisis, varios importados de la física estadística [37, 90]; por lo cual, es necesario introducir algunas definiciones generales que se abordaran a continuación.

Grado: El grado o también llamado centralidad de grado puede definirse como el número k_i de enlaces (aristas) con los que cuenta un nodo i. Este mide la información que pasa a través de un nodo dentro de la red. En redes dirigidas existen dos tipos de grado, el grado de entrada k_i^{in} y el grado de salida k_i^{out}. El grado de entrada mide el número de enlaces que entran en el nodo o que se dirigen a él; mientras que el grado de salida mide el número de enlaces que un nodo dirige hacia otros [2, 90]. De manera que $k_i = k_i^{in} + k_i^{out}$; que en terminos de matriz de adyacencia sería [37]:

$$[k_i^{in} = \Sigma_j A_{ij}] \tag{3.1}$$

y

$$[k_j^{out} = \Sigma_i A_{ij}] \tag{3.2}$$

Coeficiente de agrupamiento: Es una medida de conectividad que cuantifica el grado en que se agrupan los nodos en una red. En cuanto al Coeficiente de agrupamiento local (C_i) sabemos que: para un nodo i con grado k_i este coeficiente viene dado por [2, 98]:

$$[C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)}] \tag{4}$$

donde L_i representa al número de enlaces entre los vecinos (k_i) del nodo i. Es importante resaltar que C_i se encuentra normalizado, por lo cual su valor puede ser interpretado como la probabilidad promedio de que un nodo j y un nodo k, que se encuentren conectados al nodo i, puedan encontrarse conectados entre sí, lo que se conoce como Transitividad. Dicho de otra manera, es la probabilidad de que dos nodos puedan conectarse por medio de un tercero [2, 90].

En cuanto al Coeficiente de agrupamiento global $\langle C \rangle$, este representa el promedio de los C_i en una red y viene dado por [2, 98]:

$$[\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} C_i] \tag{5}$$

Indice de Page Rank (IPR): Es una medida de centralidad propuesta por Brin y Page [99], usada por Google para clasificar paginas de internet mediante varios algoritmos; esta centralidad considera la calidad y cantidad de los enlaces que apuntan a un nodo y puede describirse como [37, 2]:

$$[p_i = \delta \sum_j \frac{p_j}{k_j^{out}} + \frac{1 - \delta}{n}] \tag{6}$$

en donde δ se refiere al factor de amortiguamiento, también conocido como damping factor; vale la pena decir que el factor que usa Google es $\delta \approx 0.85$. p_i sería el page rank de un nodo i, mientas que p_j sería el page rank de los nodos

que enlazan al nodo i. Por su parte, k_j^{out} sería el número de enlaces que salen del nodo j aunque no sean hacia el nodo i. Un punto importante a considerar es que al hablar de redes no dirigidas, el IPR de cada nodo sería proporcional a su grado [37, 99].

Para ejemplificar esto usaremos la Figura 3.6, donde tenemos una red con cuatro nodos (X_1, X_2, X_3, X_4); cada nodo tiene una relevancia (page rank) inicial igual a 1; esta relevancia es repartida por cada nodo, en partes iguales, hacia los nodos a los que dirige sus aristas, por lo cual los nodos ahora tendrían una relevancia igual a la suma del valor de las aristas que están dirigidas hacia ellos, lo que se puede interpretar de la siguiente manera:

- $X_1 = X_3 + \frac{1}{2}X_4 = \frac{3}{2}$
- $X_2 = \frac{1}{3}X_1 = \frac{1}{3}$
- $X_3 = \frac{1}{3}X_1 + \frac{1}{2}X_2 + \frac{1}{2}X_4 = \frac{4}{3}$
- $X_4 = \frac{1}{3}X_1 + \frac{1}{2}X_2 = \frac{5}{6}$

Hecho esto, cada nodo tendría un nuevo valor de relevancia, el cual repitiendo el proceso anterior repartirá en cantidades iguales su nuevo valor de relevancia entre los nodos hacia los que dirige sus aristas. Al iterar dicho proceso hasta que el resultado termine estabilizándose, se obtiene el valor final de page rank para cada nodo. Esto puede verse como la evolución de un sistema dinámico que llega a su punto de equilibrio [100]. Para ahondar más en el tema puede revisarse las referencias utilizadas donde vale la pena incluir [101]

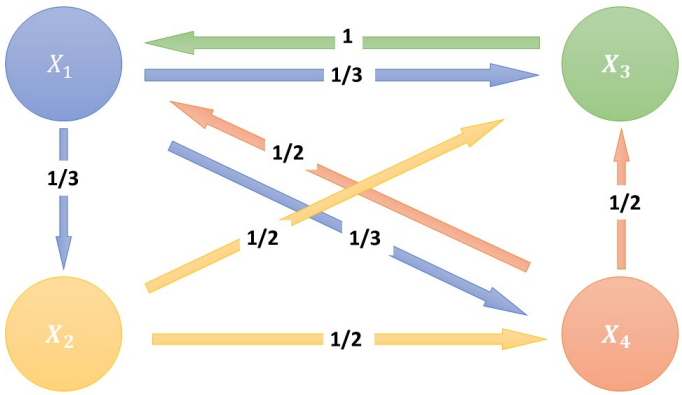


Figura 3.6: Calculo de Índice de Page Rank: los nodos obtienen su Page Rank mediante la suma del valor obtenido de los nodos que dirigen sus aristas hacia ellos.

Componente conectado gigante (CCG): Un componente conectado gigante, es un componente conectado de una red determinada que contiene una fracción significativa (más del 50 %) de los nodos de la red [2].

Efecto de mundo pequeño: El efecto de mundo pequeño hace referencia a redes en las que, sin importar su tamaño, dos nodos cualesquiera que no presenten una relación directa entre si, se encuentran relacionados indirectamente mediante pocos pasos o aristas dentro de la red [98, 37]. Este efecto se encuentra relacionado con un alto coeficiente de agrupamiento; por lo cual, Watts y Strogatz las consideran como aquellas que presentan una longitud promedio $\langle l \rangle$ pequeña, presente en redes aleatorias y un coeficiente de agrupamiento $\langle C \rangle$ alto; considerándose así una característica de las redes complejas [97, 37, 90].

Vale la pena tener en cuenta que esta propiedad surgió mediante el estudio de redes sociales y su descubrimiento es atribuido al psicólogo social Stanley Milgram [94]; quien mediante un experimento social pidió a un grupo de personas

enviar una carta a un destino previamente establecido, usando a sus conocidos para pasar de mano en mano la carta; descubriendo que se necesitan en promedio seis personas, o seis pasos dentro de una red, para que el mensaje llegara a su destino, dando lugar a lo que hoy conocemos como los "seis grados de separación" [98, 37].

Redes aleatorias: Las redes aleatorias son aquellas en las que, el grado (k_i) de los nodos es determinado por una probabilidad (p). El estudio de estas redes inicio en 1959 por los matemáticos Erdos y Rényi [93] con el fin de estudiar sus propiedades en función de un incremento aleatorio del número de conexiones en el grafo [90, 37].

Existen dos formas de construir una red aleatoria. La primera denominada red de enlaces fijos, también llamada modelo G(N;L), se da a partir de N nodos que se encuentran desconectados, de los cuales se comienza a conectar parejas de nodos de manera aleatoria mediante aristas, impidiendo la existencia de múltiples aristas entre los mismos pares de nodos, hasta que el total de aristas llegue al valor de L determinado. Por otra parte, la segunda forma, conocida como modelo G(N;p) o de Gilbert, es que los N nodos se encuentran conectados con una probabilidad (p) constante [2, 97].

El grado promedio de una red aleatoria lo podemos definir de la siguiente manera [2]:

$$[\langle K^{random} \rangle = \frac{2\langle L \rangle}{N} = p(N-1)] \tag{7}$$

Redes libres de escala: Históricamente, sabemos que mediante los aportes realizados por Watts y Strogatz se impulsó el trabajo en la representación, mediante redes, de los sistemas reales. Entre estos trabajos, en 1998 aparece el

realizado por Albert-László Barabási, Eric Bonabeau, Hawoong Jeong y Réka Albert, los cuales pretendían mapear la web, esperando encontrarse con una red similar a una aleatoria. Contrario a esto, se encontraron con una red donde había pocos nodos que concentraban la mayoría de los enlaces, a los que llamaron hubs, mientras que aproximadamente el 80 % de los nodos restantes tenían menos de cuatro enlaces, con lo cual se dieron cuenta de que su distribución seguía una ley de potencias en la que, la probabilidad de que los nodos tiendan a tener más y más enlaces se acota, disminuyendo según el valor del exponente; con esto, también se presenta una independencia de escala, lo que significa que no hay una medida típica o valores promedio que describan al conjunto; encontrándose así con un nuevo tipo de redes a los que Barabási denomino libres de escala [102, 103, 37, 2].

Posterior a esto, se encontró que este tipo de redes aparecen en varios sistemas reales, entre los que encontramos los biológicos, sociales o de la información [102, 103]. Vale la pena decir que este tipo de redes son muy robustas, ya que se puede eliminar el 80 % de sus nodos y la red seguirá funcionando; pero a la vez, son muy frágiles a ataques selectivos, ya que si se elimina del 5 al 10 % de sus nodos concentradores, la red podría colapsar o desagregarse [102].

Para este tipo de redes, la distribución de grado mediante ley de potencias podemos describirla de la siguiente manera [2, 37]:

$$[P_k = \alpha k^{-\gamma}] \tag{8}$$

donde la constante α se determina mediante la condición de normalización $\Sigma_k Pk = 1$ por lo cual:

$$[\alpha = \frac{1}{\sum_{k=1}^{\infty} k^{-\gamma}} = \frac{1}{\zeta(\gamma)}] \tag{8.1}$$

donde ζ sería la función zeta de Riemann.

Centralización La centralización de la red indica que tanto una red está tomado la forma de una estrella. Esta medida se establece en un rango de 0 a 1. La forma de estrella o un valor mas cercano a 1 sugiere que existen pocos nodos que acaparan la mayoría de los enlaces [104].

$$C_A(G) = \frac{\sum_{i=1}^{n}[C_A(v^*) - C_A(v^1)]}{max\sum_{i=1}^{n}[C_A(v^*) - C_A(v^1)]} \tag{9}$$

donde A es una medida de centralidad, $C_A(v_i)$ es la centralidad del nodo v_i obtenida para esa medida, y $C_A(v^*)$ es la mayor centralidad obtenida por algún nodo en el grafo G

Capítulo 4

Resultados y Discusión

4.1. Resultados

4.1.1. Características generales

Para la creación de las redes de comorbilidad se utilizaron las historias clínicas electrónicas de la base de datos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, del cual se incluyeron los datos de 47,367 pacientes diagnosticados con enfermedades cardiovasculares. De la estratificación de estos datos, según sexo, edad y nivel socioeconómico; se modelaron 20 grafos, representando cada una de las variables antes mencionadas y siguiendo los criterios mencionados en la metodología; donde las enfermedades fueron representadas por nodos y las aristas representaron las relaciones ponderadas y no direccionadas, entre duplas de enfermedades.

De la estratificación antes mencionada se tiene que, para el rango de edad de 0 a 20 años tenemos una población de 9,782 personas (20.65 %), de las cuales 4,921 son mujeres y 4,861 son hombres; del rango que va de 21 a 40 años, los datos ascienden a 6,939 (14.65 %), de los cuales 3,593 son mujeres y 3,346 hombres; por su parte, del rango de edad que va desde los 41 a 60 años, el total

de la población es de 13,690 (28.90 %), 5,095 mujeres y 8,595 hombres; de personas entre 61 a 80 años contamos con 14,527 (30.67 %) registros, de los cuales 5,685 pertenecen a mujeres y 8,842 a hombres; por último, tenemos que para la población correspondiente a mayores de 80 años contamos con 2,429 registros (5.13 %), de los cuales 1,187 son mujeres y 1,242 son hombres.

Por otro lado, los grafos construidos nos indican que, a nivel general y sin importar la edad o el sexo, existe mayor diversidad de enfermedades en las redes pertenecientes al NSE bajo, identificadas por el número de nodos en la Tabla 4.1, en comparación con el NSE alto. Por otro lado, la misma Tabla 4.1 nos muestra que, el coeficiente de agrupamiento promedio (ver ecuación 5), que es una medida que a mayor valor nos podría indicar que tan fácil sería desarrollar cualquier otra enfermedad en la red, partiendo de una enfermedad inicial, se mantiene muy similar en todos los grafos, siendo el de hombres de NSE bajo, en el rango de edad de 61 a 80 años, el que presenta mayor coeficiente de agrupación global de todas las redes.

A continuación, en los hombres encontramos que, el grafo con la centralización de red más alta (ver ecuación 9), que nos indicaría si pocas enfermedades están acaparando la mayor parte de conexiones en una red, es la de $\leq$20 de NSE alto (0.721), que dicho sea de paso es la que presenta el nivel más alto de este parámetro de los 20 grafos analizados. Por otro lado, la mayor densidad, que nos indicaría que tan relacionadas se encuentran las enfermedades entre sí dentro de la red con respecto al número de relaciones existentes sobre el total de las posibles, la presenta el grafo correspondiente a $\geq$81 años de NSE bajo (0.068) que hace referencia a que, de las posibles relaciones de comorbilidad, que pudieran presentarse entre las 193 enfermedades, solo alrededor del 6 % se encuentran en dicha red; por su parte, la que presenta la menor densidad, es la de hombres de 21 a 40 años de NSE bajo (0.020), con solo el 2 % de las posibles relaciones, de sus 617 nodos.

De igual forma, con respecto a las mujeres, el grafo con mayor centralización es el de ≤20, de NSE alto (0.626), siendo el segundo con la mayor centralización de red. Por otra parte, la mayor y menor densidad, se encuentra en ≥81 años de NSE alto (0.073) y entre 21 a 40 años de NSE bajo (0.018), con el 2 % y 7 % de las posibles conexiones entre enfermedades de sus redes, respectivamente.

Por otro lado, en general, el número promedio de vecinos, que tiene cada enfermedad dentro de las redes, es mayor en las redes de NSE bajo, en comparación con el NSE alto, como podemos apreciar en la Tabla 4.1; sobre esto, el grafo con mayor vecindad promedio es el de mujeres de 61 a 80 años de NSE bajo (17,643), mientras que el segundo lugar, lo ocupan hombres con el mismo rango de edad y NSE (17,337).

Sobre la densidad de la red, vale la pena mencionar que, con excepción de hombres mayores de 80 años, a nivel general el NSE alto presenta mayor densidad en cada rango de edad.

Tabla 4.1: Características topológicas de las redes de comorbilidad por NSE, sexo y edad.

