

Universidad Nacional Autónoma de  
México

Facultad de Medicina

Hospital General “Dr. Miguel Silva”



Efecto de diferentes tipos de alimentos sobre la  
función endotelial en adultos sanos.

Para obtener el grado de Especialidad en:

Medicina Interna.

**Presenta:**

Dra. Luz María Prado Zavala

**Tutor y Asesor Metodológico:**

Dr. Jaime Carranza Madrigal

Morelia, Michoacán, Febrero 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autoriza

Dr. Raúl Leal Cantú  
Director General del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dr. José Luis Zavala Mejía  
Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa  
Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dra. Ana Rosa Escobedo Ortiz  
Profra Titular del Curso de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dr. Jaime Carranza Madrigal  
Médico Adscrito y Asesor de Tesis del Hospital General “Dr. Miguel Silva”  
avocado\_jcm@yahoo.com

Dra. Luz María Prado Zavala  
Médico Residente de 4 año de la Especialidad en Medicina Interna del Hospital  
General “Dr. Miguel Silva”  
zhluu@hotmail.com / Tel. 44 32 06 99 11

## Agradecimientos

A Dios por permitirme haber llegado hasta este momento y guiar mi camino en cada paso.

A mi Hospital y Servicio de Medicina Interna por haberme aceptado y permitido llevar a cabo mi formación como especialista y haber colaborado en la elaboración de esta tesis. A mi asesor Dr. Jaime Carranza por su apoyo, paciencia, dedicación y compromiso.

A los pacientes por haberme permitido participar en su cuidado.

A mi familia Mamá, Papá, Hermana, Tati y Tete por su apoyo incondicional, sus palabras de aliento, sus consejo y su confianza,

A mi esposo y a mi hijo agradezco haber comprendido mi ausencia, mi distracción y mi falta de tiempo, los amo.

## Índice

Introducción .....	05
Resumen del Proyecto .....	06
Marco Teórico.....	07
Problema .....	25
Objetivo General .....	27
Objetivos Específicos .....	27
Hipótesis .....	27
Justificación .....	28
Tipo y Diseño de Estudio .....	29
Universo o Población .....	29
Muestra .....	29
Definición de las Unidades de Observación .....	30
Definición del Grupo Control .....	30
Criterios de Inclusión .....	30
Criterios de Exclusión .....	30
Criterios de Eliminación .....	31
Definición de Variables y Unidades de Medida .....	31
Selección de Fuentes, Métodos, Técnicas y Procedimientos de Recolección de la Información.....	32
Análisis Estadístico.....	37
Aspectos Éticos .....	38
Programa de Trabajo .....	38
Recursos Humanos .....	38
Recursos Materiales .....	39
Presupuesto .....	39
Resultados .....	39
Discusión .....	48
Recomendaciones .....	51
Conclusiones .....	53
Referencias Bibliográficas .....	54
Anexos .....	56

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son a nivel mundial la primera causa de mortalidad, cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y arteriopatías periféricas son las principales, teniendo todas ellas una vía común de inicio, la aterosclerosis que si bien es cierto desde hace mucho tiempo existen factores de riesgo bien establecidos para su desarrollo y progresión en últimas fechas se han reconocido factores emergentes que se suman y llevan al desarrollo de alteraciones cardiovasculares cada vez a mayor cantidad de personas.

La disfunción del endotelio es el inicio de la alteración vascular que secundariamente lleva a la acumulación progresiva de grasa y finalmente obstrucción, el endotelio integro tiene la capacidad de llevar a dilatación o constricción el vaso dependiendo de distintos estímulos, cuando existe un daño en el mismo reacciona de manera paradójica llevando a estados de disfunción transitorios que si estos son repetidos finalmente culmina en una disfunción sostenida llevando a alteración permanente.

Niveles elevados de homocisteína y microalbuminuria son algunos de estos nuevos factores emergentes que favorecen la aterosclerosis, pero de particular importancia los alimentos también se han posicionado como nuevos factores de riesgo llevando a los sujetos a un estado de disfunción postprandial dependiendo de su composición tanto en sujetos sanos como con factores de riesgo. Este trabajo se encamino a conocer el efecto de cuatro distintos grupos de alimentos de consumo frecuente en nuestra población sobre el endotelio.

## **Efecto de alimentos ricos en grasas saturadas animales, saturadas vegetales, monoinsaturadas y fructuosa sobre la función endotelial en adultos sanos.**

Prado Zavala Luz María, Carranza Madrigal Jaime, Campos Pérez Yolanda, María Fernanda Ayala Aceves

**Antecedentes:** La disfunción endotelial es el primer paso hacia la aterosclerosis. Existen factores de riesgo bien conocidos que favorecen esta disfunción como diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo, y en últimas fechas los alimentos se han reconocido también como modificadores de la función endotelial.

**Objetivo:** Evaluar el efecto sobre la función endotelial en sujetos sanos, determinada por vasodilatación mediada por flujo, de 4 tipos de alimentos.

**Pacientes y métodos:** Estudio clínico, experimental, comparativo, prospectivo, ciego para el evaluador, para investigar el efecto de distintas dietas sobre la función endotelial, por vasodilatación mediada por flujo, de acuerdo a la Guía del Colegio Americano de Cardiología, publicada en el 2002, en varones sanos de 18 a 28 años de edad. Se les realizó la evaluación posterior a 8 a 12 horas de ayuno, bajo condiciones controladas, basal y a las 4 horas posteriores a la ingestión de una dieta rica en grasas saturadas animales (hamburguesa con leche entera), grasas saturadas vegetales (donas azucaradas con leche entera), grasas monoinsaturadas (sándwich de aguacate con leche light) y carbohidratos simples (sandía con jugo de naranja), isocalóricas entre sí, con separación al menos de 24 horas.

**Resultados:** La edad promedio de los sujetos evaluados fue de  $23.5 \pm 2.5$  años, peso  $73.05 \pm 5.3$ kg, talla  $1.74 \pm 0.05$ m, IMC  $24.1 \pm 0.84$ , con PAS  $121.7 \pm 6.7$  y PAD  $73.43 \pm 6.8$ . Se encontró una disfunción endotelial basal en el 73% de los sujetos, con una dilatación promedio arterial de  $0.22 \pm 0.8$ mm, una tendencia a la mejoría de la función en los sujetos posterior a recibir las dietas que contenían aguacate y fruta, con una dilatación de 1% y 1.33% respectivamente. La dieta a base de aguacate fue la dieta que logro normalizar la función endotelial de más sujetos en relación a su estado basal, de un 12.5% a un 31.25%, aunque esto sin significancia estadística, pero a diferencia del resto de las dietas que posterior a su consumo llevaron a un índice de disfunción positivo.

**Conclusiones:** Existen una elevada frecuencia de disfunción endotelial entre esta población estudiada de varones jóvenes aparentemente sanos. Las dietas ricas en grasas monoinsaturadas mejoran el perfil de vasodilatación arterial y logran normalizar la función endotelial en más sujetos en comparación al resto de las otras dietas.

## Marco Teórico

Las interacciones de las células de la sangre con la pared vascular fueron documentadas por primera vez hace casi 170 años<sup>1</sup>.

Las células endoteliales forman una capa en todos los vasos sanguíneos y linfáticos del árbol vascular <sup>2</sup>, que comprende una interfaz dinámica con la sangre y actúa como un integrador y transductor de estímulos mecánicos y humorales. Este endotelio vascular responde a estímulos sintetizando y metabolizando productos que entonces actuarán en una manera autocrina o paracrina para mantener la homeostasis vascular<sup>3</sup>.

Existe especialización ultraestructural del endotelio a diferentes niveles por ejemplo en SNC, es continuo con uniones muy estrechas que forman la barrera hematoencefálica; en las glándulas y glomérulos renales son discontinuas y fenestradas, con poros transcelulares que permiten la secreción de hormonas proteicas y filtración del plasma. Hay células endoteliales que permiten el intercambio de células y partículas que son discontinuas pero no fenestradas, mostrando brechas entre las células adyacentes, que se localizan en tejidos hematopoyéticos (cordones esplénicos). En cada lecho vascular, hay propiedades de las células endoteliales que difieren de un momento a otro así como ellos responden a un estímulo fisiológico y fisiopatológico. Esta heterogeneidad contribuye frecuentemente a la naturaleza focal de estados de enfermedad vasculopática<sup>2</sup>.

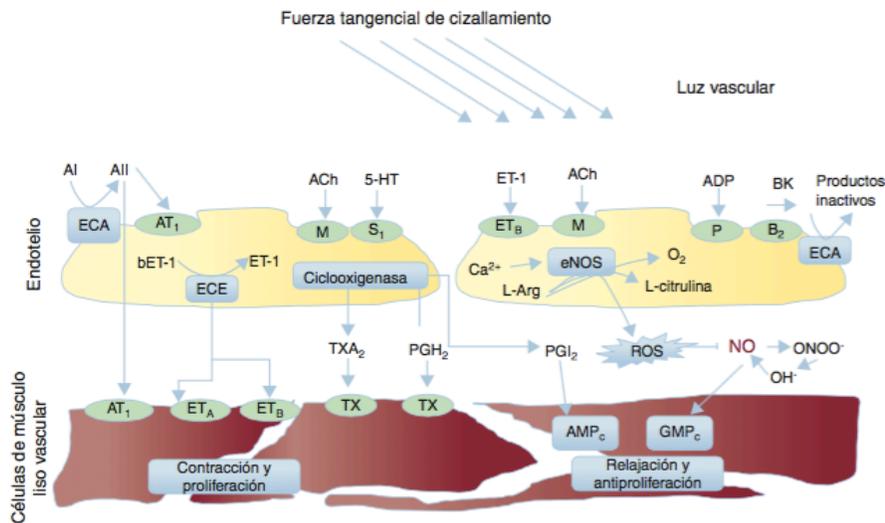
El endotelio no es pues solo una monocapa de células endoteliales que limita el sistema vascular entero, sino también ejerce acciones de vasodilatación, migración y crecimiento de células del músculo liso y respuestas inflamatorias. Muchos de estos efectos son mediados por el óxido nítrico. El NO se opone a los efectos vasoconstrictores derivados del endotelio como la generación de angiotensina II y endotelina, protege contra el daño celular endotelial inducido por citocinas como factor de necrosis tumoral y provee efectos antitrombogénicos por bloqueo de la liberación de factor de von Willebrand. De hecho, un defecto en la producción o actividad del NO promueve las características clave de disfunción endotelial, como vasoconstricción, agregación plaquetaria, migración y proliferación de músculo liso, adhesión leucocitaria y estrés oxidativo<sup>4</sup>.

El endotelio está compuesto de células ancladas sobre una lámina basal y una capa subendotelial la cual es una matriz extracelular que permite el deslizamiento mecánico. Factores vasoactivos solubles derivados del endotelio vascular modulan el tono de las células musculares lisas subyacentes. Fuerzas de estrés y activación mediada por receptores, en un endotelio intacto causa vasodilatación por liberación de factores relajantes derivados del endotelio (EDRFs), incluyendo óxido nítrico (NO), productos derivados de ciclooxigenasa (principalmente prostaciclina) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y de forma contraria también se producen factores contráctiles (EDCF) de diferente origen.<sup>5</sup>

El daño endotelial representa el primer punto de referencia cuando se habla de enfermedades cardiovasculares. Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial.

