



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**PARTICIPACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA  
INTERLEUCINA 37 EN LA SUSCEPTIBILIDAD AL DESARROLLO  
DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA PREMATURA.**

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

# **DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**FABIOLA LÓPEZ BAUTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

**DR. GILBERTO VARGAS ALARCÓN**

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

COMITÉ TUTOR

**DR. RAMCÉS FALFÁN VALENCIA**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

**DR. JOSÉ MANUEL FRAGOSO LONA**

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Ciudad de México, Febrero 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Contenido

I.	RESUMEN .....	5
II.	MARCO TEÓRICO .....	7
2.1	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR .....	7
2.2	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	10
2.3	FISIOPATOLOGÍA DE LA EAC.....	13
2.4	INTERLEUCINA 37 .....	18
III.	ANTECEDENTES.....	21
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
VI.	JUSTIFICACIÓN.....	25
VII.	HIPÓTESIS .....	27
VIII.	OBJETIVOS .....	27
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
9.1	UNIVERSO DE ESTUDIO.....	28
9.2	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
9.3	DISEÑO DE ESTUDIO Y LUGAR.....	29
9.4	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	30
9.5	TAMAÑO DE MUESTRA.....	31
9.6	VARIABLES DE ESTUDIO .....	32
9.7	DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS .....	33
9.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
X.	RESULTADOS .....	38
XI.	DISCUSIÓN.....	48
XII.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	57
XIII.	CONCLUSIONES.....	58
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	59
	ANEXOS 1. CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN .....	71
	ANEXO 2. INFORME DE PRODUCTOS .....	72
	ANEXO 3. CUESTIONARIOS.....	75

## ABREVIATURAS

<b>AE</b>	Ateroesclerosis	<b>GAT</b>	Grasa abdominal total
<b>AhR/ARNT</b>	Aryl hydrocarbon receptor/ aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	<b>GATA</b>	<i>GATA binding protein</i>
<b>ALP</b>	Fosfatasa alcalina	<b>GAV</b>	Grasa abdominal visceral
<b>APC</b>	Células presentadoras de antígenos	<b>GEA</b>	<i>Genética de la enfermedad aterosclerosa</i>
<b>apoA</b>	Apolipoproteína A	<b>HOMA-RI</b>	Modelo de homeostático de resistencia a la insulina
<b>apoB</b>	Apolipoproteína B	<b>HTA</b>	Hipertensión
<b>AREB6</b>	Zinc finger e-box binding homeobox 1	<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>ASTEMI</b>	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>BRCA</b>	Breast cancer	<b>IFN</b>	Interferón
<b>CAC</b>	Calcificación arterial coronaria	<b>IL</b>	Interleucina
<b>c-HDL</b>	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Chr</b>	Cromosoma	<b>LDLox</b>	Lipoproteína de baja densidad oxidada
<b>c-LDL</b>	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	<b>MESA</b>	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
<b>CONCORDANCE</b>	<i>Cooperative National Registry of Acute Coronary Syndrome Care</i>	<b>MYB</b>	<i>Myeloblastosis</i>
<b>CT</b>	Colesterol total	<b>NF-κB</b>	Factor de transcripción nuclear kappa B
<b>DAMPs</b>	Patrones moleculares asociados al daño	<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>DMT2</b>	Diabetes mellitus tipo 2	<b>OR</b>	Odds ratio
<b>EAC</b>	Enfermedad arterial coronaria	<b>PAMPs</b>	Patrones moleculares asociados a patógenos
<b>EAP</b>	Enfermedad arterial periférica	<b>PAX8</b>	<i>Paired box 8</i>
<b>EBF</b>	<i>EBF transcription factor</i>	<b>PBX1</b>	<i>Pre-B-cell leukemia transcription factor 1</i>
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular	<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>EVC</b>	Enfermedad vascular cerebral	<b>PESA</b>	<i>Progression of Early Subclinical Atherosclerosis</i>
<b>FAM</b>	Frecuencia del alelo menor	<b>PROVE-IT</b>	<i>Pravastatin o Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>
<b>FRC</b>	Factores de riesgo cardiovascular	<b>PRRs</b>	Receptores de reconocimiento de patrones
<b>FT</b>	Factor de transcripción	<b>RM</b>	Razón de momios
<b>GAS</b>	Grasa abdominal subcutánea	<b>ROS</b>	Especies reactivas de oxígeno

<b>SF</b>	<i>Stoltzfus blood group</i>
<b>SF1</b>	<i>Splicing factor 1</i>
<b>SNP</b>	Polimorfismo de un solo nucleótido
<b>SNUT</b>	<i>Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos</i>
<b>SPZ1</b>	<i>Spermatogenic leucine zipper 1</i>
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>TAC</b>	Tomografía axial computada
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TBP</b>	<i>Tata-box binding protein</i>
<b>TBX5</b>	<i>T-box transcription factor 5</i>
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TGO/AST</b>	Transaminasa glutámico-oxalacética
<b>TGP/ALT</b>	Alanina-aminotransferasa
<b>TLRs</b>	Receptores tipo toll
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VIRGO</b>	<i>Variation in Recovery – Role of Gender on Outcomes of Young AMI</i>

## I. RESUMEN

La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) se caracteriza por la formación progresiva de placas en las arterias coronarias, proceso conocido como aterosclerosis, con participación del proceso inflamatorio. Entre las quimiocinas de reciente estudio se encuentra la interleucina 37 (IL-37), citocina antiinflamatoria, expresada en las células espumosas de la placa aterosclerosa y además implicada en la regulación de la homeostasis del colesterol. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de polimorfismos en el gen de la *IL37* y la EAC prematura, así como con factores de riesgo cardiovascular.

Se realizó un estudio transversal a partir del estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), del Instituto Nacional de Cardiología. En todos los sujetos se determinó la presencia o ausencia de enfermedad aterosclerosa, química sanguínea y se determinaron a través de sondas TaqMan, nueve polimorfismos del gen de la *IL37*, con posible efecto funcional (rs2708965, rs2708962, rs6717710, rs2708961, rs2708960, rs2708958, rs2723187, rs2708947 y rs2723192). Las asociaciones se evaluaron mediante el análisis de regresión logística, utilizando modelos de herencia ajustados por variables de confusión.

En el grupo control, se observó menor riesgo de presentar hipercolesterolemia (rs2708947) y menor riesgo de presentar niveles elevados de ALT y AST (rs6717710). Mientras que, en los casos, el polimorfismo rs6717710 se asoció con menor riesgo de presentar ALP elevada.

Se realizó también un análisis estratificado por hipercolesterolemia, que mostró que los polimorfismos rs2708961, rs2723187 y rs2708947, así como el haplotipo (ATCCTGTCA) se asociaron con menor riesgo de presentar hipercolesterolemia en el grupo control.

Mientras en los sujetos sin hipercolesterolemia se observaron asociaciones de riesgo, para c-  
LDL elevado, glucosa, DM2 y menor riesgo de grasa visceral elevada. Por otro lado, en los  
sujetos con hipercolesterolemia, se observó asociación con niveles altos de PCR. Sin,  
embargo, ninguno de los polimorfismos estudiados se asoció con la presencia de EAC  
prematura.

## II. MARCO TEÓRICO

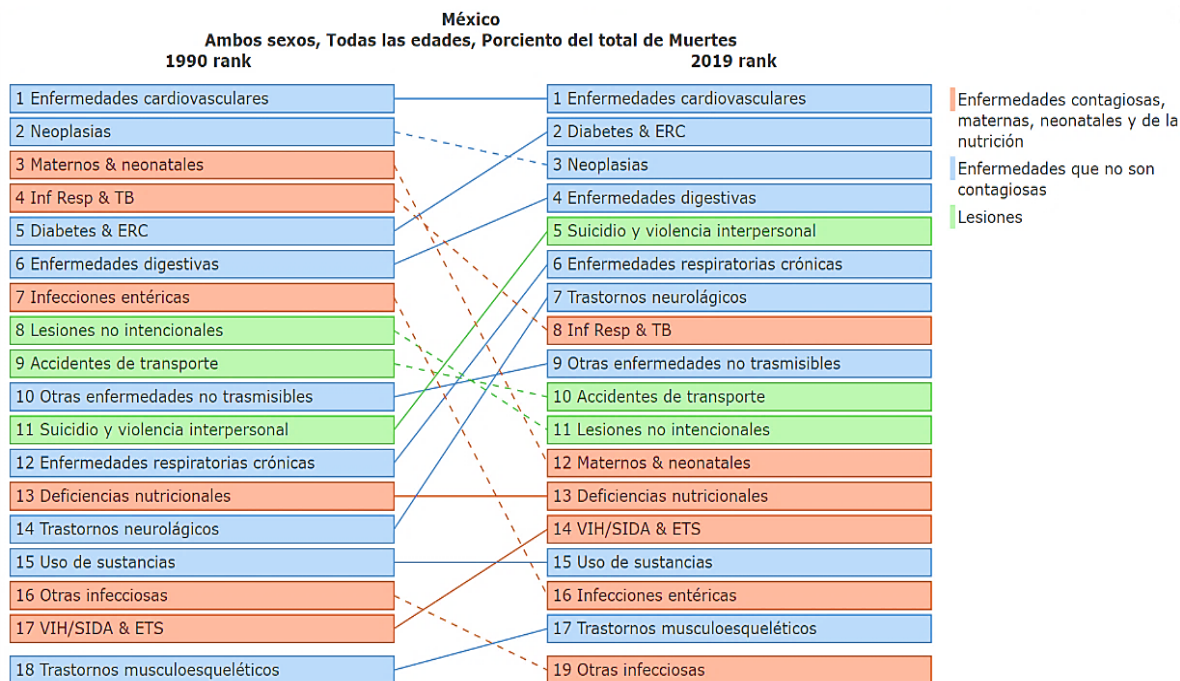
### 2.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una condición que afecta a las arterias que suministran sangre al corazón, al cerebro o a las regiones periféricas del cuerpo <sup>1</sup>. Incluye una variedad de enfermedades relacionadas con el sistema circulatorio como la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad vascular cerebral (EVC) y la enfermedad arterial periférica (EAP) <sup>1</sup>.

La ECV persiste como la primera causa de muerte a nivel mundial entre los adultos de 35 a 70 años, y causa aproximadamente 17.7 millones de muertes por año, lo que representa al menos la mitad de la mortalidad por enfermedades no transmisibles <sup>2,3</sup>. Las proyecciones para 2030, indican que alrededor de 23.6 millones de personas morirán por esta causa <sup>2,4</sup>. Un estudio reciente en adultos de 35 a 44 años de América Latina mostró que la prevalencia de ECV en la mayoría de los países presenta tendencias a la baja, excepto Panamá y México <sup>5</sup>. En México, la ECV ha sido la primera causa de muerte en los últimos 30 años (Figura 1). En el periodo de 1985 a 2015, hubo un incremento global de 80.6% en hombres y 41.9% en mujeres (Figura 2) <sup>6</sup>. La prevalencia actual de ECV es de alrededor del 22.6% <sup>7-9</sup>; y 63% de la carga de mortalidad cardiovascular es debida a la enfermedad arterial coronaria <sup>10</sup>.



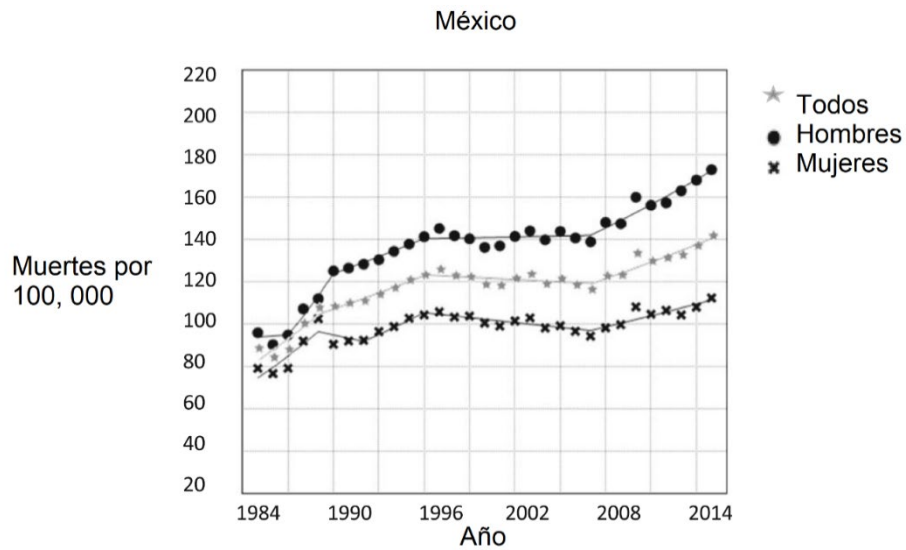
**Figura 1. Mortalidad general en México. Periodo 1990-2019.**



GBD 2019. University of Washington.

En los últimos años, un mayor acceso y mejora en los tratamientos clínicos y quirúrgicos, han prevenido y/o pospuesto las muertes por esta causa <sup>11</sup>, pero a pesar de ello el incremento de la ECV ha sido constante, posiblemente por el aumento en las prevalencias de diabetes (de 7.7% a 10.7%), inactividad física (de 9% a 19%), así como de las cifras de colesterol total, índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica <sup>11</sup>. Por otro lado, con la reducción en las tasas de tabaquismo en la población mayor de 20 años, del 22.3% en el año 2000 al 17.9% en 2018, <sup>12</sup> se esperaba que esta contribuyera a la reducción o estabilización de la morbimortalidad por ECV, sin embargo, esta continuó en ascenso <sup>6</sup>.

**Figura 2. Tendencias en la tasa de mortalidad por EAC en México. Periodo 1985-2015.**



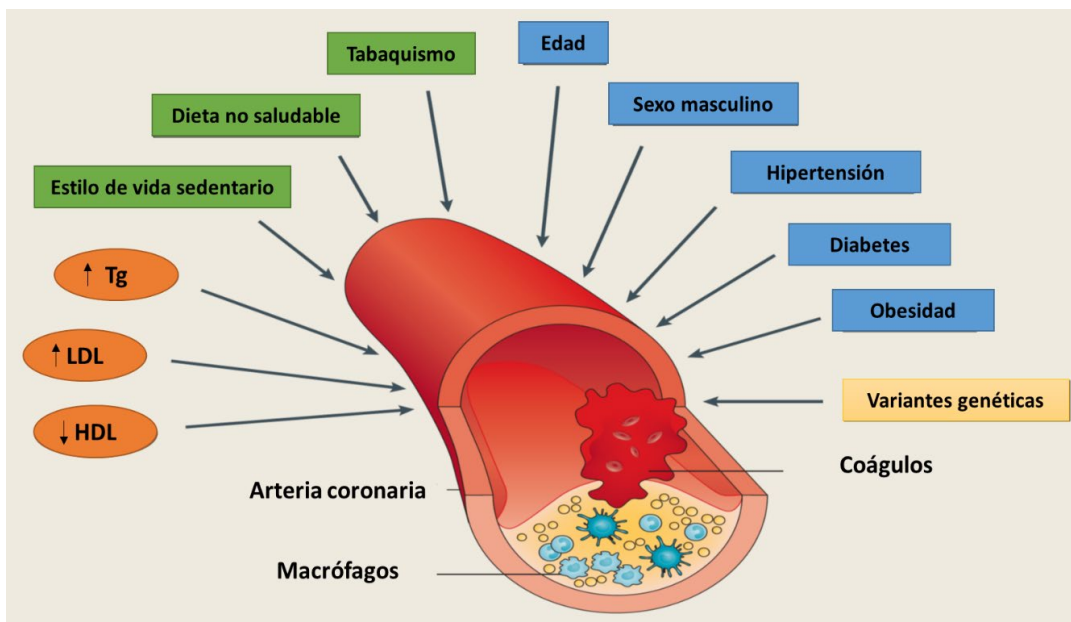
Fuente: Arroyo-Quiroz y cols. BMC Public Health (2020) 20:162.

La prevalencia de la EAC varía de acuerdo con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular convencionales; sin embargo, hay estudios que muestran indicio de calcificación arterial coronaria (CAC) en poblaciones sin factores de riesgo. Tal es el caso del estudio MESA (por sus siglas en inglés *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) que reportó 32% de CAC <sup>13</sup> y el estudio PESA (por sus siglas en inglés *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) donde se observó hasta 49.7% <sup>14</sup>. De manera similar, el estudio CONCORDANCE (del inglés *Cooperative National Registry of Acute Coronary Syndrome Care*) mostró una prevalencia de infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, en hasta 23% y estenosis multivaso >50% en 38% de los sujetos sin factores de riesgo <sup>15</sup>. Por lo anterior, las medidas de prevención y/o atención clínica deben continuar para disminuir la carga de los factores de riesgo conocidos para aterosclerosis, sin embargo, debe haber investigación paralela con la finalidad de identificar los procesos biológicos aún desconocidos.

## 2.2 Factores de riesgo cardiovascular

La EAC se caracteriza por la obstrucción de las arterias coronarias siendo la consecuencia principal del proceso conocido como aterosclerosis (AE). Este proceso es crónico, progresivo, dinámico y multifactorial; en cuyo desarrollo y progresión participan factores ambientales, metabólicos y genéticos <sup>16</sup>.

Figura 3. Factores de riesgo cardiovascular.



2017.

Los factores de riesgo predisponentes de aterosclerosis son diversos y han sido identificados por estudios epidemiológicos prospectivos realizados en poblaciones de varios países. Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRC) tradicionales se encuentran la edad, el sexo masculino, el tabaquismo, la elevación de la tensión arterial (TA), del colesterol total (CT),

del colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-LDL) y los triglicéridos (TG), así como niveles bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la obesidad y la diabetes mellitus (DM) <sup>17</sup>, sin embargo estos factores de riesgo tradicionales no consideran las variantes genéticas que median la respuesta individual <sup>18,19</sup>. (Figura 3).

El antecedente familiar positivo, es el sello distintivo del componente genético en la etiología de cualquier enfermedad. Varios estudios han demostrado que el antecedente familiar de EAC prematura (antes de los 55 años de edad en hombres y antes de los 65 años en mujeres) es un factor de riesgo importante e independiente de otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la enfermedad <sup>20-23</sup>. En Estados Unidos, entre los adultos mayores de 20 años, aproximadamente el 12.9% informó haber tenido un padre o un hermano con un infarto al miocardio o angina de pecho antes de los 50 años. En la población hispana, en los hombres el porcentaje es de 7.8% y en las mujeres de 11.2% <sup>24</sup>.

Así como en muchas de las enfermedades multifactoriales, la complejidad genética de la EAC es notable, además de que cada uno de los factores de riesgo clínico tiene su propia base genética <sup>25,26</sup>.

Se ha demostrado que los hermanos y los hijos de los pacientes con IAM prematuro tienen un riesgo entre el 50% y 80% de presentar un IAM <sup>20,27</sup>. De manera adicional y a través de los enfoques actuales, estudios de asociación del genoma completo han mostrado una heredabilidad para EAC entre 40% a 60% <sup>28-31</sup>. Estos estudios y aquellos de genes candidato han identificado múltiples variantes genéticas asociadas con el riesgo de desarrollar aterosclerosis, así como con los factores de riesgo tradicionales, las cuales, son variantes genéticas relacionadas con las cifras de tensión arterial y concentraciones de lípidos-

principalmente colesterol <sup>29,30</sup>. Por lo que, aún permanece un vacío en el conocimiento de otros genes involucrados en otros procesos de la enfermedad, como la inflamación.

