

# TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

## INFORME FINAL

***Consumo de cebolla y su relación entre ingesta y concentraciones séricas de quercetina y biomarcadores de disfunción endotelial en sujetos con hipertensión arterial***

Autoras:

Corona Malano, María Valentina      38592177

Senestrari, María Belén                      39326396

Directora:

Dra. Perovic, Nilda Raquel

Co-Director:

Dr. Tempesti, Tomás Cristian

Asesora:

Dra. Defagó, María Daniela

Junio 2019

***“Consumo de cebolla y su relación entre ingesta y concentraciones séricas de quercetina y biomarcadores de disfunción endotelial en sujetos con hipertensión arterial”***

***HOJA DE APROBACIÓN***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA LICENCIATURA EN NUTRICIÓN**

Autoras:

Corona Malano, María Valentina

Senestrari, María Belén

Tribunal evaluador:

Mgter. Oberto, Georgina

Presidente

Dra. Perovic, Nilda Raquel  
Miembro

Lic. Ávila, Natalia  
Miembro

Calificación final:

Fecha:

***Art. 28:*** “Las opiniones expresadas por los autores de este Seminario Final no representan necesariamente los criterios de la Escuela de Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas”.

*Córdoba, Junio 2019*

## **Agradecimientos**

Agradecemos a la Universidad Nacional de Córdoba, pública y gratuita, por permitirnos crecer y formarnos humana y profesionalmente, y de la misma forma a la

Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Nutrición.

A nuestra directora Dra. Nilda Perovic por el apoyo y acompañamiento brindado a lo largo del proceso de investigación. A nuestro Co-director Dr. Tomás

Tempesti por abrirnos las puertas de su laboratorio y acompañarnos desde lo humano y lo profesional. A la Dra. Daniela Defagó por permitirnos ser parte de este proyecto.

Al tribunal evaluador Mgter. Georgina Oberto y Lic. Natalia Ávila.

Al Equipo del proyecto “Estilos de vida y estrés oxidativo en enfermedades cardiometabólicas” del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas.

Para culminar queremos agradecer a nuestras familias, amigas y amigos, por el apoyo incondicional, el amor y la confianza con la que nos han acompañado siempre. Y de manera muy especial a Mari, Marti y Romi quienes fueron parte de este hermoso camino que nos cruzó para siempre.

## ÍNDICE

Resumen	3
Glosario	4
1. Introducción	5
2. Planteamiento y delimitación del problema	7
3. Objetivos	7
3.1.1. Objetivo general	7
3.1.2. Objetivos específicos	7
4. Marco Teórico	8
4.1.1. Disfunción endotelial	8
4.1.2. Hipertensión arterial	9
4.1.3. Biomarcadores	11
4.1.4. Factores de riesgo	13
4.1.5. Flavonoide: Quercetina	14
5. Hipótesis	18
6. Variables en estudio	18
7. Diseño metodológico	19
7.1.1. Tipo de estudio	19
7.1.2. Universo y muestra	19
7.1.3. Operacionalización de las variables	19
7.1.4. Técnica e instrumento de recolección de	25
datos	25
7.1.5. Plan de análisis de los datos	29
8. Resultados	30
9. Discusión	38
10. Conclusión	47
11. Referencias bibliográficas	49
Anexo	56

## Resumen

Consumo de cebolla y su relación entre ingesta y concentraciones séricas de quercetina y biomarcadores de disfunción endotelial en sujetos con hipertensión arterial.

Área: Nutrición Clínica y Dietoterapia.

Autores: Corona Malano MV, Senestrari MB, Defagó MD, Tempesti TC, Perovic NR.