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis<sup>6</sup>.

Lo más frecuente es que se caracterice la disfunción endotelial según el deterioro de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) a causa de la reducción de la producción de NO por la NO-sintasa endotelial(eNOS), el aumento de la degradación del NO por las especies moleculares de oxígeno reactivo o ambas cosas. En condiciones normales, el NO se difunde a las células de músculo liso vascular y activa la guanilato ciclasa, lo que da lugar a una vasodilatación mediada por guanosina monofosfato cíclico. La fuerza de cizallamiento tangencial es un factor activador clave de la eNOS en circunstancias fisiológicas, y facilita la adaptación de la perfusión de los órganos a los cambios del gasto cardiaco. Otras moléculas de señalización, como la bradicinina, la adenosina, el factor de crecimiento endotelial vascular (que se expresa en respuesta a la hipoxia) y la serotonina (liberada durante la agregación plaquetaria) pueden activar también la eNOS.



**Figura 1.** El endotelio. Estructura y función. El endotelio es una fina capa de células que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos<sup>5</sup>. Se comporta como una glándula autocrina, paracrina y endocrina. Las células endoteliales producen varios mediadores con efectos vasorrelajantes, antiproliferativos, antitrombóticos y antiadherentes, como el óxido nítrico, la prostaciclina, el factor hiperpolarizador de origen endotelial y el péptido natriurético tipo C. Las acciones de estas moléculas son compensadas por la liberación de sustancias con efectos contrarios, como la endotelina 1, el tromboxano A<sub>2</sub>, la prostaglandina H<sub>2</sub> y el anión superóxido. El deterioro de la dilatación dependiente del endotelio hace que se pase de una respuesta vasodilatadora neta frente a diversos estímulos a una respuesta vasoconstrictora que puede afectar al flujo sanguíneo<sup>6</sup>. 5-HT: serotonina; AI: angiotensina I; All: angiotensina II; ACh: acetilcolina; ADP: adenosina difosfato; AMP<sub>c</sub>: adenosina monofosfato cíclico; AT<sub>1</sub>: receptor de la angiotensina I; B<sub>2</sub>: receptor de bradicinina B2; BK: bradicinina; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECE: enzima de conversión de la endotelina; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET-1: endotelina 1; ET<sub>A</sub>: receptores de endotelina A; ET<sub>B</sub>: receptores de endotelina B; GMP<sub>c</sub>: guanosina monofosfato cíclico; L-Arg: L-arginina; M: receptor muscarínico; NO: óxido nítrico; OH<sup>-</sup>: radical hidroxilo; ONOO<sup>-</sup>: óxido nítrico peroxinitrito; P: receptor de purina; PGH<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; ROS: especies moleculares de oxígeno reactivo; S<sub>1</sub>: receptor serotoninérgico; TX: receptor de tromboxano; TXA<sub>2</sub>: tromboxano. Modificado con permiso de Flammer et al<sup>7</sup>.

En las fases iniciales del proceso aterosclerótico, la función endotelial puede mantenerse en parte por una regulación de aumento compensatoria de la prostaciclina o el factor o los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF). La prostaciclina, un producto del sistema de la ciclooxygenasa, es otro vasodilatador derivado del endotelio que actúa de manera independiente del NO, pero desempeña un papel limitado en el mantenimiento del tono vascular. El endotelio interviene también en la hiperpolarización de las células de músculo liso vascular a través de una vía independiente del NO que aumenta la conductancia para el potasio y facilita la posterior propagación de la despolarización de las células de músculo liso vascular para mantener el tono vasodilatador. Sólo se conoce una parte de los EDHF que participan en este proceso (como los factores

derivados del citocromo y posiblemente el péptido natriurético de tipo C) y pueden diferir entre los distintos lechos vasculares. La disfunción endotelial se ha documentado en casi todos los trastornos asociados a la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular y se ha relacionado también con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular convencionales, como hipertensión, dislipidemias, diabetes mellitus, edad y obesidad. También se ha descrito en pacientes con enfermedades inflamatorias e infecciosas, incluso en la última década diversos estudios han mostrado a los alimentos como nuevos factores emergentes de daño endotelial llevando a un estado de dismetabolismo postprandial<sup>7</sup>.

Como consecuencia de la disfunción endotelial, se produce toda una gama de episodios moleculares proateroscleróticos, como el aumento de la permeabilidad a los lípidos y el fomento de entornos oxidativos e inflamatorios en el interior de las placas ateromatosas, que favorecen la rotura de la placa y los episodios pro-trombóticos, como se observa en el síndrome coronario agudo<sup>8</sup>, siendo la principal característica el daño en la generación de óxido nítrico que caracteriza el fenotipo endotelial propenso a desarrollar aterosclerosis y es asociado con eventos cardiovasculares agudos<sup>9</sup>.

### **ALIMENTOS COMO ESTIMULOS DE FUNCION ENDOTELIAL**

En el 2007, se examinó la función endotelial de 12 sujetos sanos al administrarles 3 dietas distintas, una alta en carbohidratos simples (300kcal, 100% carbohidratos), una alta en grasas (30g grasa/m<sup>2</sup>, 35% de grasa) o un alimento

estándar (478kcal; 16.4% proteínas, 32.7% grasas y 50.4% carbohidratos) se determinaron las concentraciones en plasma postprandial de adiponectinas y el flujo de sangre en el antebrazo medido por pletismografía; se encontró que la función endotelial se deterioro solo después de la ingesta de la dieta alta en grasa y no después de la dieta alta en carbohidratos simples ni la dieta estándar, asociándose a una concentración elevada de ácidos grasos libres.<sup>10</sup>

2008, sujetos voluntarios obesos con IMC entre 29 y 39, fueron aleatorizados a recibir una dieta baja en grasas o una dieta isocalórica baja en carbohidratos, durante 6 semanas, evaluando dilatación mediada por flujo braquial y dilatación con nitroglicerina, además de determinar su presión arterial, perdida de peso, perfil de lípidos, glucosa, insulina y PCR, la perdida de peso fue similar entre 4 y 5kgs, la presión sanguínea disminuyo entre 9 y 11mmHg la sistólica, y 5 a 7mmHg la diastólica ambas con significancia estadística. Después de 6 semanas, el porcentaje, de dilatación arterial mediada por flujo mejoró en quienes recibieron una dieta baja en grasas (de 6.8 a 8.7%) a diferencia de los que recibieron una dieta baja en carbohidratos (de 8.2 a 6.8%) quienes mostraron mayor disfunción que su evaluación basal. La dilatación posterior a nitroglicerina y los perfiles de lípidos fueron similares a los 0, 2 y 6 semanas, a excepción de los triglicéridos que disminuyeron en los sujetos con dietas bajas en carbohidratos al igual que el nivel de insulina. Concluyendo que a pesar de los grados similares de perdida de peso y cambios en la presión sanguínea, dietas bajas en grasa mejoran la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial a diferencia de dietas bajas en carbohidratos. Las dietas bajas en grasa confieren mayor protección

cardiovascular que aquellas dietas bajas en carbohidratos<sup>11</sup>.

En el 2009, en Italia, se realizó un estudio en 20 mujeres con obesidad o sobrepeso, por lo demás sanas y no fumadoras, para evaluar el efecto sobre la función endotelial de una dieta baja en carbohidratos (dieta Atkins) comparada con una dieta Mediterránea, igualmente hipocalórica. Se determinaron también marcadores de estrés oxidativo y moléculas inflamatorias. Se realizó una evaluación basal 3 a 5 días antes de iniciar los programas de alimentación, y como la composición de la dieta por si misma y la reducción de peso pueden influir en la función endotelial, se realizaron mediciones de forma temprana al inicio de la dieta (5-7 días) cuando no había habido aún efecto sobre el peso y a los 2 meses cuando significativa pérdida de peso había ocurrido. Los resultados fueron que con ambas dietas disminuyeron peso, aunque al final del estudio el grupo con la dieta baja en carbohidratos tuvo mayor disminución, la distribución de grasa no fue modificada, sin embargo la dieta baja en carbohidratos mostró mayor reducción de la grasa visceral en comparación con la dieta mediterránea aunque ambas tuvieron reducción significativa, finalmente en la FMD la dieta baja en carbohidratos mostro un deterioro inicial a diferencia de la dieta mediterránea que tuvo una tendencia a la mejoría con vasodilatación arterial, sin evidenciar cambios en la determinación al final del estudio. Se asoció el deterioro inicial de la FE en el grupo de dieta baja en carbohidratos a una cifra elevada de IL6 y 8-iso prostaglandina F2 alfa<sup>12</sup>.

2011, Se realizo un estudio en 31 jóvenes de la Facultad de Medicina de la UMSNH. 17 mujeres y 14 hombres, con edad de  $21.6 \pm 1.8$  años, peso de  $70.2 \pm$

18.0 kg y talla de  $1.6 \pm 0.08$  m. Se les realizó evaluación clínica de la función endotelial antes y a las 2 y 4 horas posteriores a la ingestión de cuatro donas y 250 mL de leche industrializada, mediante la medición de la presión arterial diastólica en la arteria radial, con una medición de control basal, a los 2, 5 y 7 minutos posteriores a la oclusión arterial e hiperflujo experimental en la arteria humeral. En ayuno se evaluaron las concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre a las 2 y 4 h posteriores al desayuno experimental. Se observó que la tensión arterial diastólica no descendió a las 2 y especialmente a las 4 horas de haber ingerido el desayuno a diferencia de la evaluación basal como reflejo de disfunción posterior al consumo de la dieta rica en grasas saturadas. Las concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre permanecieron estables en ayunas y a las 2 y 4 horas después del desayuno, sin llegar a hipertrigliceridemia ni hiperglucemia<sup>13</sup>.

Hay alimentos pues que también han demostrado beneficio en la función endotelial posterior a su consumo como el te negro y te verde, vino tinto y jugo de uvas rojas por sus potentes efectos antioxidantes<sup>14</sup>, así como una dieta alta en fibra<sup>15</sup>.

2013, se realizó un estudio en donde el objetivo fue investigar el efecto postprandial de agregar 68g de aguacate a una hamburguesa sobre la vasodilatación y la inflamación. Se evaluaron 11 sujetos sanos, en dos ocasiones distintas, consumieron en la primera evaluación una hamburguesa y en la segunda la misma hamburguesa pero con aguacate, evaluándose la respuesta vascular por medio de tonometría arterial periférica, también se determinaron las

concentraciones de TNF, IL-6, IKBalfa y triglicéridos. Se encontró significativa vasoconstricción a las dos horas de consumir la hamburguesa sola lo cual no ocurrió al consumir la hamburguesa a la que se le había agregado aguacate. Se asoció además a elevación de IL-6 y a la disminución de la proteína IKB alfa, que refleja liberación de productos de la inflamación a diferencia del control de ambos en el alimento que se adiciono con aguacate. Se concluyo que existen efectos saludables a nivel vascular y anti-inflamatorio al agregar aguacate a una hamburguesa<sup>16</sup>.