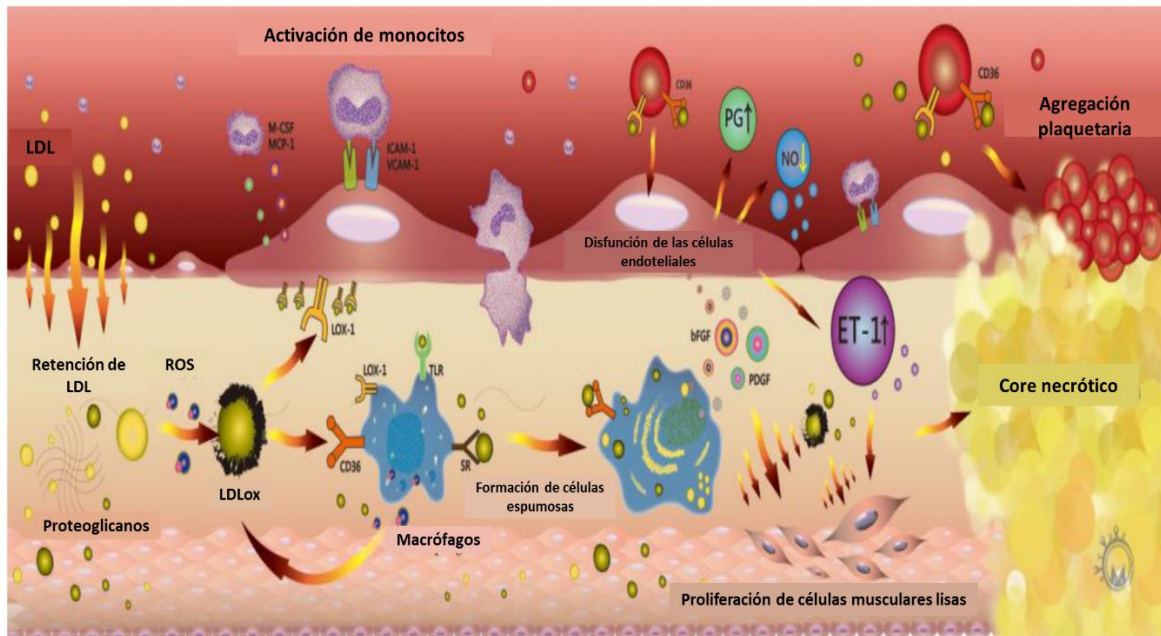
Por otro lado, el riesgo residual de la ECV en pacientes que reciben tratamiento farmacológico o intervenciones mecánicas aun es considerable <sup>32</sup>. En el estudio VIRGO (*Variation in Recovery – Role of Gender on Outcomes of Young AMI*, por sus siglas en inglés) se registró que 60% de los pacientes tuvieron proteína C reactiva (PCR)  $\geq 2$  mg/dl, a pesar del tratamiento farmacológico, mientras que en el estudio PROVE-IT (del inglés *Pravastatin o Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) el 43% de los pacientes presentó esos niveles de PCR a pesar del logro en el control del c-LDL <sup>33</sup>. Es bien conocida la complejidad de la EAC y que su base patológica va más allá de la infiltración de c-LDL. Estudios recientes muestran a la inflamación como factor clave de la iniciación, progresión y manifestaciones trombóticas de la enfermedad; por lo que reducir la carga de los FRC tradicionales, así como la carga inflamatoria podría disminuir los eventos cardiovasculares futuros <sup>34</sup>.

### 2.3 Fisiopatología de la EAC

La aterosclerosis es un fenómeno complejo, y por muchos años fue considerado solo un proceso de acumulación pasiva de colesterol en la pared de los vasos sanguíneos (Figura 4)<sup>35</sup>, sin embargo, en el proceso de la AE se reconocen 3 etapas: oxidativa, inflamatoria y trombótica. En la primera, la exposición del endotelio vascular a la hipercolesterolemia, la hipertensión y las citocinas proinflamatorias, alteran la permeabilidad de la barrera endotelial. Esto favorece que las partículas de LDL circulantes penetren al espacio subendotelial donde serán oxidadas por especies reactivas de oxígeno<sup>34,36-38</sup>. Por otro lado, la presencia de factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, hiperglucemia e hiperlipidemia, favorecen la producción de especies reactivas de oxígeno que incrementan y superan la respuesta antioxidante endógena<sup>39</sup>.

El proceso de oxidación genera una reacción en cadena que promueve la acumulación de productos que provocan la modificación química de la apolipoproteína B100. Esta modificación química origina la disminución de la carga positiva de la partícula<sup>40</sup> y da paso a la formación de nuevos epítopes, los cuales ya no son reconocidos por el receptor natural de la LDL (apoB/E), pero si por el receptor atípico (“scavenger”) de los macrófagos<sup>36,38</sup>. Estos receptores carecen de regulación a la baja y como consecuencia captan grandes cantidades de LDL oxidada (LDLox). Además, los macrófagos, las células endoteliales y del musculo liso pueden participar en la lipoperoxidación de los ácidos grasos presentes en las LDL<sup>36-38</sup>.

**Figura 4. Infiltración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y formación de células espumosas en la pared arterial.**



molécula de adhesión intercelular 1, VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares- 1, CD36: clúster de diferenciación 36, LOX-1: receptor de la LDL oxidado tipo lectina 1, TLR: Receptor tipo Toll, SR: receptor scavenger, PG: prostaglandinas, NO: óxido nítrico, ET-1: endotelina 1, bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos, PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas. Fuente: Meng-Yu y cols. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2034.

Inicialmente los antioxidantes lipofílicos previenen la modificación de las lipoproteínas, sin embargo, cuando los antioxidantes se consumen, inicia la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y la partícula se considera “mínimamente modificada”<sup>41</sup>. La oxidación de la LDL, le confiere características proinflamatorias, citotóxicas y aterogénicas a la partícula<sup>36-38</sup>. En este sentido, la actividad quimiotáctica de la modificación oxidativa de LDL

estimula la unión de monocitos a las células endoteliales, lo que aumenta la producción de elementos de la matriz extracelular y reclutamiento de nuevas células, así como de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas. Esto provoca el aumento en el volumen de la placa ateromatosa y la consecuente disminución de la luz arterial que incluso puede ocluirla por completo. Existe evidencia de que tanto el desarrollo como la progresión de la AE están relacionadas con el desequilibrio de citocinas anti y proinflamatorias <sup>42,43</sup>, razón por la cual actualmente se reconoce a la AE como una enfermedad inflamatoria crónica <sup>44</sup>. La interacción de LDLox con el receptor CD36 induce mayor internalización de las LDLox, así como la activación y mayor retención de macrófagos <sup>39</sup>. Los macrófagos inducen la progresión de la inflamación a través de la interleucina IL-1 $\beta$ , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las metaloproteasas <sup>39</sup>. La acumulación de lípidos en el macrófago da como resultado la formación de células espumosas cargadas de lípidos, que forman la estría grasa (primera evidencia macroscópica de la AE) y conducen a la liberación de citocinas proinflamatorias <sup>34</sup>, por lo que el fenómeno inflamatorio tiene un importante papel en el desarrollo de la AE coronaria <sup>45-48</sup>.



### 2.3.1 Inflamación y aterosclerosis

El sistema inmunológico se divide en sistema inmune innato y adaptativo. La inmunidad innata está representada por las células del linaje mieloide, caracterizadas por su capacidad para producir una respuesta rápida e inespecífica como primera línea de defensa. Las células innatas detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo toll (TLRs) <sup>49</sup>. Es importante señalar que las LDLox, pueden imitar a los DAMPs, y desencadenar la respuesta inmune innata <sup>32</sup>, que incluye daño a las células del endotelio, regulación positiva de la expresión de las moléculas de adhesión, reclutamiento y retención de leucocitos, que son los posibles desencadenantes del proceso inflamatorio localizado en la placa. Por su parte, la respuesta adaptativa se produce posteriormente y depende de la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos (APC) y del entorno de citocinas generado por la respuesta innata <sup>32</sup>.

La inflamación es un factor clave de todos los pasos implicados en la aterosclerosis y tiene un papel clave en la determinación de la estabilidad arquitectónica de las placas ateroscleróticas complejas, al influir en la formación y desestabilización del colágeno en la capa fibrosa. Células inflamatorias y citocinas proinflamatorias se encuentran tanto en lesiones tempranas como avanzadas, así como tras la ruptura de la placa y durante la trombosis. Sin embargo, las citocinas antiinflamatorias no se incrementan en forma paralela con las citocinas proinflamatorias, por lo tanto el desequilibrio de estas citocinas genera inestabilidad de la placa y la subsecuente presencia de síndrome coronario agudo <sup>42,43,50</sup>.

Estudios han mostrado que una baja o elevada expresión, así como, la deficiente función de algunas moléculas inflamatorias conlleva al fenómeno inflamatorio en individuos asintomáticos, así como en pacientes con EAC y AE <sup>51-55</sup>. Además de las citocinas clásicas que participan en el proceso inflamatorio, como la IL-1, el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y el TGF- $\beta$ . Recientemente, se han descrito nuevas citocinas que participan de manera importante en este proceso y entre ellas destaca la interleucina 37 (IL-37).

## 2.4 Interleucina 37

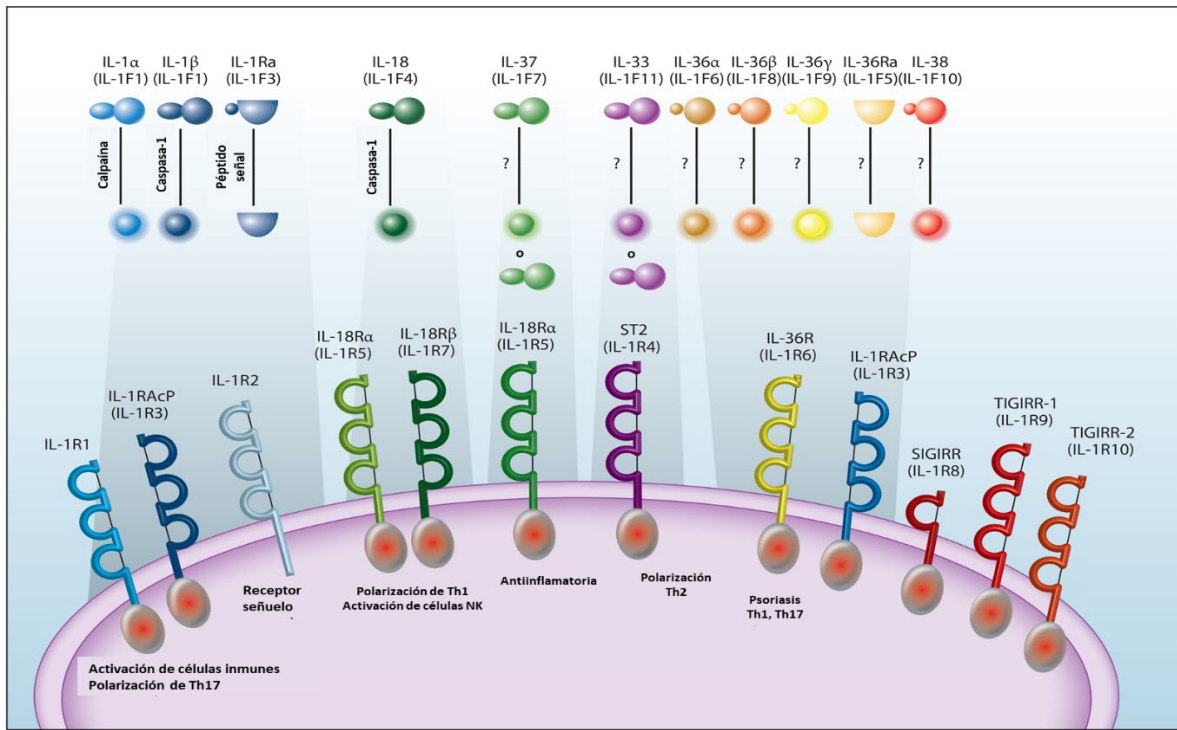
La interleucina 37 es una proteína, miembro de la familia de la interleucina 1 (IL-1). Las citocinas de la familia de la IL-1 desempeñan un papel central en la mediación de la activación de respuestas inmunes innatas y adaptativas <sup>56</sup>. Se han identificado once miembros de la familia IL-1: siete agonistas de receptores (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ ), tres ligandos con actividad antagonista (IL-1Ra, IL-36Ra e IL-38) y una citocina antiinflamatoria, que es la IL-37 <sup>56-58</sup>. (Figura 5).

La IL-37 es producida de forma importante por macrófagos, células epiteliales, células dendríticas y células T <sup>59</sup> y es capaz de reducir drásticamente la secreción de citocinas proinflamatorias, además de limitar la activación y diferenciación de los macrófagos <sup>60-63</sup>.

Por otro lado, la IL-37 disminuye la inflamación extracelular e intracelular actuando a través del miembro 8 de la familia de receptores de IL-1 (IL-1R8) y el factor de transcripción Smad3<sup>64</sup>. De la misma forma, IL-37 tiene un efecto importante sobre los macrófagos, al reducir la producción de diversas citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-12, que participan en el proceso inflamatorio involucrado en la aterosclerosis <sup>64</sup>.

La IL-37, es una citocina anti inflamatoria, con funciones semejantes a las de la interleucina 10 <sup>65-68</sup>. Adicionalmente se ha observado que inhibe y/o reduce la respuesta inflamatoria de IL-3, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-23, IL-1RA, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , además de la producción de citocinas proinflamatorias en tejido específico (bazo, riñón y pulmón) <sup>69</sup>.

**Figura 5. Miembros de la familia de citocinas IL-1.**



Ligandos, receptores y función inmunológica principal de cada miembro. IL: interleucina, IL-1R1: receptor de IL-1 de tipo 1, IL-1Ra: antagonista del receptor de IL-1, IL-1RAcP: proteína accesoria del receptor de IL-1, IL-36Ra: antagonista del receptor de IL-36, SIGIRR: proteína relacionada con el receptor de interleucina-1 de inmunoglobulina única, TIGIRR: tres dominios de inmunoglobulina relacionados con el receptor de IL-1. Fuente: Netea, Mihai G y cols. *Annual review of immunology*. 2015. Suppl: 49–77.

Cabe señalar que la IL-37 se ha detectado en células presentes en las placas de aterosclerosis de carótidas y arterias coronarias <sup>70</sup>, sugiriendo su participación en la enfermedad aterosclerótica. La evidencia emergente demuestra que la IL-37 se expresa a la baja en células y tejidos humanos, pero está regulada a la alza por los estímulos inflamatorios y por las pro-

citocinas, incluidos varios agonistas del receptor de tipo toll (TLR), IL-18, interferón (IFN)  $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>65</sup>. Vale la pena señalar, que no se ha encontrado un homólogo en ratones<sup>64,71</sup>, sin embargo, en ratones transgénicos que expresan la IL-37 humana (IL37-tg) se han logrado dilucidar las propiedades de esta citocina<sup>61</sup>.

La proteína de la IL-37, en humanos, es codificada por el gen también llamado *IL37* (conocido inicialmente como *IL1F7*, *IL1F7-zeta*, *IL1H4* o *IL1RP1*)<sup>72-75</sup>. Fue el séptimo miembro de la familia de IL-1 en descubrirse a través de un ensayo *in silico*<sup>64,66,76</sup>. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2, tiene 5 variantes de transcripción que codifican para 5 isoformas de IL-37 (a-e), de las cuales la IL-37b es la isoforma más larga y la más estudiada<sup>64,71</sup>.

El gen de la *IL37* es polimórfico y algunos de sus polimorfismos podrían modular los niveles de expresión y por lo tanto los niveles séricos, así como la funcionalidad de esta citocina; y de esa manera explicar el efecto que tiene en el desarrollo de patologías inflamatorias<sup>77</sup>.

### III. Antecedentes

El presente trabajo se sustenta en la búsqueda sistemática de la literatura científica disponible a la fecha. Se hicieron combinaciones de términos MESH: (*"Coronary Artery Disease"*[Mesh] AND *"Polymorphism, Single Nucleotide"*[Mesh]) AND *"Adult"*[Mesh] AND (*"interleukins"*[MeSH Terms] OR *"interleukins"*[All Fields] OR *"interleukin"*[All Fields]) AND *37*[All Fields]).

El resultado de esta búsqueda demuestra que, al presente año, los estudios realizados en humanos, relacionados con polimorfismos de la interleucina-37 y la enfermedad arterial coronaria son escasos. Por otro lado, estudios previos han demostrado que la IL-37 se expresa y ejerce efectos anti inflamatorios en una variedad de enfermedades que incluyen el melanoma, artritis reumatoide, obesidad mórbida, hipersensibilidad, dermatitis, lesión inflamatoria del hígado, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras <sup>71</sup>. Dado que la IL-37 tienen un fuerte efecto sobre la inhibición de las respuestas inflamatorias, muchos estudios se han centrado en demostrar una asociación entre los niveles de expresión de IL-37 y la gravedad de la enfermedad inflamatoria autoinmune. (Tabla 1).

En humanos, la expresión de IL-37 se encuentra aumentada en pacientes con síndrome coronario agudo <sup>78-80</sup>. El nivel de expresión de IL-37 es diferente de acuerdo al estadio de la enfermedad, aumenta rápidamente en el contexto de la inflamación después de un IAM <sup>80</sup>, pero la expresión de IL-37 en plasma disminuye en pacientes durante el IAM con elevación del segmento ST (ASTEMI) <sup>81</sup>. Por otro lado, en pacientes con calcificación arterial, se han detectado altas concentraciones de IL-37 y estas correlacionan positivamente con la edad, la glucosa en ayunas, la fosfatasa alcalina, la IL-6, el TNF- $\alpha$ , la proteína C reactiva y las

puntuaciones de Agatston <sup>82</sup>. Lo observado en humanos, ha sido estudiado en modelos murinos y los hallazgos muestran que las respuestas inflamatorias miocárdicas excesivas a la endotoxemia con frecuencia conducen a disfunción cardíaca, la expresión de IL-37 suprime la producción de MCP-1 e ICAM-1 inducida por LPS y la activación de NF-κB en células endoteliales microvasculares cardíacas <sup>83</sup>. Además, *Xu y colaboradores* descubrieron que la IL-37 suprime la expresión de la MPO y que la IL-37 recombinante suprime de manera efectiva la activación de la vía de señalización NF-κB, y finalmente produce un efecto antiinflamatorio en los ratones con IAM <sup>84</sup>.

