



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

**“NIVELES DE OXIDO NÍTRICO EN SUJETOS CON Y SIN RIESGO
CARDIOVASCULAR”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN NUTRICIÓN CLÍNICA**

**PRESENTA
EDUARDO MARTÍNEZ LARENAS**

DIRECTORAS DE TESIS:

**D.C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE
DIRECTOR EXPERTO**

**D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ
DIRECTOR METODOLÓGICO**

Puebla, Pue.

Junio 2018

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme una familia maravillosa, quienes me han dado el ejemplo de superación, humildad y sacrificio; me han enseñado a valorar todo lo que tengo porque han fomentado en mí el deseo de superación y de triunfo en la vida.

De igual manera agradezco a la D.C Blanca Guadalupe Báez Duarte y la D.C Irma del Carmen Zamora Ginez por su apoyo, orientación, seguimiento, y disposición en la revisión de esta tesis.

También hago un extenso agradecimiento al Dr. Rosendo Briones Rojas, Director del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por su colaboración y apoyo, así como al personal del laboratorio clínico del mismo hospital: M.C. María Susana Pérez Fernández, Jefa del Laboratorio, a la Q.F.B. Julia González Ortega y Q.F.B. Gisela Ariza; y en general agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al Hospital Universitario de Puebla.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis con amor y cariño a mis padres José Antonio Arnulfo Martínez Tobón y María Cristina Larenas Ruan que siempre me apoyaron en la parte moral y económica. A mis hermanos Antonio y Cristina por haber creído siempre en mí y finalmente a mi novia Alejandra la cual estuvo conmigo brindándome siempre su amor, confianza y apoyo incondicional; porque sin ellos no habría sido posible este logro.

RESUMEN

ANTECEDENTES. El riesgo cardiovascular (RCV) puede predecirse mediante las alteraciones de las lipoproteínas, por lo que recientemente se han implementado diferentes Índices lipoproteicos para determinar su presencia, entre ellos, el Índice LDL-C/HDL-C o Índice de Kannel el cual se considera un potente predictor de RCV.

El óxido nítrico (NO) es un gas de vida media ultra corta que juega un papel importante en la regulación de la estructura y tono vascular, reportándose que los niveles de NO se relacionan con las LDL-C oxidadas.

Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que relacionen los niveles de NO y el Índice LDL-C/HDL-C en sujetos con RCV.

OBJETIVO. Determinar los niveles de NO en sujetos con y sin riesgo cardiovascular medido mediante el Índice LDL-C/HDL-C.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal, retrospectivo y prolectivo en el personal académico y administrativo de la Facultad de Arquitectura y Contaduría de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, de los cuales 120 sujetos aceptaron participar en el estudio cumpliendo los criterios de selección. El estudio se dividió en 4 etapas: Etapa 1. Identificación de la población. Etapa 2. Caracterización clínica y antropométrica de los sujetos de estudio. Etapa 3. Caracterización Bioquímica. Etapa 4. Se realizó el análisis estadístico para la correlación de los niveles séricos de NO con el RCV.

RESULTADOS. En el estudio aceptaron participar 200 sujetos de los cuales 120 sujetos cumplieron con los criterios de selección y firmaron el consentimiento informado, siendo 64 (53%) sujetos del género femenino y 56 (47%) del género masculino; con una edad promedio de 36.6 ± 10.8 años, en los cuales no se encontró diferencia estadística significativa en las variables de género y edad (>0.05). Los sujetos participantes se clasificaron a dos grupos: 1) grupo sin riesgo cardiovascular 68 sujetos y 2) grupo con riesgo cardiovascular 52 sujetos. Se encontró que en las variables bioquímicas (HDL-C y LDL-C) si hubo diferencia estadística significativa entre los grupos de estudio ($p < 0.05$), de igual manera en la variable antropométrica de peso corporal se encontró una diferencia estadística significativa entre los grupos de estudio ($p < 0.05$). La concentración de NO medida indirectamente por la reacción de Griess fue de 3.0 ± 1.5 UM/mL en el grupo sin RCV,

mientras que en el grupo con RCV fue de 2.9 ± 1.7 UM/mL, sin observarse diferencia estadística significativa entre los grupos ($p = 0.065$).

CONCLUSION. No se observó diferencia estadística significativa entre los niveles de NO en sujetos con y sin RCV ($p > 0.05$), determinado mediante el Índice de Kannel, los sujetos con RCV presentaron mayor peso corporal en comparación con los sujetos sin RCV ($p < 0.05$), de igual manera se encontró diferencia estadística significativa en las fracciones lipídicas (HDL-C y LDL-C) entre los grupos de estudio ($p < 0.05$).

PALABRAS CLAVE: Óxido Nítrico (NO), Índice LDL-C/HDL-C, Enfermedad Cardiovascular (ECV), Riesgo Cardiovascular (RCV).

TABLA DE CONTENIDO

<i>SECCIÓN</i>	<i>TÍTULO</i>	<i>PÁGINA</i>
	CAPÍTULO 1	1
1.	ANTECEDENTES	1
1.1.	Enfermedad Cardiovascular	1
1.2.	Fisiopatogenia de la Enfermedad Cardiovascular	1
1.3.	Riesgo Cardiovascular	2
1.4.	Índices de Riesgo Cardiovascular	3
1.5.	Óxido Nítrico	5
2.	ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	8
2.1	Óxido Nítrico y Riesgo Cardiovascular	8
	CAPÍTULO 2	11
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4.	OBJETIVOS	12
4.1.	Objetivo General	12
4.2.	Objetivos Particulares	12
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	13
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	13
5.2.	UBICACIÓN DEL ESPACIO – TIEMPO	13
5.3.	MARCO MUESTRAL	13
5.4.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	13
5.4.1.	Criterios de Inclusión	13
5.4.2.	Criterios de Exclusión	13

6.4.3.	Criterios de Eliminación	13
5.5.	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	14
5.6.	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	14
5.6.1.	Estrategia de trabajo	14
5.6.2.	Método de recolección de datos	15
5.6.3.	Técnicas	15
5.6.4.	Esquema de trabajo	16
5.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
6.	RECURSOS FINANCIEROS	17
7.	ASPECTOS ÉTICOS	17
	CAPÍTULO 3	18
8.	RESULTADOS	18
9.	DISCUSIÓN	20
10.	CONCLUSIÓN	22
	CAPÍTULO 4	23
11.	PERSPECTIVAS	23
12.	BIBLIOGRAFÍA	24
13.	ANEXOS	29

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Índices lipoproteicos y valores normales

Cuadro 2. Isoformas de Óxido Nítrico Sintasa

Cuadro 3. Características demográficas de los grupos de estudio

Cuadro 4. Características antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudio

Figura 1. Síntesis de Óxido Nítrico

Figura 2. Transducción de Señal del Óxido Nítrico en el Músculo Liso

Figura 3. Disfunción Endotelial y Aterosclerosis

LISTA DE ABREVIATURAS

ECV: Enfermedad Cardiovascular

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

RCV: Riesgo Cardiovascular

HTA: Hipertensión Arterial

DM: Diabetes Mellitus

CT: Colesterol Total

HDL-C: Lipoproteínas de Alta Densidad - Colesterol

LDL-C: Lipoproteínas de Baja Densidad - Colesterol

TG: Triglicéridos

Apo B: Apolipoproteína B

NO: Óxido Nítrico

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

mg/dl: Miligramo por decilitro

eNOS: Óxido Nítrico Sintasa Endotelial

ERN: Especies Reactivas de Nitrógeno

ECD: Enfermedades Crónicas Degenerativas

FMN: Flavin Mononucleótido

FAD: Flavin Adenina Dinucleótido

H4B: Tetrahidrobiopterina

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

nNOS: Óxido Nítrico Sintasa Neuronal

iNOS: Óxido Nítrico Sintasa Inducible

NO₂: Nitritos

NO₃: Nitratos

GMPc: Guanosina 3,5 Monofosfato Cíclica

GTP: Guanosín 5 Trifosfato

mM: Milimolar

UM: Micromolar

NED: N-1 Nalfetilelendamina Dihidrocloruro

NANO₂: Nitrito de Sodio

x

CAPÍTULO 1

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1. Enfermedad Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, entre ellos se destacan las cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares, aumento de la tensión arterial, vasculopatías periféricas, cardiopatías reumáticas, cardiopatías congénitas y la insuficiencia cardiaca; A nivel mundial las ECV son la principal causa de defunción; Cada año mueren más personas por alguna de estas enfermedades que por cualquier otra causa (1,2).

Las ECV afectan en mayor medida a los países de ingresos bajos y medios. En el mundo, cada cuatro segundos ocurre un infarto agudo al miocardio y cada cinco segundos un evento vascular cerebral, y al menos una de cada tres personas pierde la vida por alguna patología relacionada con ECV (2,3).