#### METODOS PARA EVALUAR LA FUNCION ENDOTELIAL

La disfunción endotelial coronaria puede evaluarse por métodos invasivos y no invasivos. Entre los invasivos se encuentra la infusión de distintas sustancias, entre ellas acetilcolina (ACh), nitroglicerina, sustancia P, adenosina y bradicinina en la arteria coronaria. Que han demostrado que se produce una vasoconstricción paradójica de las arterias afectadas por el ateroma. La ACh fomenta la liberación de NO en los vasos sanguíneos que disponen de un endotelio indemne, lo que conduce a vasodilatación. Sin embargo, los vasos ateroscleróticos con un deterioro de la función endotelial responden con vasoconstricción como consecuencia de un efecto vasoconstrictor directo de la ACh en el músculo liso vascular (efecto muscarínico) en ausencia de liberación de NO. La nitroglicerina se emplea para evaluar la dilatación independiente del endotelio, evaluando la capacidad del musculo liso para vasodilatar. Los investigadores han utilizado también agonistas endoteliales como sustancia P, adenosina y bradicinina; el uso

de estos productos ha aportado una importante perspectiva respecto a los efectos vasculares de los factores de riesgo. Estos métodos han permitido también la caracterización de los efectos vasculares de agentes farmacológicos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y las estatinas. Sin embargo, la utilidad de este método se ve limitada por su naturaleza invasiva y, por lo tanto, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para evaluar la disfunción endotelial de forma no invasiva.

En la actualidad, las principales técnicas no invasivas utilizadas para evaluar las funciones endoteliales son la vasodilatación mediada por flujo (VMF) medida mediante ecográfica de la arteria humeral, la respuesta vasodilatadora en este método es dependiente de la biodisponibilidad de óxido nítrico local<sup>8</sup>, el análisis de la onda del pulso y la pletismografía digital durante la hiperemia postisquémica<sup>9</sup>.

No obstante, dado que la disfunción endotelial es un proceso sistémico que afecta simultáneamente a diferentes territorios vasculares, se acepta que los métodos no invasivos de evaluación de la función endotelial en los vasos periféricos, aunque sea de forma indirecta, sean representativos de la función vascular coronaria. La mayor parte de las técnicas actualmente disponibles utilizan la vasomotilidad dependiente del endotelio como parámetro de valoración clínica para el estudio de la función endotelial. Las pruebas se basan en una estimulación farmacológica o fisiológica de la liberación endotelial de NO y otros compuestos vasoactivos, y a menudo en la comparación de las respuestas vasculares a sustancias dilatadoras independientes del endotelio como la nitroglicerina. La determinación de la biodisponibilidad local de NO no solo refleja su influencia en el tono vascular, sino

también otras funciones importantes de esta molécula, como son la tromborregulación, la adhesión celular y la proliferación. La mayoría de estas técnicas muestran buena correlación con la evaluación de la función endotelial coronaria.

## DIGESTIÓN DE LOS ALIMENTOS Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

Un alimento es realmente incorporado al organismo después de ser digerido, es decir, degradado física y químicamente para que sus componentes puedan ser absorbidos, es decir, puedan atravesar la pared del aparato digestivo y pasar a la sangre (o a la linfa).

### Proceso de digestión

Antes de que todos estos componentes puedan ser utilizados o metabolizados, los alimentos deben sufrir en el cuerpo diversos cambios físicos y químicos que reciben el nombre de digestión y que los hacen "absorbibles", aunque no siempre es necesario que se produzca algún cambio para que el componente se absorba. Por ejemplo, el agua, los minerales y ciertos hidratos de carbono se absorben sin modificación previa.

En otros casos, el proceso culinario ya inicia cambios químicos en el alimento antes de entrar en el cuerpo: el cocinado ablanda las fibras de carne y la celulosa de los alimentos de origen vegetal y gelatiniza el almidón. Sin embargo, el verdadero proceso de la digestión no comienza hasta que el alimento está en el aparato digestivo. En el proceso de digestión también intervienen las glándulas salivares, el hígado y el páncreas y está regulado por mecanismos nerviosos y hormonales.

La digestión consiste en dos procesos, uno mecánico y otro químico. La parte mecánica de la digestión incluye la masticación, deglución, la peristalsis y la defecación o eliminación de los alimentos. En la boca se produce la mezcla y humectación del alimento con la saliva, mientras éste es triturado mecánicamente por masticación, facilitando la deglución. La saliva contiene ptialina, una enzima que hidroliza una pequeña parte del almidón a maltosa. De la boca, el alimento pasa rápidamente al esófago y al estómago, donde se mezcla con los jugos gástricos constituidos por pepsina (una enzima que comienza la digestión de la proteínas), ácido clorhídrico y el factor intrínseco, necesario para que la vitamina B12 se absorba posteriormente. El tiempo de permanencia del quimo (mezcla semilíquida del alimento) (2-4 horas) depende de múltiples factores, como por ejemplo, el tipo de alimento. Aquellos ricos en grasas permanecen más tiempo y los que tienen grandes cantidades de hidratos de carbono pasan rápidamente.

En el intestino delgado tiene lugar la mayor parte de los procesos de digestión y absorción. El alimento se mezcla con la bilis, el jugo pancreático y los jugos intestinales. Durante la fase química de la digestión diferentes enzimas rompen las moléculas complejas en unidades más sencillas que ya pueden ser absorbidas y utilizadas. Algunas de las enzimas más importantes son la lipasa (que rompe las grasas en ácidos grasos), la amilasa (que hidroliza el almidón) y las proteasas (tripsina y quimotripsina, que convierten las proteínas en aminoácidos).

En el intestino grueso, las sustancias que no han sido digeridas pueden ser fermentadas por las bacterias presentes en él, dando lugar a la producción de gases. Igualmente pueden sintetizar vitaminas del grupo B y vitamina K, aportando cantidades adicionales de estas vitaminas que serán absorbidas.

### *Proceso de absorción de nutrientes*

El proceso de absorción de nutrientes se produce principalmente y con una extraordinaria eficacia a través de las paredes del intestino delgado, donde se absorbe la mayor parte del agua, alcohol, azúcares, minerales y vitaminas hidrosolubles así como los productos de digestión de proteínas, grasas e hidratos de carbono. Las vitaminas liposolubles se absorben junto con los ácidos grasos.

La absorción puede disminuir notablemente si se ingieren sustancias que aceleran la velocidad de tránsito intestinal, como la fibra dietética ingerida en grandes cantidades y los laxantes. Igualmente, la fibra y el ácido fólico pueden reducir la absorción de algunos minerales, como el hierro o el zinc, por ejemplo. En la enfermedad celíaca (o intolerancia al gluten), la destrucción de las vellosidades intestinales puede reducir significativamente la superficie de absorción.

En el intestino grueso, donde se reabsorbe una importante cantidad de agua del residuo que llega del intestino delgado, se almacenan las heces hasta ser excretadas por el ano. Las heces, además de los componentes no digeridos de los alimentos, contienen gran cantidad de restos celulares, consecuencia de la continua regeneración de la pared celular.

Una vez absorbidos los nutrientes son transportados por la sangre hasta las células en las que van a ser utilizados.

Los ácidos grasos que pasan a la pared intestinal son transformados inmediatamente en triglicéridos que serán transportados hasta la sangre por la linfa. La grasa puede ser transformada posteriormente en el hígado y finalmente se deposita en el tejido adiposo, una importante reserva de grasa y de energía.

Los hidratos de carbono en forma de monosacáridos pasan a la sangre y

posteriormente al hígado desde donde pueden ser transportados como glucosa a todas las células del organismo para ser metabolizada y producir energía. La insulina es necesaria para la incorporación de la glucosa a las células. Los monosacáridos también pueden ser transformados en glucógeno, una fuente de energía fácilmente utilizable que se almacena en el hígado y en los músculos esqueléticos.

Los aminoácidos de las proteínas pasan igualmente a la sangre y de ésta al hígado. Posteriormente pueden pasar a la circulación general para formar parte del pool de aminoácidos, un importante reservorio que será utilizado para la síntesis de proteínas estructurales y enzimas. Los aminoácidos en exceso también pueden ser oxidados para producir energía<sup>17</sup>

**CONDICIONES DE MALABSORCION QUE SE DEBEN DESCARTAR AL MOMENTO DE LA ABSORCION DE LOS NUTRIENTES<sup>18</sup>.**

<b>Generalized malabsorption</b>	
<b>Cause of malabsorption</b>	<b>Effect</b>
<i>Conditions within the gut lumen</i>	
Lack of pancreatic enzymes	Failure of digestion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic pancreatitis</li> <li>• Cystic fibrosis</li> <li>• Cancer of the pancreas</li> <li>• Genetic pancreatic insufficiency</li> </ul>	
Lack of solubilizing bile salts	Failure of micelle formation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstructive jaundice</li> <li>• Cholestatic liver disease</li> <li>• Bile salt loss (e.g. terminal ileal disease)</li> <li>• Bacterial overgrowth</li> </ul>	
Inadequate mixing and intestinal hurry	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-gastrectomy</li> <li>• Thyrotoxicosis</li> </ul>	
<i>Conditions in the gut mucosa</i>	
Small intestinal mucosal disease	Reduced absorptive area
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coeliac disease</li> <li>• Post-infectious malabsorption</li> <li>• Whipple's disease</li> <li>• Immunodeficiency</li> <li>• Crohn's disease</li> </ul>	
<i>Conditions outside the gut mucosa</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestinal lymphangiectasia</li> </ul>	Lymphatic obstruction

## SIGNOS CLINICOS DE MALABSORCION DE NUTRIENTES<sup>19</sup>.

<b>Pathophysiology of physical signs in malabsorption</b>	
• Fat malabsorption	Weight loss, reduced triceps skin-fold thickness, fat-soluble vitamin deficiencies (A – dry eyes, night blindness; D – osteomalacia; K – prolonged prothrombin time)
• Protein loss	Oedema, reduced mid-arm muscle circumference, reduced creatinine and creatinine:height ratio
• Iron deficiency	Pallor, atrophic glossitis, angular stomatitis
• Folate deficiency	Pallor, glossitis
• Riboflavin deficiency	Magenta tongue
• Thiamine deficiency	Pellagra, peripheral neuropathy

### *Relación entre la lipemia postprandial y la aterosclerosis*

Se ha confirmado que la función endotelial está alterada después de la ingesta de un alimento con alto contenido en lípidos, pero no después de uno con alto contenido en carbohidratos o uno mixto.

En los países occidentales se consumen al menos tres comidas diarias con un 20-70% de grasa en cada comida, el valor máximo de triglicéridos se presenta entre las 3 y 4 horas tras la ingesta y los niveles no retornan al estado basal hasta las 8-12 horas. La situación postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día, al producirse una superposición de los productos absorbidos en las distintas comidas diarias.