**Tabla 1. Expresión de interleucina 37 en enfermedades inflamatorias**

ENFERMEDAD	IL-37	Referencia
Artritis reumatoide	↑ Plasma y PBMC	Zhao PW-2014 y Ye L-2015
Psoriasis	↑ Sitio de la lesión	Teng X-2014
Espondilitis anquilosante	↑ Plasma y PBMC	Chen B-2015
Enfermedad de Graves	↑ Plasma y PBMC	Li Y-2014
Lupus	↑ Plasma y PBMC	Ye L-2014, Song L-2013
Enfermedad inflamatoria intestinal	↓ Suero	Li Y-2014
Colitis ulcerativa en remisión	↓ Suero	Günaltay, 2014
Síndrome coronario agudo	↑ Suero	Ji y cols., 2014
Infarto agudo de miocardio	↓ Suero	Wang y cols., 2015
Calcificación arterial coronaria	↑ Suero	Yu y cols., 2014

PBMC: Célula mononuclear de sangre periférica

Un experimento realizado en ratones con deficiencia de ApoE (que naturalmente desarrollan aterosclerosis) evaluó el efecto de la IL-37 sobre la AE. Estos ratones fueron sometidos a una dieta alta en grasa durante 16 semanas e inyectados con IL-37 recombinante. Al final del tratamiento se observó una disminución de la calcificación y menor tamaño de las placas ateroscleróticas<sup>85</sup>. De la misma forma, ratones transgénicos que expresan IL-37 son protegidos contra el desarrollo de enfermedades inflamatorias que involucran el intestino (colitis)<sup>86</sup>, el corazón (isquemia)<sup>87</sup> y el hígado (isquemia y reperusión)<sup>88</sup>. Esta protección está asociada con disminución en las concentraciones de citocinas proinflamatorias e incremento de los niveles de IL-10. Por otro lado, un estudio reciente en cadáveres humanos demostró alta expresión de la IL-37 en la pared calcificada de la tibia anterior, así como en macrófagos y linfocitos<sup>82</sup>. Una revisión narrativa, sugiere que los estudios genéticos también podrían sugerir el papel de IL-37 en el desarrollo de enfermedades en humanos<sup>89</sup>. Por ejemplo, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs3811047 (sustitución de un par de bases A>C, que conduce al cambio de treonina a alanina en el aminoácido 42 del exón 2), en pacientes con artritis reumatoide, se asocia con reducción de la gravedad de la enfermedad<sup>90</sup>. La única investigación relacionada a polimorfismos en el gen *IL37* y la EAC, se realizó en 2501 pacientes y 3116 controles de origen chino. En este estudio se encontró que el alelo A de la variante rs3811047 en el gen de *IL37* se asoció con riesgo de presentar EAC (OR 1.16 [1.03-1.30], p = 0.01) de manera independiente a la edad, sexo, hipertensión, DMT2, y concentraciones de lípidos. En esta misma investigación se demostró una asociación significativa (p = 3.78 x10<sup>-4</sup>) de concentraciones menores de IL-37 en sujetos con el genotipo de riesgo (AA)<sup>91</sup>.



#### IV. Planteamiento del problema

Durante muchos años el tratamiento de la EAC ha sido agresivo y dirigido al control de la dislipidemia y la hipertensión, sin embargo, solo se han observado reducciones parciales de la morbimortalidad. Es sabido que los factores de riesgo clásicos no son en su totalidad responsables del desarrollo de la EAC, por lo que la investigación de factores que contribuyen al riesgo residual de la EAC continúa, y se ha enfocado en el conocimiento de rutas de señalización e interacción celular, con un mayor enfoque en el proceso inflamatorio y de riesgo/protección de variantes genéticas<sup>92</sup>. En humanos, la inflamación es un factor de riesgo independiente para AE<sup>34,39,92-94</sup>, pero la interacción gen – ambiente y los mecanismos fisiopatológicos no son claros. Diversos estudios han reportado la asociación de polimorfismos en diferentes genes que codifican para moléculas relacionadas al proceso inflamatorio con la EAC. Actualmente, no existen estudios que hayan analizado la participación de los polimorfismos presentes en el gen de la *IL37* con la presencia de la EAC prematura. El gen que codifica para la *IL37* se localiza en el cromosoma 2 y presenta varios polimorfismos, estos podrían modular los niveles de expresión y por lo tanto los niveles séricos de esta citocina y de esa forma explicar el efecto que tiene en el desarrollo de patologías inflamatorias como la EAC. Una de las grandes necesidades en el campo de estudio del sistema cardiovascular es el poder diagnosticar la EAC de manera oportuna y con alta precisión, idealmente sin someter a los pacientes a pruebas exhaustivas ni a ninguna forma de exposición a la radiación. Por lo anterior, el encontrar un marcador específico altamente sensible para CAD sería de gran utilidad.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

#### **V. Pregunta de investigación**

¿Existe asociación entre los polimorfismos en el gen que codifica para la interleucina 37 y la presencia de EAC y/o factores de riesgo cardiovascular en población mexicana?

#### **VI. Justificación**

Actualmente la EAC se presenta a edades más tempranas, caracterizadas por alta productividad económica. El costo directo e indirecto estimado de las afecciones cardíacas (infarto del miocardio, falla cardíaca, fibrilación atrial e hipertensión) en el 2015 fue de \$ 96.4 billones de pesos, cifra que representa aproximadamente el 4% del gasto nacional total en salud <sup>95</sup>. En México no hay estrategias bien dirigidas para disminuir la carga de la ECV, y se estima que el costo de la falta de estrategias de prevención cardiovascular generará una pérdida económica acumulada entre el 2010 y 2030 de alrededor de 47 billones de dólares estadounidenses, que fue el 75% del producto interno bruto del año 2010 <sup>96</sup>.

De la ECV, el infarto agudo de miocardio supone el mayor costo financiero (39 000 millones de pesos), seguido de la insuficiencia cardíaca (27.000 millones de pesos), la hipertensión (22.700 millones de pesos) y, finalmente, la fibrilación auricular (8.400 millones de pesos), patologías que además causan una pérdida sustancial de bienestar <sup>95</sup>.

Dado el papel que tiene la IL-37 en el proceso inflamatorio, el presente estudio permitiría definir algunos polimorfismos del gen como marcadores de riesgo para el desarrollo de la EAC prematura, y/o de algún factor de riesgo cardiovascular o parámetro metabólico.

Actualmente se sabe que los factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes, tabaquismo e IMC) no son en su totalidad responsables del desarrollo de este padecimiento y el estudio de los factores genéticos ha cobrado mucha importancia. Además de las características genéticas de la población mexicana, este estudio es relevante ya que permitirá, junto con los factores de riesgo clásicos, definir el riesgo que un individuo tiene para desarrollar este padecimiento. Esto a su vez permitirá establecer tratamientos preventivos y dirigidos de acuerdo con las características genéticas de los individuos y/o población. En los últimos años, nuestro grupo de trabajo se ha dedicado a estudiar estos factores genéticos generando conocimiento importante en esta área, específicamente en la población mexicana. Es importante comentar que la población mexicana está constituida por una mezcla de genes caucásicos, indígenas y africanos, que la hacen particular desde el punto de vista genético. Esto hace que los estudios realizados en otras poblaciones no sean aplicables a nuestra población, haciendo necesario el realizar estas investigaciones en individuos mexicanos.

Desde el enfoque de la medicina de precisión, que tiene como objetivo entender las características únicas del paciente (genética, exposiciones y factores del estilo de vida y salud), que son determinantes de las manifestaciones de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>92,97</sup>, es importante reevaluar el componente heredado de la EAC prematura y analizar cómo se puede utilizar el conocimiento novedoso para predecir, prevenir y tratar el riesgo futuro de la enfermedad coronaria <sup>98</sup>.

## **VII. Hipótesis**

Los polimorfismos en el gen de la interleucina 37 se asocian con la presencia de EAC prematura y/o con factores de riesgo cardiovascular y por tanto pueden ser marcadores genéticos para este padecimiento en la población mexicana.

## **VIII. Objetivos**

### **Objetivo general**

- Establecer si los polimorfismos en el gen que codifican para la interleucina 37 se asocian con el desarrollo de la EAC prematura y/o con factores de riesgo cardiovascular.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de los alelos y genotipos de los polimorfismos en el gen que codifica para la interleucina 37 en individuos con y sin EAC prematura.
- Evaluar si algún polimorfismo en el gen estudiado confiere riesgo o protección para el desarrollo de la EAC prematura.
- Definir si alguno de los polimorfismos se asocia con algún factor de riesgo cardiovascular y/o parámetro metabólico en individuos con y sin EAC prematura.

## **IX. Material y métodos**

### **9.1 Universo de estudio**

El proyecto denominado Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), es un estudio de cohorte prospectiva, actualmente en curso, que fue diseñado en el Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, para investigar las bases genéticas y metabólicas que se asocian al desarrollo de la EAC prematura en población mexicana. El proyecto GEA se ha desarrollado cuidadosamente, para caracterizar a los sujetos con y sin EAC prematura. A todos los participantes se aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, nivel de escolaridad, ingreso económico, historia familiar y personal de enfermedad cardiovascular, hábitos dietarios, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos y suplementos vitamínicos.

Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado.

### **9.2 Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH, proyecto número 18-1085- Anexo 1). Todos los participantes fueron invitados y aceptaron participar, para el caso firmaron una carta de consentimiento al momento de su inclusión.

Este estudio fue considerado de riesgo mayor al mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

...Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, son aquellas en las que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y microondas, técnicas invasoras o

procedimientos mayores, los que emplean métodos aleatorios y asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebo, entre otros.

### 9.3 Diseño de estudio y lugar

Se realizó un estudio transversal. En el que se incluyen 2 grupos: pacientes con EAC prematura y un grupo control de sujetos aparentemente sanos.

- **Definición de caso:** pacientes con historia personal de infarto de miocardio y/o angioplastia y/o cirugía de revascularización y/o estenosis coronaria  $\geq 50\%$  determinada por angiografía, diagnósticos que fueron realizados antes de los 55 años en hombres y de 65 en mujeres.

- **Definición de control:** Sujeto sin calcificación arterial coronaria (0 unidades Agatston) determinado a través de tomografía axial computada con multidetector.

Los pacientes fueron reclutados de la consulta externa y del departamento de Hemodinamia de Instituto Nacional de Cardiología de la Ciudad de México. Mientras que el grupo control fue reclutado del banco de sangre y a través de invitación por medios escritos en centros de servicios sociales.

#### **9.4 Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Edad: 35-75 años.
- Mestizos mexicanos (2 generaciones previas y nacidos en México).

Criterios de exclusión:

- Antecedentes familiares de EAC prematura
- Uso de corticoesteroides
- Infecciones 2 semanas previas al estudio o tratamiento antibiótico.
- Enfermedad hepática (hepatitis B, C; cirrosis).
- Enfermedad renal.
- Enfermedad tiroidea
- Enfermedades oncológicas.
- Para los casos (evento cardiovascular agudo 3 meses previos a la fecha de inclusión o insuficiencia cardiaca congestiva).

## 9.5 Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra, se consideró la frecuencia del alelo menor (FAM) de cada SNP (frecuencias del estudio *1000 genomes*)<sup>99</sup>. Se usó el programa Quanto (Versión 2.1. 2009), bajo la hipótesis de interacción gen-ambiente para el modelo dominante. Considerando que la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población mexicana es de 19%<sup>7</sup>, para un nivel de confianza del 99% ( $\alpha$ : 0.01) y poder del 80%.

**Tabla 2. Frecuencias del alelo mayor de los polimorfismos de estudio.**

SNP	FAM	Alelo de riesgo
rs2708965	0.0819	T
rs2708962	0.0781	T
rs6717710	0.4073	C
rs2708961	0.0771	C
rs2708960	0.0781	T
rs2708958	0.0781	G
rs2723187	0.0759	T
rs2708947	0.0767	C
rs2723192	0.0759	A

FAM: Frecuencia del alelo menor, frecuencias globales del estudio *1000 genomes*.

El cálculo de tamaño de muestra para probar cada SNP fue de 288 por grupo (ya que FAM es muy similar), sin embargo, es importante hacer notar que no se ha reportado la frecuencia del alelo menor de cada polimorfismo en la población mexicana, por lo que este tamaño de muestra es una aproximación.



## 9.6 Variables de estudio

**Desenlace primario:** EAC prematura.

**Variable independiente:** Polimorfismos en el gen *IL37*.

Promotor	Exón
rs2708965 C/T ---1470 C/T	Exón 2 rs2723187 C/T
rs2708962 C/T ---1010 C/T	Exón 3 rs2708947 C/T
rs6717710 T/C* ---826 T/C	Exón 3 rs2723192 A/G
rs2708961 C/T* ---765 C/T	
rs2708960 C/T* ---215 C/T	
rs2708958 A/G* ---115 A/G	

Covariables:

Edad, sexo, IMC, colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos. HOMA-RI, ApoB, ApoA, diabetes mellitus 2, hipertensión, menopausia, tabaquismo, glucosa e insulina.

## 9.7 Descripción de procedimientos

- Recolección de datos clínicos, bioquímicos y sociodemográficos.

A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, uso de medicamentos, dieta habitual durante el año previo a través de una frecuencia de consumo de alimentos, diseñada y validada por el Instituto Nacional de Salud Pública <sup>100</sup>. La cantidad consumida por día de macro y micronutrientes se calculó por medio del programa “Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT)”<sup>101</sup>, y la actividad física se cuantificó mediante un cuestionario que proporciona información sobre la frecuencia, intensidad y duración de la actividad física <sup>102</sup>. (Anexo 2)

- Mediciones antropométricas.

El peso se midió en una báscula calibrada, y la talla utilizando un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania). El IMC se calculó con la fórmula (peso, kg) / (talla, m<sup>2</sup>). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca.

- Medición de tensión arterial.

La tensión arterial se midió en posición sedente, en tres ocasiones, después de por lo menos cinco minutos de reposo utilizando un esfigmomanómetro digital WelchAllyn, series 52000 (Skaneateles Falls, N.Y., E.U.A.).

- Análisis bioquímico

En ayuno de 12 horas y después 15 minutos de reposo en posición sedente, se colectaron 45 ml de sangre venosa en tubos de EDTA y en tubos sin anticoagulante. Las muestras se centrifugaron en frío, el plasma y el suero se dividió en 16 alícuotas. A las alícuotas de plasma se añadieron inhibidores de proteasas (Aprotinina 100 KIU/ml, Benzamidina 1 mm). Todas las alícuotas se almacenaron a -70 °C. Los lípidos, lipoproteínas y glucosa se cuantificaron en muestras frescas. Las determinaciones de colesterol total (CT), triglicéridos y glucosa en plasma, se realizaron en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD Tokio, Japón), utilizando estuches enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania y WakoChemicals, E.U.A.). El C-HDL se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania) <sup>103</sup>. El C-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald modificada por De Long <sup>104</sup>. Las concentraciones de apolipoproteína B (apo B) se determinó por inmunonefelometría (BN Pro Specnephelometer, DadeBchringMarburg GMBH, Ge.). En el laboratorio de endocrinología, la precisión y exactitud de las determinaciones de lípidos, son evaluadas periódicamente por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Atlanta, GA (CDC, por sus siglas en inglés). Las concentraciones de insulina en suero se determinan por radioinmunoanálisis (Millipore Cat#HI-14K, Billerica, MA). Se estima la resistencia a la insulina empleando el modelo de homeostasis (HOMA-RI) <sup>105</sup>.

- Estudio de Tomografía axial computada.

La tomografía axial computada (TAC) es un método validado para cuantificar el calcio arterial coronario (CAC) <sup>106</sup>. Se utilizó un tomógrafo multidetector de 64 canales (SomatomSensation, 64, Forcheim, Alemania) y las imágenes fueron interpretadas por un médico radiólogo con amplia experiencia en este tipo de estudios.

- Análisis bioinformático para selección de polimorfismos

Para anticipar el efecto probable de los polimorfismos de la *IL37*, se realizó un análisis bioinformático que permitió definir cuales polimorfismos podrían tener algún efecto funcional (que crearan sitios de unión para factores de transcripción para aquellos polimorfismos localizados en la región promotora y cambio de aminoácido en aquellos polimorfismos localizados en los exones). Los programas informáticos utilizados fueron: FastSNP, SplicePort: An Interactive Splice Site Analysis Tool (<http://www.spliceport.cbcb.umd.edu/>), SNPs3D (<http://www.snps3d.org/>), PESX: Putative Exonic Splicing enhancers/Silencers (<http://cubweb.biology.columbia.edu/pesx/>), y ESEfinder release 3.0 (<http://rulai.cshl.edu/cgi-bin/tools/ESE3/esefinder.cgi?process=home>). Una vez identificados los polimorfismos funcionales y utilizando los datos del Hap Map, se evaluaron las frecuencias reportadas en otras poblaciones, seleccionando aquellos polimorfismos con frecuencia del alelo menor (MAF del inglés, minor allele frequency) mayor a 5%. El presente proyecto incluyó 9 polimorfismos, seis ubicados en la región promotora (rs2708965, rs2708962, rs6717710, rs2708961, rs2708960, rs2708958), uno en el exón 2 (rs2723187) y dos en el exón 3 (rs2708947, rs2723192).

- Análisis genético

Se extrajo ADN genómico de alto peso molecular de sangre periférica utilizando el kit QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN, Hilden, Alemania). De acuerdo con las instrucciones del fabricante (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). La determinación de los 9 polimorfismos (rs2708965, rs2708962, rs6717710, rs2708961, rs2708960, rs2708958, rs2723187, rs2708947 y rs2723192) se realizó utilizando sondas TaqMan en un equipo de PCR en tiempo ABI Prism 7900HT. Los alelos fueron asignados por medio de un programa de discriminación alélica incluido en los equipos de PCR en tiempo real.

## 9.8 Análisis estadístico

Los datos están expresados como media (desviación estándar), mediana (rango intercuartílico) o porcentajes. El análisis de las variables continuas y categóricas se realizó mediante las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ , según correspondiera. Para establecer si los polimorfismos estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg se utilizó la prueba de  $\chi^2$  ( $p > 0.05$ ). Para evaluar si cada polimorfismo de la *IL37* contribuye de forma independiente a la susceptibilidad de la EAC prematura y/o de los factores de riesgo cardiovascular se construyeron modelos de regresión logística para cada uno de los modelos de herencia de cada polimorfismo: aditivo (homocigotos del alelo común *vs.* heterocigotos *vs.* homocigotos de alelo menor), dominante (homocigotos del alelo común *vs.* heterocigotos + homocigotos de alelo menor), recesivo (homocigotos del alelo común + heterocigotos *vs.* homocigotos de alelo menor), heterocigoto (heterocigotos *vs.* homocigotos del alelo común + homocigotos de alelo menor), codominante1 (heterocigotos *vs.* homocigotos de alelo común) y codominante2 (homocigotos del alelo común *vs.* homocigotos de alelo menor). Los modelos se ajustaron con las variables con relevancia biológica y aquellas que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Para evaluar el desequilibrio de ligamiento y la construcción de haplotipos usamos Haploview versión 4.2 (Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University, Cambridge, MA, USA)<sup>107</sup>. Se usó el software STATA / MP: Release 15 (College Station, TX: Stata Corp LLC) para todos los análisis. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo.