Sexo/NSE Rangos de edad	Nodos	Aristas	Promedio de vecinos	Coeficiente de agrupamiento	Centrealización de red	Densidad de red
Hombres						
Bajo ≤20	408	2,593	12.832	0.756	0.591	0.032
Alto ≤20	195	1,034	10.74	0.764	0.721	0.056
Bajo 21-40	617	3,727	12.233	0.693	0.468	0.02
Alto 21-40	204	739	7.307	0.726	0.446	0.036
Bajo 41-60	619	5,316	17.232	0.729	0.374	0.028
Alto41-60	309	1,708	11.055	0.768	0.474	0.036
Bajo 61-80	589	5,097	17.337	0.8	0.47	0.03
Alto 61-80	334	2,434	14.575	0.755	0.442	0.044
Bajo ≥81	193	1,256	13.016	0.725	0.421	0.068
Alto ≥81	175	944	10.789	0.737	0.42	0.062
Mujeres						
Bajo ≤20	443	2,715	12.313	0.746	0.579	0.028
Alto ≤20	183	947	10.35	0.738	0.626	0.057
Bajo 21-40	675	4,038	12.084	0.717	0.449	0.018
Alto 21-40	222	763	6.995	0.727	0.411	0.032
Bajo 41-60	693	5,320	15.601	0.717	0.4	0.023
Alto 41-60	289	1,399	7.749	0.741	0.526	0.034
Bajo 61-80	570	4,996	17.643	0.754	0.434	0.031
Alto 61-80	341	2,069	12.135	0.76	0.446	0.036
Bajo ≥81	255	1,634	12.909	0.752	0.36	0.051
Alto ≥81	158	901	11.405	0.72	0.507	0.073

A partir de las redes descritas con anterioridad se optó por utilizar el IPR (ver ecuación 6), que midiendo la frecuencia con la que un nodo es ocupado por un caminante aleatorio después de un tiempo determinado de andar sobre la red, nos ayudó a identificar las enfermedades con mayor potencial de presentar patrones de multimorbilidad y así conocer los cinco actores más importantes de cada una de las redes, considerando el peso de las relaciones entre pares de enfermedades, que hacían más probable que el caminante aleatorio tomara un camino y no otro; esto a fin de identificar enfermedades potencialmente asociadas al NSE y/o sexo por rangos de edad, para después ser analizadas mediante sus primeras vecindades más relevantes respecto al peso y tomarlas como ejemplo, para ser analizadas con mayor profundidad; de no encontrarse dichas diferencias por IPR, se intentarían identificar mediante las primeras relaciones de las cinco enfermedades de cada red.

4.1.2. Rango de edad de 0 a 20 años

La Tabla 4.2 nos muestra que, de acuerdo a los resultados obtenidos mediante la organización por IPR, para este rango de edad, las enfermedades que aparecen entre las cinco más importantes, en las redes de hombres y mujeres (ver Figura 4.1) sin importar el NSE son: *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)*, *Aterosclerosis no especificada (I70.9)* y *Otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8)*; mientras que enfermedades como *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)* solo aparecen en tres de nuestros grafos y aunque su relevancia sigue siendo importante, en la red de hombres de NSE alto, pasa a ocupar la novena posición respecto a su IPR; un caso similar le pasa a *Defecto septal atrial (Q21.1)* que en hombres de NSE bajo disminuye de puesto al lugar siete.

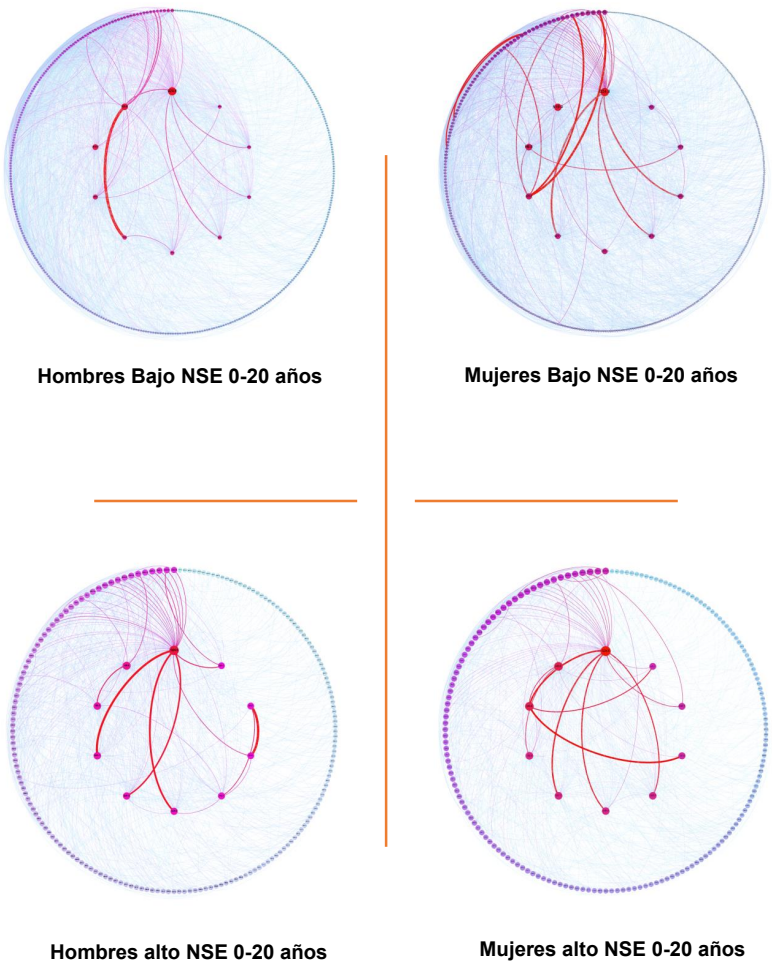


Figura 4.1: Redes de comorbilidad del rango de edad de 0 a 20 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos.

Por otra parte, de las enfermedades restantes, incluidas en la Tabla 4.2, llamó nuestra atención que dos de ellas aparecen en el NSE alto o bajo, según sea el caso; estas enfermedades fueron: *Insuficiencia cardíaca no especificada (I50.9)*, que solo se encuentra en entre las de mayor relevancia del NSE alto y *Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9)*, que solo podemos encontrarlo en el NSE bajo; por lo que se decidió realizar un análisis más específico, de estas dos enfermedades.

Tabla 4.2: Top 5 enfermedades, en redes de 0 a 20 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Defecto septal ventricular *Q21.0*, Defecto septal atrial *Q21.1*.

Hombres-AltoNSE		**Mujers-AltoNSE**		**Hombres-BajoNSE**		**Mujeres-BajoNSE**	
Nodo	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**
Q24.8	0.203587	Q24.8	0.186019	Q24.8	0.122383	Q24.8	0.123032
I49.8	0.056417	I49.8	0.065737	I25.8	0.066727	N18.9	0.060586
I50.9	0.040504	I25.8	0.063193	N18.9	0.051396	I49.8	0.042086
Q21.1	0.03837	I50.9	0.034251	I49.8	0.036886	I25.8	0.032545
Q21.0	0.033428	Q21.1	0.033435	I70.9	0.026809	Q21.1	0.023382

Sobre la *Insuficiencia cardíaca no especificada (I50.9)*, que en la Tabla 4.2 solo aparece en el NSE alto, sigue bien posicionada en las redes de NSE bajo, ocupando el décimo puesto en hombres y el noveno en mujeres, respecto a su IPR (revisar la carpeta NodeA_Men_LSES_0_20 y NodeA_Female_LSES_0_20, en el segundo enlace, del Apéndice A).

Por otro lado, la *Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9)* en hombres, solo está presente en el NSE bajo, por lo que se optó por realizar un análisis de primera vecindad en el cual encontramos que, *Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1)*, que también solo se encuentra presente en el NSE bajo (revisar carpeta Comparative_SES_Male_0_20, en el segundo enlace del Apéndice A), es la comorbilidad más cercana, de acuerdo con

su IM (0.020863) (revisar carpeta Edges_0_20, del segundo enlace del Apéndice A), entrando entre los cincuenta valores más altos de toda la red, ocupando el puesto veintidós como podemos apreciar en la Figura 4.2. De acuerdo con la Tabla 4.3, en edades subsecuentes este par de enfermedades, relacionado al NSE bajo en hombres, permanece igual hasta los 60 años; por su parte, en las dos redes posteriores, correspondientes a hombres de 61 a 80 años y de 80 años en adelante, *Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1)* deja de ser una enfermedad que afecte a estas poblaciones (revisar carpeta NodeA_Men_LSES_0_20, del segundo enlace del Apéndice A).

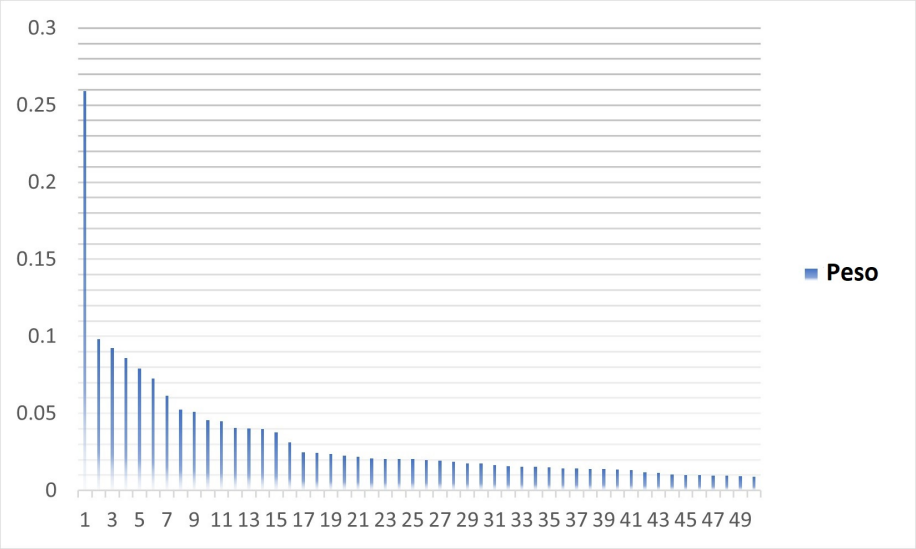


Figura 4.2: Histograma de Hombres de 0 a 20 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red de las 2,593 relaciones presentes.

Por su parte, en mujeres la *Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9)* aparece en ambas redes, pero su relevancia disminuye en el NSE alto, ocupando la onceava posición, de acuerdo con su IPR (0.015683) (revisar carpeta NodeA_Female_LSES_0_20, del segundo enlace del Apéndice A); con respecto a su relación con *Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1)* en mujeres, esta se encuentra en ambos NSE, con una IM de 0.020863

(revisar carpeta Edges_0_20, del segundo enlace del Apéndice A), donde para el NSE alto esta relación es la numero catorce, de acuerdo a la Figura 4.3, mientras que para el NSE bajo la podemos encontrar en el puesto diecinueve como muestra la Figura 4.4. Para posteriores edades y como muestra la Tabla 4.3 la relación sigue presente sin importar el NSE hasta los 80 años (revisar anexo capeta edges).

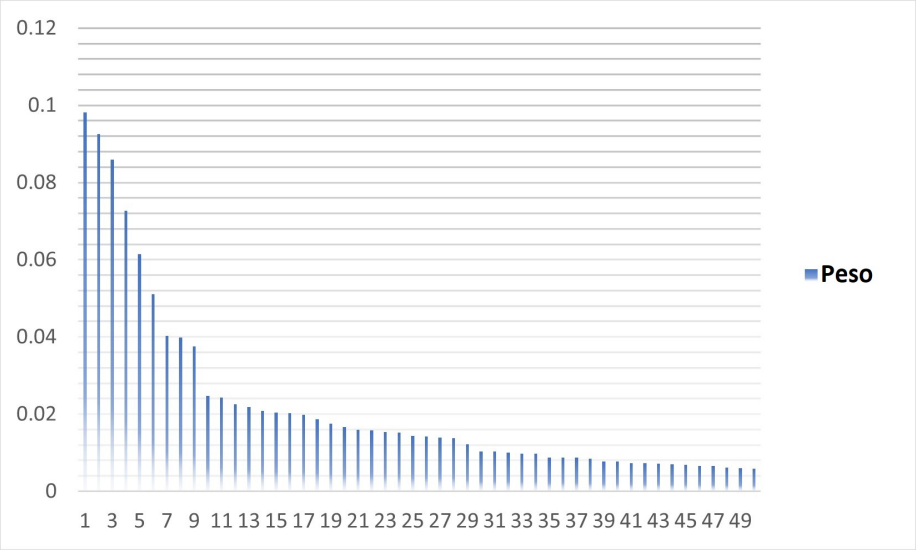


Figura 4.3: Histograma de Mujeres de 0 a 20 años, de NSE alto: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 947 relaciones presentes.

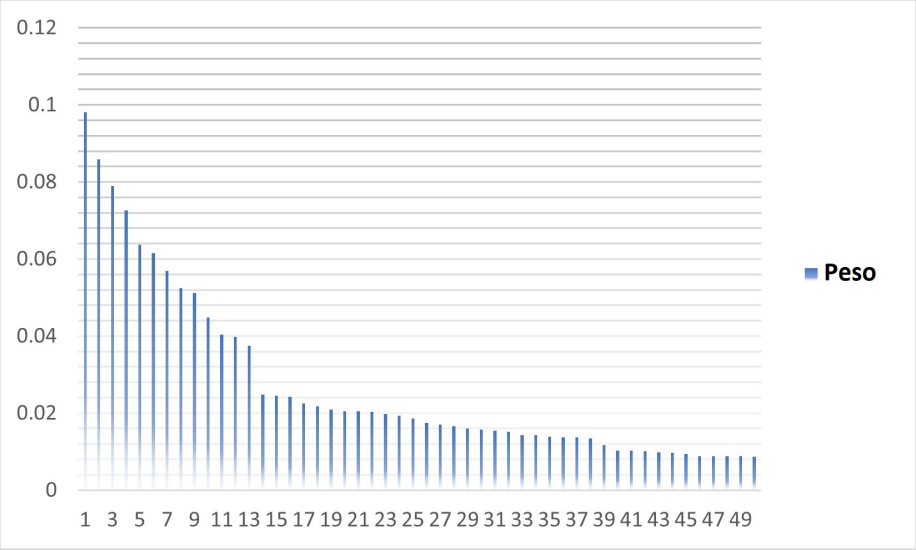


Figura 4.4: Histograma de Mujeres de 0 a 20 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las, 2,715 relaciones presentes.

Tabla 4.3: Co-ocurrencia de Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o siste- mas *M32.1* y Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

4.1.3. Rango de edad 21 a 40 años

En las redes correspondientes a este rango de edad (ver Figura 4.5), la Tabla 4.4 nos muestra que, se mantienen de manera general las mismas enfermedades entre los primeros puestos de relevancia, entre ellas encontramos a *Otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8)*, *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*, *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* y *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* que sigue manteniendo la primera posición en los cuatro grafos. Con respecto a las dos enfermedades restantes, presentes en la tabla antes mencionada; estás, a pesar de no estar entre las cinco más representativas de todas las redes, siguen bien posicionadas; a *Aterosclerosis no especificada (I70.9)* la encontramos en el puesto seis en mujeres de NSE alto, donde *Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9)* ocupa el quinto lugar; mientras que esta última, en mujeres de NSE bajo, aparece en el puesto número nueve y en hombres, sin distinción de NSE, ocupa el sexto lugar (ver anexo carpeta NodeAnalysis_21_40).