La hipertrigliceridemia posprandial produce un incremento y activación de neutrófilos y monocitos, así como en la concentración de citoquinas proinflamatorias interleucina 6 (IL6), interleucina 8 (IL8) y Factor de necrosis

tumoral alfa (TNF-alfa), citoquinas muy relacionadas con la génesis del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.

La hipertrigliceridemia posprandial puede conducir a disfunción endotelial asociada a una producción incrementada de anión superóxido vascular y el consiguiente descenso de óxido nítrico (NO). Parece ser que las lipoproteínas posprandiales, particularmente quilomicrones (QM) y VLDL, inducen la generación de radicales de oxígeno en la superficie endotelial que reaccionan con el NO, reduciendo su disponibilidad.

Algunos autores proponen que el estado posprandial es un periodo fundamental para el desarrollo de lípidos oxidados y numerosos estudios soportan la idea de que durante el estado posprandial se produce un aumento de los parámetros de estrés oxidativo tales como hidroperóxidos lipídicos (LOOH), malonil dialdehído (MDA), radicales libres y nitrotiroxina. Incluso dos horas después de una comida, se ha descrito que la oxidación de LDL en vivo está acelerada y se produce un descenso de la capacidad antioxidante.

Gradek y colaboradores determinaron que los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta son la principal fuente de lípidos oxidados en pacientes con aterosclerosis, en el estado posprandial.

También en el estado posprandial están aumentados los niveles de moléculas de adhesión celular (ICAM1, VCAM1, E-selectina), que son predictores del desarrollo de aterosclerosis en diabéticos. En esta misma dirección apuntan estudios in vitro que han demostrado la existencia de un incremento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales cultivadas con quilomicrones y VLDL.

La hiperlipemia posprandial provoca un marcado incremento del estrés oxidativo y un deterioro en la función endotelial.

Aunque existen reportes en sujetos sanos<sup>12</sup> de que se puede afectar la función endotelial con alimentos ricos en grasas saturadas y carbohidratos sin que esto se relacione a aumento en las concentraciones postprandiales de glucosa y triglicéridos, lo que sugiere que la composición per se de estos alimentos puede influir negativamente en el endotelio.

Se ha propuesto un mecanismo para ligar el incremento del estrés oxidativo con el daño vascular producido durante la hipertrigliceridemia posprandial. Así, el estrés oxidativo es consecuencia de la sobrecarga de la mitocondria con el acetyl CoA derivado del piruvato, producido por la oxidación de la glucosa o de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos. El gradiente mitocondrial se incrementa, y los electrones son transferidos al oxígeno, produciéndose radicales libres y en particular superóxido. Estudios recientes demuestran que la producción de superóxidos en la cadena mitocondrial es el suceso clave para activar todas las vías implicadas en el desarrollo de disfunción endotelial.

La ingestión de comida crea un estado pro-oxidante que se acompaña de un incremento de los biomarcadores de inflamación, moléculas de adhesión celular y disfunción endotelial, estando estos factores implicados en la génesis de la aterosclerosis<sup>19</sup>.

## *Los lípidos y la edad*<sup>20</sup>

Lipemia postprandial es el término que se le ha dado a los eventos metabólicos que ocurren después de la digestión y absorción de un alimento que contiene grasa.

La edad es un factor que modifica las concentraciones de lípidos en un estado postprandial.

Jackson y cols compararon la lipemia postprandial y la respuesta hormonal de lipoprotein lipasa y lipasa hepática por 9 horas, después de un alimento mixto estándar, en hombres jóvenes (22.3 años con un rango de 18 a 28) y de mediana edad (46.7 años con un rango de 40 a 54) normolipémicos y bajo condiciones de ayuno.

Se encontró que no hubo diferencia significativa en los niveles de triglicéridos durante un ayuno de 12 horas, entre los hombres jóvenes y de mediana edad. Sin embargo, en todas las mediciones que se efectuaron en el período postprandial, durante 9 horas, los hombres de mediana edad demostraron niveles más altos de triglicéridos y ésteres de retinol en plasma que los varones más jóvenes; lo que se sugiere se debe a una reducción en la capacidad de aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal, lo cual en parte es atribuido al daño en la actividad de la LPL en sujetos de mediana edad.

## **Problema**

La primera causa de muerte en el mundo son las enfermedades cardiovasculares. En el último reporte de la OMS del 2012, hubo 7.4 millones muertes debido a cardiopatía coronaria y 6.7 millones a accidentes vasculares cerebrales, siendo el endotelio el asiento de estas enfermedades.

El endotelio es una capa lineal que recubre la superficie interna de los vasos y regula su función, respondiendo a estímulos químicos o físicos, este puede verse afectado por distintos agresores algunos de ellos ya conocidos, como son hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, que van muy de la mano con la edad, por tener mayor prevalencia de estas enfermedades en la etapa adulta, sin embargo hay otros factores que también alteran la función endotelial y que no se relacionan con la edad como son, el tabaco, la obesidad y los alimentos, en estos últimos se ha identificado que pueden modificar la función endotelial, dependiendo de su composición, llevado a un estado transitorio postprandial de disfunción al consumir ciertos tipos de alimentos.

Hay estudios que se han realizado en distintas poblaciones para evaluar el efecto de la composición nutrimental, con determinación de su efecto a nivel vascular y medición de sustancias proinflamatorias y productos de la oxidación, identificándose que ciertos alimentos pueden llevar a estados postprandiales de riesgo, siendo la antesala de aterosclerosis.

Algunos de los alimentos que han tomado mayor atención son las grasas saturadas al llevar a estados proinflamatorios de disfunción endotelial con productos elevados de la oxidación, algunos otros efectos por el contrario benéficos también se han mostrado con dietas a base de grasas monoinsaturadas o simplemente al disminuir el consumo de grasas saturadas mostrando una mejoría en la función endotelial y en los perfiles de inflamación.

Nuestra población en la actualidad consume cada vez mas alimentos industrializados con alto contenido en grasas saturadas tanto animales como vegetales y es preocupante la situación de que algunos de ellos, puedan iniciar procesos de disfunción endotelial transitorios, que al volverse mas frecuentes lleguen a establecer enfermedad vascular a edades tempranas o sumarse a otros agresores a edades mas avanzadas, llevando a enfermedades vasculares con alta morbi-mortalidad, siendo necesario comparar distintos alimentos, para determinar su efecto, haciendo plantear la pregunta de esta investigación sobre: **¿Cuál es el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos sanos al ingerir cuatro distintos tipos de alimentos, que contengan grasas saturadas animales, grasas saturadas vegetales, grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples?**

## **Objetivo General**

Evaluar el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos clínicamente sanos de 4 distintos tipos de alimentos.

## **Objetivos Específicos**

- Determinar el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos sanos al ingerir alimentos ricos en grasas saturadas de origen animal.
- Identificar el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos sanos al ingerir alimentos ricos en grasas saturadas de origen vegetal.
- Determinar el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos sanos al ingerir alimentos ricos en grasas monoinsaturadas.
- Identificar el efecto sobre la función endotelial postprandial, determinada por vasodilatación mediada por flujo, en sujetos sanos al ingerir alimentos ricos en fructuosa.

## **Hipótesis**

El alimento enriquecido con grasas monoinsaturadas tiene un mayor efecto vasomotor endotelial de dilatación respecto a los alimentos ricos en grasas saturadas y carbohidratos simples.

## **Justificación**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren mas personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en el 2012 murieron 17.5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo.

Hay muchos factores de riesgo conocidos para ECV, pero que se enlisten a algunos alimentos entre ellos, sorprende, sobretodo por que los seres humanos realizamos al menos 3 comidas diarias, y cada vez de menor calidad y composición nutricional, el Hospital Civil de Morelia es visitado por una amplia variedad de población de todas las edades y estratos socioculturales, con muy distintos esquemas de alimentación, algunos de los cuales pueden favorecer el asiento e inicio de ECV o sumarse a enfermedades que ya tenga el individuo, hasta ahora se conoce que las grasas saturadas son los alimentos mas perjudiciales para la salud vascular y que las insaturadas pueden conferir cierta protección, este trabajo planteo realizar la evaluación de distintas dietas basadas en diferentes tipos de grasas (saturadas animales, vegetales e insaturadas), comparadas con una ingesta de frutas, que se considera un alimento sano, para determinar bajo el mismo método de evaluación, cual es el alimento mas benéfico para la función vascular y así conocer que alimentos pueden actuar como protectores, para de esta forma disminuir la contribución que tienen los alimentos a la incidencia de ECV, retrasar su inicio o evitar un efecto nocivo mas a las ya enfermedades conocidas, en la población que nos visita.

La evaluación de función endotelial requirió un US Doppler con el que se cuenta en el Hospital, un Médico entrenado en la evaluación y los visitantes, de los que se pueden tomar la muestra bajo su consentimiento, fue aprobado y se solicitó el apoyo al Hospital para la adquisición de los alimentos que se necesitaron para la evaluación.

## **Tipo y Diseño de Estudio**

Se realizó un estudio clínico, experimental, comparativo, prospectivo, ciego para el evaluador, para investigar el efecto de la dieta sobre la función endotelial, evaluada por la vasodilatación mediada por flujo en varones jóvenes sanos.

## **Universo**

Varones de 18 a 28 años de edad

## **Muestra**

De acuerdo al cambio esperado determinado por estudios previos al intervenir con una dieta rica en monoinsaturados, la variabilidad de la medición expresada por la desviación estándar, una significancia estadística de 0.95 y una potencia esperada del 80%, se aplicó la fórmula:

$$n_0 = z^2 \sigma^2 / d^2$$

$n_0$  = tamaño de la muestra

$d$  = diferencia de medias

$z$  = nivel de confianza

$\sigma$  = desviación estándar de la población

Con esto se calculó una muestra de 12, por lo que 16 sujetos son una muestra suficiente para el objetivo del estudio.

## **Definición de las Unidades de Observación**

Vasodilatación dependiente de flujo. Se realizó una medición del calibre de la arteria humeral basal y a las 4 horas de recibir los distintos alimentos, la evaluación de respuesta ante un estímulo isquemia e hiperflujo, en milímetros y porcentaje. Se considero respuesta endotelial normal a una vasodilatación  $\geq$  al 10%, disfunción endotelial moderada a una vasodilatación  $<$  del 10%, y disfunción endotelial grave a respuestas nulas o de vasoconstricción.

## **Definición del Grupo Control**

No se contemplo grupo control, ya que en este diseño cada sujeto participante fue su propio control.

## **Criterios de Inclusión**

- Sexo Masculino
- Edad 18 a 28 años
- Aceptación y firma del consentimiento informado.
- Sin historia médica de factores de riesgo cardiovascular.
- Sin sobrepeso ni obesidad.
- Sin tabaquismo.
- Sanos tras revisión clínica.

## **Criterios de Exclusión**

- Sujetos que no firmen el consentimiento informado.