## X. RESULTADOS

Se estudiaron 1,161 pacientes con EAC y 951 sujetos sanos como grupo control. En la población total 54% fueron del sexo masculino (41% en controles y 81% en los pacientes), con una edad media de  $52.8 \pm 8.5$  años (controles  $51.5 \pm 8.9$ ; casos:  $54.1 \pm 8.1$ ) e IMC de  $28.5 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>, para ambos grupos. Las características clínicas y bioquímicas de los grupos de estudio se muestran en la tabla 3. En los pacientes con EAC prematura, la edad, grasa abdominal visceral, las concentraciones de triglicéridos, glucosa e insulina fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo control; así como la mayor frecuencia de uso de hipolipemiantes (97.4% en pacientes y 18.6% en controles), hipoglucemiantes (34.5% en pacientes y 7.9% en controles) y antihipertensivos (97.7% en pacientes y 10.3% en controles).

Por el contrario, las cifras de colesterol total, c-LDL, c-HDL, apoB, apoA, PCR, las enzimas hepáticas y el tabaquismo fueron significativamente menores en el grupo de pacientes ( $p < 0.001$ ).

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, por grupo de estudio se muestra en la tabla 4. Como era esperado, las prevalencias de obesidad, hipertensión, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina fueron significativamente más altas en el grupo de pacientes ( $p < 0.001$ ). Por el contrario, el grupo control mostró mayor frecuencia de hipercolesterolemia y colesterol LDL elevado ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 3. Características de los grupos de estudio.**

Características	Pacientes	Controles	P
	n: 1,161	n: 951	
Sexo (H) n (%)	940 (81)	390 (41)	<0.001
Edad (años)	54.1 ± 8.1	51.5 ± 8.9	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.8 ± 4.3	28.2 ± 4.1	0.002
TAS (mmHg)	118.7 ± 18.6	114.4 ± 16	<0.0001
TAD (mmHg)	72.1 ± 9.7	70.9 ± 8.7	0.003
GAV (cm <sup>2</sup> )	170 (130 – 218)	141 (105 – 180)	<0.001
GAS (cm <sup>2</sup> )	248 (194 – 318)	285 (215 – 368)	<0.001
GAT (cm <sup>2</sup> )	428 (340 – 532)	432 (345 – 534.5)	0.68
Colesterol total (mg/dl)	166.4 ± 47.7	191.1 ± 35.8	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	161.5 (118.2 -219.4)	146.2 (108 - 203.6)	<0.001
C-HDL (mg/dl)	38.8 ± 10.5	46.4 ± 13.7	<0.001
C-LDL (mg/dl)	96.1 ± 39.1	116.6 ± 31.1	<0.001
Glucosa (mg/dl)	111.8 ± 43.4	96.4 ± 30.3	<0.001
Insulina (U/L)	18.9 (13.8 - 26.5)	16.9 (12.3 – 22.7)	<0.001
HOMA-RI	4.8 (3.3 - 7.2)	3.7 (2.58 - 5.48)	<0.001
apoB (mg/dl)	79 (63 – 101)	93.5 (76 – 113)	<0.001
apoA (mg/dl)	121.4 ± 26.6	137.2 ± 36.1	<0.001
PCR	1.19 (0.64 - 2.73)	1.49 (0.8 - 3.0)	0.0001
Tabaquismo			
Actual n (%)	134 (11.5)	208 (21.8)	<0.0001
Pasado n (%)	733 (63.1)	323 (33.9)	
Nunca n (%)	294 (25.3)	420 (44.1)	
Índice tabáquico	0.65 (0.05 – 1.65)	0.15 (0 – 1.65)	<0.001
Hipolipemiantes n (%)	1131 (97.4)	139 (18.6)	<0.001
Hipoglucemiantes n (%)	401 (34.5)	74 (7.94)	<0.001
Antihipertensivos	1135 (97.7)	98 (10.3)	<0.001

Datos presentados en media ± DE y mediana (p25-p75). p sig<0.05: t-Student, Mann-Whitney y Chi2. IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; GAV: grasa abdominal visceral; GAS: grasa abdominal subcutánea; GAT: grasa abdominal total; C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; apoB: apolipoproteína B; apoA: apolipoproteína A; PCR: proteína C reactiva.



**Tabla 4. Prevalencia de anomalías metabólicas en los grupos de estudio.**

	Pacientes	Controles	p
	n: 1,161	n: 951	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )			
Normal n (%)	197 (16.9)	212 (22.2)	
Sobrepeso n (%)	541 (46.6)	449 (47.2)	0.001
Obesidad n (%)	423 (36.4)	290 (30.4)	
HTA n (%)	794 (68.3)	182 (19.1)	<0.001
Hipercolesterolemia n (%)	240 (20.6)	350 (36.8)	<0.001
Hipoalfalipoproteinemia n (%)	779 (67.1)	502 (52.4)	<0.001
c-LDL elevado n (%)	190 (16.3)	280 (29.4)	<0.001
Dislipidemia aterogénica n (%)	859 (73.9)	513 (54)	<0.001
Hipertrigliceridemia n (%)	653 (56.2)	459 (48.2)	<0.001
Diabetes n (%)	413 (35.5)	96 (10)	<0.001
Resistencia a la insulina n (%)	835 (72.7)	519 (54.6)	<0.001

Datos presentados en porcentajes. p sig. < 0.05:  $\chi^2$ . IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; C-LDL, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

La distribución alélica y genotípica de los 9 polimorfismos, así como el posible efecto funcional se encuentran en la tabla 5. En comparación con las frecuencias de la población hispana usadas para el cálculo del tamaño de muestra, del estudio *1000 genomes*<sup>99</sup>, las frecuencias observadas en el presente estudio fueron más bajas, y pacientes y controles mostraron una distribución alélica y genotípica similar.

**Tabla 5. Características de los polimorfismos de la *IL37* en el presente estudio.**

rs /genotipos	Chr	Posición	FAM (caso/control)	Frecuencias genotípicas (%) *		Localización	Efecto **	
				Casos	Controles			
rs2708965 (CC/CA/AA)	2	112911501	0.036	0.037	92.6 / 7.2 / 0	92.6 / 7.2 / 0.1	Promotor	C → FT BRCA, PBX1, SPZ1, TBP
rs2708962 (CC/CT/TT)	2	112912003	0.036	0.035	92.7 / 7.2 / 0	92.9 / 6.9 / 0.1	Promotor	T → FT SF
rs6717710 (TT/TC/CC)	2	112912187	0.133	0.135	74.8 / 23 / 1.6	74.9 / 23 / 2.0	Promotor	C → FT GATA o GATA6
rs2708961 (TT/TC/CC)	2	112912248	0.036	0.034	93 / 6.7 / 0.2	93.1 / 6.7 / 0.1	Promotor	T → FT BRCA, MYB
rs2708960 (CC/CT/TT)	2	112912798	0.034	0.034	93 / 6.9 / 0	93.2 / 6.6 / 0.1	Promotor	C → FT AHR/ARNT, AREB6, PAX8, SF1 y TBX5
rs2708958 (AA/AG/GG)	2	112912898	0.034	0.032	93.1 / 6.8 / 0	93.6 / 6.2 / 0.1	Promotor	G → FT EBF
rs2723187 (CC/CT/TT)	2	112917692	0.029	0.028	94 / 5.9 / 0	94.3 / 5.5 / 0.1	Exón 2	C → Prolina T → Leucina
rs2708947 (TT/TC/CC)	2	112918642	0.033	0.034	93.3 / 6.5 / .09	93.3 / 6.4 / 0.2	Exón 3	T → Arginina C → Triptófano
rs2723192 (GG/GA/AA)	2	112918804	0.035	0.036	92.9 / 7 / 0	92.9 / 6.8 / 0.2	Exón 3	G → Asparagina A → Ac. Aspártico

FAM= Frecuencia del alelo menor. \* Datos del estudio GEA \*\* Resultados del análisis bioinformático. Promotor: crea un sitio de unión para factores de transcripción (FT). BRCA (*breast cancer*), PBX1 (*Pre-B-cell leukemia transcription factor 1*), SPZ1 (*Spermatogenic Leucine Zipper 1*), TBP (*TATA-Box Binding Protein*), SF (*Stoltzfus blood group*), GATA (*GATA Binding Protein*), MYB (*myeloblastosis*), AhR/ARNT (*aryl hydrocarbon receptor/ aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*), AREB6 (*Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1*), PAX8 (*Paired Box 8*), SF1(*Splicing Factor 1*), TBX5 (*T-Box Transcription Factor 5*), EBF (*EBF Transcription Factor*).

**Tabla 6. Asociación de los polimorfismos del gen de la *IL37* con la EAC prematura**

<b>Polimorfismo</b>	<b>MODELO</b>	<b>RM (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>rs2708965</b>			
Casos (n=1,161)	Codominante 1	1.06 [0.69 - 1.65]	0.76
Controles (n=951)			
<b>rs2708962</b>			
Casos (n=1,161)	Codominante 1	1.05 [0.68 - 1.64]	0.80
Controles (n=951)			
<b>rs6717710</b>			
	Aditivo	1.01 [0.80 - 1.28]	0.86
Casos (n=1,161)	Dominante	1.04 [0.80 - 1.35]	0.86
Controles (n=951)	Recesivo	0.79 [0.34 - 1.82]	0.59
	Heterocigoto	1.07 [0.82 - 1.40]	0.59
	Codominante 1	1.07 [0.81 - 1.39]	0.61
	Codominante 2	0.81 [0.35 - 1.88]	0.63
<b>rs2708961</b>			
	Aditivo	1.06 [0.68 - 1.66]	0.76
Casos (n=1,161)	Dominante	1.05 [0.66 - 1.65]	0.76
Controles (n=951)	Recesivo	4.90 [0.28 - 83.3]	0.27
	Heterocigoto	1.02 [0.65 - 1.60]	0.91
	Codominante 1	1.02 [0.65 - 1.61]	0.90
	Codominante 2	4.8 [0.28 - 81.9]	0.27
<b>rs2708960</b>			
Casos (n=1,161)	Codominante 1	1.07 [0.68 - 1.68]	0.74
Controles (n=951)			
<b>rs2708958</b>			
Casos (n=1,161)			
Controles (n=951)	Codominante 1	1.12 [0.71 - 1.77]	0.61
<b>rs2723187</b>			
Casos (n=1,161)			
Controles (n=951)	Codominante 1	1.14 [0.70 - 1.85]	0.58
<b>rs2708947</b>			
	Aditivo	0.94 [0.60 - 1.47]	0.79
Casos (n=1,161)	Dominante	0.92 [0.58 - 1.46]	0.74
Controles (n=951)	Recesivo	1.78 [0.10- 29.5]	0.68
	Heterocigoto	0.91 [0.57 - 1.44]	0.69
	Codominante 1	0.91 [0.57 - 1.44]	0.70
	Codominante 2	1.70 [0.10 - 28.2]	0.70
<b>rs2723192</b>			
Casos (n=1,161)			
Controles (n=951)	Codominante 1	1.01 [0.65 - 1.59]	0.93

Análisis ajustado por edad, sexo, IMC, diabetes, dislipidemia aterogénica, hipertensión.

Para evaluar la asociación entre los polimorfismos en el gen de la *IL37* con la EAC prematura, se realizó un análisis de regresión logística, bajo los diferentes modelos de herencia, con ajuste por edad, sexo, IMC, diabetes, dislipidemia aterogénica, hipertensión, sin embargo, ninguno mostró asociación alguna. (Tabla 6).

También se evaluó la asociación de los polimorfismos con los factores de riesgo cardiovascular, en la tabla 7 se muestran los polimorfismos que se asociaron de manera independiente. En el grupo control, el polimorfismo rs6717710 se asoció de manera independiente a la edad, sexo e IMC, con menor riesgo para la presencia de ALT elevada (modelo aditivo RM 0.75 [0.56 - 0.99],  $p = 0.048$ ; recesivo 0.22 [0.06 - 0.78],  $p = 0.019$ ; codominante2 RM 0.21 [0.06 - 0.76],  $p = 0.01$ ) y AST elevada (modelo aditivo RM 0.71 [0.53 - 0.95],  $p = 0.021$ ; dominante 0.69 [0.50 - 0.96],  $p = 0.028$ ). Por su parte el polimorfismo rs2708947 mostró una asociación marginal con menor riesgo de hipercolesterolemia (modelo heterocigoto RM 0.55 [0.31 - 1.01],  $p = 0.05$  y codominante1: 0.56 [0.31-1.01],  $p = 0.05$ ). Mientras que en el grupo de pacientes con EAC prematura, el polimorfismo rs6717710 se asoció con un riesgo disminuido de presentar ALP elevada hasta en un 30% bajo los modelos aditivo, dominante, heterocigoto y codominante 1, mientras que en el modelo recesivo la disminución del riesgo fue de hasta 45%.

Por otra parte, el rs2708947 mostró una asociación marginal con la disminución de alrededor de 45% en riesgo de presentar hipercolesterolemia en el grupo control, bajo los modelos heterocigoto ( $p=0.05$ ) y codominante 1 ( $p=0.05$ ).

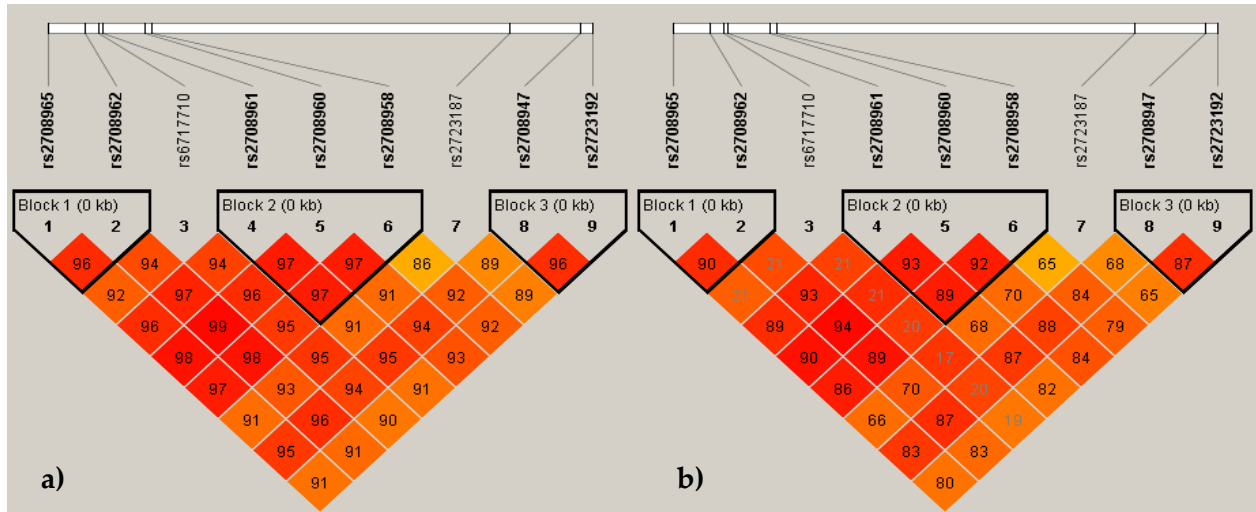
**Tabla 7. Asociación de los polimorfismos del gen de la *IL37* con anomalías metabólicas.**

<b>Polimorfismo</b>	<b>Frecuencia genotípica</b>			<b>FAM</b>	<b>Modelo</b>	<b>RM (95% IC)</b>	<b>P</b>
<b>Controles</b>							
<b>rs6717710</b>	<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>				
<b>ALT elevada</b>							
					Aditivo	0.75 [0.56 - 0.99]	0.048
Si (n=432)	0.775	0.217	0.006	0.11	Dominante	0.79 [0.58 - 1.09]	0.161
No (n= 519)	0.730	0.238	0.031	0.15	Recesivo	0.22 [0.06 - 0.78]	0.019
					Heterocigoto	0.90 [0.65 - 1.25]	0.56
					Codominante 1	0.88 [0.63 - 1.21]	0.44
					Codominante 2	0.21 [0.06 - 0.76]	0.01
<b>AST elevada</b>							
					Aditivo	0.71 [0.53 - 0.95]	0.021
Si (n=342)	0.795	0.193	0.011	0.108	Dominante	0.69 [0.50 - 0.96]	0.028
No (n= 609)	0.725	0.249	0.024	0.149	Recesivo	0.49 [0.16 - 1.53]	0.22
					Heterocigoto	0.73 [0.52 - 1.01]	0.06
					Codominante 1	0.72 [0.51 - 1.00]	0.05
					Codominante 2	0.45 [0.14 - 1.40]	0.17
<b>Casos</b>							
<b>rs2708947</b>	<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>				
<b>Hipercolesterolemia</b>							
					Aditivo	0.62 [0.35 - 1.08]	0.09
Si (n= 350)	0.951	0.045	0.002	0.025	Dominante	0.58 [0.32 - 1.03]	0.06
No (n= 601)	0.923	0.074	0.001	0.039	Recesivo	1.72 [0.10 - 27.7]	0.70
					Heterocigoto	0.55 [0.31 - 1.01]	0.05
					Codominante 1	0.56 [0.31 - 1.01]	0.05
					Codominante 2	1.64 [0.10 - 26.4]	0.72
<b>ALP elevada</b>							
					Aditivo	0.73 [0.57 - 0.95]	0.020
Si (n=453)	0.785	0.203	0.011	0.11	Dominante	0.72 [0.54 - 0.95]	0.024
No (n=708)	0.726	0.253	0.020	0.14	Recesivo	0.55 [0.19 - 1.56]	0.026
					Heterocigoto	0.75 [0.56 - 0.99]	0.049
					Codominante 1	0.74 [0.55 - 0.98]	0.040
					Codominante 2	0.52 [0.18 - 1.47]	0.219

Modelos ajustados por edad, sexo, IMC. FAM= frecuencia del alelo menor.

Se construyeron los haplotipos (Figura 6 y Tabla 8), en los casos y controles para conocer si existe alguna asociación con la EAC; sin embargo, las frecuencias fueron similares en los grupos.

**Figura 6. Análisis de desequilibrio de ligamiento.**



- a) Valores de Delta ( $D'$ )
- b) Valores de  $r^2$ .

**Tabla 8. Frecuencia de haplotipos por grupo de estudio**

Haplotipos	Secuencia	Frecuencia		RM [95%CI]	p
		Casos	Controles		
Bloque 1					
H1	CC	0.962	0.962	0.98 [0.70 – 1.37]	0.93
H2	AT	0.034	0.035	0.97 [0.69 – 1.38]	0.89
Bloque 2					
H3	TCA	0.964	0.966	0.95 [0.67 – 1.34]	0.79
H4	CTG	0.034	0.031	1.10 [0.76 – 1.58]	0.58
Bloque 3					
H5	TG	0.963	0.963	0.99 [0.70 – 1.38]	0.96
H6	CA	0.032	0.034	0.94 [0.66 – 1.35]	0.74

Bloque 1: rs2708965, rs2708962; bloque2: rs2708961, rs2708960, rs2708958; bloque 3: rs2708947, rs2723192.

Posteriormente se realizó un subanálisis en el grupo control, en el que también se incluyeron sujetos con aterosclerosis subclínica, estratificando por la presencia de hipercolesterolemia.