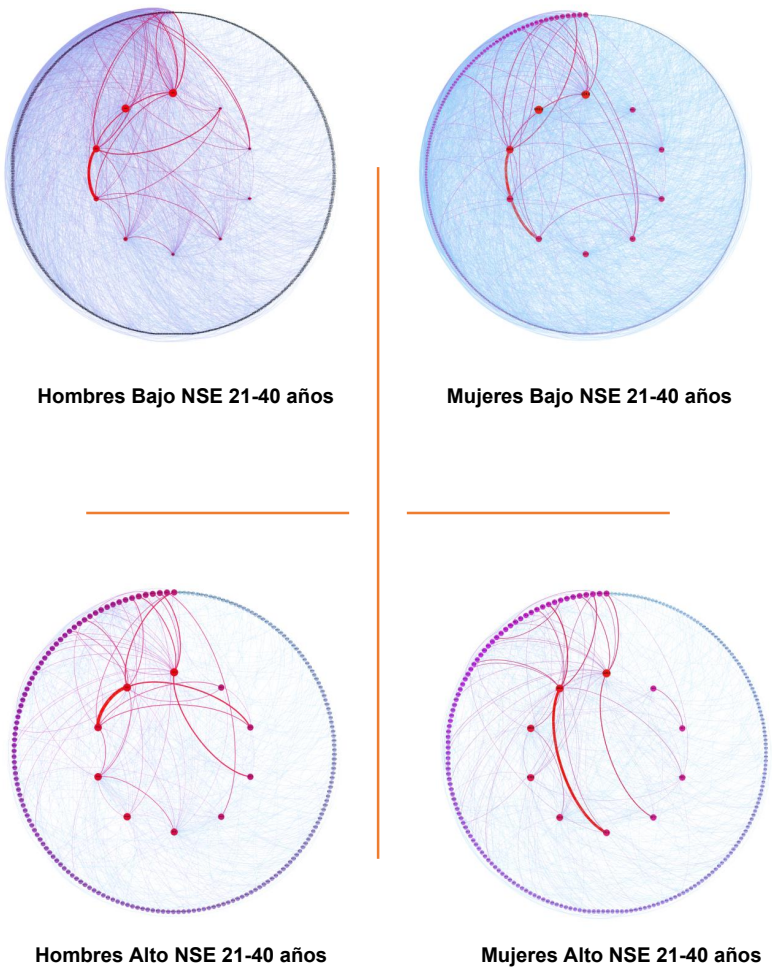


Figura 4.5: Redes de comorbilidad del rango de edad de 21 a 40 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos.

Tabla 4.4: Top 5 enfermedades, en redes de 21 a 40 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*.

Hombres-AltoNSE		**Mujeres-AltoNSE**		**Hombres-BajoNSE**		**Mujeres-BajoNSE**	
Nodo	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**
Q24.8	0.107942	Q24.8	0.102099	Q24.8	0.075559	Q24.8	0.076926
I25.8	0.081587	I25.8	0.079363	N18.9	0.073513	N18.9	0.075713
I70.9	0.058656	I49.8	0.053809	I25.8	0.064252	I25.8	0.047414
I49.8	0.055704	N18.9	0.042437	I70.9	0.043823	I49.8	0.028615
N18.9	0.049351	I50.9	0.033641	I49.8	0.031521	I70.9	0.024069

Como podemos ver, en el párrafo anterior, no se aprecia una diferencia atribuible al NSE considerando las cinco enfermedades con mayor relevancia de cada grafo, de acuerdo a su IPR, correspondiente a este rango de edad; por lo cual, se decidió proseguir con el análisis de primeros vecinos descrito en la metodología, para cada una de las enfermedades contenidas en la Tabla 4.4, dentro de sus respectivas redes; dicho análisis arrojo tres casos en los que la relación entre tres de nuestras enfermedades con el IPR más alto se relacionan solo en el NSE bajo, estos son:

- Primer caso: *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* y *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)*
- Segundo caso: *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* con *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*
- Tercer caso: *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* con *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*

Para el primer caso, tenemos que esta dupla de enfermedades comparte una IM de 0.022373, que representa su peso en las redes. En los hombres de NSE bajo, de 21 a 40 años, esta relación se encuentra en el puesto número treinta y uno, como nos muestra la Figura 4.6 y permanece presente hasta los 60 años,

solo en el NSE bajo, como podemos ver en la Tabla 4.5. De igual forma, en las mujeres de entre 21 a 40 años, la relación entre *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* y *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* la encontramos únicamente en el NSE bajo, ocupando la posición número veintinueve, de todas las relaciones contenidas en esta población, de acuerdo a la Figura 4.7; manteniéndose presente en las mujeres hasta los 80 años, como muestra la Tabla 4.5.

Tabla 4.5: Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

Por otro lado, el segundo caso presenta una relación entre *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* y *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*, las cuales comparten una IM de 0.092503, presentándose exclusivamente en el NSE bajo, en el presente rango de edad; donde para hombres (ver Figura 4.6) y mujeres (ver Figura 4.7) esta relación es la tercera más importante. En otros rangos de edad, la Tabla 4.6 muestra que, esta relación presenta diferencias por sexo o NSE, pero aparece en todas las redes correspondientes al rango de edad entre los 61 a los 80 años. Para los hombres, la conexión entre estas dos enfermedades permanece presente hasta los 80 años sin importar el NSE, con la diferencia de que, para los de NSE bajo aparece desde el nacimiento, mientras que para los de NSE alto aparece desde

los 41 años. Por su parte, en las mujeres no pertenecientes al presente rango de edad, aparece de forma diferenciada presentándose en el NSE bajo desde los 21 hasta los 80 años; mientras que, en el NSE alto se da en dos rangos de edad no continuos, el primero entre el nacimiento y los 20 años y el segundo entre los 61 a 80 años.

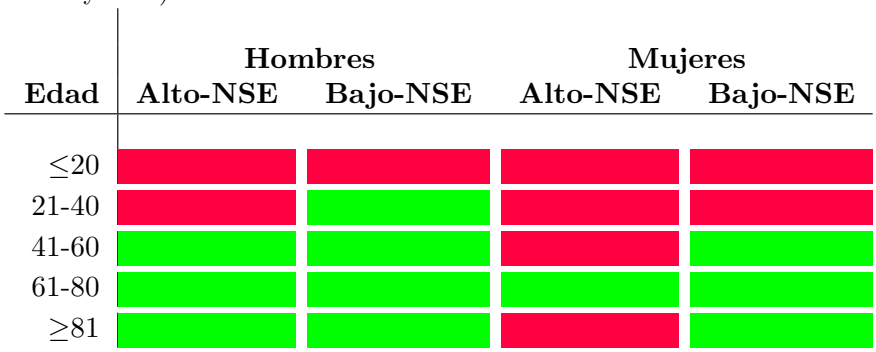
Tabla 4.6: Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8* de acuerdo al nivel socioeconómico, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y nivel socioeconómico)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

Por último, el análisis arrojó que la relación correspondiente al tercer caso es exclusiva de la red de hombres de NSE bajo, en el presente rango de edad, compartiendo una IM de 0.021196, encontrándose en la posición número treinta y cuatro de todas las relaciones presentes en esta red (ver Figura 4.6). En edades posteriores, podemos ver que esta relación se encuentra presente en ambos NSE, como muestra la Tabla 4.7.

Para mujeres, a pesar de que esta relación no se presenta en este rango de edad, como se aprecia en la Table 4.7, aparece en el NSE bajo a partir de los 41 años, manteniéndose así en edades siguientes; mientras que en el NSE alto, estas enfermedades solo se relacionan entre los 61 a 80 años.

Tabla 4.7: Co-ocurrencia de Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)



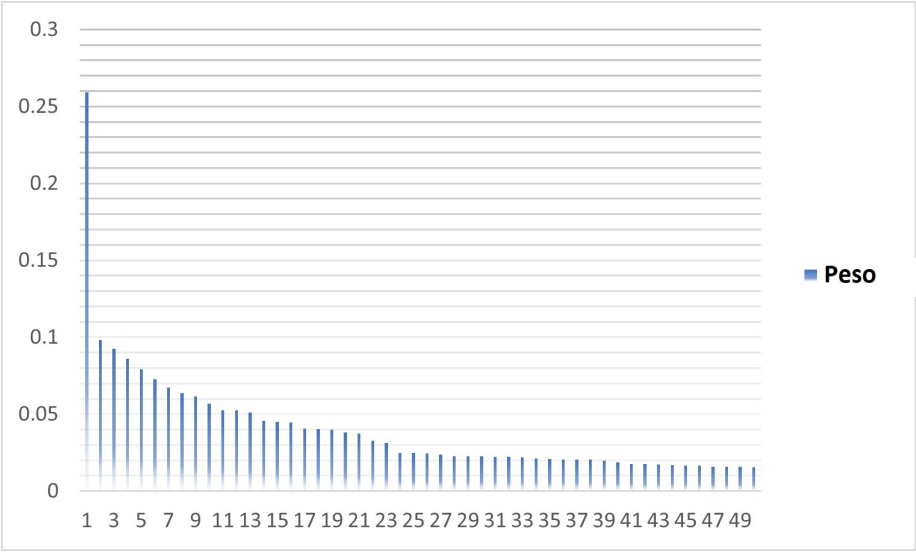


Figura 4.6: Histograma de Hombres de 21 a 40 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 3,727 relaciones presentes.

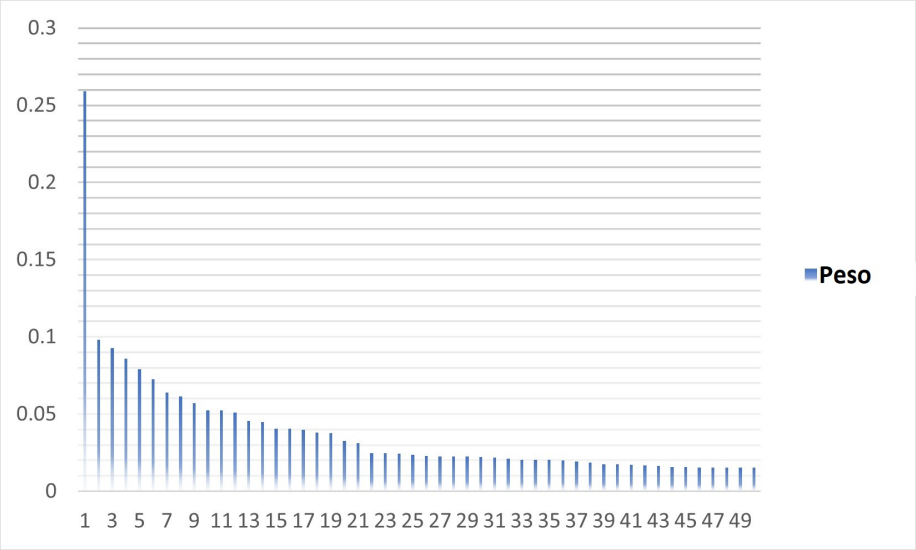


Figura 4.7: Histograma de Mujeres de 21 a 40 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 4,038 relaciones presentes.

4.1.4. Rango de edad 41 a 60 años

Para las redes presentes este rango de edad (ver Figura 4.12) encontramos que, de las enfermedades que aparecen entre las cinco más importantes de cada grafo, según la Tabla 4.8, se mantiene presentes *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*, *Otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8)*, *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* y *Aterosclerosis no especificada (I70.9)* en hombres y mujeres sin importar el NSE; contrario a *Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9)* que aparece solo en el NSE alto y *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* que aparece solo entre las cinco más relevantes del NSE bajo; por lo que se decidió analizar estas últimas con mayor profundidad.

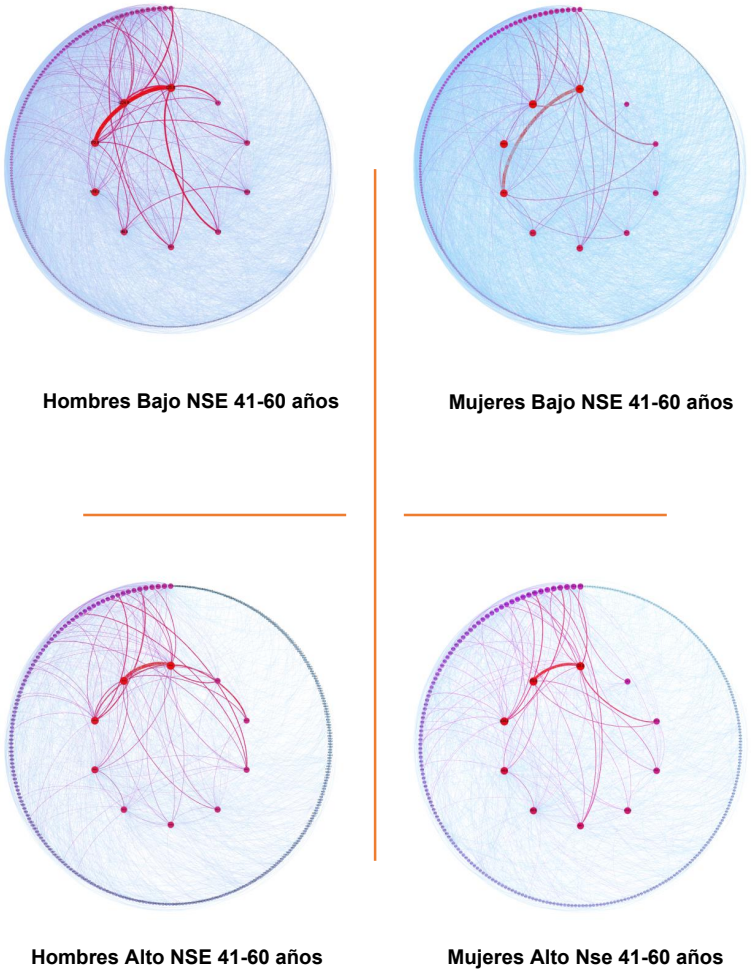


Figura 4.8: Redes de comorbilidad del rango de edad de 41 a 60 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos.

Tabla 4.8: Top 5 enfermedades, en redes de 41 a 60 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*.

Hombres-AltoNSE		**Mujeres-AltoNSE**		**Hombres-BajoNSE**		**Mujeres-BajoNSE**	
Nodo	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**
I25.8	0.109405	I25.8	0.086848	I25.8	0.082013	I25.8	0.073004
I70.9	0.08147	I70.9	0.069631	Q24.8	0.067377	Q24.8	0.063748
Q24.8	0.069968	Q24.8	0.067638	I70.9	0.057113	N18.9	0.058209
I49.8	0.046008	I49.8	0.046347	N18.9	0.054875	I70.9	0.047838
I50.9	0.031122	I50.9	0.03572	I49.8	0.031014	I49.8	0.029453

Sobre *Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9)*, en cuanto a su aparición en el NSE bajo, esta sigue bien posicionada ocupando el octavo puesto en hombres y mujeres según su IPR (revisar carpeta NodeA_Men_LSES_41_60 y NodeA_Female_LSES_41_60, en el segundo enlace del Apéndice A). Por su lado, *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* sigue estando presente en el NSE alto, ocupando el sexto puesto en hombres y el séptimo en mujeres, de acuerdo con su IPR (revisar carpeta NodeA_Men_HSES_41_60 y NodeA_Female_HSES_41_60, en el segundo enlace del Apéndice A).