ENSANUT 2012 reportó que las enfermedades ateroscleróticas se han vuelto una de las principales causas de morbimortalidad en México; las cuales se encuentran relacionadas hasta en un 75% con las muertes por ECV (4).

En México, el 19% de mujeres y hombres de 30 a 69 años mueren de ECV. Por otra parte, se reportan factores de riesgo que predisponen al desarrollo de ECV y sus complicaciones de los cuales más de 17 millones son hipertensos, 14 millones son dislipidémicos, 6 millones son diabéticos, 35 millones de adultos presentan sobrepeso u obesidad y 15 millones con grados variables de tabaquismo. Entre los principales factores de riesgo que contribuyen a su etiopatogenia se encuentran las alteraciones de las lipoproteínas (3,5).

Comentado [UdW1]: Maestra Ethel Lira Marcial

1.2. Fisiopatogenia de la Enfermedad Cardiovascular

Durante mucho tiempo se consideró al endotelio como una simple barrera, ahora se conocen muchas funciones desempeñadas por esta monocapa celular. El endotelio sano regula la función plaquetaria, el sistema de coagulación, modula el tono vascular, controla la proliferación de las células musculares lisas locales y recluta células sanguíneas. El endotelio enfermo pierde estas características. La aterosclerosis es el clásico ejemplo histopatológico de endotelio enfermo, con todas sus repercusiones (6).

La disfunción del endotelio como factor patogénico de la ECV ha sido reconocida en los últimos años. La disfunción endotelial se define como una serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o la degradación de los factores que se sintetizan por el endotelio, lo cual lleva al deterioro vascular y las primeras lesiones de la aterosclerosis (6).

Una de las moléculas producidas por el endotelio vascular es el óxido nítrico (NO), una disminución en su biosíntesis causa un daño vascular dado por una menor biodisponibilidad, la cual es determinada por el balance entre la producción de NO y su reacción con especies reactivas de oxígeno (ERO) (6,7).

1.3. Riesgo Cardiovascular

Se ha establecido que el riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir una de las ECV mencionadas anteriormente en un determinado periodo de tiempo, que habitualmente se cifra en 10 años. Este riesgo se podría considerar como una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica de un sujeto (8,9).

Los principales factores de RCV se clasifican en no modificables (edad, sexo, factores genéticos) y modificables (hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), aterosclerosis, sobrepeso u obesidad). Los factores de riesgo modificables son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población mexicana y son además en los que se puede llevar a cabo la prevención (10).

El RCV puede predecirse mediante las alteraciones de las lipoproteínas ya que, como se ha demostrado de forma concluyente en numerosas investigaciones (8,11,15), las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor desencadenante de la aterosclerosis, la cual es un síndrome que se caracteriza por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las arterias de mediano y grueso calibre. Este síndrome representa alrededor del 50 % del riesgo atribuible para el desarrollo de la ECV (11).

Un proceso temprano de la aterosclerosis es el reclutamiento leucocitario en el que, al elevarse los niveles de colesterol, el endotelio se vuelve susceptible a interacciones adhesivas con los leucocitos, e inicia la acumulación de lípidos y células espumosas, las cuales son macrófagos que contienen inclusiones de lípidos ricos en ésteres de colesterol (12).

En el proceso de la aterosclerosis influyen diferentes mecanismos que conducen a la oxidación de las LDL-C, las cuales son reconocidas por los receptores basureros (scavenger) de los macrófagos, lo cual es un paso regulador de la formación de las células espumosas. El grado de oxidación de la LDL-C resulta del balance entre las propiedades oxidantes y las antioxidantes de la pared arterial. El NO producido básicamente por las células endoteliales desempeña un papel muy importante en el mantenimiento del tono vascular y puede suprimir la oxidación de lipoproteínas. En condiciones de hipercolesterolemia o en las lesiones ateroscleróticas, la síntesis de NO es normal o incluso elevada, pero una proporción muy importante de este NO puede ser consumido por un exceso de radicales superóxido. A su vez, la LDL-C oxidada puede disminuir las concentraciones de NO, existiendo menos NO para proteger la LDL-C que entra en la pared (12). La aterosclerosis provoca una reacción inflamatoria y la multiplicación y migración de las células musculares lisas de la pared, que van produciendo estrechamientos de la luz arterial. Los engrosamientos concretos son denominados placas de ateroma, cuya complicación más frecuente es la trombosis (13).

Esta enfermedad es el resultado del desequilibrio entre la entrada y la salida de colesterol en la pared arterial, con un predominio de la primera. La principal responsable de la entrada de colesterol en la pared arterial es la lipoproteína de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés), mientras que la principal encargada de su salida es la lipoproteína de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés). Tanto las concentraciones sistémicas altas de LDL-C, como las bajas de HDL-C se han asociado de forma constante con el desarrollo de aterosclerosis (13).

Comentado [UdW2]: Doctora Guadalupe Soto Rodríguez

1.4. Índices de Riesgo Cardiovascular

El empleo de índices para determinar el RCV es una forma sencilla de valorar las concentraciones de las distintas lipoproteínas o fracciones lipídicas ponderándolas en una única cifra y así mejorar la capacidad predictiva. Estos índices están formados, generalmente, por una relación entre las distintas lipoproteínas, con la finalidad de identificar una asociación positiva con el RCV. Por tanto, cuanto mayor sea el valor de estos índices mayor será el RCV (11).

Los índices de RCV permiten predecir las ECV ya que reflejan las interacciones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas; estos índices pueden proporcionar gran información sobre los factores de riesgo que son difíciles de cuantificar mediante los análisis sistemáticos clásicos y además reflejan mejor las interacciones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas en comparación con tablas realizadas en estudios de cohorte. Existen varios Índices lipoproteicos, (Cuadro 1) entre los más utilizados se encuentran: relación entre Colesterol Total (CT)/HDL-C

(Índice de Castelli), Índice TG/HDL-C e Índice LDL-C/HDL-C (Índice de Kannel); este último Índice es fácil de calcular y no requiere de pruebas complejas; sus lipoproteínas pueden estar relacionadas con el NO y el desarrollo de aterosclerosis, debido al aumento en las concentraciones de LDL-C provocando disfunción endotelial y disminución en la biodisponibilidad de NO (14).

Comentado [UdW3]: Maestra Ethel Lira Marcial

Cuadro 1. Valores de referencia de diferentes Índices Lipoproteicos.

Nombre	Valor sin RCV	Valor con RCV
+Índice de Kannel (LDL-C/HDL-C)	≤ 3.0	> 3.0
#Índice TG/HDL-C	≤ 3.0	> 3.0
*Índice de Castelli (CT/HDL-C)	< 3.25	≥ 3.25

Tomado de *Siniawsk et al., 2010; +González López et al., 2014; #Báez-Duarte et al., 2017.

Índice lipoproteínas de baja densidad / lipoproteínas de alta densidad (LDL-C/HDL-C) (Índice de Kannel):

El Índice lipoproteínas de baja densidad / lipoproteínas de alta densidad (LDL-C/HDL-C) también llamado Índice de Kannel, es un índice que está formado por una variable lipídica con una asociación positiva con el RCV (LDL-C) y una variable (HDL-C) que tiene una asociación negativa con el mismo. Por tanto, cuanto mayor sea el valor de estos cocientes, mayor será el riesgo (15).

En el estudio realizado por Manninen et al., el Índice LDL-C/HDL-C fue un predictor potente del RCV, sobre todo en los individuos con TG altos. El mayor riesgo se observó en los individuos con un índice LDL-C/HDL-C > 5 y unos TG > 200 mg/dl, que constituían alrededor del 10% de la población estudiada (17).

En otro estudio realizado por Raitakari et al., se analizó la relación entre los factores de riesgo y la función vasomotora arterial, demostrándose que el Índice LDL-C/HDL-C correlacionó con la vasodilatación mediada por el flujo (dependiente del endotelio) y por la administración de nitritos (dependiente del músculo liso). Actualmente se considera la disfunción del endotelio arterial como un factor principal en el origen de la arteriosclerosis (19).

Por otra parte, el Índice LDL-C/HDL-C muestra un valor normal menor en comparación con otros índices; por lo que resulta apropiado utilizarlo para una predicción del RCV de forma más eficaz; las fracciones lipídicas utilizadas para este índice son de gran importancia para esta investigación, ya que se encuentran relacionadas con el NO y sus alteraciones en la biodisponibilidad a nivel endotelial (8).

Comentado [UdW4]: Maestra Ethel Lira Marcial
Doctora Guadalupe Soto Rodriguez

1.5. Óxido Nítrico

El NO es un gas inorgánico de vida media ultracorta (seis milisegundos), que juega un papel importante en la regulación de la estructura y tono vascular (6), así como en procesos biológicos como anticoagulación, neurotransmisión, relajación del músculo liso y percepción visual (24). El NO por ser un radical libre, es una molécula inestable que logra estabilizarse al unirse a otras especies como el oxígeno formando nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃) (19,20).

1.5.1. Síntesis de Óxido Nítrico

El NO se forma por medio de la conversión metabólica de L-arginina en L-citrulina, por la acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS; por sus siglas en ingles), y constituye el compuesto vasodilatador natural más importante del organismo como se observa en la Figura 1 (21).

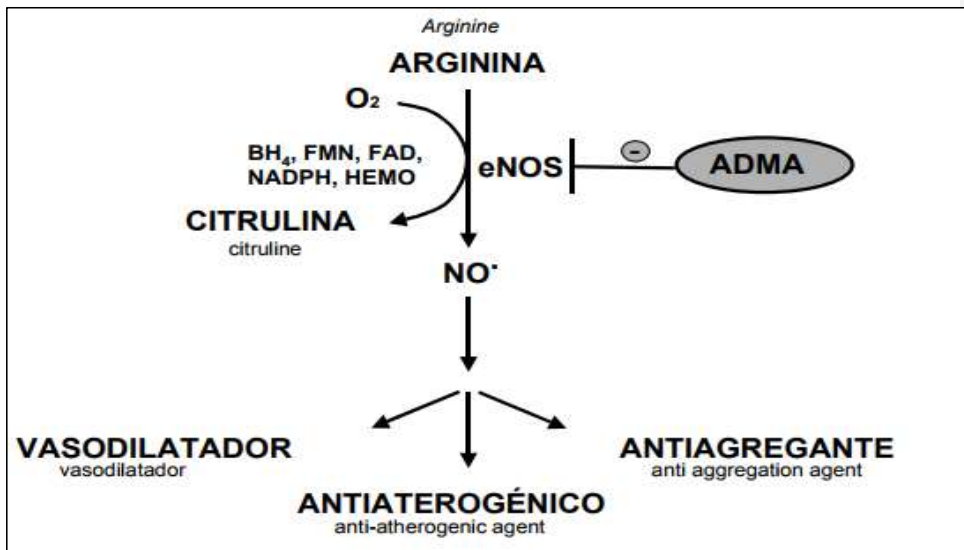


Figura 1. Síntesis de Óxido Nítrico

El aminoácido arginina junto con sus cofactores flavin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (BH₄) y Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y oxígeno se unen a citrulina para la estimulación de la eNOS y a su vez la síntesis de NO desencadenando sus diferentes funciones a nivel endotelial Tomado de Martínez-Agustín, 2004 (22).

a) Óxido Nítrico Sintasa

Es la enzima responsable de sintetizar NO a partir del átomo terminal de nitrógeno de la L-arginina en presencia de NADPH. Se han identificado tres isoformas de NOS con diferente peso molecular, regulación y localización las cuales son dos constitutivas: la endotelial (eNOS) y la neuronal (nNOS) y una inducible (iNOS) como se puede observar en la Cuadro 2 (19).

Cuadro 2. Isoformas de Óxido Nítrico Sintasa.

Isoforma	Otro nombre	Peso molecular	Regulación	Localización
NOS tipo I	nNOS o bNOS	155Kda	Ca ²⁺ /Calmodulina	Neuronas del SNC y SNP. Tejido nervioso, islotes del páncreas.
NOS tipo II	iNOS	125Kda	Expresión inducida por citocinas y endotoxinas.	Macrófagos, hepatocitos, células musculares lisas, neutrófilos y otros.
NOS tipo III	eNOS	135Kda	Ca ²⁺ /Calmodulina	Endotelio vascular, riñón, plaquetas.

Tomado de Ferrer et al. 1998.

Las enzimas se codifican a partir de los cromosomas 7, 12 y 17 respectivamente. Las formas constitutivas dependen del calcio para su expresión y la forma inducible es expresada principalmente en condiciones de inflamación o infección y es independiente del catión. La enzima endotelial está ubicada en la membrana celular y en algunas ocasiones en el citoplasma (19).

Diferentes investigaciones mencionan que la disminución en la biodisponibilidad de NO por disfunción endotelial ha sido implicada en enfermedades como la aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral, vasoespasmo coronario y daño isquémico por reperfusión (23).

1.5.2. Transducción de señal del NO en el músculo liso

La unión de acetilcolina a la superficie externa de una célula endotelial representa una señal para el aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} que activa la enzima NOS como se puede observar en la Figura 2 (24,25).

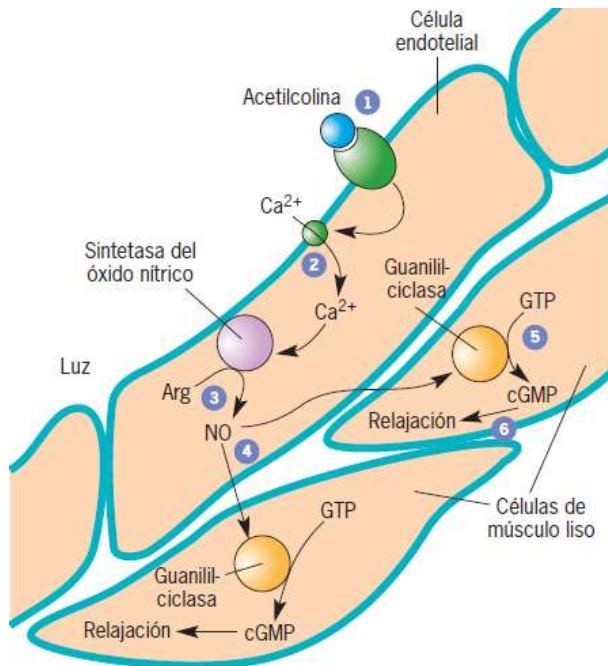


Figura 2. Transducción de Señal del Óxido Nítrico en las Células del Musculo Liso.

Activación de NOS por medio del estímulo de acetilcolina y a su vez liberación de NO en las células del musculo liso Tomado de Gerald Karp Sexta Edición, 2010 (24).

El NO formado en la célula endotelial se difunde a través de la membrana plasmática del endotelio y hacia las células adyacentes del músculo liso, donde se une al grupo hemo y estimula la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs), esta enzima realiza un cambio conformacional de Guanosin 5 trifosfato (GTP) a Guanosin 3,5 monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc causa un descenso de la concentración de Ca^{2+} y activa la proteína quinasa G (PKG), que provoca la relajación del músculo liso y dilatación de los vasos sanguíneos (24,25).

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1. Óxido Nítrico y Riesgo Cardiovascular

El buen funcionamiento endotelial depende de diversos factores, tales como, la integridad anatómica de las células endoteliales, la correcta señalización entre ellas y una adecuada producción de sustancias vasoactivas. Los factores de riesgo tradicionales como la diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tabaquismo, aumento en las concentraciones de LDL-C y disminución de HDL-C pueden producir afectaciones en el endotelio vascular, infiltrándose y depositándose en placas de ateroma y a su vez desarrollando aterosclerosis junto con estados vasoconstrictores, proaterogénicos y protrombóticos como se observa en la Figura 3 (26,27,28).

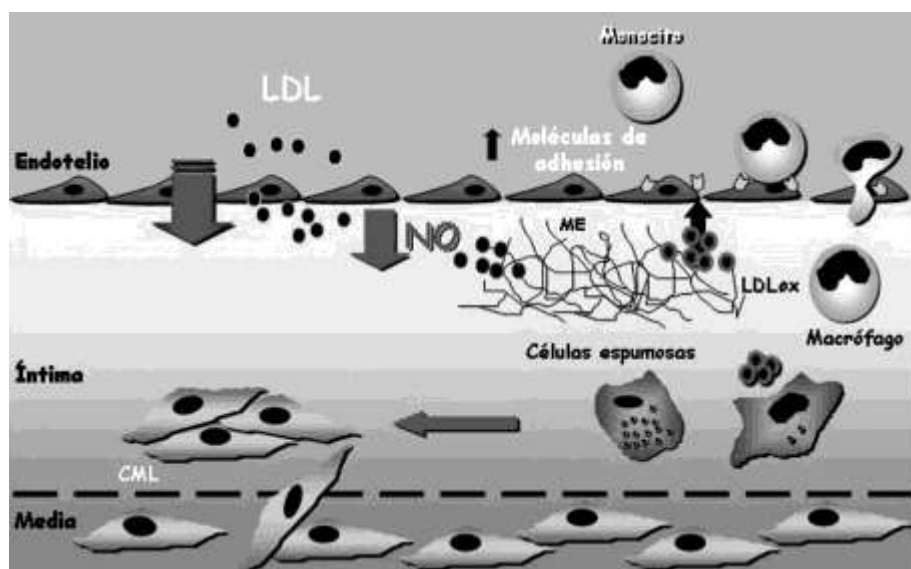


Figura 3. Disfunción Endotelial y Aterosclerosis

Efectos de las lipoproteínas de baja densidad en el endotelio vascular. NO, LDL-C, lipoproteínas de baja densidad oxidadas y células musculares lisas Tomado de Badimón et al., 2006 (28).