- Sujetos con una dislipidemia primaria.
- Sujetos con una dislipidemia secundaria (hipotiroidismo, DM, hepatopatías, enfermedad renal).
- Consumo de fármacos que produzcan hiperlipidemia secundaria (estrógenos, progestágenos, glucocorticoides, isotretionina).
- Sujetos con ingesta de suplementos alimenticios.
- Sujetos que fumen más de un cigarrillo por día.
- Sujetos que beban más de dos copas de vino o más de 2 cervezas por día.
- Sujetos con síntomas de malabsorción intestinal.

### **Criterios de Eliminación**

- Sujetos que no completen las cuatro sesiones experimentales.

### **Definición de variables y Unidades de Medida**

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Determinar si existe diferencia en la función endotelial tras la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas animales, grasas saturadas vegetales, monoinsaturadas y carbohidratos simples en sujetos sanos.	Calibre de la arteria	Cuantitativa Numérica Continua	mm
	Respuesta de la arteria al estímulo endotelial.	Cuantitativa Numérica Continua	Porcentaje
	Tipo de respuesta: Normal, Disfunción Moderada, Disfunción Grave.	Cuantitativa Categórica	Proporción

## **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

Con previa firma del consentimiento informado, 16 voluntarios sanos fueron evaluados dentro de este estudio.

La evaluación consistió en cuatro ocasiones distintas, cada una con separación de 1 día como mínimo, se les pidió un ayuno mínimo de 8 a 12 horas y que desde al menos 8 horas antes no ingirieran sustancias que afectarán el flujo mediado por vasodilatación como cafeína, alimentos ricos en grasa, tabaco, vitamina C, así como no realizar actividad física extenuante; se les dio en cada ocasión un alimento distinto alternando los cuatro diferentes grupos de alimentos (grasas saturadas animales, grasas saturadas vegetales, grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples).

El estudio se realizó entre 7 a 8 de la mañana y la segunda intervención de 11 a 12 del medio día, en el mismo lugar, así como en la mismo época del año, sin grandes variaciones de temperatura, oscilando esta entre 18 y 27 grados centígrados. Para evitar el sesgo de la dependencia del evaluador, los ultrasonidos fueron realizados por un solo Médico Radiólogo Certificado, con 15 años de experiencia en la realización de esta evaluación tanto con fines asistenciales como de Investigación Clínica.

**Equipo.** El sistema de ultrasonido estuvo equipado con un software vascular para imagen en dos dimensiones (2D), color y espectro doppler, un monitor con electrocardiograma interno, así como un transductor vascular de alta frecuencia. El

transductor de matriz lineal con un mínimo de frecuencia de 7MHz, unido a un sistema de ultrasonido central de alta calidad, el cual es usado para adquirir imágenes con suficiente resolución para análisis subsecuente. La resolución de la imagen fue mejorada con un transductor lineal de banda ancha (frecuencia-múltiple: 7 a 12 MHz). El tiempo de obtención de cada imagen con respecto al ciclo cardiaco fue determinada con registro simultáneo de EKG sobre el monitor de video del sistema de ultrasonido.

**Adquisición de la imagen.** Los sujetos fueron posicionados en supino con el brazo en una posición cómoda para la imagen de la arterial braquial. La arteria braquial fue vista por encima de la fosa antecubital en el plano longitudinal.

Un segmento con clara interfaz entre la íntima anterior y posterior del lumen y la pared del vaso fue seleccionado por imagen continua 2D en escala de grises.

Durante la adquisición de la imagen, marcas fueron señaladas para ayudar a mantener la misma imagen de la arteria a lo largo del estudio.

**FMD– Endotelio Dependiente.** Se hizo de acuerdo a la Guía del Colegio Americano de Cardiología, publicada en el 2002, para crear un estímulo de flujo en la arteria braquial, un brazalete de esfigmomanómetro fue colocado por arriba de la fosa antecubital. Una imagen en reposo, de base fue adquirida, y el flujo sanguíneo fue estimado por la señal de velocidad de pulso Doppler, en un tiempo promedio de una muestra de volumen de la arteria. Posteriormente, la oclusión de la arteria fue realizada por insuflación del brazalete a una presión suprasistólica. Típicamente, el brazalete se insufló al menos 30mmHg por encima de la presión

sistólica para oclusión del flujo arterial por un lapso de 5 minutos, ya que se ha demostrado que intervalos menores no desencadenan cambios en el diámetro arterial y una duración mayor no aumenta la dilatación. Esto causa isquemia y consecuente dilatación de la resistencia de los vasos vía mecanismos de autoregulación. Subsecuente desuflación del brazalete induce un breve estado de hiperaflujo a través de la arteria braquial (hiperemia reactiva) para adaptar la resistencia del vaso dilatado. El resultado es un incremento en el estrés de cizallamiento que causa dilatación de la arteria braquial. La imagen longitudinal de la arteria es continuamente registrada desde 30 segundos antes y 2 minutos después de la desuflación del brazalete. Una señal de pulso Doppler de la arteria fue obtenida inmediatamente después de la liberación del brazalete y no más de 15 segundos después de la desuflación para evaluar la velocidad hiperémica.

Posterior a la obtención de datos en reposo, los sujetos estudiados ingirieron un tipo de alimento por intervención y se realizó una nueva medición a las 4 horas de la ingesta mediante el mismo método, para determinar la vasodilatación mediada por flujo.

Grupos de alimentos por intervención, ajustados a las mismas calorías:

Grupo A. Grasas saturadas vegetales. Donitas bimbo azucaradas y nutril leche.										
Alimento	Kcal	Grasas						CHO's disponibles	Azúcares	Proteínas
		Lípidos	G sat.	G. trans	G mono	G poli	Col.			
Donitas azucaradas (4 pzas)	476kcal	28g	14g	0g	10g	4g	40mg	52g	24g	4g
NutriLeche (200ml)	115.7kcal	6g	3.2g	-	-	-	-	11.04g	11.04g	4.4g
Total	591.7kcal	34g	17.2g	-	-	-	-	63.04g	35.04g	8.4g

Grupo B. Grasas monoinsaturadas. Leche semidescremada y 2 sandwich de aguacate.										
Alimento	Kcal	Grasas						CHO's disponibles	Azúcares	Proteínas
		Lípidos	G sat.	G. trans	G mono	G poli	Col.			
Leche semidescremada LALA (220mm)	101.2kcal	3.52g	2.2g	-	-	-	-	10.56g	10.56g	6.8g
Pan rendidor Bimbo (4 reb)	240kcal	2g	-	0g	1g	1g	0g	44g	4g	8g
Aguacate (1 pza)	162	15.9g	2.4g	-	10.2g	1.8g	0mg	6.3g	-	2.1g
Crema (2cdas)	86Kcal	6.4g	4.2g	0g	0g	0g	21.4mg	4.2g	-	-
Total	589.2kcal	27.8g	8.8g	-	-	-	-	65.06g	14.5g	16.9g
Nota: ½ cdita de crema LALA en cada rebanada de pan y ½ pza de aguacate en cada sandwich.										

Grupo C. Grasas saturadas animales. Nútrileche y hamburguesa.										
Alimento	Kcal	Grasas						CHO's disponibles	Azúcares	Proteínas
		Lípidos	G sat.	G. trans	G mono	G poli	Col.			
NutriLeche (250ml)	144.7kcal	7.5g	3.9g	-	-	-	-	13.8g	13.8g	5.5g
Pan de hamburguesa chico	134kcal	2.2g	-	-	-	-	-	25.8g	3.8g	5g
Carne molida popular de res (40g)	97kcal	8.3g	-	-	-	-	24.3g	.	.	5.2g
Queso asadero (16gm)	57.1Kcal	4.5g	-	-	-	-	17.14mg	0.4g	-	3.6g
Mayonesa (2 cditas)	68kcal	7.2g	1.2g	-	4.4g	1.4g	24.2mg	0.4g	-	0.2g
Salsa catsup (2 cdas)	29kcal	0.1g	-				-	7.6g	-	0.5g
Queso amarillo (1 rebanada)	50kcal	2.95g	-				7.55mg	2.45g	-	3.5g
½ taza de verdura (jitomate, lechuga, cebolla, jalapeño)	12.5kcal	-	-					2g	-	1g
Total	592.3kcal	32.75g	5.1g	-	4.4g	1.4g	73.19mg	50.45g	17.6g	24.5g

Grupo D. Carbohidratos simples. Jugo de naranja natural y sandía.										
Alimento	Kcal	Grasas						CHO's disponibles	Azúcares	Proteínas
		Lípidos	G sat.	G. trans	G mono	G poli	Col.			
Jugo de naranja natural (3 tazas de 250ml)	324kcal	1.2g	-	-	-	-	-	75g	60.6g	4.8g
Sandía (4 ½ rebanadas de 200g)	270kcal	1.35g	-	-	-	-	-	67.9g	55.8g	5.85g
Total	594kcal	2.55g	-	-	-	-	-	142.9g	116.4g	10.65g

## **Análisis Estadístico**

Se realizó un cuadrado latino de 4 por 4 para evitar la influencia del orden de los alimentos sobre los resultados.

Se elaboraron tablas de tabulación cruzada donde los renglones corresponderán a los sujetos de estudio y las columnas a las variables.

### **Plan estadístico:**

#### ***1. Estadística Descriptiva.***

- Medidas de Tendencia Central como media aritmética, moda y mediana.
- Medidas de Dispersión como la desviación estándar, y el rango o intervalo.

#### ***2. Prueba de t de student***

Para comparar promedios de variables numéricas

#### ***3. Prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher***

Para comparar variables categóricas

#### ***3. Para valorar los efectos de intervención***

Índice de normalización (IN) =  $a/(a+b)$

Índice de normalización experimental (INE) =  $c/(c+d)$

Donde a= número de sujetos normalizados en condiciones control, b= número de sujetos anormales en condiciones control, c= número de sujetos normalizados tras la intervención alimentaria y d= número de sujetos anormales tras la intervención alimentaria.

## Aspectos Éticos

El estudio se ajustó a los lineamientos de la declaración del Helsinki en su última declaración.

## Programa de Trabajo

	Ene-Feb 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Jun 2016	Jul 2016
Protocolo de investigación.	X					
Revisión bibliográfica.	X	X				
Autorización por los comités de ética en investigación e investigación.		X				
Recopilación de la Información			X	X		
Análisis de la Información				X	X	
Informe final						X

## Recursos Humanos

Dra. Luz María Prado Zavala Investigador

Dr. Jaime Carranza Madrigal Investigador

Dra. Yolanda Campos Pérez Imagenóloga

Lic. María Fernanda Ayala Aceves Nutrióloga

## **Recursos Materiales**

- Ultrasonido equipado con un software vascular para imagen en dos dimensiones (2D), color y espectro Doppler, con un monitor de electrocardiograma interno y un transductor vascular de alta frecuencia. Un transductor de matriz lineal con un mínimo de frecuencia de 7MHz, unido a un sistema de ultrasonido central de alta calidad, para la obtención y almacenamiento de imágenes.
- Alimentos, se calcula un costo por comida de 60 pesos, con 64 intervenciones da un total de 3,840 pesos.