Al no encontrarse diferencias respecto al NSE, por el IPR, se realizó un análisis de primera vecindad de las enfermedades contenidas en la Tabla 4.8, tomando en cuenta la IM entre duplas de enfermedad y considerando la relaciones que se forman entre las enfermedades de la tabla antes mencionada. Este análisis nos llevó a identificar que, la relación entre *Aterosclerosis no especificada (I70.9)* y *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)*, que comparten una IM de 0.018057, mostró una diferencia respecto al NSE en las redes de mujeres, como podemos ver en la Tabla 4.9, donde su aparición se da solo en el NSE alto, en el presente rango de edad, ocupando el puesto número treinta y cuatro de todas las relaciones presentes en esta red (revisar Figura 4.9). De igual forma, la Tabla 4.9 muestra que es este rango de edad donde comienza a aparecer esta

relación de comorbilidad, tanto en hombres como en mujeres, donde vale la pena mencionar que, en hombres no se identificó diferencia respecto al NSE; por otra parte, en edades posteriores, ambas enfermedades se relacionan sin importar el sexo o NSE.

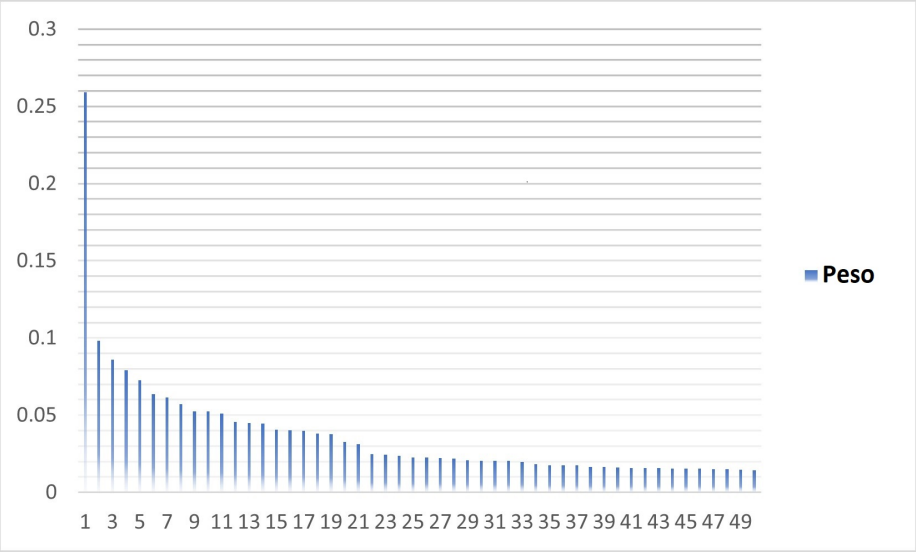


Figura 4.9: Histograma de Mujeres de 41 a 60 años, de NSE alto: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 50 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 1,399 relaciones presentes.

Tabla 4.9: Co-ocurrencia de Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9* y Aterosclerosis no especificada *I70.9* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

4.1.5. Rango de edad 61 a 80 años

Para esta población, la Tabla 4.10 muestra que se mantienen las mismas enfermedades entre los primeros puestos de relevancia de todos los grafos, las cuales son: *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*, *Aterosclerosis no especificada (I70.9)*, *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)*, *Otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8)*; sobre *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)* en hombres de NSE alto, esta aparece en el sexto puesto; lo mismo pasa con *Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1)* en hombres de NSE bajo y mujeres de ambos estratos (revisar carpeta NodeAnalysis_61_80, en el segundo enlace del Apéndice A).

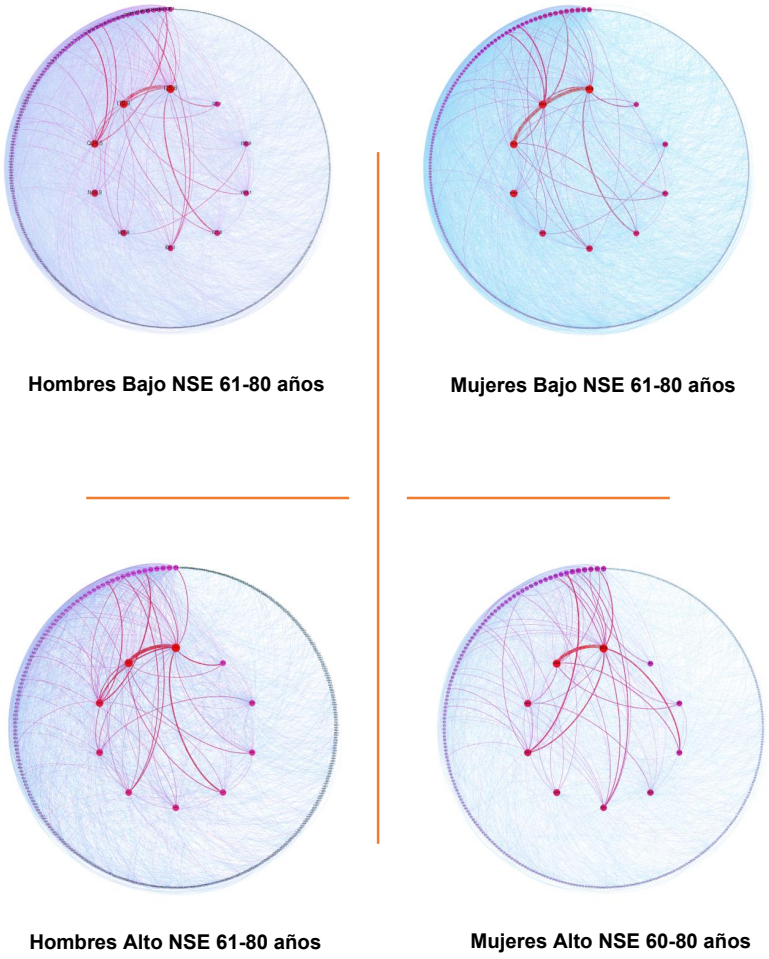


Figura 4.10: Redes de comorbilidad del rango de edad de 61 a 80 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al IPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos.

Tabla 4.10: Top 5 enfermedades, en redes de 61 a 80 años, por ÍPR, según sexo y NSE
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8*, Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1*.

Hombres-AltoNSE		**Mujeres-Alto-NSE**		**Hombres BajoNSE**		**Mujeres-BajoNSE**	
Nodo	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**
I25.8	0.109745	I25.8	0.104393	I25.8	0.09587	I25.8	0.084714
I70.9	0.081787	I70.9	0.071043	I70.9	0.066529	Q24.8	0.059171
Q24.8	0.056171	I49.8	0.044746	Q24.8	0.05801	I70.9	0.05906
I49.8	0.037394	Q24.8	0.043568	N18.9	0.042366	N18.9	0.050231
I09.1	0.031442	N18.9	0.038826	I49.8	0.032505	I49.8	0.03094

Sobre el análisis de primeros vecinos, los resultados arrojaron que *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)*, que sigue siendo una enfermedad bien posicionada en las redes desde etapas tempranas en los individuos, se relaciona con *Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1)* solo en hombres de NSE bajo, compartiendo una IM de 0.015235 y ocupando el puesto número cincuenta y dos de las relaciones presentes en esta población, de acuerdo a la Figura 4.11. De igual manera, la Tabla 4.11 nos muestra que este fenómeno, en hombres, solo aparece en el presente rango de edad y en el NSE bajo.

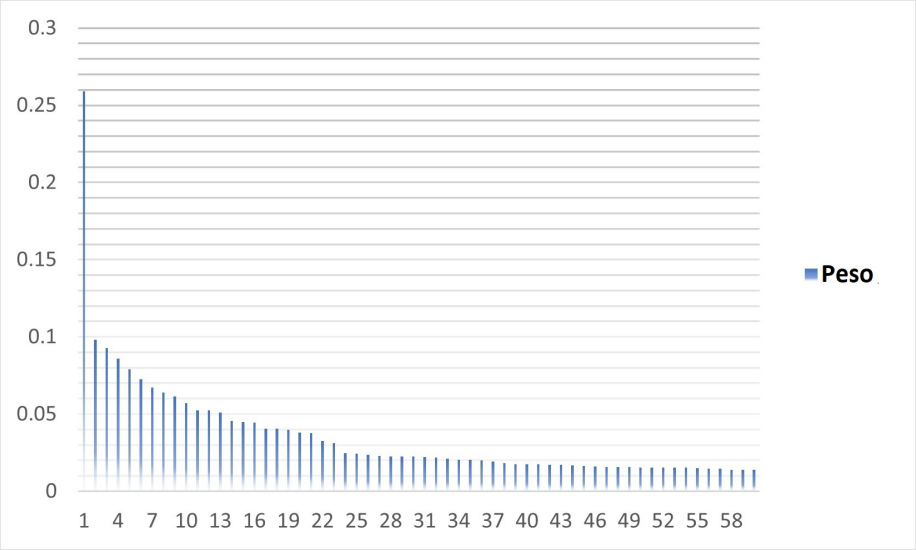


Figura 4.11: Histograma de Hombres de 61 a 80 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 60 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 5,097 relaciones presentes.

Para las mujeres, la relación entre *Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8)* y *Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1)* a pesar de estar ausente en el presente rango de edad, la podemos encontrar entre los 21 hasta los 60 años, solo en el NSE bajo, como podemos apreciar en la Tabla 4.11.

Tabla 4.11: Co-ocurrencia de Otras Malformaciones congénitas especificadas del corazón *Q24.8* y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

4.1.6. Mayores de 80 años

La Tabla 4.12 nos muestra que, para la población de mayores de 80 años, las tres primeras enfermedades se mantienen constantes sin importar sexo o NSE, entre ellas encontramos *Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8)*, *Aterosclerosis no especificada (I70.9)* y *Otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8)*, que llegado a este punto encontramos que son condiciones que aparecen entre los primeros puestos a lo largo de la vida de la población de estudio, al igual que *Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9)* y *Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9)*; sobre estas dos últimas notamos que, la primera que está ausente entre las cinco enfermedades más importantes del NSE bajo, aparece en novena posición de hombres de este estrato y en séptimo lugar de mujeres; por su parte, la segunda que solo aparece en hombres de NSE bajo, se presenta en el lugar diecinueve de hombres de estrato alto, mientras que en mujeres aparece en la sexta posición en el NSE bajo y en el lugar número doce de mujeres de NSE alto, de acuerdo a su IPR (revisa carpeta NodeAnalysis_81, del segundo enlace del Apéndice A).

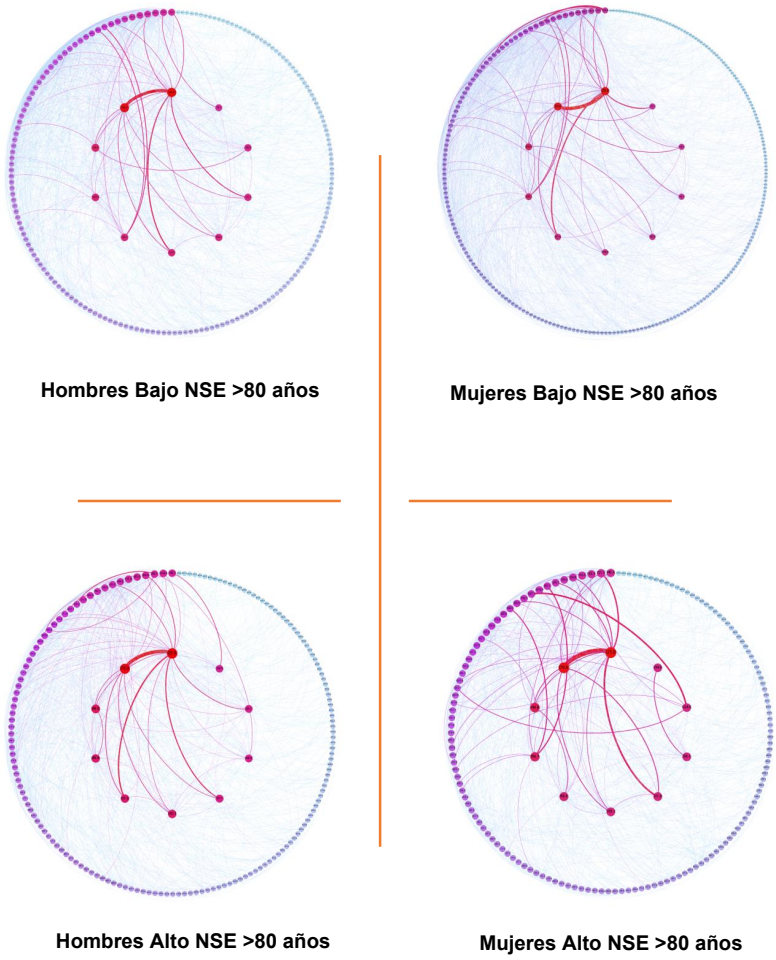


Figura 4.12: Redes de comorbilidad de personas mayores a 80 años: Los nodos al centro son los más importantes de acuerdo al ÍPR, misma medida que da el color y tamaño de estos; mientras que en las aristas, el color y grosor corresponde con el peso de las relaciones entre pares de enfermedades. Los colores van de rojo, para los valores más altos, morados para valores intermedios y azules para los más bajos.

Tabla 4.12: Top 5 enfermedades, en redes de mayores de 80 años, por ÍPR, según sexo y NSE.
En esta tabla encontramos las siguientes enfermedades, identificadas por su código ICD-10: Enfermedad renal crónica no especificada *N18.9*, Insuficiencia cardíaca no especificada *I50.9*, Otras arritmias cardiacas especificadas *I49.8*, Aterosclerosis no especificada *I70.9*, Otras formas de cardiopatía isquémica crónica *I25.8*, Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1*, Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior *I21.0*.