Introducción: se sugiere que la quercetina, el polifenol de mayor presencia en la cebolla, posee propiedades beneficiosas en la disfunción endotelial en hipertensos. Objetivo: analizar la relación entre la ingesta de cebolla, las concentraciones séricas de quercetina y los niveles de PCRus en sujetos con hipertensión. Diseño Metodológico: estudio descriptivo, correlacional-transversal. En el que participaron 21 personas de ambos sexos, de 35 a 70 años de edad, que asistieron al Servicio de Cardiología del HNC, de Córdoba. Mediante encuestas validadas se evaluó ingesta, actividad física y tabaquismo, y se consideraron medidas antropométricas, bioquímicas y presión arterial. Se analizaron las concentraciones de quercetina sérica y estándares, mediante HPLC. Con el programa Interfood v1.3 se estimó el consumo de nutrientes y fitoquímicos y, para el análisis de datos, Infostat, Stata v.11 y OriginPro8, aplicando test Wilcoxon, de Fisher y Spearman. Resultados: el 95,3% presentó exceso de peso, el 90% obesidad central, PAS y PAD elevada (76% y 47,6%), el 60% hipercolesterolemia, el 47,3% hipertrigliceridemia, el 55% LDL y glucemias alteradas, y el 94,7% valores de riesgo de PCRus. El consumo de alcohol presentó diferencias significativas según sexo, y el de cebolla fue dispar. Hubo una asociación directa estadísticamente significativa entre la variable PAD con la ingesta estudiada. Conclusión: si bien no se encontraron asociaciones entre el consumo de quercetina con factores de riesgo cardiometabólicos y su presencia sérica, la población presenta factores de riesgo de enfermedades cardiometabólicas vinculados a la inflamación, por lo tanto, es necesario continuar con investigaciones en el área.

Palabras claves: cebolla; quercetina; PCRus; hipertensión; HPLC.

## **Glosario**

AVPP: años de vida potencialmente perdidos.

CC: circunferencia de cintura.

CESCAS: Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para el Cono Sur.

DE: disfunción endotelial.

ECM: enfermedad cardiometabólica.

ECV: enfermedad cardiovascular.

ENFR: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo.

ENNyS: Encuesta Nacional de Nutrición y Salud.

FR: Factores de Riesgo.

GAPA: Guías Alimentarias para la Población Argentina.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HPLC: cromatografía líquida de alta performance.

HTA: hipertensión arterial.

IMC: índice de masa corporal.

IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física.

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

Nrf2: factor nuclear derivado del eritroide 2.

ON: óxido nítrico.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

PCR: proteína C reactiva.

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

RCV: riesgo cardiovascular.

SGLT: transportador de glucosa sodio dependiente

TAG: triglicéridos.

ua: unidades arbitrarias.

VET: valor energético total.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

## **Introducción**

La disfunción endotelial (DE) es considerada en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la aterosclerosis. El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de las mismas y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. Dicha monocapa protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través del control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional <sup>(1)</sup>.

La DE se describe como un desorden multifactorial que involucra alteraciones en la vasorelajación, pérdida de sus propiedades antiinflamatorias, antiadhesivas y antitrombóticas, <sup>(2)</sup> provocando aumentos significativos de la permeabilidad vascular. Estas alteraciones están presentes tanto en grandes arterias y venas como en la microvasculatura, en diversas enfermedades cardiovasculares (ECV) como hipertensión arterial (HTA), hipertensión pulmonar, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, entre otras <sup>(3)</sup>.

La HTA es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular (RCV) <sup>(4)</sup>. Para conocer los procesos fisiológicos, patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica surgieron los biomarcadores en sangre como herramientas de medición y evaluación. El biomarcador por excelencia de la predicción del RCV, es la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) <sup>(5)</sup>. La misma, es una proteína reactante de fase aguda, sintetizada por el hígado, que habitualmente se encuentra en el plasma a bajos niveles y se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio <sup>(6)</sup>.

Hay características o condiciones que aumentan la posibilidad de contraer alguna enfermedad, estas son denominadas factores de riesgo (FR). Los mismos se clasifican en modificables y no modificables según si pueden, o no, ser prevenidos, tratados o modificados <sup>(7)</sup>.