## **Presupuesto**

Este proyecto de investigación contó con el apoyo del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, para la adquisición y elaboración de alimentos, así como con la disposición para la utilización del equipo de Ultrasonido necesario para realizar las mediciones dentro del servicio de Imagen.

## **Resultados**

Se evaluó a 16 sujetos, no fumadores, que no tuvieran obesidad, ni sobrepeso o alguna enfermedad conocida, bajo condiciones controladas de temperatura y horario, se les pidió ayuno de 8 a 12 horas y que desde al menos 8 horas antes no ingirieran sustancias que afectarán su función vascular como cafeína, alimentos ricos en grasa, tabaco, vitamina C, así como no realizar actividad física extenuante, se realizó en una habitación sin gran variabilidad de temperatura, a

una hora semejante durante el día en la misma época del año, los ultrasonidos fueron realizados por un solo Médico Radiólogo Certificado, para evitar el sesgo de la dependencia del evaluador, cegado para las distintas intervenciones.

Los sujetos evaluados fueron varones en su totalidad, todos relacionados al área de la salud (Medicina, Nutrición y Salud Pública) con las características que se enlistan en la tabla 1, la mediana de edad fue de 23 años, sin sobrepeso ni obesidad, todos con tensión arterial sistólica y diastólica dentro del límite de normalidad para su edad según la NOM-030-SSA2-1999, actualización julio 2014.

Tabla 1. Características de los sujetos de estudio, expresados en promedio y desviación estandar, en el Hospital General "Dr Miguel Silva" Julio 2016.	
Edad	23.5 ±2.58
Peso (kg)	73.08 ±5.34
Talla (m <sup>2</sup> )	1.74 ±0.05
PAS (mmHg)	121.75 ±6.74
PAD (mmHg)	73.43 ±6.82
IMC peso/m <sup>2</sup>	24.1± 0.8

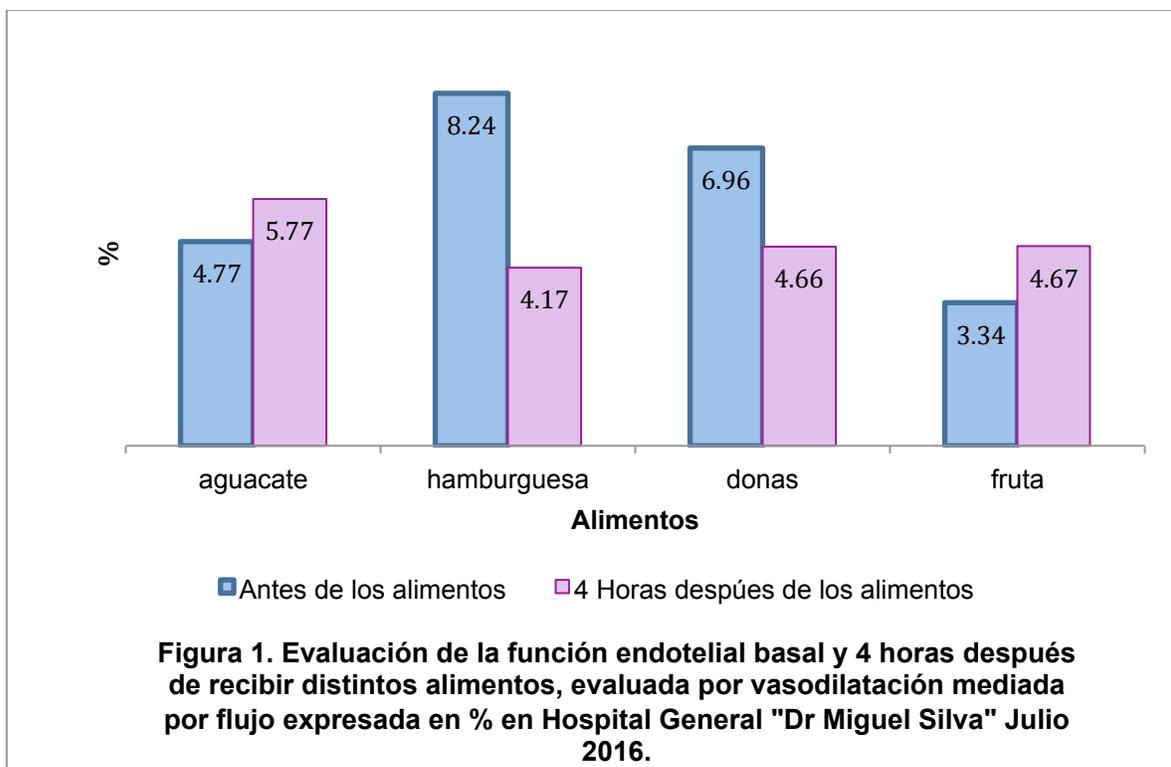
\*Fuente base de datos del estudio.

En cuanto a los efectos de las distintas dietas sobre la función endotelial, en la tabla 2 se observa que hubo aumento significativo en el diámetro pre-estímulo de la arteria braquial con la dieta que contenía las donas, al igual que en el diámetro post estímulo en la dieta que contenía fruta. La respuesta endotelial medida como delta en mm fue mayor al comparar la dieta que contenía la hamburguesa respecto a la que contenía la fruta, algo similar ocurrió en la respuesta expresada como porcentaje; sin mostrar significancia en la mejoría de la función endotelial, a las 4 horas de haber recibido los distintos alimentos respecto a la situación basal de los individuos.

Tabla 2. Características de la función endotelial de los sujetos evaluados, expresada en promedio y desviación estandar, en el Hospital General "Dr Miguel Silva" Julio 2016.								
Dietas	Basal				4 Horas			
	D Pre	D Post	Delta mm	Delta %	D Pre	D Post	Delta mm	Delta %
Aguacate	4.03 ±0.45	4.21 ±0.41	0.18 ±0.25	4.77 ±6.66	4.11 ±0.37	4.35 ±0.46	0.23 ±0.31	5.77 ±8.58
Hamburg	3.94 ±0.43	4.26 ±0.53	0.31 ±0.32+	8.24 ±8.47++	4.10 ±0.35	4.27 ±0.48	0.17 ±0.21	4.17 ±5.13
Donas	4.00 ±0.45	4.26 ±0.39	0.26 ±0.21	6.96 ±5.92	4.16 ±0.39 *	4.35 ±0.51	0.18 ±0.39	4.66 ±10.03
Fruta	4.09 ±0.43	4.21 ±0.39	0.12 ±0.25+	3.34 ±6.39++	4.17 ±0.35	4.36 ±0.43**	0.19 ±0.24	4.67 ±6.08

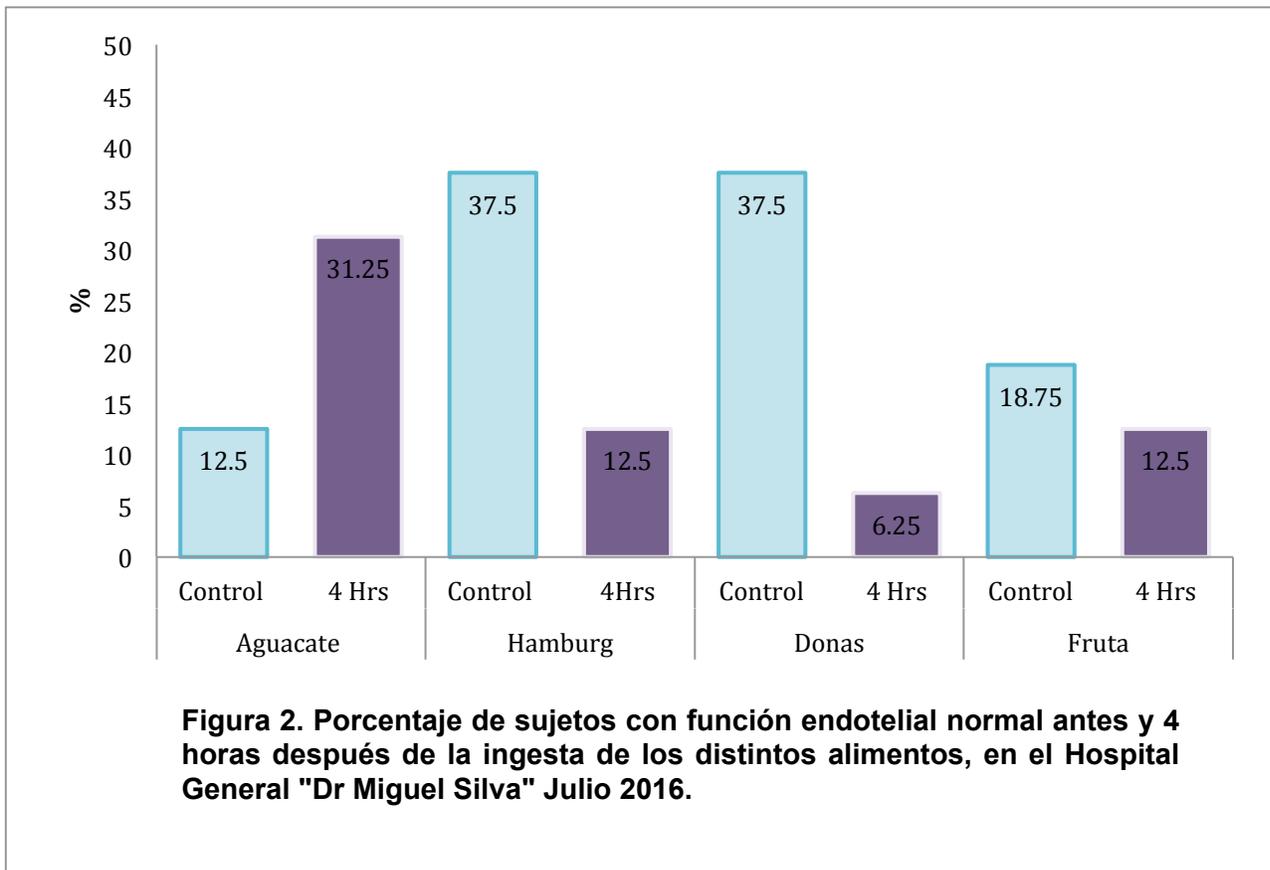
\* Existió diferencia significativa en el diámetro pre estímulo tras la dieta rica en grasas saturadas vegetales.  
 \*\* Hubo diferencia significativa en el diámetro post estímulo en la intervención rica en carbohidratos simples, previo y posterior a la ingesta.  
 + Diferencia significativa en el delta en mm en la evaluación basal al comparar los sujetos el día de la dieta con hamburguesa respecto al día de la dieta con fruta.  
 ++ Diferencia significativa en el delta% en la evaluación basal al comparar los sujetos el día de la dieta de hamburguesa respecto al día de la dieta con fruta.  
 p<0.05 estadísticamente significativa  
 \*Fuente base de datos del estudio.