Hombres-AltoNSE		**Mujeres-AltoNSE**		**Hombres-BajoNSE**		**Mujeres-BajoNSE**	
Nodo	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**	**Nodo**	**Pagerank**
I25.8	0.148629	I25.8	0.125256	I25.8	0.135882	I25.8	0.115066
I70.9	0.108438	I70.9	0.099107	I70.9	0.098356	I70.9	0.080434
I49.8	0.043204	I49.8	0.04424	I49.8	0.040327	I49.8	0.03806
I50.9	0.035299	I09.1	0.037596	N18.9	0.033998	I09.1	0.032181
I21.0	0.03524	I50.9	0.030817	I09.1	0.031539	I21.0	0.028179

Por su parte, las dos enfermedades restantes presentan una relación que solo aparece en mujeres de NSE bajo, en el presente rango de edad, donde esta co-ocurrencia se presenta como la numero noventa y seis de entre 1634 duplas de enfermedades, respecto a su IM (0.004605) (revisar Figura 4.13). Vale la pena mencionar que, a nivel individual, *Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0)* que de acuerdo con el análisis por IPR están ausentes en mujeres de NSE alto y hombres de NSE bajo, en el primer caso aparece en el lugar número siete y en el segundo ocupa el sexto puesto; por su parte, *Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1)* aparece en el lugar trece de relevancia para hombres de NSE alto (revisar carpeta NodeAnalysis_81 en el segundo enlace del Apéndice A).

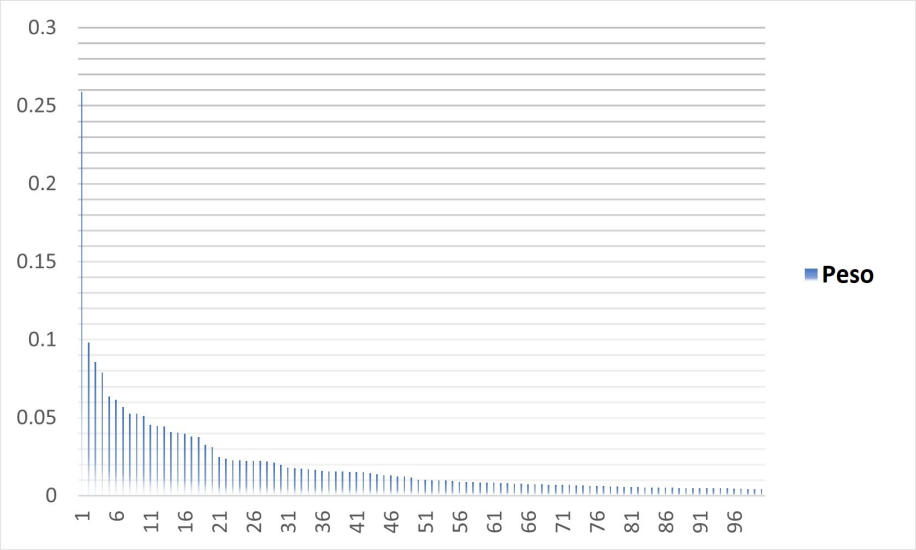


Figura 4.13: Histograma de Mujeres mayores de 80 años, de NSE bajo: El eje Y muestra el peso de las relaciones entre pares de enfermedad, definido por la IM, mientras el eje X muestra las primeras 100 relaciones entre pares de enfermedades, con los valores más altos de toda la red, de las 1,634 relaciones presentes.

La relación entre *Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0)* y *Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1)*, en rangos de edad anteriores, solo aparece en el NSE bajo, apareciendo solo entre los 61 a 80 años para los hombres y desde los 41 hasta el presente rango de edad, en las mujeres, como aparece en la Tabla 4.13.

Tabla 4.13: Co-ocurrencia de Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior *I21.0* y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada *I09.1* de acuerdo al NSE, edad y sexo. (La co-ocurrencia de las enfermedades está indicada por el color verde, mientras que el color rojo indica que no se encontró esa relación en ese rango de edad y NSE)

	Hombres		**Mujeres**	
Edad	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**	**Alto-NSE**	**Bajo-NSE**
≤20				
21-40				
41-60				
61-80				
≥81				

4.2. Discusión

Para la presente discusión se contemplaron los resultados obtenidos de las distintas redes de comorbilidad, construidas a partir de los criterios descritos con anterioridad de acuerdo con las características estructurales emanadas de las relaciones entre pares de enfermedades, considerando la información mutua (IM) [41, 42, 43] que comparten, sirviendo esta como un indicador de co-ocurrencia entre dos enfermedades; lo que nos aportó una óptica complementaria en la identificación de patrones de comorbilidad, dentro de las distintas redes.

Para identificar comorbilidades con potencial atribuible al NSE y/o sexo, de cada una de las redes construidas, se utilizó el Índice de Page Rank (IPR) [99] que nos permite identificar numéricamente las enfermedades que tienen mayor relevancia dentro cada una de las redes [2]; esta medida nos aporta mayor precisión al considerar la IM entre duplas de enfermedad, lo que nos puede dar mayor información sobre los fenómenos de comorbilidad y multimorbilidad en los individuos. Vale la pena mencionar que, la decisión de usar el IPR para analizar estas redes, sobre otras medidas como el grado, que había sido usado en una investigación previa sobre redes de comorbilidad [2], es debido a que el IPR en

redes como las presentadas en la presente investigación, podría aportarnos no solo información sobre las enfermedades con el mayor número de conexiones, como lo haría la medida grado antes mencionada, sino también nos ayudaría a identificar las enfermedades que además de poder presentar muchas conexiones, pudieran estar relacionadas con otras enfermedades que también podrían tener un número considerable de comorbilidades asociadas, ayudándonos a identificar patrones de multimorbilidad.

4.2.1. Redes de comorbilidad

Dentro de las diferencias encontradas en las distintas redes analizadas, resalta que a nivel general las personas de NSE bajo presentarían mayor diversidad de enfermedades a las que estarían expuestos, siendo el doble o más en la mayoría de los casos, en contraste con las redes de estrato alto; lo cual, podría deberse a las desigualdades en salud producto de las limitaciones a las que se enfrenta este grupo poblacional que los hace más proclives a desarrollar enfermedades que, o no se presentan en los individuos de NSE alto o que se presentan y atienden de manera distinta, producto de la capacidad de acceso a distintos recursos necesarios para su atención, los cuales van desde una buena alimentación hasta el acceso a servicios de salud [105, 106].

Con respecto al coeficiente de agrupamiento, este se presentó de manera muy similar en todas las redes analizadas, siendo la red de hombres de nivel socioeconómico bajo de entre 61 y 80 años la que presento mayor nivel de agrupamiento; lo cual podría indicarnos que, en esta red los individuos podrían presentar, con mayor facilidad que en las demás redes, cualquier enfermedad dentro de la red, partiendo de una enfermedad inicial; lo cual, aunque de manera no tan diferenciada a las demás redes, nos habla de una problemática referente a las relaciones entre enfermedades y por consiguiente a su tratamiento cuando hablamos de interacciones entre fármacos [2]. Por lo anterior, aunque si bien se presenta mayor nivel de agrupamiento en la red de hombres de NSE bajo, cuya

edad oscila entre los 61 a 80 años, la similitud de esta medida en la mayoría de las redes indica que, es necesario abordar el problema de enfermedad, en todas las etapas de la vida, de manera más profunda, considerando las posibles interacciones que serian pasadas por alto con un enfoque basado en condiciones individuales y no en condiciones inmersas en una red de conexiones; como anteriormente se había abordado en una investigación previa a la presentada en este escrito [2].

Así mismo, el que se presente mayor diversidad de enfermedad en el NSE bajo, podría tener que ver con que las redes correspondientes al NSE alto presenten mayor densidad, traducida en que existe mayor relación entre todas las enfermedades presentes en las redes de NSE alto esto debido a que, de manera general al duplicarse el número de enfermedades, existiría menor probabilidad de conexión entre el compendio completo; lo que no significa que los individuos de NSE alto tengan mayor potenciad de comorbilidad, ya que si nos damos cuenta, al revisar Tabla 4.1 apreciamos que el número de conexiones es muy superior en el NSE bajo, esto tiene más sentido al observar los resultados de esta misma tabla, correspondientes a hombres mayores de 80 años, ya que, aunque las redes por NSE, presentan un número muy similar de enfermedades; existe mayor cantidad de conexiones en el NSE bajo.

Por otra parte, el encontrar una mayor centralización de red en los grafos correspondientes al rango de edad de 0 a 20 años y que este sea aún mayor en el NSE alto en estas edades, podría deberse a que muchas de las comorbilidades encontradas en estas redes podrían estar mediadas por factores propios del nacimiento, por lo que apreciamos menor diversidad de enfermedades en este NSE; mientras que al existir más enfermedades en el NSE bajo, diversificaría las condiciones que centralizan las relaciones de comorbilidad; ya que se sabe que diversos factores propios de este NSE, como el hacinamiento, alimentación, condiciones estructurales en las que se desarrollan los infantes, entre otras cosas, los expone diferentes problemas de salud y a complicaciones que podrían

producir distintos patrones de comorbilidad y multimorbilidad al corto o largo plazo [107, 108].

De igual forma, y acorde a lo revisado en la literatura [64, 65], se encontró que el promedio de comorbilidades, medido por el promedio de vecinos que se presentan en las distintas redes, es mayor en edades más avanzadas, en comparación con personas jóvenes 4.1, aunque también podemos decir que este fenómeno se ve más marcado en hombres que en mujeres, según nuestros resultados, y resalta que en población mayor a 80 años se aprecia una disminución, que resultaría contra intuitiva, a la literatura antes mencionada.

Por otro lado, dentro de las condiciones más comunes y con mayor relevancia en la mayoría de los rangos de edad, podemos encontrar la enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9), otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8), otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8), insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9), aterosclerosis no especificada (I70.9) y otras arritmias cardiacas especificadas (I49.8); lo cual puede deberse a que son condiciones muy relacionadas dentro de la red y que varias de estas relaciones podrían darse con enfermedades igual de importantes, estando esto relacionado con que son afecciones con muchos procesos fisiológicos involucrados [2]; por otro lado, es de destacarse que algunas de ellas, de las que hablaremos más adelante, pierden relevancia dentro de la red o pueden no encontrarse en algunos rangos de edad, dependiendo del estrato socioeconómico al que pertenezcan los pacientes.

4.2.2. Rango de edad de 0 a 20 años

En los resultados de este primer rango de edad, a primera vista y respecto a su IPR, encontramos dos enfermedades que podrían atribuirse a un NSE; la primera, Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9) que de acuerdo a la Tabla 4.2 solo la encontramos entre las cinco más importantes del NSE al-

to mostró, mediante un análisis más profundo, seguir bien posicionada en el NSE bajo, encontrándose entre las diez más importantes; lo cual nos indica que no es una afección propia de una población de NSE alto (revisar carpeta NodeA_Men_LSES_0_20 y NodeA_Female_LSES_0_20, del segundo enlace del apéndice A).

Contrario a Insuficiencia cardíaca, no especificada (I50.9), encontramos que, la Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9) solo afecta a hombres de NSE bajo, según nuestros resultados; sobre esto, estudios como el de Martín de Francisco et al [109] hablan de la relación entre el NSE bajo y la predisposición a enfermedades crónicas, entre ellas Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9), ya sea de manera directa o por enfermedades crónicas precedentes; donde los Determinantes Sociales de la Salud (DSS) juegan un papel importante que, aunque aún sea necesario seguir estudiando, se sabe qué factores específicos como la escolaridad podrían estar relacionados, dando pauta a pensar que en este rango de edades, la influencia de este factor podría venir del núcleo familiar donde se desarrollan los infantes y adolescentes; de igual forma, se sabe que hábitos relacionados a la alimentación y falta de actividad física inciden en el desarrollo de condiciones estrechamente relacionadas a N18.9, como lo es la obesidad [27], que en México se sabe es un grave problema de salud desde edades muy tempranas.

Por su parte, la presencia de este padecimiento en los primeros años de vida relaciona a malformaciones congénitas y glomerulopatías como principales causas conocidas; esto último posiblemente relacionado con condiciones propias de la urbanización, sobrepoblación e higiene que afectan ciertos procesos biológicos que favorecen su desarrollo [110, 111].

Dicho lo anterior y entendiendo que al ser Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9) una afección propia de hombres de NSE bajo, en el presente rango de edad, sus comorbilidades también serán propias de esta población. Por

esto, mediante un análisis de sus primeros vecinos, se decidió tomar su relación con Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1), ya que presentan una relación muy directa y, a su vez, también es una enfermedad que solo podemos encontrar en el NSE bajo, en los hombres, de acuerdo a nuestros resultados (revisar carpeta Edge_Men_LSES_0_20 y Comparative_SES_Male_0_20, en el segundo enlace del Apéndice A).

Sobre esta dupla de enfermedades, se sabe que lupus eritematoso tiende a afectar distintos órganos vitales y aunque es menos frecuente en menores de edad, este es más severo que en adultos, con una presencia de enfermedad renal entre el 50 al 90 % de los pacientes [112], por lo cual no es de extrañarse que ambas condiciones estén tan relacionadas dentro de la red. Sobre la relación de M32.1 con el bajo NSE, puede ser debido a que es una afección con muchos procesos involucrados, que van desde lo genético hasta lo ambiental y donde se sabe que las infecciones recurrentes son un factor de riesgo para detonar la aparición de la enfermedad [113], ya que este tipo de infecciones se encuentran con mayor prevalencia en familias donde niños pequeños conviven con niños en edades escolares, propio de entornos que presentan hacinamiento, donde cohabitan varias familias en un mismo lugar, lo cual se da con mayor frecuencia en personas con un bajo NSE, donde también podemos encontrar niños prematuros o con bajo peso al nacer, siendo esto otro factor importante al hablar de infecciones recurrentes [83].

Por su parte, en mujeres la Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9) no afecta de manera diferenciada por NSE, de acuerdo a nuestros datos, lo que podría indicar que las diferencias, en cuanto a su aparición por NSE, se diluyen en esta población, aunque sobre esto haría falta una investigación más profunda. A su vez la relación con Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1) está presente sin importar el nivel socioeconómico (revisar Tabla 4.3), lo cual puede tener relación con que las mujeres tienen mayor predisposición a desarrollar M32.1 [112]; por otro lado, debemos considerar que ambas

enfermedades están ligadas a una afectación del sistema cardiaco, relacionadas con factores biológicos y de estilos de vida, según como indica [112], y lo que corresponde con el contexto de los datos de donde se modelaron las presentes redes; por lo cual, se necesita considerar otras variables asociadas, para poder definir la importancia del NSE en la aparición conjunta de estas afecciones en los hombres.

4.2.3. Rango de edad de 21 a 40 años

En las redes pertenecientes a este rango de edad encontramos que, aunque de manera general, se mantienen las mismas enfermedades en los primeros puestos, de acuerdo con su IPR; las relaciones que pueden presentar algunas con sus primeros vecinos varían; un ejemplo es el caso de Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8) que tanto en hombres como en mujeres, solo en el NSE bajo, mantiene una relación de primera vecindad con Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9) (Tabla 4.5) y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8) (Tabla 4.6).

Para Q24.8 tenemos que es una enfermedad congénita, lo que implica que las causas asociadas a su desarrollo, a pesar de ser multifactoriales, suceden antes del nacimiento de los individuos, entre los que podemos encontrar factores genéticos o relacionados con la salud de la madre previo y durante el embarazo, donde podemos destacar la presencia de enfermedades crónicas, como la diabetes, hipertensión u obesidad [114]; por su parte, nos encontramos con que, tanto N18.9 como I25.8 comparten algunos factores comunes relacionados con las Enfermedades Crónicas, como es el sedentarismo así como una alimentación poco saludable, que podrían tener relación con las desigualdades socioeconómicas de las personas, que se presume pudiera tener mayor presencia en el NSE bajo [27, 109].