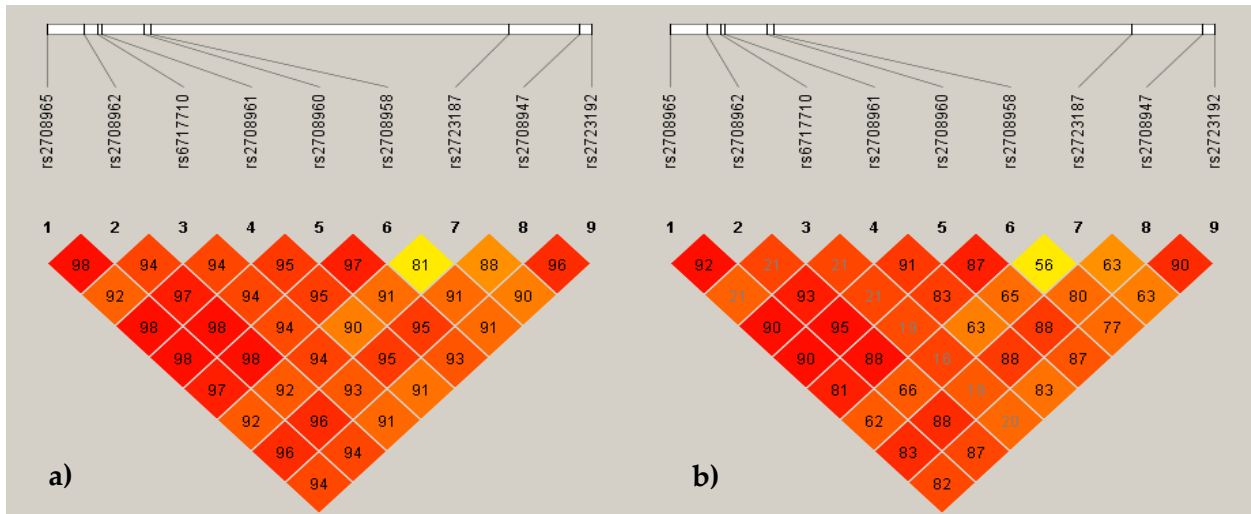
**Tabla 9. Asociación de polimorfismos en el gen de la *IL37* con la hipercolesterolemia.**

Polimorfismo	Frecuencia genotípica			FAM	Modelo	RM (95% IC)	p
	TT	TC	CC				
<b>rs2708961</b>							
Yes (n=514)	0.94	0.05	0	0.02	Codominante 1	0.51 [0.28 – 0.93]	0.02
No (n=778)	0.91	0.08	0.001	0.04			
<b>rs2723187</b>							
Yes (n=514)	0.96	0.03	0	0.01	Codominante 1	0.35 [0.17 – 0.73]	0.005
No (n=778)	0.93	0.06	0.001	0.03			
<b>rs2708947</b>							
Yes (n=514)	0.94	0.04	0.001	0.02	Codominante 1	0.49 [0.26 – 0.92]	0.02
No (n=778)	0.91	0.07	0.001	0.04			

FAM = frecuencia del alelo menor. EHW > 0.05. Ajustado por edad, sexo, IMC, uso de hipolipemiantes, kcal de grasas saturadas, actividad física, gr de alcohol/día y tejido adiposo visceral.

En el grupo control, los polimorfismos rs2708961, rs2723187 y rs2708947, bajo el modelo codominante 1, se asociaron con una disminución de 49%, 65% y 51% menor riesgo de tener cifras > a 200 mg/dl de colesterol, de manera independientes a edad, sexo, IMC, uso de hipolipemiantes, kcal de grasas saturadas, actividad física, gr de alcohol/día y tejido adiposo visceral. En la submuestra, los 9 polimorfismos estuvieron en fuerte desequilibrio de ligamiento. (Figura 9).

**Figura 7. Análisis de desequilibrio de ligamiento.**



- a) Valores de Delta ( $D'$ )
- b) Valores de  $r^2$ .

Se construyeron haplotipos y el haplotipo 3, se asoció con menor riesgo de HC (RM = 0.46 [0.25-0.88],  $p = 0.007$ ) (Figura 7 y Tabla 10).

**Tabla 10. Frecuencias de haplotipos en individuos con y sin hipercolesterolemia.**

Haplotipos	Secuencia	HC		RM [95%CI]	p
		SI	NO		
H1	CCTTCACTG	0.874	0.859	1.13 [0.89 -1.43]	0.142
H2	CCCTCACTG	0.097	0.102	0.93 [0.71 -1.22]	0.310
H3	ATCCTGTCA	0.013	0.027	0.46 [0.25 – 0.88]	0.007

Posición en el cromosoma: rs2708965, rs2708962, rs6717710, rs2708961, rs2708960, rs2708958, rs2723187, rs2708947, rs2723192.



## XI. DISCUSIÓN

En humanos, la expresión de IL-37 se encuentra aumentada en pacientes con procesos inflamatorios, como el síndrome coronario agudo <sup>78-80</sup>; y el nivel de expresión de IL-37 es diferente de acuerdo al estadio de la enfermedad. La expresión de IL-37 en plasma es menor en pacientes durante el IAM <sup>81</sup>, pero aumenta rápidamente en el contexto de la inflamación después de un IAM <sup>80</sup> y muestra una correlación positiva con el puntaje de Agatston <sup>82</sup>. Estudiar los polimorfismos en el gen de la *IL37* ha cobrado importancia ya que en estudios *in vitro*, en modelos murinos y en humanos con ECV, se ha señalado que la IL-37 participa de forma importante en el proceso ateroscleroso <sup>108</sup>; y los polimorfismos del gen de *IL37* podrían estar relacionados con su expresión y producción <sup>109</sup>. Además se ha mostrado que haplotipos comunes del gen de la *IL37* tienen diferente susceptibilidad a la degradación de esta citocina <sup>110</sup>, por lo anterior la función de la IL-37 puede verse modificada.

En nuestro estudio, la frecuencia de los polimorfismos estudiados (rs2708965, rs2708962, rs6717710, rs2708961, rs2708960, rs2708958, rs2723187, rs2708947 y rs2723192) de *IL37* fue similar en los casos y en los controles, por lo que no encontramos asociación independiente con la susceptibilidad a EAC prematura.

Recientemente, Yin y cols., analizaron la distribución del polimorfismo rs3811047 en pacientes con EAC de dos cohortes independientes del norte y centro de China <sup>91</sup> y demostraron la asociación del alelo A con la EAC, tanto en las cohortes individuales, como en la población total; así como con la menor expresión de mRNA de IL-37 <sup>91</sup>. Cabe mencionar que este polimorfismo no fue incluido en nuestro estudio debido a que en el análisis bioinformático que realizamos, este no fue encontrado como funcional. En su lugar se

analizó el rs6717710, que según nuestro análisis informático es posiblemente funcional, creando un sitio de unión para el factor de transcripción GATA6, y además está en completo desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo rs3811047. En nuestra cohorte de pacientes, el polimorfismo rs6717710 no se asoció con la presencia de la EAC prematura. Una posible explicación de estos hallazgos diferentes, son los criterios de inclusión de pacientes y controles, ya que, en el estudio de Yin, se incluyeron pacientes con EAC, mientras que en el presente estudio se incluyeron solo pacientes con EAC prematura (el diagnóstico se realizó antes de los 65 años en mujeres y 55 en hombres). Por otro lado, incluimos controles sanos sin antecedentes familiares de enfermedad coronaria, información que no fue reportada en el estudio de Yin <sup>91</sup>.

Otra posible explicación es la diferencia en la frecuencia de los polimorfismos estudiados. Datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica mostraron una menor frecuencia del alelo C del rs6717710 en individuos de Los Ángeles de ascendencia mexicana (16%), en individuos de ascendencia asiática (20%) y en los individuos mestizos mexicanos (13.5%) incluidos en el presente estudio, en comparación con individuos caucásicos y africanos (30% y 85%, respectivamente). De la misma forma, los mestizos mexicanos (3.4%) de nuestro estudio, junto con caucásicos, africanos e individuos de Los Ángeles con ascendencia mexicana, tuvieron menor frecuencia del alelo C de rs2708961 (8%, 18% y 6%, respectivamente), mientras que en la población asiática este alelo es nulo (0%). Con respecto al polimorfismo rs2708947, los mestizos mexicanos de nuestro estudio junto con los individuos de Los Ángeles de ascendencia mexicana, caucásicos y africanos presentan las frecuencias más bajas del alelo C (3.4%, 6%, 8% y 17%, respectivamente) <sup>99,111</sup>.

En nuestra población también se observó asociación con la protección a presentar enzimas hepáticas elevadas. En el grupo control, el polimorfismo rs6717710 se asoció con menor riesgo a presencia de ALT y AST elevada. Mientras, en el grupo de casos, este mismo se asoció con menor riesgo de presentar ALP elevada. Las enzimas ALT y AST catalizan la transferencia de grupos amino a productos generados en la gluconeogénesis y el metabolismo de los aminoácidos, y son producidos abundantemente por los hepatocitos<sup>112,113</sup>. Por otro lado, la ALP cataliza la hidrólisis del pirofosfato inorgánico, que es un inhibidor de la calcificación vascular <sup>114</sup>.

El análisis bioinformático mostró que el polimorfismo rs6717710 se encuentra en un sitio promotor, y podría crear un sitio de unión para el factor de transcripción GATA-6, relacionado con la diferenciación celular y organogénesis <sup>115</sup>. Algunos estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una asociación entre los niveles de ALP, ALT y AST con las enfermedades cardiovasculares <sup>116,117</sup>. Tonelli y cols., sugiere que la asociación de ALP con enfermedades cardiovasculares podría deberse a la promoción de la calcificación vascular y sus efectos proinflamatorios <sup>114</sup>.

Los estudios de asociación del genoma completo y de genes candidato han definido algunos polimorfismos asociados con AST, ALT y ALP <sup>118-123</sup>. Uno de los genes consistentemente asociado con las transaminasas (ALT y AST) es *PNPLA3* (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*), también conocido como adiponutrina <sup>121-123</sup>. La adiponutrina se expresa en el tejido adiposo blanco y el hígado <sup>124</sup> y se ha relacionado con la obesidad <sup>125</sup>. Otro gen asociado con la ALT es *CHUK* (*Conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase*), relacionado con el metabolismo de la glucosa y los lípidos <sup>118,119</sup>. Y finalmente, el *locus ABO* se ha asociado

con ALP <sup>118,126,127</sup>. Y nuestro estudio es el primero en reportar una asociación entre polimorfismos en el gen de la *IL37* con un menor riesgo de tener concentraciones elevadas de AST, ALT y ALP.

El mecanismo por el cual la IL-37 podría afectar los niveles de las enzimas hepáticas es desconocido; sin embargo, el efecto antiinflamatorio de esta citocina podría estar regulando las concentraciones de estas enzimas. Li y cols., analizaron las concentraciones de IL-37 en pacientes con infección crónica por el virus B y C de la hepatitis, y determinaron que los individuos con altos niveles de ALT y AST también presentaron niveles más altos de IL-37 <sup>128</sup>. Los autores sugieren que la IL-37 como citocina antiinflamatoria podría reducir el daño inflamatorio excesivo en estos pacientes. Por otro lado, Moschen y cols., estudiaron a 21 pacientes con obesidad, sometidos a cirugía bariátrica y en ellos encontraron expresión de IL-37 en el tejido hepático, que correlacionó de manera negativa con la presencia de GGT (gama glutamil transferasa) ( $r = .340, p < 0.05$ ) <sup>129</sup>. En otro grupo de pacientes con CAC, la ALP se correlacionó de manera positiva con la presencia de IL-37 ( $r = 0.191, p = 0.03$ ) <sup>82</sup>. En modelos murinos e *in vitro*, se ha demostrado que la IL-37 tienen un papel importante en la prevención de la fibrosis pulmonar y hepática a través de la reducción de la inflamación, además del aumento en la autofagia y la supervivencia celular <sup>130-132</sup>. La evaluación y asociación de las enzimas hepáticas con polimorfismos genéticos es esencial, ya que son marcadores de riesgo emergentes para ECV y podrían ser significativos en su predicción y prevención. Y la determinación de estas enzimas es simple, barata, y realizada con ensayos sensibles y bien estandarizados.

Otro hallazgo de nuestro estudio fue la asociación del polimorfismo rs2708947 (ubicado en el exón 3) con la hipercolesterolemia en el grupo control, que incluyó sujetos sin antecedente familiar de enfermedad cardiovascular. Cuando se realizó el análisis estratificado por hipercolesterolemia en este grupo, se observaron tres polimorfismos asociados con un menor riesgo de hipercolesterolemia, el rs2708961 (ubicado en el promotor), el rs2723187 (ubicado en el exón 2) y el rs2708947 (ubicado en el exón 3), los cuales se asociaron con una reducción del riesgo del 51%, 35% y 49%, respectivamente <sup>133</sup>. De la misma forma, los nueve polimorfismos estudiados se encontraron en desequilibrio de ligamiento, y uno de los haplotipos formados (ATCCTGTCA) se asoció con un riesgo bajo de presentar HC. Este haplotipo incluye los alelos rs2708961 C, rs2723187 T y rs2708947 C, asociados con un riesgo bajo de presentar HC analizados de forma independiente.

A pesar del importante papel de la IL-37 en la regulación de la homeostasis del colesterol, no se han reportado estudios de asociación de polimorfismos en el gen que codifica esta citocina con la hipercolesterolemia. El papel de la IL-37 en la regulación de la homeostasis del colesterol fue demostrado en un modelo de ratón transgénico para IL-37. En este modelo, los ratones fueron alimentados con una dieta alta en grasas por 16 semanas, mostrando al final del tratamiento niveles reducidos de colesterol, ácidos grasos libres y triglicéridos, en comparación con los controles silvestres <sup>134</sup>. Los autores sugieren que el nivel de colesterol sérico reducido en estos ratones pudiera ser un efecto de AMPK (*AMP-activated protein kinase*) en el hígado, en respuesta a IL-37, y la acumulación de LDLox en los macrófagos de estos ratones podría ser atenuada por AMPK a través de la regulación de la expresión de mediadores de flujo de colesterol como ABCA1 (transportador ATP Binding Cassette A1) y

ABCG1<sup>135</sup>. Es bien sabido que la concentración alta de colesterol es un factor de riesgo para la aterosclerosis, y recientemente se informó que el tratamiento con IL-37 recombinante disminuye la acumulación de lípidos y la formación de células espumosas en la placa aterosclerótica, a través de la regulación del factor de transcripción Smad3<sup>136,137</sup>.

Otro experimento, realizado en ratones propensos a AE, tratados durante 10 semanas con una dieta alta en grasas, reportó que los ratones con macrófagos que expresaron IL-37 presentaron un menor desarrollo de la enfermedad, lo anterior fue demostrado por el desarrollo significativamente menor de placa arterial e inflamación sistémica, en comparación con los ratones control. Este efecto ateroprotector de la IL-37 en los macrófagos podría tener implicaciones para el desarrollo de futuras terapias para tratar la aterosclerosis, así como otras enfermedades inflamatorias crónicas<sup>138</sup>.

Los resultados del presente estudio sugieren que los polimorfismos analizados en nuestra población no se asocian de manera directa con la EAC prematura, pero sí con factores de riesgo. En este sentido, la IL-37 inducida en un contexto inflamatorio puede estar asociada con el desarrollo de AE, debido a su papel vital en la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias. En concordancia, un estudio reciente en ratones ha mostrado que la IL-37 puede mejorar la función cardíaca en el IAM, por la inhibición de la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que regula la transcripción de muchas citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 y MCP-1<sup>84</sup>.

El análisis bioinformático mostró que el polimorfismo rs2708961, ubicado en el promotor, puede producir sitios de unión para los factores de transcripción BRCA y MYB. Estos factores podrían afectar la transcripción de la IL-37 y modificar su expresión y, en

consecuencia, los niveles de esta molécula. Por otro lado, los otros dos polimorfismos asociados con bajo riesgo de presentar HC se localizan en el exón dos (rs2723187) y tres (rs2708947). El rs2723187 produce un cambio de prolina a leucina, ambos de los cuales son aminoácidos hidrofóbicos, mientras que rs2708947 produce un cambio de triptófano a arginina; el triptófano es un aminoácido neutro polar y la arginina es un aminoácido básico. Este último cambio podría tener un impacto significativo en la estructura y función de la proteína.

En aquellos individuos sin hipercolesterolemia, algunos de los polimorfismos que estudiamos fueron asociados con concentraciones altas de c-LDL, glucosa, y con riesgo elevado de DMT2. Es importante notar que tres de los seis polimorfismos asociados a los niveles de c-LDL fueron también asociados con menor riesgo de HC. Estos polimorfismos identifican a los sujetos con un menor riesgo de tener colesterol total alto. Sin embargo, al analizar la distribución del colesterol en lipoproteínas, los polimorfismos identifican individuos con mayor riesgo de tener LDL-C elevado, a pesar de no tener niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dL, criterio utilizado en este estudio para definir la HC. Por lo que se requieren estudios adicionales para confirmar nuestros hallazgos, así como estudios funcionales para definir el posible efecto de estos polimorfismos en el metabolismo de las lipoproteínas. Además, la asociación de polimorfismos con los niveles de c-LDL podría ser relevante, considerando que estos podrían ser considerados marcadores de riesgo en individuos que no cumplen con el criterio de HC considerado como el colesterol total elevado.

Los individuos con HC presentaron niveles de PCR moderadamente superiores a los individuos sin HC, lo que refleja el proceso inflamatorio presente en estos sujetos. En individuos de HC, cinco polimorfismos de *IL37* fueron asociados a los niveles de la inflamación (PCR  $\geq$  3 mg/dL). Desafortunadamente, no sabemos si estos polimorfismos fueron asociados a concentraciones bajas o altas de IL-37 en estos individuos. Esto es importante porque la IL-37 puede reducir la producción de citocinas proinflamatorias, tales como la IL-6 <sup>66</sup>.

Otro hallazgo en nuestro estudio fue la asociación de cuatro polimorfismos de *IL37* con menor grasa abdominal visceral (GAV) en individuos sin HC, sugiriendo un papel protector de estos polimorfismos para GAV y, como consecuencia, para las anomalías metabólicas. Se ha reportado que la mayor expresión de mRNA de IL-37 en el tejido adiposo se correlacionó positivamente con la sensibilidad a la insulina y con una menor inflamación de este tejido <sup>134</sup>. Recientemente, Li y cols., <sup>139</sup> informaron que ancianos con DMT2 tenían una expresión alta de IL-37, y esta correlaciona con el índice de resistencia a la insulina, lo que sugiere la asociación de esta citocina con resistencia y sensibilidad a la insulina. Además, ha sido reportado que la expresión *in vitro* de IL-37 reduce la inflamación y la migración del macrófago e inhibe la absorción de LDL modificadas, sugiriendo un papel ateroprotector de la IL-37 expresada por macrófagos <sup>138</sup>.