En un estudio realizado por Stevens et al., en el que se investigaron los efectos de la exposición sostenida a un alto ambiente de fosfato sobre la función endotelial celular *in vitro* y en humanos sanos. Se utilizaron vasos sanguíneos los cuales fueron incubados en una concentración normal de fosfato (1.18 mM) y en altas concentraciones de fosfato (2.5 mM), los resultados demostraron que

la alta cantidad de fosfato tiene efectos directamente perjudiciales sobre el endotelio y la vasculatura, por lo cual se ve afectada la vía del NO (29).

En un estudio realizado por Medina-Remon et al., se evaluó la intervención por un año con dos diferentes dietas mediterráneas, las cuales se sugirió podrían disminuir la presión arterial debido a un alto contenido de polifenoles, y por otro lado, evaluaron si la disminución de la presión arterial fue mediada por la producción de NO en plasma; en el estudio participaron 200 sujetos con alto RCV (determinado mediante los niveles de presión arterial), quienes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: 1) sujetos con una dieta control con bajo contenido de grasa, 2) dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen y 3) dieta mediterránea suplementada con nueces. La antropometría y los parámetros clínicos se midieron al inicio y después de un año de intervención, así como la presión arterial, NO plasmático y excreción total de polifenoles en la orina. Los autores concluyen que un patrón dietético con una alta ingesta de polifenoles en la dieta mediterránea, pueden ayudar a disminuir la presión arterial en poblaciones hipertensas de edad avanzada y en consecuencia, menor RCV a través de un aumento en plasma de NO (30).

En un estudio realizado por Mahmoodi et al., en el que investigaron la asociación de los niveles plasmáticos de NO, polimorfismo genético T-786C y niveles de expresión génica de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) con riesgo de enfermedad arterial coronaria en una población iraní; la población estudiada incluyó 100 pacientes con enfermedad arterial coronaria angiográficamente verificado y 100 controles étnicamente emparejados. Los autores concluyeron que la reducción del nivel plasmático de NO se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria en la población estudiada (31).

Comentado [UdW5]: Doctora Guadalupe Soto Rodríguez

En un estudio realizado por Hess et al., en el que se midieron los niveles de L-arginina y L-citrulina en 35 pacientes con depresión mayor, físicamente sanos no medicados y en 36 sujetos controles sanos. Los autores encontraron que los pacientes con depresión mayor presentaron una disminución en los niveles de L-arginina en comparación con los sujetos sanos. Los autores sugieren que la disminución en los niveles de L-arginina en estos pacientes es una posible explicación de la disminución de los metabolitos del NO y lo cual puede contribuir en la disfunción endotelial que conduce al desarrollo de ECV asociada a depresión mayor (32).

En un estudio realizado por Fallah et al., en el que su propósito fue evaluar el efecto de una dosis baja de píldoras anticonceptivas orales sobre los niveles de homocisteína y de NO, los cuales pueden influenciar el RCV individual por regulación de la función endotelial y el desarrollo de

aterosclerosis. El estudio fue conducido en 50 mujeres sanas con ciclos menstruales normales como grupo de control y 50 mujeres sanas que reciben píldoras anticonceptivas orales durante al menos tres ciclos menstruales. Los autores reportaron que en las mujeres con consumo de píldoras anticonceptivas orales aumentaron los niveles de homocisteína y disminuyeron los niveles de NO, lo cual se sugiere puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades coronarias (33).

En el estudio realizado por Correia-Costa et al., se determinó si el estado de oxidación y la producción del NO aumentan en personas con sobrepeso y obesidad. Se evaluaron 313 niños de 8 a 9 años de edad, a los cuales se les tomaron medidas antropométricas y diferentes biomarcadores como el NO. Los autores reportaron que se encontró un aumento en el estado de oxidación y en los niveles de NO en relación con la acumulación de grasa, incluso en los niños más jóvenes, sugiriendo que este estado se relaciona con riesgo cardiometabólico (34).

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios nacionales o internacionales que evalúen la relación entre el RCV evaluado mediante el Índice de Kannel y los niveles de NO.

CAPÍTULO 2

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ENSANUT 2012 reportó que las enfermedades ateroscleróticas se han vuelto una de las principales causas de morbimortalidad en México, las cuales se encuentran relacionadas hasta en un 75% con las muertes por ECV. Se sabe que el RCV puede predecirse mediante las alteraciones de las lipoproteínas ya que, como se ha demostrado en numerosas investigaciones, las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor de la aterosclerosis y representan alrededor del 50 % del riesgo atribuible para el desarrollo de la ECV.

Por otra parte, se sabe que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio que condiciona a una disfunción endotelial y que el factor más importante para el endotelio vascular es la vasodilatación, la cual depende de la biodisponibilidad del NO. Evidencias científicas indican que sujetos con RCV elevado muestran una menor síntesis y liberación de NO, y por lo tanto pérdida de las principales funciones vasodilatadoras, antiinflamatorias y antiaterogénica que tiene este gas. Además, otras investigaciones reportan niveles elevados de NO, debido al incremento de glucosa plasmática. Sin embargo, no existen estudios que relacionen los niveles de NO en sujetos con RCV medido mediante el índice LDL-C/HDL-C; el cual proporciona una valoración de las concentraciones de las distintas lipoproteínas; aportando información integral sobre el balance entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas.

Por lo tanto, en el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles de NO en sujetos con y sin RCV medido mediante el Índice LDL-C/HDL-C?

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles de NO en sujetos con y sin RCV medido mediante el Índice LDL-C/HDL-C.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar el RCV mediante el Índice LDL-C/HDL-C en la población de estudio.
2. Conformar los grupos de estudio: 1) grupo con RCV (punto de corte >3.0) y 2) grupo sin RCV (punto de corte ≤ 3.0).
3. Determinar los niveles de NO en la población de estudio.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, comparativo, transversal, retrospectivo y prolectivo.

5.2. UBICACIÓN DEL ESPACIO - TIEMPO

El presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Universitario de Puebla (HUP - BUAP), Facultades de Arquitectura, Contaduría y Facultad de Medicina (FACMED), todos pertenecientes a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla dentro de un periodo comprendido de Abril del 2017 a Diciembre del 2017.

5.3. MARCO MUESTRAL

La población de estudio se conformó por personal académico y administrativo de la Facultad de Arquitectura y Contaduría que cumplieron con los criterios de selección. El muestreo fue no probabilístico, con un tamaño de muestra a conveniencia.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.4.1. Criterios de Inclusión

- Ambos géneros.
- Edad de 18 - 65 años.
- No diabéticos.
- Que acepten participar en el estudio.
- Que firmen el consentimiento informado.

5.4.2. Criterios de Exclusión

- Mujeres embarazadas o lactando.
- Sujetos que consumen suplementos o complementos deportivos.
- Sujetos con antecedentes personales patológicos de: anorexia, bulimia, vigorexia, anemia, enfermedades con procesos inflamatorios como gastritis, colitis, enfermedad de Crohn; enfermedades del sistema circulatorio como insuficiencia venosa y flebitis; enfermedades crónicas degenerativas como DM, cáncer, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia renal y enfermedades respiratorias.
- Sin consumo de medicamentos diuréticos, antibióticos y anticonceptivos.

Comentado [UdW6]: Doctora Guadalupe Soto Rodríguez

5.4.3. Criterios de Eliminación

- Sujetos que acepten participar pero que no concluyan el proyecto.
- Sujetos que durante el estudio sean diagnosticados con DM.
- Sujetos con consumo de alcohol perjudicial o dependiente de acuerdo al cuestionario AUDIT (Anexo 3) (38).
- Sujetos con consumo de cigarrillo dependiente de acuerdo al cuestionario para clasificación de consumidores de cigarrillo C4 (Anexo 4) (39).

5.5. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

- Variables de estudio: Óxido Nítrico e Índice de Kannel (LDL-C/HDL-C) (Anexo 5).
- Variables demográficas y antropométricas: Edad, Género, Peso y Talla (Anexo 5).
- Variables bioquímicas: Lipoproteínas de Baja densidad (LDL-C) y Lipoproteínas de Alta densidad (HDL-C) (Anexo 5).

5.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO

5.6.1. Estrategia de Trabajo

El trabajo de investigación se dividió en cuatro etapas.

Etapas 1: Identificación de la población.