Con lo dicho en el párrafo anterior podemos intuir que, las tres enfermedades

pudieran estar relacionadas en el NSE bajo debido a que comparten un entorno en común, condicionado por sus determinantes sociales, donde la presencia de hábitos poco saludables, enfermedades crónicas en la historia familiar de los pacientes o en ellos mismos, así como el acceso a servicios de salud, tendrían una influencia en los individuos incluso desde antes de su nacimiento y que se mantienen a lo largo de su desarrollo, consiguiendo un impacto en esta población, a distintos niveles, que se traduciría en una mayor susceptibilidad a desarrollar las comorbilidades antes mencionadas [115, 27] en el presente rango de edad, aunque aún esto no está comprobado; por lo cual, es necesario se realice mayor investigación sobre el tema; ya que al menos en el presente estudio, los resultados arrojan que la aparición conjunta de estas enfermedades presentan una relación que está bien posicionada en el NSE bajo, de acuerdo con la IM que comparten en sus respectivas redes (revisar Figuras 4.6 y 4.7).

Un caso relacionado, y más específico, es el que encontramos entre Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9) y Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8), que solo presenta una relación directa en la red de hombres de NSE bajo del presente rango de edad, encontrándose esta relación bien posicionada de acuerdo a la IM que comparten (0.021196) Figura4.6, lo que la hace una comorbilidad importante a considerar en esta población. Sobre esto, es de esperarse su aparición conjunta debido a que se sabe que la enfermedad renal predispone la aparición de condiciones cardiovasculares, entre las que se destaca Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (I25.8), estando esta condición relacionada a la edad y el sexo, donde se sabe que en mujeres de edad fértil su desarrollo es menos probable, por el efecto protector de las hormonas sexuales femeninas [116], por lo que su presencia dependería de una enfermedad intermediaria, que como vimos con anterioridad, puede ser Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8). El motivo por el cual se presenta solo en el NSE bajo es posiblemente debido a que comparten factores, descritos anteriormente y que tienen relación con las condiciones estructurarles en las que se desarrollan las personas, así como su estilo de vida

[27, 109].

4.2.4. Rango de edad de 41 a 60 años

Las condiciones con mayor relevancia dentro de las redes pertenecientes al NSE alto se mantienen igual en los primeros cinco lugares, tanto en hombres como mujeres, conservándose muy similares en los estratos bajos, donde la Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9) sustituye a Insuficiencia cardíaca, no especificado (I50.9), aunque esta última sigue dentro de las diez más importantes por IPR, como describen nuestros resultados. Por esto, dentro de las diferencias más importantes que encontramos en este rango de edad, podemos apreciar que los hombres, independientemente del NSE, presentan relación de primera vecindad entre todas las enfermedades incluidas en el top cinco de las redes de hombres, de este rango de edad (Tabla 4.8) (revisar anexo Edge_Men_HSES_41_60 y Edge_Men_LSES_41_60), en comparación con las mujeres que, de acuerdo a nuestros datos, presentan distintas configuraciones dependiendo del NSE al que pertenezcan; sobre esto, encontramos que solo se presenta una relación directa entre Ateroesclerosis, no especificada (I70.9) con Enfermedad renal crónica, no especificada (N18.9) en mujeres de estrato alto, en comparación con mujeres de estrato bajo, siendo una comorbilidad de importancia en esta población, como indican nuestros resultados.

Por otro lado, encontrar esta dupla en mujeres de 41 a 60 años, solo en el NSE alto, se vuelve interesante debido a que, de acuerdo con la Tabla 4.9 este es el único rango de edad donde se presentaría una diferencia respecto al NSE y sexo, ya que nos indicaría que solo las mujeres de estrato alto presentan esta comorbilidad en edades más tempranas que las de estrato bajo, en comparación con los hombres que presentan esta comorbilidad en ambos NSE, como indica la misma Tabla 4.9.

Sobre esta dupla de enfermedades sabemos que la enfermedad renal crónica

(N18.9) tiende a propiciar el desarrollo de afecciones cardiovasculares, entre las que se incluye la Ateroesclerosis (I70.9), esto debido a deficiencias propias del deterioro renal y a su relación con el sistema cardiovascular, lo que toma mayor relevancia en estadios avanzados de la enfermedad renal [117, 109], mostrando así la estrecha relación entre ambas condiciones. Por su parte, la relación que esto podría tener con la aparición diferenciada en mujeres por NSE, afectando en principio a mujeres de estrato alto, es un fenómeno contraintuitivo, ya que al ser ambas consideradas enfermedades crónicas se esperaría que apareciera antes o con mayor impacto en el estrato bajo, debido a que el curso y desarrollo de la enfermedad se ha ligado, mediante diversos estudios, a factores propios de un bajo NSE [117, 109, 27].

4.2.5. Rango de edad de 61 a 80 años

En cuanto a este rango de edad, en lo general, se mantienen constantes las enfermedades que ocupan los primeros puestos de cada red, de acuerdo con su IPR, presentando algunos cambios en cuanto a su nivel de relevancia de acuerdo con la Tabla 4.10. Dicho esto, se analizó como se organizaban las enfermedades más relevantes con otras, presentes en la tabla antes mencionada, con los IPR más altos, lo cual nos arrojó que las Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1), solo aparece conectada a Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8) en los hombres de NSE bajo Tabla 4.9. Si bien la relación entre estas dos condiciones es de esperarse, debido a que uno de los factores que podrían incidir en el desarrollo de I09.1 es la presencia de defectos cardiacos [118], su aparición exclusiva en el NSE bajo presenta un elemento interesante para su análisis. Sobre esto podemos inferir que, sumado a la presencia de una malformación cardiaca, existe mayor predisposición de co-ocurrencia entre estas enfermedades en personas con un NSE bajo, debido a otros factores de riesgo asociados a I09.1, como podría ser la deficiente salud e higiene bucodental o el uso de drogas inyectables, que podrían abrir la puerta de entrada para que distintas bacterias puedan ingresar al torrente sanguíneo [118],

esto debido a que diversos estudios relacionan la deficiencia en la higiene dental a condiciones socioeconómicas bajas, como un deficiente acceso a la educación o el acceso a servicios de salud [119, 120, 121]; de igual forma, el NSE bajo se asocia al mayor consumo de drogas, donde la mayor incidencia podría relacionarse al contexto social en el que crecen y se desarrollan las personas; como la educación, el núcleo familiar o el lugar donde viven y las relaciones sociales que establecen los individuos, en específico las drogas inyectables se asocian al NSE, por conducto de la pobreza y el desempleo [122]; aunque esta relación aún presenta matices que deben seguirse investigando a mayor profundidad.

Como se puede apreciar en el párrafo anterior, la presencia conjunta de las condiciones antes mencionadas, a pesar de estar influenciada por factores biológicos, el peso en la aparición de I09.1 puede estar recayendo en las condicionantes que atraviesan las personas a lo largo de su desarrollo, dando pie a generar intervenciones integrales en el tratamiento y atención de pacientes con malformaciones congénitas, que se relacionen no solo al tratamiento médico, sino también a la atención de grupos vulnerables, con el fin de disminuir las brechas de la desigualdad que podrían estar influyendo en que ambas condiciones afecten más a personas con un NSE bajo.

4.2.6. Mayores de 80 años

En esta población encontramos que a pesar de que las enfermedades con mayor relevancia, en las distintas redes, se mantienen constantes, las relaciones que forman entre ellas pueden ser diferentes; un ejemplo de esto es el que presentan el Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0) y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1), ya que estas solo presentaron relación en mujeres de NSE bajo, en este rango de edad. La relación entre estas dos enfermedades comparte una IM de 0.004605, indicando una relación con una importancia alta de acuerdo con nuestros resultados Figura 4.13.

Sobre este par, en lo general, la literatura nos indica que Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0) es una complicación rara o poco frecuente en pacientes con Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1), presentándose en la fase aguda de la enfermedad, donde el embolismo coronario está relacionado a la endocarditis bacteriana, provocando así un infarto agudo al miocardio [123, 124, 125]; lo cual, nos ayuda a corroborar que existen procesos a nivel biológico que podrían estar involucrados en la coocurrencia de estas dos condiciones, pero deja en el aire su relación con el bajo NSE, por lo que se hace necesario seguir profundizando en este tema y de igual forma analizar el por qué aparece con mayor frecuencia en las mujeres, ya que como se mencionó con anterioridad, ambas enfermedades presentan una relación fuerte y bien posicionada de acuerdo a nuestros resultados; esto podría tomar mayor importancia si tomamos en cuenta que la mortalidad por Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0) aumenta en relación directa con la edad de las personas [126] y de acuerdo a nuestros resultados, ambas son enfermedades muy bien posicionadas en la red de mujeres mayores de 80 años acorde a su IPR (Tabla 4.12).

4.2.7. Comorbilidades presentes solo en un NSE en las diferentes etapas de vida

Muchas de las comorbilidades presentadas con anterioridad, mantuvieron una diferencia respecto al NSE en las diferentes etapas de vida analizas, mientras que en otros casos había un cambio dependiendo de la edad de estudio; mostrando así que, en algunos casos, las desigualdades socioeconómicas mantienen patrones de comorbilidad a lo largo de la vida, siendo estos los que discutiremos a continuación.

La relación entre Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9) y Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas (M32.1) se tomó

como ejemplo en el rango de edad de 0 a 20 años, ya que en hombres se identificó una diferencia respecto al NSE, donde esta comorbilidad solo se presentaba en el NSE bajo. De acuerdo a la Tabla 4.3 podemos notar que este fenómeno siguió presente hasta los 60 años y que en mujeres sigue apareciendo sin distinción de NSE hasta los 80. Sobre esto, sabemos que Enfermedad renal crónica es más frecuente en mujeres [127, 128] al igual que Lupus eritematoso, donde el factor hormonal parece ejercer un peso en su desarrollo para las mujeres y un factor de protección en hombres [129], pudiendo ser este un factor que diluya las diferencias por NSE en mujeres. Sobre la ausencia de esta comorbilidad en edades avanzadas, se puede atribuir a que Lupus eritematoso, se da con menor frecuencia en edades avanzadas, aunque vale la pena decir que, puede seguir apareciendo [129, 130]; se le atribuye esto contrario a Enfermedad renal crónica, ya que esta presenta mayor relación con la población de adultos mayores [131].

Por otro lado, tenemos la relación entre tras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8) y Enfermedad renal crónica no especificada (N18.9) que de acuerdo a la Tabla 4.5 se mantiene presente solo en el NSE bajo, sin importar el sexo o la edad donde aparece, pudiendo ser este un indicador que refuerza la hipótesis de que el NSE ejerce un peso en el desarrollo de esta comorbilidad; presentando así un área de oportunidad para el desarrollo de intervenciones para su prevención. Por otra parte, la misma tabla nos muestra que, se presenta de manera diferente entre hombres y mujeres, afectando más a estas últimas, debido a que sigue presente hasta los 80 años, comparado con hombres que deja de presentarse hasta los 60. Sobre esto sabemos que, la enfermedad renal crónica presenta mayor incidencia en mujeres [127], lo que podría relacionarse con su incidencia diferenciada en los resultados de la presente investigación; aunque, los efectos negativos de las malformaciones congénitas del corazón en los riñones aún presentan interrogantes [132], que no permiten decir más al respecto. Otro dato interesante sobre esta comorbilidad, en relación a las edades en que se presenta y el NSE bajo, es debido a que se habla de que en países menos desarrollados la cardiopatía congénita es diagnosticada más

tardíamente [133], lo que podría implicar un deterioro del corazón que dificultar su buen funcionamiento y con esto, tener relación con el daño renal, dependiendo del tipo de malformación congénita, que puede provocar insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial, por mencionar unos ejemplos [132].

Otra comorbilidad que solo podemos encontrar asociada a un NSE bajo, de acuerdo a nuestros datos, es la que se da entre Otras malformaciones congénitas especificadas del corazón (Q24.8) y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1), presentándose en hombres entre los 61 a los 80 años, rango de edad en el que se identificó y se discutió en párrafos anteriores, y apareciendo en edades entre los 21 a 60 años en mujeres como podemos ver en la Tabla 4.11, lo podría indicar que en las mujeres esta comorbilidad presentaría un mayor rango de incidencia, presentándose desde edades más tempranas, lo cual enfocándonos en las Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1), estas se presentan con mayor frecuencia en edades avanzadas y en hombres [134, 135], como reflejan los resultados para hombres. aunque vale la pena decir que la diferencia por sexo es un campo aun en desarrollo. Por otro lado, se ha descrito que I09.1 en pacientes con cardiopatías congénitas, en adultos, se da aproximadamente a los 28 años [136], lo cual correspondería a los resultados que tenemos para mujeres.

Para finalizar tenemos la relación entre Infarto agudo al miocardio transmural de pared anterior (I21.0) y Enfermedades reumáticas de la válvula del endocardio no especificada (I09.1) que, de acuerdo a la Tabla 4.13 podemos apreciar que es una comorbilidad propia del NSE bajo, en todas las etapas de vida analizadas sin importar el sexo; apareciendo en diferentes etapas de vida de la mujer, en comparación con el hombre donde solo aparece entre los 60 a 80 años, fortaleciendo la necesidad de indagar a mayor profundidad sobre el tema y su relación con el NSE y el sexo.

Capítulo 5

Conclusiones

En lo general, el análisis realizado mediante teoría de redes complejas nos permitió comprobar que el NSE incide en la manera de enfermar de los individuos, en cada etapa de vida, haciendo visibles los patrones diferenciados de comorbilidad entre estratos altos y bajos; lo cual contribuyó a identificar que, en las redes de nivel socioeconómico bajo, se presentara mayor diversidad de enfermedades, lo que sugiere que esta población presenta mayor afectación a su calidad y esperanza de vida, lo cual podría estar relacionado a que las condiciones socioeconómicas predisponen la manera en que viven y se desarrollan las personas y su acceso a servicios básicos.

Así mismo, el uso del Indice de Pagerank (IPR) para la identificación de hubs de comorbilidades, con potencial de presentar patrones de multimorbilidad, nos permitió detectar que algunas de estas enfermedades están presentes y permanecen entre las más importantes en las distintas etapas de vida de los individuos, posiblemente debido a que múltiples factores involucrados en su desarrollo permanecen desde que nacen hasta que envejecen, estando posiblemente supeditados a condiciones propias del estrado socioeconómico; lo cual, puede contribuir al desarrollo de estrategias interdisciplinarias, tanto en la atención como en la prevención de estas enfermedades.