El vínculo entre la distribución del tejido adiposo y las complicaciones en individuos obesos fue publicado hace muchos años; sin embargo, recientemente, se ha demostrado que la distribución, en lugar de la cantidad total de grasa corporal, está relacionada con



alteraciones inherentes a la obesidad <sup>140</sup> y ahora se sabe que la grasa abdominal visceral está relacionada con anomalías metabólicas. Moschen *y cols.*, en pacientes con obesidad severa, reportaron un aumento de la expresión de IL-37 en el tejido adiposo, que posterior a la pérdida de peso, fue mayor en el tejido adiposo subcutáneo/visceral en comparación con la expresión hepática <sup>129</sup>. Los cambios en la expresión de IL-37 y de otros miembros de la familia de la IL-1, en tejido adiposo e hígado en pacientes con pérdida de peso contribuyeron a la mejora de la resistencia a la insulina y la inflamación <sup>129</sup>.

## **XII. Fortalezas y Limitaciones**

Fortalezas.

1. La inclusión de individuos de la cohorte del proyecto GEA, que fueron bien caracterizados desde una perspectiva clínica, demográfica, bioquímica, tomográfica y de estilo de vida. El conocimiento de estas variables nos permitió ajustar el análisis de asociación con posibles variables de confusión.
2. El grupo control, sólo incluyó individuos con CAC igual a cero, eliminando aquellos individuos con aterosclerosis subclínica ( $CAC > 0$ ) que podrían sesgar los resultados.

Limitaciones:

1. No se determinaron las concentraciones de IL-37, por lo que no se pudo establecer si existía asociación entre los polimorfismos estudiados y los niveles de esta citocina.
2. El estudio no se replicó en una cohorte independiente de individuos.
3. No se realizaron experimentos que permitieran establecer si los polimorfismos tienen una consecuencia funcional, solo se usó el enfoque informático.

### XIII. CONCLUSIONES

En individuos clínicamente sanos, el polimorfismo rs2708947 se asoció con menor riesgo de presentar hipercolesterolemia y el polimorfismo rs6717710 con menor riesgo de presentar niveles elevados de ALT y AST. Mientras que en los casos este polimorfismo se asoció con menor riesgo de presentar ALP elevada.

Los polimorfismos rs2708961, rs2723187 y rs2708947 y el haplotipo (ATCCTGTCA) se asociaron con menor riesgo de presentar hipercolesterolemia en el grupo control.

Algunos polimorfismos se asociaron con el riesgo de tener niveles altos de c-LDL, glucosa, alto riesgo de DM2, y bajo riesgo de tener grasa visceral elevada en aquellos individuos sin hipercolesterolemia. En individuos con HC, cinco polimorfismos se asociaron con niveles altos de PCR.

Y finalmente no se encontró asociación de los 9 polimorfismos de la *IL37* con la presencia de la EAC prematura.

#### XIV. Referencias bibliográficas

1. Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S. & Anand, S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation* **104**, 2746–2753 (2001).
2. WHO. Enfermedades cardiovasculares. (2021). Available at: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1). (Accessed: 10th April 2021)
3. Dagenais, G. R. *et al.* Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 785–794 (2020).
4. Khan, M. A. *et al.* Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* **12**, (2020).
5. Arroyo-Quiroz, C. *et al.* Coronary heart disease mortality is decreasing in Argentina, and Colombia, but keeps increasing in Mexico: a time trend study. *BMC Public Health* **20**, 162 (2020).
6. Pagan, E. *et al.* Comparison of Trends in Mortality from Coronary Heart and Cerebrovascular Diseases in North and South America: 1980 to 2013. *Am. J. Cardiol.* **119**, 862–871 (2017).
7. OPS/OMS. México: perfil de enfermedades cardiovasculares. (2014). Available at: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=rdmore&cid=7283&Itemid=40876&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7283&Itemid=40876&lang=es). (Accessed: 22nd September 2019)
8. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. *Sala de prensa* (2021). Available at: <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=6244>. (Accessed: 15th June 2021)
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) GBD Compare Data Visualization. IHME; Seattle, WA, USA: University of Washington; Washington, DC, USA: 2019. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>. (Accessed: 17th May 2021)

10. *Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020*. doi:10.1787/740f9640-es
11. Arroyo-Quiroz, C. *et al.* Explaining the increment in coronary heart disease mortality in Mexico between 2000 and 2012. *PLoS One* **15**, e0242930 (2020).
12. Shamah-Levy, T. *et al.* *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales*. (2020).
13. Silverman, M. G. *et al.* Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur. Heart J.* **35**, 2232–2241 (2014).
14. Fernández-Friera, L. *et al.* Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2979–2991 (2017).
15. Vernon, S. T. *et al.* ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors—How Common Are They, and What Are Their Outcomes? *J. Am. Heart Assoc.* **8**, (2019).
16. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douidi, M., Baradaran, A. & Hamid, N. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int. J. Prev. Med.* **5**, 927–946 (2014).
17. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S. & Wang, T. J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *The Lancet* **383**, 999–1008 (2014).
18. Fruchart, J.-C., Nierman, M. C., Stroes, E. S. G., Kastelein, J. J. P. & Duriez, P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* **109**, 15–9 (2004).
19. Khera, A. V. & Kathiresan, S. Genetics of coronary artery disease: Discovery, biology and clinical translation. *Nat. Rev. Genet.* **18**, 331–344 (2017).
20. Myers, R. H., Kiely, D. K., Cupples, L. A. & Kannel, W. B. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am. Heart J.* **120**, 963–9 (1990).
21. Wilson, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.

- Circulation* **97**, 1837–47 (1998).
22. Assmann, G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation* **105**, 310–315 (2002).
  23. Lloyd-Jones, D. M. *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* **291**, 2204–11 (2004).
  24. Virani, S. S. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **143**, e254–e743 (2021).
  25. Watkins, H. & Farrall, M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 163–73 (2006).
  26. Gertler, M. M., Garn, S. M. & White, P. D. Young candidates for coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* **147**, 621–625 (1951).
  27. Murabito, J. M. *et al.* Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *J. Am. Med. Assoc.* **294**, 3117–3123 (2005).
  28. Won, H.-H. *et al.* Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. *PLOS Genet.* **11**, e1005622 (2015).
  29. Mayer, B., Erdmann, J. & Schunkert, H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin. Res. Cardiol.* **96**, 1–7 (2007).
  30. Schunkert, H., Erdmann, J. & Samani, N. J. Genetics of myocardial infarction: A progress report. *Eur. Heart J.* **31**, 918–925 (2010).
  31. Zdravkovic, S. *et al.* Heritability of death from coronary heart disease: A 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J. Intern. Med.* **252**, 247–254 (2002).
  32. Arnold, N., Lechner, K., Waldeyer, C., Shapiro, M. D. & Koenig, W. Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *Eur. Cardiol. Rev.* **16**, 1–8 (2021).
  33. Alfaddagh, A. *et al.* Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *Am. J. Prev. Cardiol.* **4**, 100130 (2020).
  34. Nguyen, M. *et al.* Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *J. Clin.*

- Med.* **8**, 1109 (2019).
35. Hansson, G. K. & Hermansson, A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* **12**, 204–212 (2011).
  36. Epstein, F. H. *et al.* Beyond Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* **320**, 915–924 (1989).
  37. Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H. & Jürgens, G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic. Biol. Med.* **13**, 341–390 (1992).
  38. Witztum, J. L. & Steinberg, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* **88**, 1785–92 (1991).
  39. Meng-Yu, W., Chia-Jung, L., Ming-Feng, H. & Pei-Yi, C. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 2034 (2017).
  40. Berry, E. M. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation. *Curr. Opin. Lipidol.* 5–11 (1992).
  41. Cox, D. A. & Cohen, M. L. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol. Rev.* **48**, 3–19 (1996).
  42. Frostegård, J. *et al.* Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* **145**, 33–43 (1999).
  43. Tedgui, A. & Mallat, Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* **86**, 515–81 (2006).
  44. Ross, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **340**, 115–26 (1999).
  45. Fan, J. & Watanabe, T. Inflammatory Reactions in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* **10**, 63–71 (2003).
  46. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* **420**, 868–74 (2002).
  47. Lopes, N., Vasudevan, S. S., Alvarez, R. J., Binkley, P. F. & Goldschmidt, P. J. Pathophysiology of plaque instability: insights at the genomic level. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **44**, 323–38 (2002).
  48. García-Moll, X. & Carlos, J. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y

- riesgo cardiovascular. *Rev. Española Cardiol.* **52**, 990–1003 (1999).
49. Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Somovilla-Crespo, B. & Gonzalez-Granado, J. M. Immunobiology of atherosclerosis: A complex net of interactions. *International Journal of Molecular Sciences* **20**, 5293 (2019).
  50. Alam, S. E., Nasser, S. S., Fernainy, K. E., Habib, A. A. & Badr, K. F. Cytokine imbalance in acute coronary syndrome. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**, 166–70 (2004).
  51. Pare, G. *et al.* Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Hum. Genet.* **80**, 673–82 (2007).
  52. Zernecke, A., Shagdarsuren, E. & Weber, C. Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**, 1897–908 (2008).
  53. Blann, A. D., Nadar, S. K. & Lip, G. Y. H. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* **24**, 2166–79 (2003).
  54. Böhm, F. & Pernow, J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* **76**, 8–18 (2007).
  55. Yang, Z. & Ming, X.-F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.* **4**, 53–65 (2006).
  56. Garlanda, C., Dinarello, C. A. & Mantovani, A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity* **39**, 1003–1018 (2013).
  57. Dinarello, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* **117**, 3720–3732 (2011).
  58. Smith, D. E. The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33. *J. Leukoc. Biol.* **89**, 383–392 (2011).
  59. van de Veerdonk, F. L. & Netea, M. G. New Insights in the Immunobiology of IL-1 Family Members. *Front. Immunol.* **4**, 167 (2013).
  60. Chen, H. & Fujita, M. IL-37: a new player in immune tolerance. *Cytokine* **72**, 113–4 (2015).
  61. Yan, X. *et al.* Interleukin-37: The effect of anti-inflammatory response in human



- coronary artery endothelial cells. *Mediators Inflamm.* **2019**, (2019).
62. Rider, P., Carmi, Y., Voronov, E. & Apte, R. N. Interleukin-1 $\alpha$ . *Semin. Immunol.* **25**, 430–438 (2013).
  63. Bulau, A.-M. *et al.* Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 2650–5 (2014).
  64. McCurdy, S., Liu, C. A., Yap, J. & Boisvert, W. A. Potential role of IL-37 in atherosclerosis. *Cytokine* **122**, 154169 (2019).
  65. Nold, M. F. *et al.* IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat. Immunol.* **11**, 1014–22 (2010).
  66. Boraschi, D. *et al.* IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur. Cytokine Netw.* **22**, 127–47 (2011).
  67. Ye, L. *et al.* IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. *J. Transl. Med.* **12**, 69 (2014).
  68. Ye, L. *et al.* IL-37 Alleviates Rheumatoid Arthritis by Suppressing IL-17 and IL-17-Triggering Cytokine Production and Limiting Th17 Cell Proliferation. *J. Immunol.* **194**, 5110–9 (2015).
  69. Tetè, S. *et al.* IL-37 (IL-1F7) the Newest Anti-Inflammatory Cytokine Which Suppresses Immune Responses and Inflammation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **25**, 31–38 (2012).
  70. Wu, B.-W., Zeng, Q.-T., Meng, K. & Ji, Q.-W. The potential role of IL-37 in atherosclerosis. *Pharmazie* **68**, 857–60 (2013).
  71. Wang, L., Quan, Y., Yue, Y., Heng, X. & Che, F. Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol. Lett.* **15**, 4711–4719 (2018).
  72. Smith, D. E. *et al.* Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J. Biol. Chem.* **275**, 1169–1175 (2000).
  73. Mulero, J. J. *et al.* IL1HY1: A novel interleukin-1 receptor antagonist gene. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun.* **263**, 702–706 (1999).
74. Gao, W. *et al.* Innate Immunity Mediated by the Cytokine IL-1 Homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) Induces IL-12-Dependent Adaptive and Profound Antitumor Immunity. *J. Immunol.* **170**, 107–113 (2003).
  75. NCBI. IL37 interleukin 37 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (2018). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/27178>. (Accessed: 25th October 2018)
  76. Dunn, E., Sims, J. E., Nicklin, M. J. & O'Neill, L. A. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. *Trends Immunol.* **22**, 533–6 (2001).
  77. Netea, M. G., van de Veerdonk, F. L., van der Meer, J. W. M., Dinarello, C. A. & Joosten, L. A. B. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* **33**, 49–77 (2015).
  78. Liu, K., Tang, Q., Zhu, X. & Yang, X. IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and associated with a worse clinical outcome after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* **468**, 140–144 (2017).
  79. Yang, T. *et al.* Elevated plasma interleukin-37 playing an important role in acute coronary syndrome through suppression of ROCK activation. *Oncotarget* **8**, 9686–9695 (2017).
  80. Ji, Q. *et al.* Elevated Plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP Concentrations in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Mediators Inflamm.* **2014**, 1–9 (2014).
  81. Wang, X., Cai, X., Chen, L., Xu, D. & Li, J. The evaluation of plasma and leukocytic IL-37 expression in early inflammation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after PCI. *Mediators Inflamm.* **2015**, 626934 (2015).
  82. Yu, K. *et al.* Increased IL-37 concentrations in patients with arterial calcification. *Clin. Chim. Acta* **461**, 19–24 (2016).
  83. Li, J. *et al.* Interleukin-37 suppresses the inflammatory response to protect cardiac function in old endotoxemic mice. *Cytokine* **95**, 55–63 (2017).
  84. Xu, D., Wang, A., Jiang, F., Hu, J. & Zhang, X. Effects of interleukin-37 on cardiac function after myocardial infarction in mice. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **8**, 5247–51 (2015).

85. Chai, M. *et al.* The Protective Effect of Interleukin-37 on Vascular Calcification and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice with Diabetes. *J. Interferon Cytokine Res.* **35**, 530–9 (2015).
86. McNamee, E. N. *et al.* Interleukin 37 expression protects mice from colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 16711–6 (2011).
87. Yousif, N. G. *et al.* Abstract 8603: Expression of Human Interleukine-37 Protects Mouse Heart Against Ischemic Injury Through Suppression of Monocyte Chemoattractant Protein-1-Mediated Mononuclear Cell Accumulation. *Circulation* **124**, A8603 (2015).
88. Sakai, N. *et al.* Interleukin-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 1609–16 (2012).
89. Cavalli, G. & Dinarello, C. A. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol. Rev.* **281**, 179–190 (2018).
90. Pei, B. *et al.* Associations of the IL-1F7 gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Int. J. Immunogenet.* **40**, 199–203 (2013).
91. Yin, D. *et al.* Genomic Variant in IL-37 Confers A Significant Risk of Coronary Artery Disease. *Sci. Rep.* **7**, 42175 (2017).
92. Kott, K. A. *et al.* Single-Cell Immune Profiling in Coronary Artery Disease: The Role of State-of-the-Art Immunophenotyping With Mass Cytometry in the Diagnosis of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* **9**, e017759 (2020).
93. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**, 2045–2051 (2012).
94. Rocha, V. Z. & Libby, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* **6**, 399–409 (2009).
95. Stevens, B. *et al.* The economic burden of hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation in Mexico. *Arch. Cardiol. México* **88**, 241–244 (2018).
96. World Health Organization. *WHO . Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020.* (2013).
97. Leopold, J. A. & Loscalzo, J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular

- disease. *Circulation Research* **122**, 1302–1315 (2018).
98. Kessler, T., Erdmann, J. & Schunkert, H. Genetics of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction - 2013. *Curr. Cardiol. Rep.* **15**, 368 (2013).
  99. Website: The 1000 Genomes Project. Available at: <http://www.1000genomes.org/>.
  100. Hernández-Avila, M. *et al.* Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex.* **40**, 133–40 (1998).
  101. Hernández- Ávila, M., Resoles, M. & Parra, S. Sistema de evaluacion de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT Software). Cuernavaca (México): INSP; 2000. (2000).
  102. Baecke, J. A. H., Burema, J. & Frijters, J. E. R. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **36**, 936–42 (1982).
  103. Sugiuchi, H. *et al.* Direct measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated  $\alpha$ -Cyclodextrin. *Clin. Chem.* **41**, 717–23 (1995).
  104. DeLong, D. M., DeLong, E. R., Wood, P. D., Lippel, K. & Rifkind, B. M. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* **256**, 2372–7 (1986).
  105. Wallace, T. M., Levy, J. C. & Matthews, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **27**, 1487–95 (2004).
  106. Marques, M. D. *et al.* Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* **209**, 481–86 (2010).
  107. Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J. & Daly, M. J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**, 263–5 (2005).
  108. McCurdy, S., Yap, J., Irei, J., Lozano, J. & Boisvert, W. A. IL-37—a putative therapeutic agent in cardiovascular diseases. *QJM An Int. J. Med.* 1–7 (2021). doi:10.1093/qjmed/hcab011
  109. Dominici, R. *et al.* Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the

- transcription regulatory region of interleukin-1 $\alpha$ . *Immunogenetics* **54**, 82–86 (2002).
110. Yan, J. *et al.* Common genetic heterogeneity of human interleukin-37 leads to functional variance. *Cell. Mol. Immunol.* **14**, 783–791 (2017).
  111. Ensembl genome browser. Available at: <https://www.ensembl.org/index.html>. (Accessed: 29th June 2021)
  112. RK, S. *et al.* Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* **191**, 391–396 (2007).
  113. Bekkelund, S. I. Serum alanine aminotransferase activity and risk factors for cardiovascular disease in a Caucasian population: the Tromsø study. *BMC Cardiovasc. Disord.* **21**, (2021).
  114. Tonelli, M. *et al.* Relation Between Alkaline Phosphatase, Serum Phosphate, and All-Cause or Cardiovascular Mortality. *Circulation* **120**, 1784–1792 (2009).
  115. Laverriere, A. C. *et al.* GATA-4/5/6, a subfamily of three transcription factors transcribed in developing heart and gut. *J. Biol. Chem.* **269**, 23177–23184 (1994).
  116. Rahmani, J. *et al.* Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **31**, 555–562 (2019).
  117. Porter, S. A. *et al.* Aminotransferase levels are associated with cardiometabolic risk above and beyond visceral fat and insulin resistance: The framingham heart study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **33**, 139–146 (2013).
  118. Yuan, X. *et al.* Population-Based Genome-wide Association Studies Reveal Six Loci Influencing Plasma Levels of Liver Enzymes. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 520–528 (2008).
  119. Chambers, J. C. *et al.* Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat. Genet.* **43**, 1131–1138 (2011).
  120. Kamatani, Y. *et al.* Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat. Genet.* **42**, 210–215 (2010).
  121. Kollerits, B. *et al.* A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme values. *J. Med. Genet.* **47**, 116–119 (2010).
  122. Sookoian, S. & Pirola, C. J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-

- like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **53**, 1883–1894 (2011).
123. Posadas-Sánchez, R. *et al.* Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. The GEA study. *Immunobiology* **222**, 960–966 (2017).
  124. Lake, A. C. *et al.* Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of Adiponutrin family members. *J. Lipid Res.* **46**, 2477–2487 (2005).
  125. S, R. *et al.* Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent. *Int. J. Obes. (Lond)*. **34**, 190–194 (2010).
  126. JY, S. *et al.* A genome-wide association study on liver enzymes in Korean population. *PLoS One* **15**, (2020).
  127. Masuda, M., Okuda, K., Ikeda, D. D., Hishigaki, H. & Fujiwara, T. Interaction of genetic markers associated with serum alkaline phosphatase levels in the Japanese population. *Hum. Genome Var.* **2015 21 2**, 1–6 (2015).
  128. C, L. *et al.* Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment. *J. Interferon Cytokine Res.* **33**, 612–618 (2013).
  129. Moschen, A. R. *et al.* Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol. Med.* **17**, 840–5 (2011).
  130. Li, Y. *et al.* Interleukin-37 Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis in Mice. *Inflammation* **41**, 1772–1779 (2018).
  131. Feng, X. X. *et al.* IL-37 suppresses the sustained hepatic IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  production and T cell-dependent liver injury. *Int. Immunopharmacol.* **69**, 184–193 (2019).
  132. Kim, M. S. *et al.* IL-37 Attenuates Lung Fibrosis by Inducing Autophagy and Regulating TGF- $\beta$ 1 Production in Mice. *J. Immunol.* **203**, 2265–2275 (2019).
  133. López-Bautista, F. *et al.* IL-37 Gene and Cholesterol Metabolism: Association of

- Polymorphisms with the Presence of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk Factors. The GEA Mexican Study. *Biomolecules* **10**, 1409 (2020).
134. Ballak, D. B. *et al.* IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Commun.* **5**, 4711 (2014).
  135. A, M., J, W., L, Y., Y, A. & H, Z. AMPK activation enhances the anti-atherogenic effects of high density lipoproteins in apoE <sup>-/-</sup> mice. *J. Lipid Res.* **58**, 1536–1547 (2017).
  136. Zhu, H. *et al.* AAV2/8-hSMAD3 gene delivery attenuates aortic atherogenesis, enhances Th2 response without fibrosis, in LDLR-KO mice on high cholesterol diet. *J. Transl. Med.* **12**, (2014).
  137. Yang, Z. *et al.* Role of IL-37 in Cardiovascular Disease Inflammation. *Can. J. Cardiol.* **35**, 923–930 (2019).
  138. McCurdy, S., Baumer, Y., Toulmin, E., Lee, B.-H. & Boisvert, W. A. Macrophage-Specific Expression of IL-37 in Hyperlipidemic Mice Attenuates Atherosclerosis. *J. Immunol.* **199**, 3604–3613 (2017).
  139. Li, T. *et al.* Interleukin-37 sensitize the elderly type 2 diabetic patients to insulin therapy through suppressing the gut microbiota dysbiosis. *Mol. Immunol.* **112**, 322–329 (2019).
  140. JP, D. *et al.* Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* **10**, 497–511 (1990).