Hubo una tendencia a la mejoría de la función endotelial con las dietas a base de aguacate y fruta, que se muestra en la figura 1, y una hacia la disfunción al mostrar vasoconstricción con las dietas de hamburguesa y donas, sin que estos cambios fueran significativos respecto a su propio control.



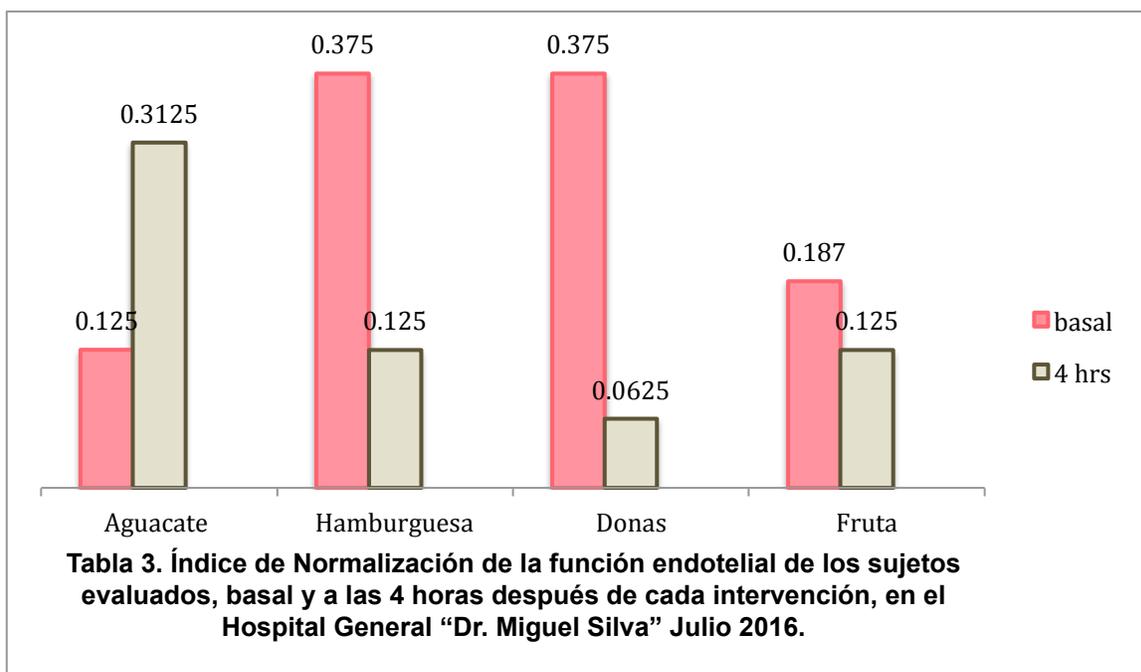
Fuente base de datos del estudio.

Al evaluar la proporción de sujetos con función endotelial normal antes y tras cada intervención alimentaria se encontró que solamente la dieta a base de aguacate mostró una tendencia a normalizar un mayor número de sujetos, lo cual se muestra en la figura 2.



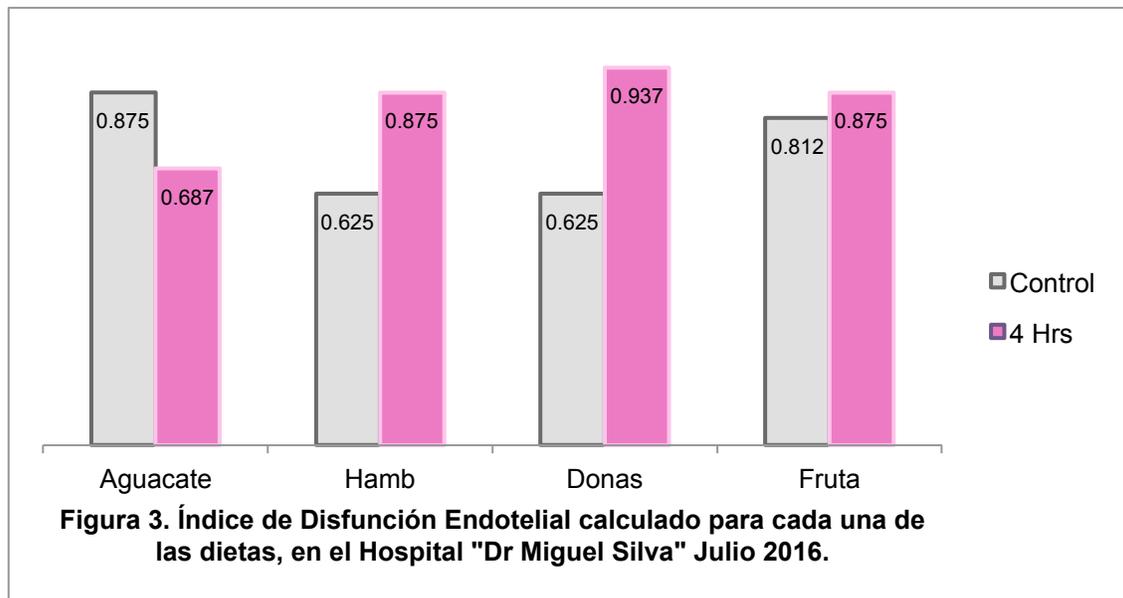
Fuente base de datos del estudio.

Al valorar el efecto de cada intervención, con respecto al numero de sujetos normalizados, mediante el calculo de un índice de normalización, el aguacate fue la única dieta que mostro mejoría, encontrando que la dieta a base de grasas saturadas vegetales la que mostro el peor desempeño, lo cual se muestra en la tabla 3.



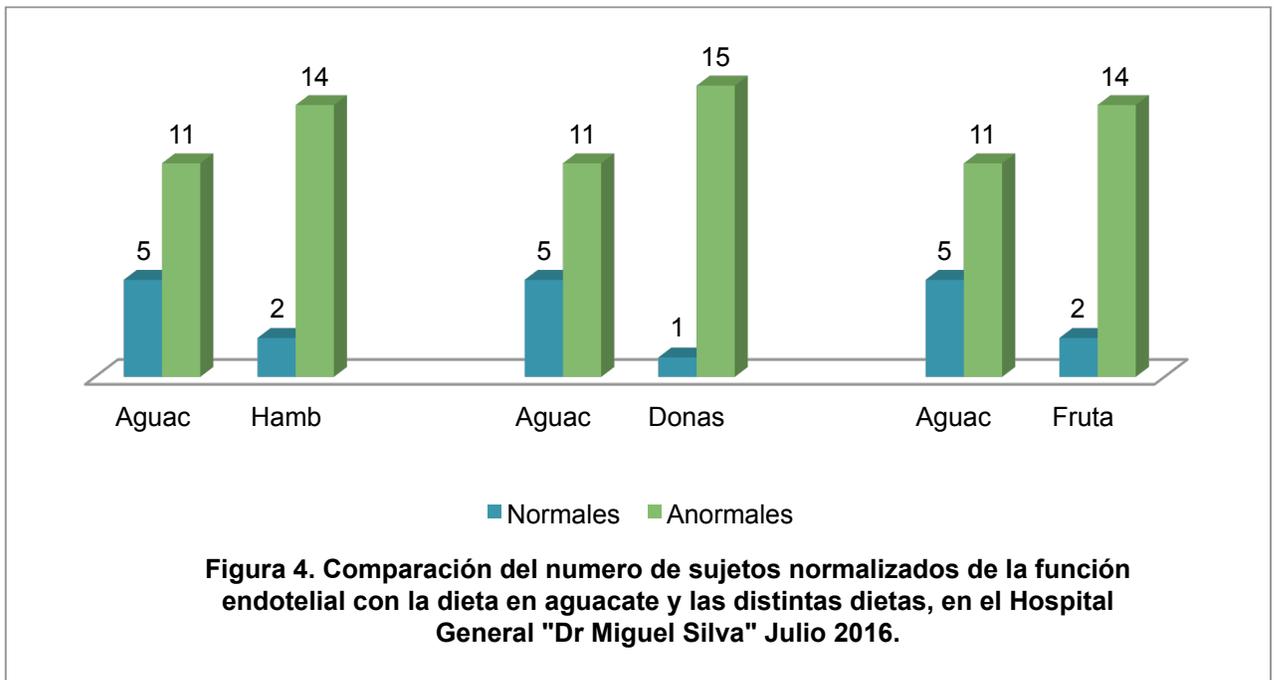
Fuente base de datos del estudio.

Al evaluar el índice de disfunción endotelial que se presentó tras la intervención nuevamente la dieta que contiene aguacate fue la única que mostro que disminuye la disfunción tras la ingesta.



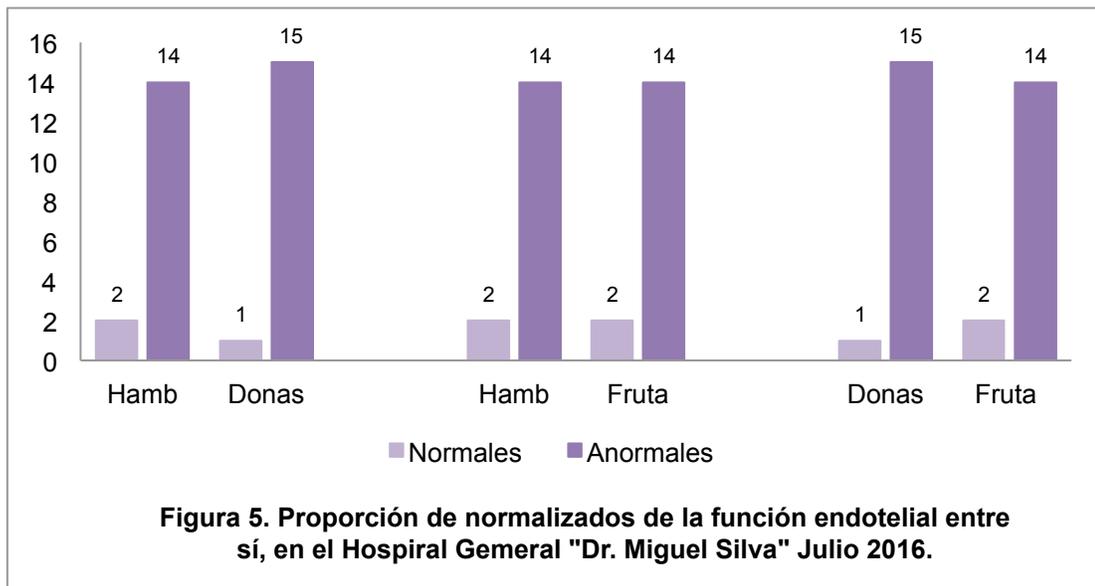
Fuente base de datos del estudio.

Al comparar la cantidad de sujetos con función endotelial normal tras la ingesta de las distintas. Se observó que la dieta con aguacate es la que logra normalizar a un mayor número de sujetos al compararla con el resto sin ser esto estadísticamente significativo por el número de sujetos evaluados.