Por su parte, el que los resultados arrojaran que existen comorbilidades que solo se presentan en el NSE bajo, aun cuando las enfermedades se encuentren por separado en las redes de ambos estratos socioeconómicos, sugiere la necesidad de generar mayor investigación sobre las desigualdades en salud. Esto implica ahondar más en, por ejemplo: las causas de que las enfermedades congénitas y hereditarias se presentan de manera diferenciada respecto al NSE así como las condiciones que predisponen el desarrollo de enfermedades crónicas, como la enfermedad renal, desde edades muy tempranas en personas de estratos bajos en comparación con personas de estratos altos.

En resumen, el análisis de redes y la identificación de enfermedades con alto potencial de generar patrones de multimorbilidad, podría contribuir en la identificación de condiciones clave que deben ser atendidas, desde varios niveles, tanto para reducir las desigualdades en salud, como para generar vínculos interinstitucionales que permitan una mejor respuesta ante estos fenómenos; los cuales, se ejemplificaran de la siguiente manera:

- Visibilizando la necesidad de cambios en las condiciones estructurales que inciden en la salud de las personas, resaltando que la salud es un fenómeno que se debe abordar más allá de las instituciones de salud.
- Adecuando las recomendaciones, que impliquen cuidados fuera de las instituciones médicas, al considerar la capacidad de las personas de acceder a servicios y medicamentos, así como a una alimentación adecuada.

Para finalizar, los resultados sugieren la necesidad de desarrollar investigaciones que logren profundizar en las diferencias que pudieran haberse abordado de manera general o pasado por alto, debido a los alcances propios del presente trabajo, lo que aporta un campo de interés en la investigación en salud.

Bibliografía

[1] Monika M Safford, Jeroan J Allison, and Catarina I Kiefe. Patient complexity: more than comorbidity. the vector model of complexity. *Journal of General Internal Medicine*, 22(3):382–390, 2007.

[2] Héctor A Cruz-Ávila, Maite Vallejo, Mireya Martínez-García, and Enrique Hernández-Lemus. Comorbidity networks in cardiovascular diseases. *Frontiers in physiology*, page 1009, 2020.

[3] Concepción Violán, Quintí Foguet-Boreu, Albert Roso-Llorach, Teresa Rodriguez-Blanco, Mariona Pons-Vigués, Enriqueta Pujol-Ribera, Miguel Ángel Muñoz-Pérez, and Jose M Valderas. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 14(1):1–13, 2014.

[4] Shu Kay Ng, Libby Holden, and Jing Sun. Identifying comorbidity patterns of health conditions via cluster analysis of pairwise concordance statistics. *Statistics in medicine*, 31(27):3393–3405, 2012.

[5] Rosa Faner, Tamara Cruz, Alejandra López-Giraldo, and Alvar Agustí. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *European Respiratory Journal*, 44(3):775–788, 2014.

[6] Concepció Violan, Quintí Foguet-Boreu, Gemma Flores-Mateo, Chris Salisbury, Jeanet Blom, Michael Freitag, Liam Glynn, Christiane Muth, and

Jose M Valderas. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PloS one*, 9(7):e102149, 2014.

[7] Alexandra Prados-Torres, Isabel del Cura-González, Juan Daniel Prados-Torres, Francisca Leiva-Fernández, Juan Antonio López-Rodríguez, Amaia Calderón-Larranaga, and Christiane Muth. Multimorbilidad en medicina de familia y los principios ariadne. un enfoque centrado en la persona. *Atención Primaria*, 49(5):300–307, 2017.

[8] Lili Wang, Fiona Cocker, Michelle Kilpatrick, Petr Otahal, Lei Si, Andrew J Palmer, and Kristy Sanderson. The associations of multimorbidity with health-related productivity loss in a large and diverse public sector setting: A cross-sectional survey. *Journal of occupational and environmental medicine*, 60(6):528–535, 2018.

[9] Hanne Birke, Ramune Jacobsen, Alexandra BR Jønsson, Ann Dorrit Kristiane Guassora, Marie Walther, Thomas Saxild, Jannie T Laursen, Maria Helena Dominquez Vall-Lamora, and Anne Frølich. A complex intervention for multimorbidity in primary care: a feasibility study. *Journal of comorbidity*, 10:2235042X20935312, 2020.

[10] Karen Barnett, Stewart W Mercer, Michael Norbury, Graham Watt, Sally Wyke, and Bruce Guthrie. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*, 380(9836):37–43, 2012.

[11] Nikoline Lund Jensen, Henrik Søndergaard Pedersen, Mogens Vestergaard, Stewart W Mercer, Charlotte Glümer, and Anders Prior. The impact of socioeconomic status and multimorbidity on mortality: a population-based cohort study. *Clinical epidemiology*, 9:279, 2017.

[12] Januse Nogueira de Carvalho, Ângelo Giuseppe Roncalli, Marianna de Camargo Cancela, and Dyego Leandro Bezerra de Souza. Prevalence of mul-

timorbidity in the brazilian adult population according to socioeconomic and demographic characteristics. *PloS one*, 12(4):e0174322, 2017.

[13] Tuhin Biswas, Nick Townsend, Md Saimul Islam, Md Rajibul Islam, Rajat Das Gupta, Sumon Kumar Das, and Abdullah Al Mamun. Association between socioeconomic status and prevalence of non-communicable diseases risk factors and comorbidities in bangladesh: findings from a nationwide cross-sectional survey. *BMJ open*, 9(3):e025538, 2019.

[14] Frances S Mair and Bhautesh Dinesh Jani. Emerging trends and future research on the role of socioeconomic status in chronic illness and multimorbidity. *The Lancet Public Health*, 5(3):e128–e129, 2020.

[15] Francesco Landi, Graziano Onder, Matteo Cesari, Christian Barillaro, Fabrizia Lattanzio, Pier Ugo Carbonin, and Roberto Bernabei. Comorbidity and social factors predicted hospitalization in frail elderly patients. *Journal of clinical epidemiology*, 57(8):832–836, 2004.

[16] Lian Leng Low, Win Wah, Matthew Joo Ng, Shu Yun Tan, Nan Liu, and Kheng Hock Lee. Housing as a social determinant of health in singapore and its association with readmission risk and increased utilization of hospital services. *Frontiers in public health*, 4:109, 2016.

[17] Kristin Hestmann Vinjerui, Pauline Boeckxstaens, Kirsty A Douglas, and Erik R Sund. Prevalence of multimorbidity with frailty and associations with socioeconomic position in an adult population: findings from the cross-sectional hunt study in norway. *BMJ open*, 10(6):e035070, 2020.

[18] Francesc Formiga, Assumpta Ferrer, Hector Sanz, Alessandra Marengoni, Jesus Alburquerque, Ramón Pujol, Octabaix Study Members, et al. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the octabaix study. *European journal of internal medicine*, 24(1):40–44, 2013.

[19] Davide L Vetrano, Katie Palmer, Alessandra Marengoni, Emanuele Marzetti, Fabrizia Lattanzio, Regina Roller-Wirnsberger, Luz Lopez Samanie-

go, Leocadio Rodríguez-Mañas, Roberto Bernabei, Graziano Onder, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(5):659–666, 2019.

[20] Anne Maria Möller-Leimkühler. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(1):71, 2007.

[21] Michael T Nurmohamed, Maaike Heslinga, and George D Kitas. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12):693–704, 2015.

[22] Dana E King, Jun Xiang, and Courtney S Pilkerton. Multimorbidity trends in united states adults, 1988–2014. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 31(4):503–513, 2018.

[23] Alejandra Andrea Roman Lay, Carla Ferreira do Nascimento, Fresia Caba Burgos, Angélica del Carmen Larraín Huerta, René Eduardo Rivera Zeballos, Verónica Pantoja Silva, and Yeda Aparecida de Oliveira Duarte. Gender differences between multimorbidity and all-cause mortality among older adults. *Current gerontology and geriatrics research*, 2020, 2020.

[24] Rahul Mittal, Vasanti M Jhaveri, Sae-In S Kay, Aubrey Greer, Kyle J Sutherland, Hannah S McMurry, Nicole Lin, Jeenu Mittal, Arul K Malhotra, and Amit P Patel. Recent advances in understanding the pathogenesis of cardiovascular diseases and development of treatment modalities. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*, 19(1):19–32, 2019.

[25] Claudio Alberto Dávila Cervantes. Tendencia e impacto de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en méxico, 1990-2015. *Revista Cubana de Salud Pública*, 45:e1081, 2020.

[26] Luis Alberto Gómez. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*, 31(4), 2011.

[27] Branka Legetic, Andre Medici, Mauricio Hernández-Ávila, George AO Alleyne, Anselm Hennis, et al. Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles en américa latina y el caribe. 2017.

[28] Manuel Cánovas Díaz et al. La biología de sistemas:¿ un desarrollo normal de la biología? 2011.

[29] Albert-László Barabási, Natali Gulbahce, and Joseph Loscalzo. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature reviews genetics*, 12(1):56–68, 2011.

[30] World Health Organization. International classification of diseases (icd). https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases, 2022.

[31] Nathalie Jetté, Hude Quan, Brenda Hemmelgarn, Saskia Drosler, Christina Maass, Dipl-Ges Oec, Lori Moskal, Wansa Paoin, Vijaya Sundararajan, Song Gao, et al. The development, evolution, and modifications of icd-10: challenges to the international comparability of morbidity data. *Medical care*, pages 1105–1110, 2010.

[32] Roberto Pestana Delgado, Luis Fernando Llanos Zavalaga Luis, Emilio Andrés Cabello Morales, and Leonid Lecca García. Concordancia entre el diagnóstico médico y la codificación de informática, considerando el cie-10, en la consulta externa de pediatria en el hospital nacional cayetano heredia, lima-perú. *Revista Medica Herediana*, 16(4):239–245, 2005.

[33] Toni Henderson, Jennie Shepheard, and Vijaya Sundararajan. Quality of diagnosis and procedure coding in icd-10 administrative data. *Medical care*, pages 1011–1019, 2006.

[34] YX Amy, Hude Quan, Andrew McRae, Gabrielle O Wagner, Michael D Hill, and Shelagh B Coutts. Moderate sensitivity and high specificity of

emergency department administrative data for transient ischemic attacks. *BMC health services research*, 17(1):1–7, 2017.

[35] Mingkai Peng, Sangmin Lee, Adam G D'Souza, Chelsea TA Doktorchik, and Hude Quan. Development and validation of data quality rules in administrative health data using association rule mining. *BMC medical informatics and decision making*, 20(1):1–10, 2020.

[36] Mingkai Peng, Danielle A Southern, Tyler Williamson, and Hude Quan. Under-coding of secondary conditions in coded hospital health data: impact of co-existing conditions, death status and number of codes in a record. *Health informatics journal*, 23(4):260–267, 2017.

[37] Sergio Antonio Alcalá Corona. *Métodos computacionales de búsqueda de comunidades funcionales en redes de regulación genética*. PhD thesis, UNAM, 2018.

[38] Manuel Molina Arias. ¿ qué significa realmente el valor de p? *Pediatría Atención Primaria*, 19(76):377–381, 2017.

[39] Luis C. Silva Aycaguer. *Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica*. Díaz de Santos, S.A., 1 edition, 1997.

[40] Ronald Aylmer Fisher. Statistical methods for research workers. In *Breakthroughs in statistics*, pages 66–70. Springer, 1992.

[41] Jorge Cortés de la Fuente. La información mutua como medida de asociación y su utilidad en analisis geneticos. Master's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya, 2011.

[42] César Augusto Cardona and Juan David Velásquez. Selección de características relevantes usando información mutua. *Dyna*, 73(149):149–163, 2006.

[43] Claude Elwood Shannon. A mathematical theory of communication. *The Bell system technical journal*, 27(3):379–423, 1948.

[44] Axiomatización de Entropías. *División de Ciencias Naturales y Exactas*. PhD thesis, Universidad de Guanajuato, 2013.

[45] Michael Kohl, Sebastian Wiese, and Bettina Warscheid. Cytoscape: software for visualization and analysis of biological networks. In *Data mining in proteomics*, pages 291–303. Springer, 2011.

[46] Nadezhda T Doncheva, Yassen Assenov, Francisco S Domingues, and Mario Albrecht. Topological analysis and interactive visualization of biological networks and protein structures. *Nature protocols*, 7(4):670–685, 2012.

[47] WHO. Official records of the world health organization. *2*, 1948.

[48] Lidia Ivon Borja Aldave. A 10 años de la licenciatura en promoción de la salud. `https://uacm.edu .mx/astrolabio/`, 2015.

[49] María Luisa Ávila-Agüero. Hacia una nueva salud pública: determinantes de la salud. *Acta médica costarricense*, 51(2):71–73, 2009.

[50] Carlos Francisco Fernández. Salud mucho más que la ausencia de enfermedad. `https://www.eltiempo.com/salud/la-salud-no-es-solo-la-ausencia-de-enfermedad-por-eso-expertos-piden-cambiar-la-definicion-a-la-oms-226138`, 2018.

[51] Ramón Rivero Pino. *Promoción-Prevención local-comunitaria en salud genética*. PhD thesis, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Facultad de Ciencias . . . , 2018.

[52] Elkin Martínez López. Promoción de la salud. *Investigación y educación en enfermería*, 16(2):125–134, 1998.

[53] Marcio Ulises Estrada Paneque, Caridad Vinajera Torres, and Genco Marcio Estrada Vinajera. Algunas consideraciones sobre salud humana y promoción para la salud. *Medisan*, 14(6):0–0, 2010.

[54] C. Ponte. Conceptos fundamentales de la salud a través de su historia reciente. *Ciéncia & Saúde Coletiva*, 8(1):33–45, 2003.

[55] Carlos Ponte. Conceptos fundamentales de la salud a través de su historia reciente. *Asociación para la defensa de la Sanidad Pública en Asturias. Recuperado de http://www. fedicaria. org/miembros/fedAsturias/Apartado_7/CONCEPTOS_FU NDAMENTALES_SALUD_HISTORIA_PONTE. pdf*, 2008.

[56] Luz M Mejía. Los determinantes sociales de la salud: base teórica de la salud pública. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 31:28–36, 2013.

[57] Eduardo L De Vito. La medicina "al borde del caos": Vida, entropía y complejidad. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 76(1):45–54, 2016.

[58] Guillermo Fajardo-Ortiz, Miguel Ángel Fernández-Ortega, Armando Ortiz-Montalvo, and Roberto Antonio Olivares-Santos. La dimensión del paradigma de la complejidad en los sistemas de salud. *Cirugía y cirujanos*, 83(1):81–86, 2015.

[59] Luis Alejandro Gómez Barrera. Complejidad, redes y salud pública. una revisión. 2017.

[60] Manuel Martínez-Lavín. Caos, complejidad y cardiología. *Archivos de cardiología de México*, 82(1):54–58, 2012.

[61] Rina M Ramis Andalia. Complejidad y salud en el siglo xxi. *Revista Cubana de Salud Pública*, 33(4):0–0, 2007.

[62] World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. `https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)`, May 2017.

[63] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en méxico durante enero a agosto de 2020, 2021.

[64] Alberto Lifshitz. Sobre la asociación de enfermedades. *Gac Med Mex*, 151:149, 2015.