Se invitó a participar al personal administrativo de la Facultad de Arquitectura y Contaduría de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), mediante plática grupal de sensibilización, en donde se les explicó en que consiste el proyecto, los objetivos y los beneficios que se obtendrían. Los que voluntariamente aceptaron participar firmaron el Consentimiento Informado (Anexo 1).

Etapas 2: Caracterización clínica y antropométrica.

Una vez firmado el Consentimiento Informado se procedió en primer lugar a realizar la historia clínica, posteriormente se realizaron mediciones antropométricas las cuales incluyeron peso y talla.

Etapas 3: Caracterización bioquímica.

A la población de estudio se le realizó toma de muestra de sangre suficiente según los procedimientos establecidos por el laboratorio clínico del Hospital Universitario. Las determinaciones de colesterol LDL-C y HDL-C se llevaron a cabo en dicho laboratorio. La

determinación de NO se llevó a cabo en el laboratorio de metablogénomica de la Facultad de Medicina (Anexo 2).

Se conformaron grupos de estudio: Grupo con RCV (punto de corte >3.0), Grupo sin RCV (punto de corte ≤ 3.0).

Etapa 4: Análisis estadístico, discusión y conclusión.

El análisis estadístico consistió en estadística descriptiva para la presentación de los resultados; posteriormente se aplicó la prueba de Kurtosis para determinar la normalidad de las variables y proceder a la comparación de medias, mediante la prueba de t-student, o bien, la prueba de U de Mann Whitney. Según corresponda. Posteriormente se realizó la discusión y conclusión de los resultados para la publicación de la tesis.

Comentado [UdW7]: Doctora Guadalupe Soto Rodríguez

5.6.2. Método de recolección de datos

Se llevó a cabo las siguientes encuestas

a) Diagnóstico de dependencia de alcoholismo el cual se llevará a cabo mediante el cuestionario AUDIT (Anexo 3).

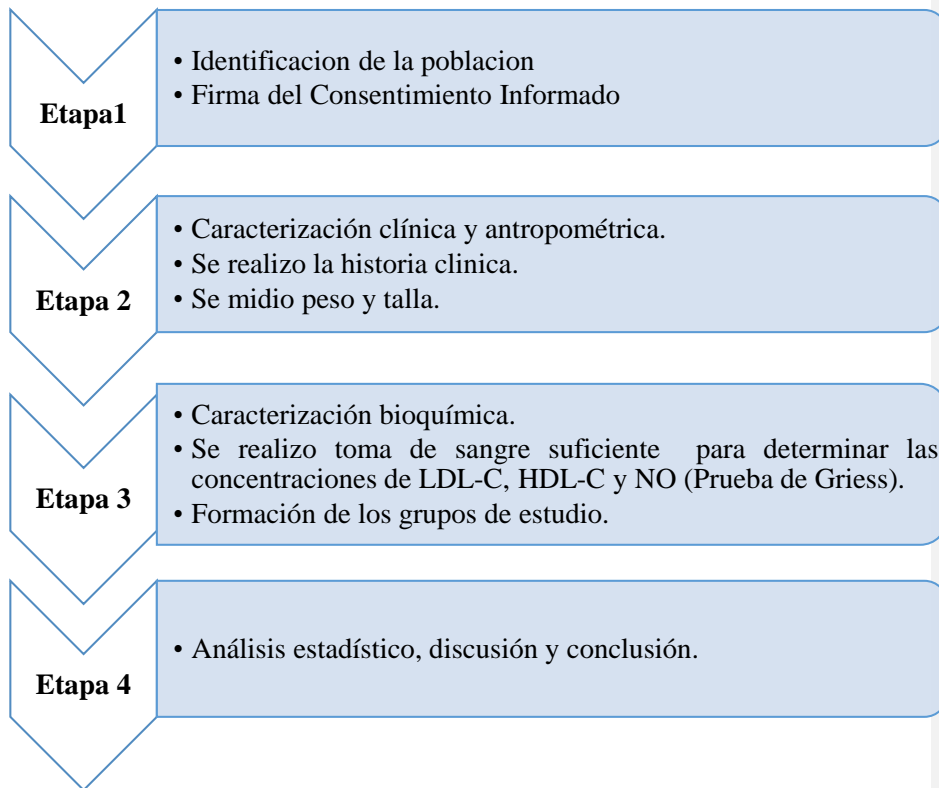
b) Diagnóstico de dependencia de cigarrillo el cual se llevará a cabo mediante el cuestionario de clasificación para consumidores de cigarrillo (Anexo 4).

5.6.3. Técnicas

a) DETERMINACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: Se determinó el riesgo cardiovascular mediante Índice de LDL-C/HDL-C también conocido como Índice de Kannel, el cual presenta un valor normal ≤ 3.0 . Es un Índice que muestra la relación entre lipoproteínas de baja densidad - colesterol y lipoproteínas de alta densidad - colesterol (11).

b) DETERMINACION DE OXIDO NITRICO (NO): La determinación de óxido nítrico (NO) se realizó mediante la reacción de diazotacion de Griess: La prueba de Griess es una prueba química que detecta la presencia de nitritos orgánicos. Para ello se utilizó el kit de Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay (No. Cat. 780010). Se seguirá el procedimiento recomendado por el proveedor.

5.6.4. Esquema de trabajo



5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico consistió en estadística descriptiva para la presentación de los resultados; posteriormente se aplicó la prueba de Kurtosis para determinar la normalidad de las variables y proceder a la comparación de medias, mediante la prueba de t-student, o bien, la prueba de U de Mann Whitney. Según corresponda. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS v.23 se tomó en cuenta una significancia estadística establecida >0.05 .

Comentado [UdW8]: Doctora Guadalupe Soto Rodríguez

6. RECURSOS FINANCIEROS

Los recursos fueron proporcionados por las facultades participantes y recursos de la Vicerrectoría de Investigación y Posgrado, Hospital Universitario de Puebla y la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Proporcionados mediante el proyecto “ASESORAMIENTO PREVENTIVO SOBRE EL RIESGO A ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO DE LA BUAP” con número de registro 342 de SIEP, con fecha 17 de febrero del 2015, ante la secretaria de investigación y estudios de posgrado de la Facultad de Medicina.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio cumplió con las pautas de la declaración de Helsinki, además del Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités locales de Investigación y Bioética del Hospital Universitario y la Facultad de Medicina de la BUAP. Por lo que el protocolo de estudio fue registrado ante el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP con no. de registro 538 (Anexo 6).

Comentado [UdW9]: Maestra Ethel Lira Marcial

CAPÍTULO 3

8. RESULTADOS

En el estudio aceptaron participar 200 sujetos de los cuales 120 sujetos cumplieron con los criterios de selección y firmaron el consentimiento informado, siendo 64 (53%) sujetos del género femenino y 56 (47%) del género masculino; con una edad promedio de 36.6 ± 10.8 años. Los sujetos participantes se clasificaron en dos grupos: 1) grupo sin riesgo cardiovascular 68 sujetos (56.7%) y 2) grupo con riesgo cardiovascular 52 sujetos (43.3%).

En el cuadro 3 se presentan las características demográficas entre los grupos de estudio, en donde se puede observar que no existe diferencia estadística significativa en las variables género y edad ($p > 0.05$).

Cuadro 3. Características demográficas de los grupos de estudio

	Grupos de Estudio n=120		p
	Sin RCV (n= 68)	Con RCV (n= 52)	
Genero+			
Mujer	42	22	0.06
Hombre	26	30	
Edad (años)*	36.3 ± 11.7	37.0 ± 9.7	0.06
RCV: Riesgo Cardiovascular. Los valores de edad se presentaron como media \pm D.E. + $p \leq 0.05$, prueba de chi cuadrada. * $p \leq 0.05$, prueba de t-student para muestras independientes.			

En el grupo sin RCV 14 sujetos (20%) consumían más de 3 cigarrillos diarios en comparación con 10 sujetos (19%) del grupo con RCV, sin presentarse diferencia estadística significativa entre grupos ($p = 0.99$).

Las características antropométricas y bioquímicas de los sujetos de estudio se muestran en el cuadro 4, donde se observa una diferencia significativa entre los grupos de estudio en las variables peso, HDL-C y LDL-C ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Características antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudio

	Grupos de Estudio n=120		p
	Sin RCV (n= 68)	Con RCV (n= 52)	
Peso (kg)+	72.2 ± 25.4	76.3 ± 11.6	< 0.01
Talla (m)*	1.6 ± 0.09	1.7 ± 0.08	<0.47
HDL-C (mg/dL)+	50.8 ± 13.6	38.6 ± 7.4	< 0.01
LDL-C (mg/dL)*	106.5 ± 31.0	141.3 ± 26.2	< 0.01

HDL-C: Lipoproteínas de Alta Densidad - colesterol. LDL-C: Lipoproteínas de Baja Densidad - colesterol. Los resultados se presentaron como media ± D.E. * p ≤ 0.05, prueba de t-student para muestras independientes. + p ≤ 0.05, prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes.