## Anexos 1. Carta de aceptación del proyecto de investigación

**75**  
AÑOS  
1943 - 2018

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez  
Evolución Continua



### Carta de Aceptación de Proyecto de Investigación

Ref: INCAR-DG-DI-196-2018

No. de protocolo en el INCAR:	18-1085
Nombre del estudio:	Participación de polimorfismos del gen de la interleucina 37 en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad arterial coronaria prematura. Relación de los genotipos con niveles séricos y análisis funcional.
Número del estudio:	CONACYT - 286659
Sitio donde se realizará el estudio:	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Domicilio del sitio donde se realizará el estudio:	Juan Badiano No. 1, Colonia Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Ciudad de México, a 24 de octubre de 2018.

**Dr. Gilberto Vargas Alarcón**  
Investigador Responsable del Proyecto  
Subdirector de Investigación Básica y Tecnológica  
Presente.

Dr. Vargas:

Me permito informar a usted, que su propuesta de proyecto de investigación, ha sido revisada y aprobada por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación, en sus sesiones ordinarias del 25 de septiembre y 16 de octubre de 2018, respectivamente.

Ambos Comités revisaron y aprobaron la siguiente documentación:

1. Propuesta de proyecto de investigación, en español.
2. Carta de Consentimiento Informado Versión 1, en español

Le envío un cordial saludo.

Atentamente,

**Dr. Jesús Vargas Barrón**  
Director de Investigación.

c.c.p. Subdirección de Investigación Básica y Tecnológica  
Departamento de Trabajo Social  
Expediente

JVB'ehg

Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México  
Tel. 5573 - 2911 ext. 24202, 24203 y 9 | <https://www.cardiologia.org.mx>



## Anexo 2. Informe de productos

El proyecto logró terminarse en tiempo y forma, a continuación, enlisto mi producción durante el doctorado.

### a) Artículos derivados del proyecto de investigación

1. **López-Bautista, F.,** Posadas-Sánchez, R., Vargas-Alarcón, G. Association of the IL-37 Polymorphisms with Transaminases and Alkaline Phosphatase Levels in Premature Coronary Artery Disease Patients and Healthy Controls. Results of the Genetics of Atherosclerotic (GEA) Mexican Study. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1018.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11061018>
2. **López-Bautista, F.,** Posadas-Sánchez, R., Vázquez-Vázquez, C., Fragoso, J. M., Rodríguez-Pérez, J. M., & Vargas-Alarcón, G. IL-37 Gene and Cholesterol Metabolism: Association of Polymorphisms with the Presence of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk Factors. The GEA Mexican Study. *Biomolecules* **2020**, *10*(10), 1409.  
<https://doi.org/10.3390/biom10101409>.

### b) Presentación de pósters

- **Mayo 2019.** Association of IL-37 rs2708965 polymorphism with cardiovascular risk factors in individuals with coronary artery disease, subclinical atherosclerosis and healthy controls. The GEA Mexican Study. EAS Congress, Netherlands.
- **Agosto 2018,** Jornadas de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología. Asociación del polimorfismo rs2708965 del gen IL-37 con la enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis subclínica y factores de riesgo cardiovascular.

**c) Publicaciones derivadas del proyecto GEA.**

1. Vargas-Alarcón G, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JMJM, Fragoso JMJM, Posadas-Romero C, **López-Bautista F**, et al. Interleukin 27 polymorphisms, their association with insulin resistance and their contribution to subclinical atherosclerosis. The GEA Mexican study. *Cytokine* **2019**;114:32–7. doi:10.1016/j.cyto.2018.11.028.
2. Posadas-Sánchez R, Ángeles-Martínez J, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, **López-Bautista F**, Flores-Domínguez C, et al. The IL-10-1082 (rs1800896) G allele is associated with a decreased risk of developing premature coronary artery disease and some IL-10 polymorphisms were associated with clinical and metabolic parameters. The GEA study. *Cytokine* **2018**;106:12–8.
3. Posadas-Romero C, **López-Bautista F**, Rodas-Díaz MA, Posadas-Sánchez R, Kimura-Hayama E, Juárez-Rojas JG, et al. **Prevalencia y extensión de la calcificación arterial coronaria en población mexicana asintomática cardiovascular: estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa.** *Arch Cardiol México* **2017**; 87:292–301.

**d) Otras publicaciones**

1. **López-Bautista F**, Barbero-Becerra VJ, Ríos MY, Ramírez-Cisneros MÁ, Sánchez-Pérez CA, Ramos-Ostos MH, et al. Dietary consumption and serum pattern of bioactive fatty acids in NAFLD patients. *Ann Hepatol* **2020**. doi:10.1016/j.aohep.2020.06.008.
2. González-Ortiz A, **López-Bautista F**, Valencia-Flores M, Espinosa Cuevas Á. Effects of partial sleep deprivation on dietary energy intake in a healthy population: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* **2020**;37:1052–60. doi:10.20960/nh.03108.
3. Mialon M, Jaramillo Á, Caro P, Flores M, González L, Gutierrez-Gómez Y, **López-Bautista F**, et al. Involvement of the food industry in nutrition conferences in Latin America and the Caribbean. *Public Health Nutr* **2020**:1–7. doi:10.1017/S1368980020003870.
4. Barquera S, Balderas N, Rodríguez E, Kaufer-Horwitz M, Perichart O, Rivera-Dommarco JA, et al. Código Nutricia: nutrición y conflicto de interés en la academia. *Salud Publica Mex* **2020**; 62:313

5. Palacios C, Bernal J, Bonvecchio A, Gutiérrez M, Cuenca MH, Irizarry L, **López-Bautista F**, et al. Nutritional Recommendations for Healthcare and Essential Personnel Exposed to COVID-19 in Latin America. Arch Latinoam Nutr **2020**;69:242–58.
6. Bonvecchio A, Pacheco Miranda S, Irizarry L, Herrera Cuenca M, Tijerina Walls MV, Bernal J, **López-Bautista F**, et al. Recomendaciones de micronutrientes para grupos vulnerables en contexto de desnutrición, durante la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica. Arch Latinoam Nutr **2020**;69:259–73. doi:10.37527.2019.69.4.006.

**e) Distinciones**

**Representante mexicana (Postulación UNAM)**, para el Programa de Liderazgo Latinoamericano en Nutrición (LILANUT), bajo el lema “Alimentación saludable para un planeta sostenible”. Periodo: 2018-2021 (SLAN).

### Anexo 3. Cuestionarios



#### Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

#### Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (Estudio GEA)

No llenar esta área

Fecha de entrevista: \_\_\_\_\_  
(día / mes / año)

Núm. registro INCICH \_\_\_\_\_

Núm. muestra \_\_\_\_\_

#### I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1. Procedencia del paciente:

- a) Hemodinamia                      b) Banco de Sangre (donador)  
c) Fenofibrato                      d) Consulta                      e) Externo



2. Nombre: \_\_\_\_\_  
(apellido paterno)                      (apellido materno)                      ( nombre (s) )

3. Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(dd/ mm / aaaa)

4. Edad: \_\_\_\_ (años)

5. Sexo :                      \_\_\_\_1) Masculino                      \_\_\_\_2) Femenino

6. Estado Civil: \_\_\_\_1) Soltero(a)    \_\_\_\_2) Casado(a)    \_\_\_\_3) Divorciado(a)    \_\_\_\_4) Unión libre    \_\_\_\_5) Viudo(a)

7. Residente del D.F. o área metropolitana:                      \_\_\_\_1)Si                      \_\_\_\_2)No

8. Domicilio: \_\_\_\_\_  
Calle y número (interior o exterior)                      Colonia

Delegación o municipio

C.P.

9. Teléfono

1) Casa

2) Trabajo

3) Celular

4) Para recibir recados

04455

#### II. CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

1. ¿Cuántas personas viven en la misma casa? \_\_\_\_ personas

2. ¿Cuántas habitaciones ocupan para dormir? \_\_\_\_\_

3. ¿Con qué servicios cuentan?

- 1) Agua intradomiciliaria                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_  
2) Luz                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_  
3) Drenaje                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

4. La casa en la que vive es:

- \_\_\_\_1) Propia                      \_\_\_\_2) Rentada                      \_\_\_\_3) Prestada                      \_\_\_\_4) Pagándola

5. ¿Qué religión tiene?

- \_\_\_\_1) Católica                      \_\_\_\_2) Protestante                      \_\_\_\_3) Otra (especifique): \_\_\_\_\_

**III. ESCOLARIDAD**

No llenar esta área

1. Indique el grado de escolaridad máximo obtenido



- |                          |                                          |
|--------------------------|------------------------------------------|
| 1) Analfabeta            | 7) Carrera técnica                       |
| 2) Lee y escribe         | 8) Preparatoria o equivalente incompleta |
| 3) Primaria incompleta   | 9) Preparatoria completa                 |
| 4) Primaria completa     | 10) Licenciatura                         |
| 5) Secundaria incompleta | 11) Maestría                             |
| 6) Secundaria completa   | 12) Doctorado                            |

**IV. OCUPACION**

- Ocupación: (especifique) \_\_\_\_\_
- ¿Cuántas horas al día trabaja?
- ¿Cuántos días a la semana trabaja?
- Turno al que pertenece: 
  - \_\_1) Matutino \_\_2) Vespertino \_\_3) Nocturno \_\_4) Mixto \_\_5) Variable
- Su salario mensual es: 
  - \_\_1) No percibe salario \_\_2) Un salario mínimo o menos \_\_3) 2 a 3 salarios mínimos
  - \_\_4) 4 a 7 salarios mínimos \_\_5) 8 o más salarios mínimos
- ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?
- ¿Cuántas personas contribuyen al ingreso familiar?
- ¿A cuánto asciende el ingreso familiar mensual? 
  - \_\_1) Un salario mínimo o menos \_\_3) 4 a 7 salarios mínimos
  - \_\_2) 2 a 3 salarios mínimos \_\_4) 8 o más salarios mínimos

**V. ANTECEDENTES FAMILIARES**

- ¿Dónde nacieron sus padres? Padre \_\_\_\_\_ Madre \_\_\_\_\_
- ¿Dónde nacieron sus abuelos paternos? Abuelo \_\_\_\_\_ Abuela \_\_\_\_\_
- ¿Dónde nacieron sus abuelos maternos? Abuelo \_\_\_\_\_ Abuela \_\_\_\_\_
- ¿Dónde nació usted? \_\_\_\_\_
- ¿Tuvo o tiene familiares con las siguientes enfermedades?  
 [NOTA para el encuestador: 1 = Sí 2 = No 3 = No sabe (Padre=1, Madre=2, tíosmat=3, tíospat=4, abomat=5, abopat=6, abamat=7, abapat=8, hermanos=9, otros=10)]

Enfermedad	Sí/No/No sabe	Quiénes (Padre, madre, abuelos, tíos, hermanos, hijos)
1. HTA sistémica	_____	____/____/____/____/____
2. EAC prematura *	_____	____/____/____/____/____
3. EVC	_____	____/____/____/____/____
4. EVP	_____	____/____/____/____/____
5. Dislipidemia	_____	____/____/____/____/____
6. Diabetes	_____	____/____/____/____/____
7. Obesidad	_____	____/____/____/____/____
8. Gota	_____	____/____/____/____/____

\* < 55 años en hombres; < 65 años en mujeres

No llenar esta área

6. ¿Las enfermedades fueron diagnosticadas por un médico? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**VI. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS: (Participantes del sexo masculino, pasar a la sección VII)**

1. ¿A qué edad tuvo su primera menstruación? \_\_\_\_\_ años
2. ¿Cuántos embarazos ha tenido? \_\_\_\_\_
3. Número de partos \_\_\_\_\_
4. Número de cesáreas \_\_\_\_\_
5. Número de abortos \_\_\_\_\_
6. ¿Actualmente toma anticonceptivos orales? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (pasar a la pregunta número 8)
7. ¿Cuánto tiempo los ha tomado? \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ años
8. ¿Alguna vez en su vida tomó anticonceptivos orales? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (pasar a la pregunta número 10)
9. ¿Cuánto tiempo los tomó? \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ años
10. ¿A qué edad presentó la menopausia? \_\_\_\_\_ años \_\_\_ No sabe \_\_\_ No aplica   
¿Por qué? \_\_\_\_\_
11. ¿Después de la menopausia ha tomado hormonas? Sí \_\_\_\_\_ ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_  
Dosis \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_ (pasar a la sección VII número)
12. ¿Cuánto tiempo las tomó? \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ años
13. Actualmente ¿toma hormonas para la menopausia? Sí \_\_\_\_\_ ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_  
Dosis \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_

**VII. ANTECEDENTES PERSONALES DE FACTORES DE RIESGO CORONARIO**

**VII.1 Actividad física**

1. ¿La mayor parte de su tiempo libre lo dedica a leer, ver tv o descansar? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
2. Actualmente ¿practica ejercicio físico? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (pasar a la pregunta VII.2)
3. ¿Desde hace cuanto tiempo lo practica?   
1) menos de 1 año      2) 1 a 2 años      3) 2 a 3 años      4) 5 años o más
4. ¿Qué ejercicio físico practica?   
1) Caminar    2) Bicicleta    3) Nadar    4) De cancha    5) De gimnasio    6) Otro (especifique) \_\_\_\_\_
5. ¿Cuántos minutos dura su sesión de ejercicio?   
\_\_\_\_ 1) 15 min.      \_\_\_\_ 4) 40 min.  
\_\_\_\_ 2) 20 min.      \_\_\_\_ 5) 60 min.  
\_\_\_\_ 3) 30 min.      \_\_\_\_ 6) > 60 min.
6. ¿Con qué frecuencia lo practica?   
1) Todos los días      2) Una vez/semana      3) 2 veces/semana      4) 3-5 veces/semana  
5) Una vez por mes      6) Dos veces al mes

**VII.2 Tabaquismo**

1. ¿Fuma actualmente? Si  No  (pasar a la pregunta número 4)
2. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día? 

<input type="checkbox"/> 1) sólo ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 4) 11 a 15
<input type="checkbox"/> 2) 1 a 5	<input type="checkbox"/> 5) 15 a 20
<input type="checkbox"/> 3) 6 a 10	<input type="checkbox"/> 6) más de 20

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ cigarrillos
3. ¿Cuánto tiempo ha fumado? 

<input type="checkbox"/> 1) menos de un año	<input type="checkbox"/> 3) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) de 1 a 5 años	<input type="checkbox"/> 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ años
4. ¿Alguna vez ha fumado? Si  No  (pasar a la sección número VII.3)
5. ¿Cuánto tiempo fumó? 

<input type="checkbox"/> 1) menos de un año	<input type="checkbox"/> 3) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) de 1 a 5 años	<input type="checkbox"/> 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ años
6. ¿Cuántos cigarrillos fumaba en un día? 

<input type="checkbox"/> 1) Sólo ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 4) 11 a 15
<input type="checkbox"/> 2) 1 a 5	<input type="checkbox"/> 5) 15 a 20
<input type="checkbox"/> 3) 6 a 10	<input type="checkbox"/> 6) más de 20

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ cigarrillos
7. ¿Hace cuánto dejó de fumar? 

<input type="checkbox"/> 1) menos de 1 mes	<input type="checkbox"/> 4) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) menos de 1 año	<input type="checkbox"/> 5) más de 10 años
<input type="checkbox"/> 3) de 1 a 5 años	

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ años

**VII.3 Consumo de Alcohol**

1. En los últimos 6 meses ¿ha consumido alguna bebida que contenga alcohol? Si  No  (pasar a la pregunta número 6)
2. ¿Qué tipo de bebida ingiere con mayor frecuencia? 

1) Tequila	4) Cerveza
2) Brandy o Cognac	5) Pulque
3) Ron	6) Otro (Especifique): _____
3. ¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas? 

1) Esporádicamente	4) Una vez a la semana
2) Una vez al mes	5) 2 a 5 veces por semana
3) 2 a 3 veces al mes	6) Diario
4. Cuando ingiere bebidas alcohólicas, ¿cuántos vasos o copas consume en promedio? 

<input type="checkbox"/> 1-3	<input type="checkbox"/> 4-6	<input type="checkbox"/> 6 ó más
------------------------------	------------------------------	----------------------------------

 ¿Cuántos? \_\_\_\_\_ vasos
5. ¿Ha llegado alguna vez a la embriaguez? 

1) Nunca	4) Una vez al mes
2) En una ocasión	5) Una vez a la semana
3) Esporádicamente	6) Diario
6. Hace más de 6 meses ¿consumía bebidas alcohólicas? Si  ¿Qué tipo de bebida?(ver opciones pregunta 2) \_\_\_\_\_  
 No  (pasar a la sección VII.4)
7. ¿Hace cuanto tiempo dejó de hacerlo?  años  meses
8. ¿Cuánto tiempo tomó? 