[65] Luis Palomo, Carlos Rubio, and Juan Gérvas. La comorbilidad en atención primaria. *Gaceta Sanitaria*, 20:182–191, 2006.

[66] Ana Gonzalez Celis et al. Calidad de vida en el adulto mayor. 2022.

[67] Alejandro Cortés-Meda and Guadalupe Ponciano-Rodríguez. Impacto de los determinantes sociales de la covid-19 en méxico. *Boletín COVID-19 Salud Pública*, 2(17):9–13, 2021.

[68] Noe Alfaro-Alfaro. Los determinantes sociales de la salud y las funciones esenciales de la salud pública social. *Salud Jalisco*, 1(1):36–46, 2018.

[69] Mario Alberto De La Guardia Gutiérrez and Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(1):81–90, 2020.

[70] Encargado Dr Gabriel Acevedo, Asist Dr David Martinez, and Asist Med Lisandro Utz. Unidad 1. la salud y sus determinantes. la salud pública y la medicina preventiva.

[71] Rina Milagros Ramis Andalia and Pedro Luis Sotolongo Codina. Aportes del pensamiento y las ciencias de la complejidad al estudio de los determinantes de la salud, 2009.

[72] José Mª Bleda. Determinantes sociales de la salud y de la enfermedad. *BARATARIA. Revista Castellano-Manchega de Ciencias sociales*, (7):149–160, 2006.

[73] Celia Iriart, Howard Waitzkin, Jaime Breilh, Alfredo Estrada, and Emerson Elías Merhy. Medicina social latinoamericana: aportes y desafíos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 12(2):128–136, 2002.

[74] Naomar Almeida-Filho. Complejidad y transdisciplinariedad en el campo de la salud colectiva: evaluación de conceptos y aplicaciones. *Salud colectiva*, 2(2):123–146, 2006.

[75] Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del nci. `https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nivel-socioeconomico`, s/f.

[76] José Manuel Araneda. Nivel socioeconómico y planificación en salud. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP); 71 (5), nov. 1971*, 1971.

[77] Diana Elizabeth Agualongo Quelal and Alejandra Christina Garcés Alencastro. El nivel socioeconómico como factor de influencia en temas de salud y educación. *Revista Vínculos ESPE*, 5(2):19–27, 2020.

[78] Dolores Jiménez Rubio and Marta Ortega Ortega. Salud y posición socioeconómica: evidencia empírica reciente en el panorama internacional y en españa. *Revista de Estudios Empresariales. Segunda Época*, (1), 2014.

[79] Alicia Morales, Joel Bravo, Mauricio Baeza, Fabiola Werlinger, and Jorge Gamonal. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 9(2):203–207, 2016.

[80] Beatriz Gracia, Cecilia de Plata, Fabián Méndez, Martha Cruz, Jaime Leiva, Luis Conde, Álvaro Rueda, Mildrey Mosquera, and Alberto Pradilla. Evaluación de manifestaciones tempranas de riesgo para enfermedades crónicas no trasmisibles en población escolarizada de cali-colombia. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 55(3):267–278, 2005.

[81] Georgia Díaz-Perera Fernández, Jorge Bacallao Gallestey, and Eduardo Alemañy Pérez. Relación entre la dimensión socioeconómica y la dimensión salud en familias cubanas. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(3), 2012.

[82] Luis Ortiz-Hernández, Diana Pérez-Salgado, and Silvia Tamez-González. Desigualdad socioeconómica y salud en méxico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(3):336–347, 2015.

[83] Mayra Pérez Sánchez, Hermes Fundora Hernández, Miriam Notario Rodríguez, Jesús Rabaza Pérez, María de los Ángeles Hernández Sánchez, and Andrea Rodríguez Bertheau. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Revista cubana de pediatría*, 83(3):225–235, 2011.

[84] Maxi San Miguel, Raúl Toral, and Víctor M Eguíluz. Redes complejas en la dinámica social. 2005.

[85] Sergio Antonio Alcalá-Corona, Jesús Espinal-Enríquez, Guillermo de Anda-Jáuregui, and Enrique Hernández-Lemus. The hierarchical modular structure of her2+ breast cancer network. *Frontiers in physiology*, page 1423, 2018.

[86] Maximino Aldana. Redes complejas, 2006.

[87] Nancy W Geymonat Vignolo. Desde los puentes de Königsberg... una aproximación al estudio de las redes sociales y su aplicación en la educación. *Anales del Instituto de Profesores "Artigas"*, 2010.

[88] Juan Núñez Valdés, María Alfonso Pérez, Silvia Bueno Guillén, María del Rocío Diánez del Valle, and María del Carmen de Elías Olivenza. Siete puentes, un camino: Königsberg. *Suma: revista sobre la enseñanza y aprendizaje de las matemáticas, 45, 69-78.*, 2004.

[89] Vicente Meavilla Seguí et al. El problema de los siete puentes de königsberg. *Nueva revista de enseñanzas medias*, 1984.

[90] Juan Pablo Cárdenas Villalobos. *Modelo de redes complejas mediante enlace compatible: aplicación a sistemas reales.* PhD thesis, Agronomos, 2009.

[91] Ludwig von Bertalanffy. *Teoria general de los sistemas*. Fondo de Cultura Economica, 1976.

[92] Marcelo Arnold Cathalifaud and Francisco Osorio. Introducción a los conceptos básicos de la teoría general de sistemas. *Cinta de moebio*, (3), 1998.

[93] Paul Erdos, Alfréd Rényi, et al. On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5(1):17–60, 1960.

[94] Stanley Milgram. The small world problem. *Psychology today*, 2(1):60–67, 1967.

[95] Luis Alejandro Gómez Barrera. Complejidad, redes y salud pública. una revisión. *Revista Salud Bosque*, 6(2):59–76, 2016.

[96] Marco Antonio Contreras Ordaz et al. Modelado dinámico por inspección para convertidores de potencia cd a cd commutados: Un enfoque basado en grafos. *REPOSITORIO NACIONAL CONACYT*, 2017.

[97] Universidad de Granada. Tema 2: Red compleja como ejemplo de sistema complejo, 2021.

[98] Pablo Ibáñez Porras et al. Redes complejas: descripción, análisis y aplicaciones. 2020.

[99] Sergey Brin and Lawrence Page. The anatomy of a large-scale hypertextual web search engine. *Computer networks and ISDN systems*, 30(1-7):107–117, 1998.

[100] Eduardo Sáenz de Cabezón. Page rank — el algoritmo matemático que hizo a google dominar el mundo, 2019.

[101] Francisco Pedroche. Métodos de cálculo del vector pagerank. *Bol. Soc. Esp. Mat. Apl*, 39:7–30, 2007.

[102] Carlos Reynoso. Redes libres de escala en ciencias sociales: Significado y perspectivas. In *Conferencia magistral, I Reunión Latinoamericana de Análisis de Redes Sociales*, volume 23, 2007.

[103] Jorge Miceli and Sergio Guerrero. Redes libres de escala y su uso en el análisis de datos etnográficos: El caso de la comunidad tehuelche del chalía. *Grupo Antropocaos, Exploraciones en antropología y complejidad, Editorial SB, Buenos Aires*, pages 177–191, 2007.

[104] Alejandro Velázquez and Norman Aguilar. Manual introductorio al análisis de redes sociales. *Ejemplos prácticos con UCINET*, 6:85, 2005.

[105] Martha E Pernalete. Una reflexión acerca de la pobreza y la salud. *Salud de los trabajadores*, 23(1):59–61, 2015.

[106] Adam Wagstaff. Pobreza y desigualdades en el sector de la salud. *Revista panamericana de salud pública*, 11:316–326, 2002.

[107] M Sastre Paz, M Terol Claramonte, Ana Clara Zoni, MJ Esparza Olcina, and MI del Cura González. Tomando conciencia sobre las desigualdades sociales en la salud infantil. *Pediatría Atención Primaria*, 18(71):203–208, 2016.

[108] Héctor Rubén Acuña. La salud de los niños: un desafio y una responsabilidad. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP); 87 (4), oct. 1979*, 1979.

[109] Angel Luis Martín de Francisco, C Piñera, M Gago, J Ruiz, C Robledo, and M Arias. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología*, 29(5):101–105, 2009.

[110] Mara Medeiros Domingo and Ricardo Muñoz Arizpe. Enfermedad renal en niños. un problema de salud pública. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 68(4):259–261, 2011.

[111] Junys Ramos Vázquez and Yusleny Sánchez Orta. Salud, enfermedad renal y pobreza: un reto actual. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 23(4):587–598, 2019.

[112] Héctor Mejía Salas and Alfredo Mendoza Amatller. Lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 43(1):44–45, 2004.

[113] Mayo Clinic. Lupus. `https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lupus/symptoms-causes/syc-20365789`, 2021.

[114] Segundo Antonio Navarrete Franco. *Malfomaciones congénitas del corazón en Hospital Teodoro Maldonado*. PhD thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina, 2018.

[115] Leonel Briozzo, Francisco Coppola, Juan Pablo Gesuele, and Giselle Tomasso. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horizonte Médico*, 13(4):45–53, 2013.

[116] Liliam Gretel Cisneros Sánchez and Ediunys Carrazana Garcés. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 29(4):369–378, 2013.

[117] María Mercedes Pérez Escobar, Niria Herrera Cruz, and Elizabeth Pérez Escobar. Síndrome de malnutrición, inflamación y aterosclerosis en la insuficiencia renal crónica terminal. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 21(3):409–421, 2017.

[118] Mayo Clinic. Endocarditis, 2021.

[119] Iris Espinoza Santander, C Muñoz Poblete, M Lara Molina, and Juan Pablo Uribe Cifuentes. Hábitos de higiene oral en estudiantes de odontología de la universidad de chile. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 3(1):11–18, 2010.

[120] C Fernández González, Loreto Núñez Franz, and N Díaz Sanzana. Determinantes de salud oral en población de 12 años. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 4(3):117–121, 2011.

[121] María Silvina Dho. Conocimientos de salud bucodental en relación con el nivel socioeconómico en adultos de la ciudad de corrientes, argentina. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 33(3):361–369, 2015.

[122] Eguía Careaga. Desigualdades socioeconómicas, consumo de drogas y territorio, 2014.

[123] María Carmen Manzano, Isidre Vilacosta, José A San Román, Paloma Aragoncillo, Cristina Sarriá, Daniel López, Javier López, Ana Revilla, Rocío Manchado, Rosana Hernández, et al. Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa. *Revista española de cardiología*, 60(1):24–31, 2007.

[124] Guillermo Parietti, Carolina Artucio, Anabela Fernández, Daniel Areco, Daniel Mallo, and Ricardo Lluberas. Infarto agudo de miocardio en la endocarditis infecciosa a propósito de un caso. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 27(2):211–215, 2012.

[125] José Manuel Conde Mercado, Christian Patricio Camacho Limas, Marisol Quintana Cuellar, Viridiana Abigahy De La Torre Saldaña, Carlos Adán Brito, César Daniel Alonso Bello, et al. Endocarditis infecciosa. *Rev Hosp Jua Mex*, 84(3):143–66, 2017.

[126] Héctor Ugalde, Diego Ugalde, and Macarena Muñoz. Infarto agudo al miocardio en el adulto mayor: Características clínicas, evolución hospitalaria ya 5 años plazo. *Revista médica de Chile*, 141(11):1402–1410, 2013.

[127] M Dolores Arenas Jiménez, M Adoración Martin-Gómez, Juan Jesús Carrero, and M Teresa Ruiz Cantero. La nefrología desde una perspectiva de género. *nefrologia*, 38(5):463–465, 2018.

[128] Betlem Salvador González, Mercedes Rodríguez Pascual, Laura Ruipérez Guijarro, Antonia Ferré González, Oriol Cunillera Puertolas, and Luisa M Rodríguez Latre. Enfermedad renal crónica en atención primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Atención Primaria*, 47(4):236–245, 2015.

[129] Maria Guadalupe Enriquez Mejia et al. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. 2013.

[130] Hernán Darío Aguirre, Andrés Felipe Posada López, Jorge Enrique Aponte Monsalve, and María Fernanda Estupiñan. Lupus eritematoso sistémico en el anciano: una presentación atípica de una enfermedad común. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(2):104–108, 2014.

[131] José María Mora-Gutiérrez, María Fernanda Slon Roblero, Itziar Castaño Bilbao, Diana Izquierdo Bautista, Jesús Arteaga Coloma, and Nicolás Martínez Velilla. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 52(3):152–158, 2017.

[132] A Sánchez Andrés, J Lucas García, and JI Carrasco Moreno. Afectación renal en las cardiopatías congénitas. *Acta pediatr. esp*, pages e1–e8, 2014.

[133] Camino Bañuelos. Las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Bilbao, España: FBBVA-Hospital San Carlos*, pages 213–220, 2009.

[134] Nuria Fernández-Hidalgo and Pilar Tornos Mas. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en españa en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología*, 66(9):728–733, 2013.

[135] Teresa Sevilla, Ana Revilla, Javier López, Isidre Vilacosta, Cristina Sarriá, Itziar Gómez, Héctor García, and José A San Román. Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Revista española de cardiología*, 63(12):1497–1500, 2010.

[136] S Di Filippo. Endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita. *EMC-Pediatría*, 57(1):1–8, 2022.

Appendices

Apéndice A

Repositorio electrónico

Debido a que la base de datos, tablas y códigos utilizados para esta investigación representaban un alto volumen de información para ser incluidos, se optó por utilizar un par de repositorios en línea, que contienen el código de programación para construir distribuciones de comorbilidad y redes de comorbilidad a partir del alta hospitalaria, y cada una de las carpetas a las que hace referencia el presente trabajo y a los cual se les puede acceder con los siguientes enlaces:

1) https://github.com/CSB-IG/Comorbidity_Networks

2) https://drive.google.com/drive/folders/1Gfw1fTHMhNI0in8dvYa8XdE0Hjxmfn7p?usp=sharing

Apéndice B

Acrónimos

- **CCG:** Componente Conectado Gigante
- **CEMECE:** Centro Colaborador local para los Esquemas de Clasificación Internacional de la OMS - Capítulo México
- **CVCnetwork:** Comorbidity Cardiovascular Network (Red de Comorbilidad Cardiovascular)
- **DSS:** Determinantes Sociales de la Salud
- **ECV:** Enfermedades Cardiovasculares
- **FDR:** False Discovery Rate (Tasa de descubrimiento falso)
- **HCE:** Historia Clínica Electrónica
- **ICD-10** International Statistical Classification of Diseases (Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma versión)
- **IM** Información Mutua
- **INC-ICh:** Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
- **INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía

- **INMEGEN:** Instituto Nacional de Medicina Genómica
- **IPR** Índice de Page Rank
- **NOM:** Norma Oficial Mexicana
- **NSE:** Nivel Socioeconómico
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PR:** Page Rank
- **REH:** Red de Enfermedad Humana
- **TGS** Teoría General de Sistemas
- **VPN:** Valores predictivos negativos
- **VPP:** Valores predictivos positivos