Se ha demostrado que FR coronario bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL], el tabaquismo, la diabetes, etc.) y otros factores

emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.), producen DE <sup>(1)</sup>.

La expresión de estos factores no solo tiene un origen genético, sino que también están asociados con hábitos y estilos de vida. Dentro de ellos, podemos destacar a la alimentación como un hábito modificable y con alta incidencia en la manifestación de los mismos <sup>(8)</sup>.

En los alimentos podemos encontrar fitoquímicos, estos son compuestos vegetales que, si bien no son nutrientes, tienen propiedades saludables, y en su gran mayoría son antioxidantes, que incluso pueden tener efectos sinérgicos con algunos nutrientes <sup>(9)</sup>.

Existen diferentes tipos de fitoquímicos, los más estudiados son los fenoles, tioles y terpenos, a los que se les atribuyen diversas funciones <sup>(10)</sup>. Dentro del grupo de los fenoles, destacamos a los flavonoides. Se han identificado más de 5000 variedades que se agrupan en flavonas, flavonoles, antocianinas, flavanoles, flavanonas e isoflavonas.

De todos estos compuestos, la quercetina es el más abundante, representando el 60-75% del total de los flavonoles consumidos <sup>(11)</sup>. La presencia de la misma en la dieta, se debe mayormente al consumo de alimentos fuente como son los arándanos, las cebollas, el té blanco, los espárragos, entre otras, y se lo ha relacionado con diversos efectos beneficiosos para la salud <sup>(12)</sup>. Dichas propiedades se asocian estrechamente con su estructura química, que le confiere capacidades antioxidantes actuando como protector frente a las especies reactivas de oxígeno; neutralizando radicales libres, inhibiendo enzimas, impidiendo la muerte celular e incrementando la producción de antioxidantes endógenos <sup>(13)</sup>.

Por lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo se pretende estudiar la relación entre el consumo de cebolla como alimento fuente de quercetina, las concentraciones séricas de este fitoquímico y su vínculo con marcadores de DE en sujetos con HTA.

## **Planteamiento y delimitación del problema**

¿Cómo se refleja el consumo de cebolla, en las concentraciones séricas de quercetina y en marcadores de DE en sujetos con HTA, que asisten al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas de la Provincia de Córdoba, Argentina, en el año 2019?

## **Objetivos**

### **General**

❖ Analizar la relación entre la ingesta de cebolla, las concentraciones séricas de quercetina y los niveles de PCRus en sujetos con HTA, que asisten al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas de la Provincia de Córdoba, Argentina, en el año 2019.

### **Específicos**

- ❖ Analizar las características sociodemográficas de la población en estudio.
- ❖ Describir el consumo de cebolla y la ingesta habitual de otros alimentos fuente de quercetina.
- ❖ Determinar la ingesta de quercetina.
- ❖ Analizar factores de riesgo cardiometabólicos y características clínicas de los participantes.
- ❖ Identificar las concentraciones séricas de PCRus.
- ❖ Establecer la relación entre el consumo de cebolla, las concentraciones séricas de quercetina y de PCRus.

## **Marco Teórico**

### **Disfunción endotelial**

El endotelio vascular, un órgano estructuralmente simple y funcionalmente complejo, es una capa unicelular que cubre la superficie interna de los vasos sanguíneos y conforma la pared de los capilares. Lejos de ser solo una barrera mecánica entre la sangre y los tejidos, es un órgano activamente comprometido en procesos fisiológicos y patológicos. Debido a su ubicación estratégica detecta cambios en las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre la pared vascular como señales químicas transportadas por la sangre y responde a ellas liberando sustancias vasoactivas, algunas de las cuales tienen funciones antagónicas como vasodilatadores y vasoconstrictores o hemostáticos y antihemostáticos. Las sustancias liberadas, a través de efectos autócrinos o parácrinos, determinan la participación activa del endotelio en la homeostasis vascular.