1) Menos de un año	3) 2 a 3 años
2) 1 a 2 años	4) 5 años o más

9. ¿En qué cantidad? \_\_\_\_\_ Vasos o copas al (a la)  
\_\_\_\_\_ 1) Mes \_\_\_\_\_ 2) Semana \_\_\_\_\_ 3) Día \_\_\_\_\_ 4) al Año

No llenar esta área

10. ¿Con qué frecuencia llegaba a la embriaguez?

1) Diario \_\_\_\_\_ 2) Una vez/semana \_\_\_\_\_ 3) Una vez/mes \_\_\_\_\_ 4) Esporádicamente \_\_\_\_\_ 5) Nunca \_\_\_\_\_

#### VII.4 Uso de multivitamínicos

1. ¿Actualmente toma vitaminas o polivitamínicos? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

2. ¿Cuánto tiempo lleva tomándolo?

1) Menos de 6 meses \_\_\_\_\_ 2) De 6 meses a 1 año \_\_\_\_\_ 3) 1 a 3 años \_\_\_\_\_  
4) De 3 a 5 años \_\_\_\_\_ 5) Más de 5 años \_\_\_\_\_

3. Mencione cual(es): \_\_\_\_\_

#### VII.5 Sobrepeso y obesidad

1. ¿El paciente tiene exceso de peso? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (pasar a la sección VII.6)

2. Tiempo de evolución de exceso de peso:

\_\_\_\_\_ 1) <1 año \_\_\_\_\_ 4) de 11 a 15 años  
\_\_\_\_\_ 2) de 1 a 5 años \_\_\_\_\_ 5) de 16 o > años  
\_\_\_\_\_ 3) de 6 a 10 años \_\_\_\_\_

3. ¿Le han indicado dieta para bajar de peso? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

4. Usted sigue la dieta indicada:

\_\_\_\_\_ 1) Muy bien \_\_\_\_\_ 2) Bien \_\_\_\_\_ 3) Regular \_\_\_\_\_ 4) Mal

5. ¿Le han indicado realizar ejercicio físico? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

6. ¿Le han indicado algún medicamento para bajar de peso? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

7. ¿Qué medicamento (s)? \_\_\_\_\_

#### VII.6 Diabetes

1. El paciente tiene diabetes:

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (pasar a la pregunta VII.7) No sabe \_\_\_\_\_ (pasar a la pregunta VII.7)

2. Tiempo conocido de evolución de la diabetes:

\_\_\_\_\_ 1) <1 año \_\_\_\_\_ 4) de 11 a 15 años  
\_\_\_\_\_ 2) de 1 a 5 años \_\_\_\_\_ 5) de 16 o más años  
\_\_\_\_\_ 3) de 6 a 10 años \_\_\_\_\_

3. ¿Le han indicado dieta para el cuidado de su diabetes? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

4. Usted sigue la dieta indicada

\_\_\_\_\_ 1) Muy bien \_\_\_\_\_ 2) Bien \_\_\_\_\_ 3) Regular \_\_\_\_\_ 4) Mal



No llenar esta área

5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar su diabetes? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- \_\_\_\_ 1) Sulfonilureas      \_\_\_\_ 4) Insulina  
\_\_\_\_ 2) Biguanidas      \_\_\_\_ 5) Insulina + hipoglucemiantes orales  
\_\_\_\_ 3) Tiazolidinedionas      \_\_\_\_ 6) Otros
7. ¿Con qué frecuencia toma/inyecta el medicamento?
- \_\_\_\_ 1) Todos los días      \_\_\_\_ 3) 5 días/ semana      \_\_\_\_ 5) Ocasionalmente  
\_\_\_\_ 2) 6 días/semana      \_\_\_\_ 4) 4 días/semana      \_\_\_\_ 6) Nunca lo toma

### VII.7 Dislipidemia

1. El paciente tiene dislipidemia. Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ ( pasar a la sección VII.8 ) No sabe \_\_\_\_ (pasar a la sección VII.8)
2. Tiempo conocido de evolución de la dislipidemia:
- \_\_\_\_ 1) <1 año      \_\_\_\_ 4) de 11 a 15 años  
\_\_\_\_ 2) de 1 a 5 años      \_\_\_\_ 5) de 16 o más años  
\_\_\_\_ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta como parte de su tratamiento? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
4. Usted sigue la dieta indicada
- \_\_\_\_ 1) Muy bien      \_\_\_\_ 2) Bien      \_\_\_\_ 3) Regular      \_\_\_\_ 4) Mal
5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar sus lípidos? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- \_\_\_\_ 1) Estatina      \_\_\_\_ 2) Fibratos      \_\_\_\_ 3) Estatina + Fibratos      \_\_\_\_ 4) Estatina + Ezetimiba
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- \_\_\_\_ 1) Todos los días      \_\_\_\_ 3) 5 días/ semana      \_\_\_\_ 5) Ocasionalmente  
\_\_\_\_ 2) 6 días/semana      \_\_\_\_ 4) 4 días/semana      \_\_\_\_ 6) Nunca lo toma

### VII.8 Hipertensión

1. El paciente tiene hipertensión arterial. Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ (pasar a la sección VIII) No sabe \_\_\_\_ (pasar a la sección VIII)
2. Tiempo conocido de evolución de HTA:
- \_\_\_\_ 1) <1 año      \_\_\_\_ 4) de 11 a 15 años  
\_\_\_\_ 2) de 1 a 5 años      \_\_\_\_ 5) de 16 o más años  
\_\_\_\_ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Ha disminuido el consumo de sal? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
4. ¿Le han indicado medicamentos para controlar la presión? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
5. ¿Qué medicamentos toma?
- \_\_\_\_ 1) BB      \_\_\_\_ 4) AAT<sub>1</sub>  
\_\_\_\_ 2) IECA      \_\_\_\_ 5) Diurético  
\_\_\_\_ 3) ACC      \_\_\_\_ 6) Otro(s) \_\_\_\_\_

No llenar esta área

6. ¿Cuántos medicamentos toma para controlar la HTA? \_\_\_\_\_

7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?

\_\_\_\_\_ 1) Todos los días

\_\_\_\_\_ 3) 5 días/ semana

\_\_\_\_\_ 5) Ocasionalmente

\_\_\_\_\_ 2) 6 días/semana

\_\_\_\_\_ 4) 4 días/semana

\_\_\_\_\_ 6) Nunca lo toma

### VII.9 Infección

1. ¿Tiene usted alguna infección crónica?

1. caries \_\_\_\_\_

2. Tuberculosis \_\_\_\_\_

2. ¿En las últimas semanas ha tenido alguna infección? 1. Diarrea \_\_\_\_\_ 2. Gripe \_\_\_\_\_ 3. Faringitis \_\_\_\_\_ 4. de vías urinarias \_\_\_\_\_ 5. Otras \_\_\_\_\_

3. ¿Ha tenido usted hepatitis viral? 1. Sí \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_ 3. No sabe \_\_\_\_\_

¿Qué tipo de hepatitis? 1. A \_\_\_\_\_ 2. B \_\_\_\_\_ 3. C \_\_\_\_\_ 4. E \_\_\_\_\_ 5. No sabe \_\_\_\_\_

### VIII. HISTORIA PERSONAL DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Ha tenido usted alguna de las siguientes enfermedades?

	Si	No	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha
1. Infarto al miocardio	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. Angina inestable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3. Angina estable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4. Intervención coronaria percutánea	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5. Cirugía de revasc. coronaria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6. Evento vascular cerebral	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7. Isquemia cerebral transitoria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
8. Enfermedad vascular periférica	_____	_____	_____	_____	_____	_____
9. Colocación de Stent	_____	_____	_____	_____	_____	_____

### IX. INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ACTUAL:

#### 1. PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA

\_\_\_\_\_ 1) Angina estable CF 0-1 con estudios inductores de isquemia (+)

\_\_\_\_\_ 2) Angina estable CF II-III de la CCS\*

\_\_\_\_\_ 3) Deterioro de la CF según la CCS\*

\_\_\_\_\_ 4) Angina inestable\*\*

\*Independientemente de que tenga o no estudios inductores de isquemia.

\*\*Nota para el monitor clínico: En caso de que la nota del cardiólogo de la CE mencione como motivo del estudio "angina inestable", preguntar al paciente si ha tenido angina (o sus equivalentes) en las últimas 48 horas, especialmente en reposo y/o si el patrón es en crescendo. Si la respuesta es afirmativa favor de consultar con el cardiólogo de la CE que participa en el estudio para evaluar si el paciente debe ser hospitalizado.

### X. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Talla (m): \_\_\_\_\_ Circunferencia de cintura (cm) \_\_\_\_\_ Circunferencia de cuello (cm) \_\_\_\_\_

	1ª	2ª	3ª	Promedio
Tensión arterial: Sistólica:	_____	_____	_____	_____
Diastólica:	_____	_____	_____	_____

Frecuencia Cardiaca ( lpm): \_\_\_\_\_

**XI. RESULTADOS DE LABORATORIO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN**

- 1. Colesterol total \_\_\_\_\_ mg/dl
- 2. C-HDL \_\_\_\_\_ mg/dl
- 3. C-LDL \_\_\_\_\_ mg/dl
- 4. C no HDL \_\_\_\_\_ mg/dl
- 5. Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dl
- 6. Glucosa \_\_\_\_\_ mg/dl
- 7. Ácido úrico \_\_\_\_\_ mg/dl
- 8. Urea \_\_\_\_\_ mg/dl
- 9. Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dl
- 10. PCR \_\_\_\_\_ g/dl
- 11. Troponina \_\_\_\_\_ mg/dl
- 12. CPK-MB \_\_\_\_\_ UI/ml
- 13. CPK \_\_\_\_\_ UI/ml
- 14. Leucocitos totales \_\_\_\_\_
- 15. Hemoglobina \_\_\_\_\_ g/L

**\*Nota para el encuestador:** Los resultados de laboratorio de perfil de lípidos y glucosa "NO" deben tomarse de los existentes en el expediente. Estos resultados deberán obtenerse de forma diferida dado que al final de este cuestionario basal se deberá tomar una muestra sanguínea que será procesada en el laboratorio del Dr. Carlos Posadas. El ácido úrico, creatinina, PCR, troponina, CPK-MB, CPK, leucocitos totales, hemoglobina "SI" se capturarán del expediente en el momento de la entrevista para este efecto se deberán tomar los resultados más recientes.

- 16. ¿Cuál es el valor de la fracción de expulsión del ventrículo (FEVI) más reciente?  
 \_\_\_\_\_ Anotar el valor (%). Fecha: \_\_\_\_\_
- 17. ¿Cuál fue el método empleado para evaluar la FEVI?  
 \_\_\_\_\_ 1) ECO \_\_\_\_\_ 2) M. Nuclear

**XII. DIAGNOSTICOS ACTUALES:**

Anotar cuales de los siguientes diagnósticos presenta el paciente al momento de su evaluación inicial en el estudio:

- Cardiopatía isquémica Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Angina inestable Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Angina estable Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- HTA sistémica Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Dislipidemia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Diabetes Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Hiperuricemia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Tabaquismo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Sobrepeso Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Obesidad Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Sedentarismo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### XIII. TRATAMIENTO E INDICACIONES

1. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos recibe el paciente al momento de realizar la entrevista inicial?

Grupo de medicamento	Si=1/No=2	Nombre genérico	Dosis TOTAL diaria (mg)
Estatinas			
Fibratos			
Inhibidores de la absorción			
Niacina			
Beta bloqueadores			
IECAS			
A.R.A. (SARTANES)			
Diuréticos			
Antagonistas de Ca			
Nitratos			
Hipoglucemiantes orales			
Sulfonilureas			
Biguanidas			
Tiazolidinedionas			
Inhibidores de DPP-4			
Tratamiento con insulina			
Aspirina			
Clopidogrel			
Anticoagulantes orales			

### XIV. AUTOPERCEPCIÓN DE ESTRES (Pregunta Goteborg, Am J Cardiol 1991: 68:1171-1175)

1. ¿Se ha sentido tenso, irritable, ansioso o ha tenido dificultades para dormir como consecuencia de algún problema en su trabajo o en su hogar?

- 1.- Nunca me he sentido así.
- 2.- 1 ó más veces.
- 3.- He tenido algunos periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 4.- He tenido múltiples periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 5.- He tenido estrés de forma permanente en el último año.
- 6.- He tenido estrés de forma permanente en los últimos 5 años.

Aplicado y revisado por: \_\_\_\_\_  
(iniciales, firma y fecha)

Última modificación 13 octubre 2010, Rosalinda Posadas Sánchez

## Cuestionario de actividad física (Baecke)

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

No Folio \_\_\_\_\_

Apellido Paterno \_\_\_\_\_ Apellido Materno \_\_\_\_\_ -  
Nombre \_\_\_\_\_

1.- ¿Cuál es su ocupación principal? \_\_\_\_\_

2.- En el trabajo estoy sentado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

3.- En el trabajo estoy de pie:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

4 En el trabajo camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

5.- En el trabajo cargo cosas pesadas:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

6.- Después de trabajar estoy cansado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

7.- En el trabajo sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

8.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi trabajo es físicamente:

1	2	3	4	5
Mas ligero	Ligero	Igual de pesado	pesado	Mas pesado

9.- ¿Hace algún deporte? Si \_\_\_\_\_, No \_\_\_\_\_

Si lo hace:

¿Que deporte hace con mas frecuencia? \_\_\_\_\_

¿Cuántas horas a la semana?

<1	1-2	3	4	>4
----	-----	---	---	----

¿Cuántos meses al año?

<1	1-3	4-6	7-9	>9
----	-----	-----	-----	----

Si hace un segundo deporte:

¿Que deporte es? \_\_\_\_\_

¿Cuántas horas a la semana?

<1	1-2	3	4	>4
----	-----	---	---	----

¿Cuántos meses al año?

<1	1-3	4-6	7-9	>9
----	-----	-----	-----	----

10.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi actividad física durante mi tiempo libre es:

1	2	3	4	5
Mucho menor	Menor	Igual	Mayor	Mucho mayor

11.-Durante mi tiempo libre sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

12.- Durante mi tiempo libre hago deporte:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

13.- Durante mi tiempo libre veo televisión:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

14.- Durante mi tiempo libre camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

15.- Durante mi tiempo libre uso la bicicleta:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

16.- Cuantos minutos camina y/o usa bicicleta al día para ir al trabajo, a la escuela o de compras

<5	5-15	16-30	31-45	>45
----	------	-------	-------	-----



Instituto Nacional de Salud Pública  
 Centro de Salud en Investigación Poblacional

**Cuestionario de Frecuencia de Consumo**

Nombre del Paciente \_\_\_\_\_  
 Apellido Paterno                      Apellido Materno                      Nombre(s)

Nombre del Entrevistador \_\_\_\_\_

Nombre del Revisor \_\_\_\_\_

No. de identificación del Paciente \_\_\_\_\_

Fecha                   
                     Día            Mes            Año

Edad del Paciente (en años cumplidos) \_\_\_\_\_

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.  
 Encuestador: Por favor llene el círculo (no lo tache) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

FRECUCENCIA DE CONSUMO															
	ALIMENTO PRODUCTOS LACTEOS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA							
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)				
1	UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O ½ TAZA COTTAGE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	UNA TAZA DE YOGURTH O BULGAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7	UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted frutas?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad, incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

FRECUENCIA DE CONSUMO												
	ALIMENTO FRUTAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
8	UN PLATANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	UNA NARANJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	UNA REBANADA DE MELON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	UNA MANZANA FRESCA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	UNA REBANADA DE SANDIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	UNA REBANADA DE PIÑA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	UNA REBANADA DE PAPAYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	UNA PERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	UN MANGO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18	UNA MANDARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19	UNA PORCION DE FRESAS (± 10)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20	UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21	UNA PORCION DE UVAS (± 10-15)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22	UNA TUNA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23	UNA PORCION DE CIRUELAS (± 6)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24	UNA REBANADA DE MAMEY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25	UN ZAPOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?

Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO HUEVO, CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA					
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
26	HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	UNA PIEZA DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	UNA REBANADA DE JAMON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	UN PLATO DE CARNE DE RES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	UNA PORCION DE ATUN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	UN PEDAZO DE CHICHARRON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	UN BISTECK DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	UN PLATO DE PESCADO FRESCO (mojarra, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	UN PLATO DE SARDINAS EN JITOMATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40	UN PLATO DE CARNITAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41	UN PLATO DE BARBACOA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO VERDURAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
42	UN JITOMATE EN SALSA O GUISADO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43	UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44	UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45	MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46	UNA HOJA DE LECHUGA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47	MEDIA TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48	MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49	MEDIA TAZA DE NOPALITOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50	UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51	MEDIO AGUACATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52	MEDIA TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53	MEDIA TAZA DE COLIFLOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54	MEDIA TAZA DE EJOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55	UNA CUCHARADITA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56	CHILES DE LATA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57	UN PLATILLO CON CHILE SECO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58	UN ELOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted leguminosas?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO												
ALIMENTO LEGUMINOSAS		NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
59	UN PLATO DE FRIJOLES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60	MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61	UN PLATO DE HABAS VERDES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62	UN PLATO DE HABAS SECAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63	UN PLATO DE LENTEJAS O GARBANZOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO												
ALIMENTO CEREALES		NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
64	UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65	TORTILLA DE TRIJO (TORTILLA DE HARINA)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66	UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67	UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68	UN BOLILLO O TELERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69	UNA PIEZA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70	UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71	UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72	UN PLATO DE AVENA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73	UN TAZON CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAIZ) ¿CUAL? _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74	CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUAL? _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas o postres?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VEC ES A LA SEM ANA			VEC ES AL DIA					
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6		
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)		
75	UNA REBANADA DE PASTEL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
76	UNA CUCHARADITA DE ATE, MIEL, MERMELADA, CAJETA O LECHE CONDENSADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77	UNA CUCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78	UNA TABLILLA DE CHOCOLATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79	UNA BOLSA DE FRITURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VEC ES A LA SEM ANA			VEC ES AL DIA					
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6		
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)		
80	UN REFRESCO DE COLA MEDIANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
81	UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82	UN REFRESCO DIETETICO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83	UN VASO CON AGUA DE SABOR AZUCARADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
84	UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZUCAR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85	UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86	UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87	UNA CERVEZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
88	UNA COPA DE VINO DE MESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89	UNA BEBIDA CON RON, BRANDY O TEQUILA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y qué tipo de aceite utiliza para cocinar?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO VERDURAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
90	ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91	ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
92	ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93	ACEITE DE CARTAMO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
94	ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
95	UNA CUCHARADITA DE MARGARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
97	UNA CUCHARADITA DE CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO ANTOJITOS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6		
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)		
101	UN TACO AL PASTOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
102	UN SOPE O QUESADILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
103	UN PLATO CON POZOLE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
104	UN TAMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, además de esta lista, al año previo a este día.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA						
	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6			
	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)			
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café, licuado, etc.  
\_\_\_\_\_ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos?

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Se come usted el pellejo del pollo?

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Se come usted el gordito de la carne?

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplemento de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Considera usted que su alimentación ha cambiado durante el último año?

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ (Si, sí ha cambiado, preguntar:)

¿Porqué? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_