La concentración de NO fue de 3.0 ± 1.5 UM/mL en el grupo sin RCV, mientras que en el grupo con RCV fue de 2.9 ± 1.7 UM/mL, sin observarse diferencia estadística significativa entre los grupos ($p = 0.065$).

9. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el RCV se presentó en el 43.3% de la población estudiada (52 sujetos con RCV) con una edad comprendida de 18 a 65 años, estimada por el Índice de Kannel, con el mismo método, hasta nuestro conocimiento, solo ha sido reportado el RCV en trabajadores del área mediterránea española, con una prevalencia del 36.1%. La disminución en este porcentaje puede ser debido al gran número de trabajadores (11.930 sujetos con RCV), el cual permite aumentar la precisión de las estimaciones y puede hacer asociaciones que no sean fuertes. Sin embargo, el rango de edad (20 a 69 años) fue mayor en comparación con nuestro estudio, lo cual puede ser considerado un factor de RCV (8).

Por otro lado, en nuestro estudio se encontró una diferencia estadística significativa en el peso corporal ($76.3\text{Kg} \pm 11.6\text{Kg}$) entre los dos grupos de estudio, siendo mayor en el grupo con RCV. Esto concuerda con lo reportado por Vélez et al., quienes reportan que el peso corporal ($67,32\text{Kg} \pm 12.36\text{Kg}$) se asocia con el riesgo coronario según edad, colesterol total, colesterol HDL-C y obesidad en sujetos ($n=405$) con edades comprendidas entre 20 y 79 años del área urbana de la Ciudad de Manizales Caldas Colombia (35). Por lo cual el rango de edad puede ser considerado como un factor de RCV y desarrollo de ECV.

Con respecto a la talla, en el presente estudio no se encontró una diferencia estadística significativa entre los grupos de estudio. Esto contrasta con lo reportado por Koch et al., quienes reportaron en sujetos pertenecientes al Centro Urbano de Mostazal, Chile, que aquellos sujetos con estatura alta (1.70 m) mostraron menor prevalencia de ECV. Los autores plantean la hipótesis de que esto puede llegar a ser considerado como un factor de riesgo debido a que personas con menor estatura poseen un menor ingreso económico y a su vez mayor facilidad para desarrollar algún tipo de ECV (36). Sin embargo, en México se reportó en el año 2015, una talla corporal promedio para hombres de 1.64 m y para mujeres de 1.58 m, lo cual indica que la población mexicana no es de talla alta (37), por lo cual no podría considerarse como un factor que influya en el desarrollo de ECV, como lo muestra nuestro estudio.

En la Encuesta Nacional de Salud de Medio Camino del 2012, se reportó para la población mexicana un consumo de cigarrillo del 19% en población adulta (4). De manera similar en el presente estudio encontramos que el 19% de los sujetos con RCV y el 20% sin RCV consumían más de 3 cigarrillos diarios.

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen la relación entre el RCV determinado mediante el Índice de Kannel y los niveles de NO, por lo que a continuación se presentan estudios que reportan los niveles de NO y su relación con patologías asociadas a ECV.

En nuestro estudio no se encontró diferencia estadística significativa en los niveles de NO entre los grupos de estudio probablemente debido a que los sujetos participantes no presentaron otras comorbilidades y complicaciones, como en el estudio realizado por Mahmoodi et al., en 100 pacientes con enfermedad arterial coronaria angiográficamente verificado y 100 sujetos controles, procedentes de Irán, donde se encontró que los niveles de NO fueron menores en los sujetos con la enfermedad en comparación con los controles. Los autores concluyeron que los bajos niveles de NO y la presencia de polimorfismo en la enzima asociada a su síntesis son factores de riesgo para el desarrollo y la severidad de ECV (31).

La falta de diferencia en los niveles de NO en nuestro estudio también puede deberse a que las mujeres incluidas no estaban bajo tratamiento con anticonceptivos (Datos no mostrados). De acuerdo con Fallah et al., las mujeres con consumo de píldoras anticonceptivas orales aumentaron los niveles de homocisteína y disminuyeron los niveles de NO, lo cual se sugieren puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades coronarias. El estudio se realizó en 50 mujeres sanas con ciclos menstruales normales como grupo de control y 50 mujeres sanas que recibieron píldoras anticonceptivas orales durante al menos tres ciclos menstruales (33).

Y además la población de este estudio negaron enfermedades psiquiátricas (Datos no mostrados) lo que contrasta con el estudio realizado por Hess et al., en el que se midieron los niveles de L-arginina y L-citrulina en 35 pacientes con depresión mayor físicamente sanos no medicados y en 36 sujetos controles sanos, se encontró que los pacientes con depresión mayor presentaron una disminución en los niveles de L-arginina en comparación con los sujetos sanos. Los autores sugieren que la disminución en los niveles de L-arginina en estos pacientes es una posible explicación de la disminución de los metabolitos del NO, lo cual puede contribuir en la disfunción endotelial que conduce al desarrollo de ECV asociada a depresión mayor (32).

Por otra parte, el peso corporal presentó diferencia estadística significativa entre ambos grupos, de acuerdo con lo reportado por Correia-Costa et al., el aumento en los niveles de NO se relación con la acumulación de grasa corporal, incluso en los niños lo cual se relaciona con el riesgo cardiometabólico (34). Por lo que sería necesario establecer si esta relación se presenta en adultos mexicanos.

10. CONCLUSIÓN

En la población estudiada se encontró que el 43.3% presentaron RCV determinado mediante el Índice de Kannel.

Los sujetos con RCV presentaron mayor peso corporal en comparación con los sujetos sin RCV.

No se observó diferencia estadística significativa entre los niveles de NO en sujetos con y sin RCV, determinado mediante el Índice de Kannel.

CAPÍTULO 4

11. PERSPECTIVAS

Establecer el tipo de relación entre el NO y otros índices lipoproteicos como: Índice de Castelli (CT-HDL-C) e Índice TG/HDL-C, para establecer el tipo de relación entre el NO y estos índices que actualmente constituyen una base para establecer el RCV de un sujeto mediante las alteraciones de las distintas fracciones lipídicas.

Establecer la relación de NO con el Índice de Masa Corporal (IMC), el cual identificara el estado corporal en el que se encuentra el sujeto de estudio por medio de una correlación entre la estatura y peso corporal.

Establecer la relación de NO con los pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, subscapular, suprailíaco y abdominal); los cuales determinaran la cantidad de masa muscular, masa grasa y porcentaje de grasa corporal, ya que diferentes estudios han demostrado la asociación de la grasa corporal con la producción y liberación de NO.

Realizar estudios de polimorfismo sobre la enzima NOS y RCV, para demostrar su relación con la biodisponibilidad NO y posibles ECV.

Realizar estudios en mujeres con y sin tratamiento anticonceptivo, para identificar si existe una relación entre medicamentos anticonceptivos y niveles de NO.

Evaluar enfermedades psiquiátricas y su relación con el RCV, con la finalidad de identificar como influyen estas enfermedades sobre la biodisponibilidad del NO.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Sierra L, Castro Juárez CJ SMJ. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en personal becario del "Hospital General Esp. Pilar Sánchez Villavicencio" Huajuapán de León, Oaxaca. *Rev Salud Pública y Nutr.* 2016; 15(4):35–41.
2. OMS _ Enfermedades cardiovasculares. 2015. p. 1–5.
3. Sánchez-Arias GA, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M G-GG. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel Heart diseases: the leading cause of morbidity in a third-level hospital. *Rev Mex Cardiol.* 2016;27(3):98–102.
www.medigraphic.com/revmexcardiol
4. Ensanut. 2012 [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. p. 200. Available from: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
5. García-González I, Novelo-Ceh A, López Novelo ME, Ceballos-López A G-BR. Prevalencia de dislipidemias en población urbana aparentemente sana de Yucatán. *Rev Latinoamecana.* 2015;62(3):150–156.
6. Mote Duarte J, López Espinosa FR, Meza Díaz S, Rojas Sanchez G, Lee Eng Castro EV, Chavez Mijangos J BGJ. Artículo de revisión Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex.* 2008;24(6):397–406.
7. Hernández Cruz J, Puig Licea ME, Hernández García P, Quesada Yanes M DSA. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol.* 2012;23(2):166–185.
8. González López AA, Ledo Rivero IY, Herrero Vicente TM, Llinas Gil M, Salva Tomas M FRB. Índices aterogénicos en trabajadores de diferentes sectores laborales del área mediterránea española. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2015;27(3):118–128.
9. Gómez-Sánchez G. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente geriátrico: prevención primaria y secundaria. Identificación del riesgo perioperatorio. *Rev Mex Anestesiología.* 2015; 38:189–196.
10. Lobos Bejarano JM CBC. Atención Primaria Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria.* 2011;43(12):668–677.

11. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, Masana L, Mangas A, Hernández Mijares A, González Santos P, F. Ascaso J P-BJ. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2010;22(1):25–32.
12. Llorente V, Badimón L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(8):633-641.
13. Ponce Gutiérrez Y, Ponce Gutiérrez A, Rodríguez Leon A ALC. Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis. *Soc Cuba Cardiol*. 2013;5(4):366–378.
14. Llinás Gil M, Pilar Estades J, Agudo García S, Casquero González R GCI. Utilidad en enfermería de diferentes índices antropométricos y analíticos para valorar la existencia de síndrome metabólico con los criterios NCEP ATPIII e IDF en población mediterránea española. *Med Balear*. 2017;1(1):26–34.
15. Pinto X, Rose E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL Blood lipids and cardiovascular risk prediction: importance of the total cholesterol/HDL cholesterol and L. 2000. p. 267–284.
16. Baez-Duarte BG, Zamora-Ginez I, González-Duarte R T-RE, Ruiz-Vivanco G P-FR. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):152–158.
17. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen O FHM. Joint Effects of Serum Triglyceride and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol Concentrations on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1992; 85:37–45.
18. Raitakari Olli T, Adams Mark R. Effect of Lp (a) on the Early Functional and Structural Changes of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:990–995.
19. Ferrer Viant D, Fonseca JC, Rodríguez García. Óxido nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y hematológicas. *Medisan*. 1998;2(1):45–53.

20. Mata Cuéllar P, Martínez Solís MO, Leyva Sánchez MC, Nieto García MR. El óxido nítrico: una molécula biológica llena de contrastes. *Redalyc*. 2010; 20:24–33.
21. Díaz MR, Mejía Medrano SJ, Huerta de Mora JO. Óxido Nítrico: La Diversidad De Sus Efectos Sistémicos. *Rev Cient Cienc Médica*. 2009;12(1):35–8.
22. Martínez-Augustín O S de MF. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharm*. 2004;45(4):303–317.
23. Benavides Trujillo CM. Óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Rev Col Anest [Internet]*. 2008;36(5):45–52. Available from: file:///C:/Users/Lena/Documents/Mendeley Desktop/Carolina, Trujillo, Tovar/Unknown/Carolina, Trujillo, Tovar - 2008 - Óxido nítrico implicaciones fisiopatológicas.pdf
24. Karp G. *Biología Celular y Molecular conceptos y experimentos*. Sexta Edición. China. MC Graw Hill; 2014.
25. Borón WF, Boulpaep E. *Fisiología Médica*. Tercera Ed. Barcelona, España; Elsevier; 2017.
26. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas TT - Cholesterol: Biological function and medical implications. *Rev Mex ciencias Farm*. 2012;43(2):7–22. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n2/v43n2a2.pdf
27. Contreras-duarte S, Varas P, Awad F, Busso D. Papel protector de las lipoproteínas de alta densidad en sepsis: aspectos básicos e implicancias clínicas. *Rev Chil Infectol*. 2014;1(1):34–43.
28. Badimón L. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6:21–30.
29. Stevens Kathryn K, Denby L, Patel Rajan K, Mark PB, Kettlewell S, Smith Godfrey L, Clancy Marc J, Delles C. deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrol Dial Transpl*. 2017; 32:1617–1627.
30. Medina-remón A, Tresserra-rimbau A, Pons A, Tur J A, Martorell M, Ros E, Buil-Cosiales P, Sacanella E, Covas MI, Corella D, Salas-Salvadó J, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Ortega-Calvo M, García-Valdúeza M, Arós F, Saez GT, Serra-Majem L PX. Effects of total

dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;25(1):60–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.09.001>

31. Mahmoodi K, Soltanpour M S. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T - 786C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease. *Med Sci*. 2017; 1:1–8.
32. Hess S, Baker G, Gyenes G, Tsuyuki R. Decreased serum L-arginine and L-citrulline levels in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017; 234:3241–3247.
33. Fallah S, Nouroozi V, Seifi M, Samadikuchaksaraei A. Influence of Oral Contraceptive Pills on Homocysteine and Nitric Oxide Levels: As Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Clin Lab Anal*. 2012; 26:120–123.
34. Correia-costa L, Sousa T, Morato M, Cosme D, Afonso J, Areias JC, Schaefer F, Guerra A, Afonso AC AA. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *British J Nutr*. 2016; 116:805–815.
35. Vélez-Álvarez C, Gil-Obando ML, Avila-Rendón CL. Factores de riesgo cardiovascular y variables asociadas en personas de 20 a 79 años en Manizales, Colombia Introducción. *Rev Univ Salud*. 2015; 17:32–46.
36. Koch E, Bravo M, Romero C, Diaz A, Castañeda H, Aguilera H, Niveló M RT. Estatura, factores de riesgo cardiovascular y riesgo de mortalidad en adultos: Proyecto San Francisco, Chile. Height, an early life predictor of cardiovascular risk factors and mortality in Chilean adults: The San Francisco Project Cohort Study. *Rev Chil Cardiol*. 2011; 30:198–206.
37. González Caballero A, INEGI. ¿Cuánto mide México? Medidas corporales de la población mexicana. *Prospect Boletín Intel*. 2012;2(32):3–8.
38. Contel Guillamon M, Gual Solé A. Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del audit al Catalán y Castellano. *Adicciones*. 1999; 11(4):337–347.
39. Londoño Pérez C, Rodríguez Rodríguez I. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. *Redalyc*. 2011; 7:281–291.

40. Adarmes H, Solís Jp, Müller A GM. Nitrite determination as a stable metabolite of nitric oxide in synovial fluid of equine metacarpophalangeal joint. Arch Med Vet. 2009; 41:255–259.
41. Britania. Griess Reactivo Solución “B.” Britania [Internet]. 2011; 1:1–2. Available from: http://www.britanialab.com/productos/179_hoja_tecnica_es.pdf

ANEXOS

Proyecto: ASESORAMIENTO PARA DISMINUIR EL RIESGO A ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO DE LA BUAP

Sede: Hospital Universitario, Facultad de Medicina; Buap
Grupo de estudio: D.C. Zamora Ginez I.; D.C. Báez Duarte B.G. y col

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre: _____

No. de folio: _____ fecha: / /20

Entrevistador _____

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el asesoramiento preventivo (médico, nutricional, de actividad física y de higiene oral) dentro del centro de trabajo disminuyen el riesgo a desarrollar enfermedades crónico degenerativas (diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular) en personal académico y administrativo de la buap.

PARTICIPACIÓN:

se me ha explicado que mi participación, para poder evaluar mi estado nutricional, de actividad física, higiene oral y determinar si poseo algún factor de riesgo para enfermedades crónico degenerativas, implicará el responder a varias encuestas, seré sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas, toma de electrocardiograma, prueba de esfuerzo, revisión bucal así como a la toma de muestra sanguínea para lo cual me presentaré en tiempo y forma a todas las citas establecidas y en las condiciones indicadas para cada procedimiento. Que para el asesoramiento nutricio y/o de actividad física y/o de higiene oral, acudiré puntualmente a todas y cada una de las pláticas individuales o grupales y seguiré las indicaciones de dichas pláticas. Además de lo anterior, estoy consciente de que una cantidad de las muestras de suero, plasma y saliva que me serán tomadas se almacenarán en congelación para su uso futuro y determinación de algún metabolito importante o sus genes.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: el tiempo necesario para ser sometido a las mediciones antropométricas, electrocardiograma, para punción de vena de brazo para la toma de muestra sanguínea, toma de muestra de saliva y revisión de estado de salud dental.

Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionada con el protocolo de investigación.

Entiendo que, de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, seré eliminado del protocolo. El coordinador del proyecto me ha explicado que, de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en la facultad. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD

Se garantiza a los encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

CONSENTIMIENTO

Yo, _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del testigo

He explicado al sujeto de investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

Irma del Carmen Zamora Ginez
Investigador responsable
Teléfono: 2224142265

ANEXO 2. DETERMINACION DE OXIDO NITRICO POR DIATOZACION DE GRIESS

La prueba de Griess es una prueba química que detecta la presencia de nitritos orgánicos. La reacción de diazotación de Griess, en la que se fundamenta el reactivo de Griess, fue descrita por primera vez en 1858 por Peter Griess. Esta prueba se fundamenta en la detección colorimétrica de los metabolitos del óxido nítrico (NO₂ y NO₃), que constituyen un marcador de la cantidad de óxido nítrico presente en la sangre y se pueden determinar con facilidad por su reacción con el reactivo de Griess (40).