Fisiológicamente, las diversas funciones que cumple el endotelio no son más que la expresión del balance de las acciones de los distintos principios activos que produce. El resultado neto de ese balance muestra que el endotelio disminuye el tono vascular, debido a que relaja el músculo liso de la pared del vaso, es inhibidor de la proliferación de ese tejido, de la adhesión y agregación plaquetaria y deprime la activación del sistema de coagulación, estimula la fibrinólisis, disminuye la permeabilidad capilar e inhibe la adhesión y migración de neutrófilos y macrófagos generadores de inflamación <sup>(3)</sup>.

La DE es considerada como un desorden multifactorial que involucra alteraciones en la vasorelajación, pérdida de su propiedad antiinflamatoria, antiadhesiva y antitrombótica. A nivel molecular esto involucra, una biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) reducida, un aumento de estrés oxidativo, una reducción de factores de transcripción de enzimas antioxidantes como el factor nuclear derivado del eritroide 2 (Nrf2) <sup>(14)</sup>, la producción de citoquinas y quimioquinas (MCP-1, CD40L), la exposición y liberación de proteínas proadhesivas (E-Selectina, FVW, siCAM-1), un incremento en la permeabilidad celular, dada por alteraciones en la arquitectura celular (VE-caderina, Actina, MMPs) y una activación en vías de señalización, tales

como la RhoA/ROCK <sup>(15,16)</sup>, que conducen a un estado protrombótico <sup>(17)</sup>. Estos fenómenos, de manera individual o asociada, forman parte de la DE.

La alteración de la función endotelial, manifestada por el desorden del control del tono vasomotor, está presente, tanto en grandes arterias y venas como en la microvasculatura, en diversas ECV como hipertensión sistémica, pulmonar, aterosclerosis e insuficiencia cardiaca. Además, muchos de los FR asociados con ECV como tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipoestrogenismo, hiperhomocisteinemia también están asociadas con la DE <sup>(18)</sup>. Estas asociaciones sugieren que podrían existir mecanismos comunes a través de los cuales la función endotelial se perturba. El grado de deterioro de la misma se considera un predictor de futuros accidentes cardiovasculares <sup>(19,20)</sup>. Esta observación indica que la DE no sólo es un marcador de enfermedad vascular sino que además contribuye a la progresión de la misma. En este contexto se ha demostrado que intervenciones terapéuticas que disminuyen el número de accidentes cardiovasculares también mejoran la función vasomotora endotelial. Más aún, el grado de mejoría del tono vasomotor, aparece como una medida potencial de la eficiencia del tratamiento.

### Hipertensión Arterial

La HTA es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y expectativa de vida. La presión arterial parece relacionarse en forma lineal y continua con el RCV, aunque esta relación puede variar en distintas poblaciones. A pesar de que el riesgo es menor con valores tensionales inferiores, el riesgo global es mayor cuando la HTA se asocia con otros FR o enfermedades, como ocurre muy frecuentemente <sup>(21)</sup>.

Según su etiología, la HTA se clasifica en dos tipos: primaria y secundaria. Alrededor del 95% de los adultos con presión arterial alta tienen HTA primaria, también llamada hipertensión idiopática o esencial <sup>(22)</sup>. Está asociada con las alteraciones funcionales y morfológicas del endotelio. El mismo, es tanto blanco como mediador de la HTA, ya que la DE podría facilitar el mantenimiento de la resistencia periférica elevada, que favorece la presencia de complicaciones. Además, la resistencia vascular aumentada en la HTA primaria está relacionada con el desequilibrio en la

acción de los vasodilatadores (ON y Prostaglandina I2) y los vasoconstrictores (Endotelina 1 y Tromboxano A2) <sup>(23)</sup>.