Fuente base de datos del estudio.

Al comparar los sujetos normalizados entre las dietas de hamburguesa, donas y fruta, no hubo ninguna diferencia que mostrara algún efecto benéfico, lo cual se muestra en la figura 5.



Fuente: Base de datos del estudio.

## Discusión

Se llevo a cabo un estudio experimental para conocer la respuesta del endotelio frente a cuatro distintos grupos de alimentos, equicalóricos entre sí, la evaluación se realizó en la arteria humeral mediante el método de vasodilatación mediada por flujo, según las guías del Colegio Americano de Cardiología, emitidas en el 2002, con una evaluación basal y 4 horas posterior a la ingesta de cada alimento, fueron 16 sujetos aparentemente sanos tras revisión clínica y sin factores de riesgo cardiovascular los que se evaluaron, cada uno en 4 ocasiones distintas, en ayuno de 8 a 12 horas y que no consumieran alimentos que se conocen son estímulos activos para el endotelio como cafeína, vitamina C, alimentos ricos en grasas ni tabaco, así como no realizar actividad física extenuante.

Se considero una función endotelial normal cuando al realizar la prueba se obtenía una dilatación arterial igual o mayor del 10%, una disfunción moderada si la dilatación era de menos del 10%, y disfunción grave en respuestas nulas o de vasoconstricción.

Al evaluar la función endotelial de los sujetos todos aparentemente sanos y sin ser sometidos a estímulo alguno, llamo la atención que el 73% resultó tener una función endotelial anormal, 45% con una disfunción moderada y 28% grave, conservando solo el 27% una función endotelial normal, lo cual contrasta con reportes previos en nuestra población desde edades muy tempranas, en niños de

8 años promedio en donde se encontró una frecuencia del 30%<sup>21</sup> e incluso superior a reportes del 54% en adultos con factores de riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión, dislipidemia o tabaquismo<sup>22</sup>, que en cierto punto pueden explicar la disfunción, al actuar sobre una vía común de estrés oxidativo, sin embargo nuestra población de estudio no tenía aparentemente ninguno de esos factores y sin embargo si muestra una alta tasa de disfunción al ser evaluados, lo que sugiere que probablemente las nuevas tendencias en cuanto a alimentación y estilos de vida propicien que la disfunción endotelial se esté presentando a edades mas tempranas.

La dilatación arterial promedio que obtuvimos en los sujetos durante la evaluación inicial fue de 5.82% también menor a la reportada en otros estudios de hasta el 21% en sujetos sanos con una edad promedio de 20 años en población mexicana de hace 11 años, de ellos solo el 7% tenían disfunción endotelial lo que contrasta con el 73% encontrado en esta muestra<sup>23</sup>. Esto sugiere un progreso en la frecuencia de disfunción endotelial en nuestra población a edades cada vez mas tempranas.

Lo anterior afecto el curso de nuestro estudio ya que esperábamos un mayor porcentaje de sujetos con función endotelial normal en condiciones basales, sin embargo al evaluar la función endotelial de los sujetos posterior a las intervenciones, se encontró una tendencia a presentar mejoría en la función endotelial con vasodilatación arterial en aquellos sujetos que consumieron dietas en base de grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples (aguacate y fruta

respectivamente), de 4.77% a 5.77% y 3.34% a 4.67% respectivamente, y por el contrario una tendencia al empeoramiento o vasoconstricción posterior a la ingesta de dietas a base de grasas saturadas tanto animales como vegetales (hamburguesas y donas), de 8.24% a 4.17% y 6.96% a 4.66% respectivamente, esto concuerda con lo reportado en la literatura en donde dietas altas en grasas saturadas <sup>10,11,12</sup> causan disfunción endotelial, con empeoramiento transitorio postprandial asociado a elevación de citocinas proinflamatorias y productos de la oxidación.

Al determinar el porcentaje de sujetos que tenían una función endotelial postprandial normal, se observó que el aguacate (o dieta a base de grasas monoinsaturadas) fue el único que logró tener a un mayor número de sujetos con función endotelial normal, 31.25%, en comparación con el consumo de hamburguesa y fruta en donde solo permanecieron el 12.5% con función endotelial normal y peor aún en las donas en donde solo fue el 6.5%, mejorando así la dieta a base de aguacate el grado de dismetabolismo postprandial, aunque sin mostrar esto significancia estadística probablemente debido al pequeño número de sujetos comparados. Los efectos benéficos del aguacate se han demostrado ya anteriormente, en un estudio que evaluó el efecto postprandial sobre la vasodilatación y la inflamación en sujetos al ingerir una hamburguesa o una hamburguesa adicionada con aguacate, se mostró un efecto protector al agregar aguacate, evitando la vasoconstricción arterial y la elevación de citocinas proinflamatorias<sup>14</sup>.

Finalmente al comparar todas las dietas, se encontró que la dieta a base de aguacate, fue la única que mostro una tendencia a lograr normalizar la función endotelial de los sujetos en relación a su estado basal, con un índice de normalización calculado de 0.125 a 0.315, es decir aumentando posterior al consumo de la dieta a base de aguacate. Hallazgo que confirman reportes previos en donde existe activación endotelial postprandial negativa al consumir dietas ricas en grasa saturada, con elevación de factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, moléculas de adhesión intercelular-1 y moléculas de adhesión celular vascular-1 en plasma y que secundariamente llevan a disfunción<sup>24</sup>, que probablemente sucedió en nuestro estudio y lo cual contribuyo al estado de disfunción en nuestros pacientes que consumieron dietas en base a grasas saturadas tanto animales como vegetales, es de llamar la atención en nuestro estudio el comportamiento de la función endotelial tras la ingesta de la dieta rica en carbohidratos simples en la que aunque existió una tendencia inicial a la mejoría de la función endotelial, al finalizar la evaluación muestran un deterioro en la función en la mayoría de los casos, con un índice de normalización negativo de 0.375 a 0.0625, probablemente esto pueda deberse a que el consumo elevado de carbohidratos finalmente resulta en una carga de ácido úrico alto de forma transitoria que también se ha conocido como un estímulo nocivo para el endotelio al igual que los niveles de homocisteína, entre otras explicaciones.

Las desventajas de este estudio son: el escaso número de sujetos con función endotelial normal evaluados, y que es un estudio de administración única de alimentos, por lo que se requeriría de un estudio con un mayor número de personas con endotelio normal y de ambos sexos, y de mayor duración de ingesta

de nutrientes, para comprobar el efecto de los diferentes tipos de alimentos sobre el endotelio. Pero se aporta el hallazgo de un muy elevado porcentaje de sujetos jóvenes aparentemente sanos con disfunción endotelial lo que amerita un abordaje serio de tipo poblacional en nuestro país para dilucidar cual es la verdadera magnitud de este problema y tomar las medidas pertinentes para su corrección y evitar que tengamos pacientes cada vez mas jóvenes con complicaciones de aterosclerosis.

## CONCLUSIONES

- Se logro cumplir los objetivos de este estudio.
- La hipotesis fue verdadera, al mostrar un mejor desempeño como se pensaba en cuanto a nivel de vasodilatación arterial y numero de sujetos con función normal posterior al consumo de una dieta basada en grasas monoinsaturadas.
- Existe un alto porcentaje de disfunción endotelial en esta población de varones jóvenes aparentemente sanos, de los cuales casi la tercera parte tiene disfunción grave.
- Las dietas con contenido en grasas monoinsaturadas y carbohidratos simples muestran una tendencia a mejorar la función endotelial llevando a mayor vasodilatación arterial posterior a su consumo.
- Las dietas altas en grasas saturadas animales y vegetales muestran tendencia a empeoramiento de la función endotelial.
- La dieta basada en aguacate fue la única que logró llevar a un mayor porcentaje de sujetos a tener mejor función endotelial, respecto a la fruta, la hamburguesa y las donas, sin ser esto estadísticamente significativo probablemente por el tamaño pequeño de la muestra.
- Finalmente la dieta con aguacate fue la única que logro tener un indice de normalización positivo, reflejando que el consumo de grasas monoinsaturadas es la mejor opción de manera aguda en cuanto a mejoría de la función endotelial al comparar estos 4 diferentes tipos de alimentos isocaloricos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Frostegard. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine* 2013, 11:117
2. J Carrillo Calvillo y col. Biomarcadores, inflamación, estrés oxidativo, lípidos y aterotrombosis. *Atherosclerosis: Un proceso inflamatorio. Archivos de Cardiología de México.* Vol 74, Supl 2, 60 2004:S379-S384.
3. Wagner Denisa. The vessel Wall and its interactions. *Blood* 2008; vol 111, Numero 11 p 5271-81
4. Uptodate.Endothelium.
5. Tabas I et al. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J. Cell Biol.* 2015;209 no.1 13-22
6. Badal S. Strategies to reverse endotelial dysfunction in diabetes nephropathy. *Kidney Int.* 2012;82 (11):1151-1154
7. Arrebola-Moreno et Al. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65 (1):80-90.
8. Liao K. James. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013 Feb 1;123(2):540-541
9. Brock David et al. A High-Carbohydrate, High-Fiber Meal Improves Endothelial Function in Adults With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* Vol 29, Num 10, 2006.
10. Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, et al. Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: crossover controlled study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:923-928.
11. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, Kulunski JP, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension* 2008;51:376-382.
12. S. Buscemi et al. Effects of hypocaloric very-lowcarbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *Eur J Clin Invest* 2009;39 (5): 339-347.
13. Gonzalez C, Lopez N, Carranza J. Disfunción endotelial causada por donas y leche industrializadas en sujetos jóvenes. *Med Int Mex* 2011;27(6):539-545.
14. Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, et al. Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart* 2004;90:1485-1486.
15. Brock DW et al. A high- carbohydrate, high-fiber meal improves endothelial function in adults with the metabolic syndrome. *American Diabetes Association* 2006; 29:2313-2315.
16. Zhaoping Li et al. Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. *Food and Function.* RSC. 2012.
17. Ángeles Carbajal Azcona. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
18. Humphrey J F Hodgson, Epstein O. Malabsorption. *Medicine* 2007, vol 35, issue 4, pag 220-225
19. Humphrey J F Hodgson, Epstein O. Malabsorption. *Medicine* 2003, vol 31, issue 1, 1, pag 28-32
20. Cardona F, Tinahones FJ. Relación entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis. De la práctica a la clínica. *Nutrición Clínica en Medicina* 2008; Vol. 2, 1: 1-11.
21. Jackson KG, Knapper-Francis JM, Morgan LM, et al. Exaggerated postprandial lipaemia and lower post-heparin lipoprotein lipase activity in middle-aged men.

- Clinical Science 2003; 105, 457-466
22. Carranza Madrigal J. Valores de función endotelial en niños mexicanos. Med Int Mex 2011;27(5):429-438.
  23. Jaubert Millat J. Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Med Int Mex 2006;22:479-83.
  24. Carranza Madrigal J. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. Med Int Mex 2005;21:171-5

ANEXOS