A través de los años esta técnica ha sufrido varias modificaciones. El reactivo de Griess usa Sulfanilamida y dicloruro de N-1 Nalftiletilendiamina Dihidroclozuro (NED) bajo condiciones ácidas (ácido fosfórico). Esta técnica detecta nitritos y nitratos los cuales son los dos principales productos estables del NO (40).

El reactivo de Griess se basa en disolver 2.5g de la solución de Sulfanilamida en 25ml de ácido clorhídrico concentrado y añadir 150ml de agua destilada, mezclar y completar a 250ml, guardar en un frasco ámbar. Esta solución es estable por varias semanas en oscuridad (40).

Solución de diclorhidrato de N-1 Nalftiletilendiamina: disolver 0.5g de reactivo puro en agua destilada y completar a 500ml, almacenar en un frasco ámbar. La solución es estable por un mes. Debe renovarse cuando desarrolle una coloración café (40).

Estándar de nitrito: disolver 0.0690g de nitrito de sodio (NANO₂) previamente seco a 105 °C por dos horas en agua destilada y completar exactamente a 100ml. Almacenar en botella oscura con 50 µl de cloroformo como preservativo. La concentración de esta solución es de 1000 µg.at/l (40).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Observar el color que se forma e interpretar como resultado positivo o negativo.

Resultado positivo: desarrollo de color rosado-rojo luego del agregado de los reactivos Griess A y B. El microorganismo reduce los nitratos a nitritos (41).

Resultado negativo: ausencia de color rosado-rojo luego del agregado de los reactivos Griess A y B. En este caso se debe realizar agregar unas granallas de Zinc y observar el color desarrollado: Ausencia de color rosado rojo luego del agregado de Zinc. El microorganismo redujo los nitratos a gas nitrógeno. Prueba positiva. Desarrollo de color rosado-rojo luego del agregado de Zinc: El microorganismo no reduce los nitratos. Prueba negativa (41).

ANEXO 3. CUESTIONARIO AUDIT

**Proyecto: ASESORAMIENTO PARA DISMINUIR EL RIESGO A ENFERMEDADES
CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO
DE LA BUAP**

Sede: Hospital Universitario, Facultad de Medicina; BUAP
Grupo de estudio: D.C. Zamora Ginez I.; D.C. Báez Duarte B.G. y col

Nombre: _____

No. de Folio: _____

Fecha: / /20

Entrevistador _____

Esta encuesta es para determinar trastornos por el uso de alcohol Su participación en esta encuesta es voluntaria. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad.

1. ¿Con que frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- (0) nunca
- (1) Una o menos veces al mes
- (2) 2 a 4 veces al mes
- (3) 2 o 3 veces a la semana
- (4) 4 o más veces a la semana

2. ¿Cuantas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

- (0) 1 o 2
- (1) 3 o 4
- (2) 5 o 6
- (3) 7 a 9
- (4) 10 o más

3. ¿Con que frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

4. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

5. ¿Con que frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

6. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

7. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

8. ¿Con que frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- (0) nunca
- (1) menos de una vez al mes
- (2) mensualmente
- (3) semanalmente
- (4) a diario o casi a diario

9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- (0) no
- (2) sí, pero no en el curso del último año
- (4) sí, el último año

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?

- (0) no
- (2) sí, pero no en el curso del último año
- (4) sí, el último año

ANEXO 4. CUESTIONARIO CLASIFICACIÓN CONSUMIDORES DE CIGARRILLO

Proyecto: ASESORAMIENTO PARA DISMINUIR EL RIESGO A ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO DE LA BUAP

Sede: Hospital Universitario, Facultad de Medicina; BUAP
Grupo de estudio: D.C. Zamora Ginez I.; D.C. Baez Duarte B.G. y col

Nombre: _____

No. de Folio: _____ Fecha: / /20

Entrevistador _____

Esta encuesta es para determinar su consumo de cigarrillos. Su participación en esta encuesta es voluntaria. La información que se requiere es de un día normal. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad.

1. ¿Actualmente fuma?

a. SÍ b. NO

2. ¿Ha fumado por más de seis meses alguna vez en su vida?

a. SÍ b. NO

3. ¿Hace cuánto tiempo empezó a fumar?

- a. Menos de un año
- b. Un año
- c. Más de un año
- d. Entre 3 y 5 e. Más de 5 años
- f. Más de 10 años

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día normal de consumo?

- a. 10 o menos
- b. 11 a 20 cigarrillos
- c. 21 a 30 cigarrillos
- d. 31 o más

5. ¿Cuánto tarda, después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?

- a. Menos de 5 minutos
- b. Entre 6 y 10 minutos.
- c. Entre 31 minutos y 1 hora
- d. Más de una hora

6. ¿Cómo fuma los cigarrillos?

- a. Traga el humo
- b. Tiene el humo en la boca

7. ¿Desearía dejar de fumar?

- a. SÍ
- b. NO

8. ¿Ha intentado dejar de fumar?

- a. SÍ
- b. NO

9. ¿Fumar le ha acarreado problemas de salud?

- a. SÍ
- b. NO

10. Cuando deja de fumar un cigarrillo habitual, experimenta: (puede marcar el número de opciones que crea necesario)

- a. Irritabilidad o ira
- b. Impaciencia
- c. Dificultad para concentrarse
- d. Dolor de cabeza
- e. Tensión o ansiedad
- f. Somnolencia

11. ¿Alguien de su familia le ha pedido que deje de fumar?

- a. SÍ
- b. NO

12. ¿Algún profesional de la salud le ha sugerido que deje de fumar?

- a. SÍ
- b. NO

13. ¿Encuentra difícil dejar de fumar en sitios donde está prohibido?

- a. SI
- b. NO

14. ¿Encuentra difícil dejar de fumar aun cuando está enfermo?

- a. SI
- b. NO

15. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?

- a. Al primero de la mañana
- b. Al que acompaña un trago
- c. Al de antes de un parcial
- d. Al de después del almuerzo
- e. Al último de la noche

¿Considera usted que es fumador pasivo?

- a. Si
- b. No

¿Cuánto tiempo lleva siendo fumador pasivo?

¿Cerca de quien se encuentra para ser considerado fumador pasivo?

ANEXO 5. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

VARIABLES DE ESTUDIO: Índice LDL-C/HDL-C (Índice de Kannel) y niveles de NO.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS: Edad, Género, Peso corporal y Estatura estas variables se determinaron con el objetivo de describir a la población.

<i>Variables de Estudio</i>						
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Tipo de variable/ Escala de medición	Escala de medición	Unidades de la Escala
Índice LDL-C/ HDL-C	Índice que estima el riesgo cardiovascular.	Relación entre los niveles de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.	Índice LDL-c/ HDL-c	Cuantitativa	Numérica continua	mg/dL
NO	Gas liberado en el endotelio vascular.	Cuantificación sérica de NO.	Cuantificación mediante absorbancia Cayman Chemical Colorimetric nitrate/nitrite Assay Kit cayman chemical 780010.	Cuantitativa	Numérica continua	mmol/L

Variables Demográficas y Antropométricas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de la Escala
Edad	Tiempo que una persona ha vivido.	Años de vida cumplidos al momento de la entrevista.	Interrogatorio; Ficha de identificación	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Femenino / Masculino	Interrogatorio; Ficha de identificación	Cualitativa	Dicotómico	Femenino Masculino
Peso corporal	Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo.	Kg de peso en el momento de la entrevista con la cantidad mínima de ropa, después de evacuar y miccionar.	Báscula y Monitor de composición corporal Omron con 7 indicadores.	Cuantitativa	Continua	Peso en Kg.
Estatura	Estatura o altura de las personas desde los pies hasta la cabeza.	Metros altura en el momento de la entrevista, con el individuo de pie, descalzo, con la mirada en el horizonte y en inspiración.	Cinta antropométrica marca SECA de fibra de vidrio con precisión de 0.1 cm.	Cuantitativa	Continua	Estatura en metros.

ANEXO 6. CONSTANCIA DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



BUAP

Oficio No SIEP / C.I. / 115/2017

Asunto: Constancia de Registro

D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINÉZ
D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ
D.C. BLANCA GUADALUPE BÁEZ DUARTE
EDUARDO MARTÍNEZ LARENAS

PRESENTE:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- > EDUARDO MARTÍNEZ LARENAS
- > D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINÉZ
- > D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ
- > D.C. BLANCA GUADALUPE BÁEZ DUARTE

Titulado:

"NIVELES DE OXIDO NÍTRICO EN SUJETOS CON Y SIN RIESGO CARDIOVASCULAR"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 08 de diciembre de 2017.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 53

Número de Registro: 538

Vigencia: Inicio 11 de diciembre 2017 Termina 4 de mayo 2018

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. PUEBLA DE Z., A 08 DE DICIEMBRE DE 2017.


M.C. JOSE LUIS GANDARA RAMIREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
c.p.p. ardido