La etiopatogenia está vinculada a factores genéticos y ambientales que afectan la regulación de la presión arterial. Los primeros podrían deberse a una actividad inadecuadamente alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la susceptibilidad a los efectos de la sal sobre la presión arterial. Por otro lado, los factores ambientales que juegan un papel importante en el desarrollo de la HTA primaria son la ingesta excesiva de sal, la obesidad y el sedentarismo <sup>(22)</sup>.

La HTA secundaria se define como el aumento de la presión arterial sistémica por una causa identificable, sólo entre 5% y el 10% de los hipertensos padece dicha enfermedad. Las causas más comunes son: la enfermedad renal parenquimatosa o vascular, la coartación de la aorta, las enfermedades renales, la apnea obstructiva del sueño, el aldosteronismo primario, el hiper e hipotiroidismo, el feocromocitoma y el síndrome de cushing. La detección y el tratamiento precoz de estas patologías son necesarias para minimizar los cambios reversibles de la vasculatura sistémica <sup>(24)</sup>.

Los datos epidemiológicos arrojan que 9,4 millones de personas fallecen en el mundo debido a la HTA, <sup>(25)</sup> representando el 12,8% del total de muertes anuales <sup>(26)</sup>. En América del Sur en el 2010, se situó entre los tres FR principales de muerte y de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) en personas mayores de 50 años <sup>(27)</sup>. La prevalencia de HTA en Argentina es similar a la descrita para todo el continente americano (35%), región de menor prevalencia a nivel global <sup>(26)</sup>. Sin embargo, la distribución de este FR no es igual en toda la población de nuestro país.

Ya ha sido ampliamente descrito que los determinantes sociales de la salud, como los ingresos, la educación y la vivienda repercuten negativamente en los FR conductuales y, en este sentido, influyen en la aparición de HTA. Las condiciones de vida o de trabajo también pueden retrasar la detección y el seguimiento por la falta de acceso al diagnóstico y al tratamiento y, además, dificultar la prevención de las complicaciones. La urbanización acelerada de igual modo tiende a contribuir a la hipertensión, ya que los entornos insalubres alientan el consumo de comidas rápidas, el sedentarismo, el tabaquismo y el uso nocivo del alcohol <sup>(28,29)</sup>.

Según lo expuesto en las Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del 2013, ocho de cada diez personas se controlaron la presión arterial en los últimos dos años. De aquellos que se controlaron, más de un tercio refirió que se les diagnosticó HTA. Por otra parte, la mayoría de las personas con HTA recibían tratamiento farmacológico, pero sólo la mitad declaró llevar un estilo de vida saludable (ejercicio, dieta y/o reducción de peso) como medida terapéutica <sup>(27)</sup>.

### Biomarcadores

El término biomarcador se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico <sup>(30)</sup>. Según “the Biomarker Definition Working Group (BDWG)” un biomarcador es una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica <sup>(31)</sup>.

Los biomarcadores se encuentran diferenciados en tres tipos: biomarcadores de exposición, los cuales evalúan en un organismo la presencia de una sustancia exógena, un metabolito o el producto de la interacción entre el agente xenobiótico y una molécula o célula diana. Por otro lado, se encuentran los de efecto, que evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad y por último los biomarcadores de susceptibilidad, que son indicadores de la capacidad heredada o adquirida de un organismo para responder a la exposición a una sustancia xenobiótica <sup>(30)</sup>.

Desde los ´70 la evidencia experimental y clínica ha atribuido tanto a los procesos inmunológicos como inflamatorios una participación significativa en la generación y en el desarrollo de complicaciones a nivel de la placa aterosclerótica, lo cual se halla estrechamente vinculado al desarrollo de ECV <sup>(32)</sup>. El análisis de marcadores inflamatorios y su estrecha relación con los FR clásicos y emergentes, permite un acercamiento tanto a agentes causales, como a sustancias que participan en el desarrollo y progresión de las ECV, entre ellas la proteína C reactiva (PCR).

La PCR es una proteína reactante de fase aguda sintetizada en el hígado y que normalmente está presente en el plasma a bajos niveles. El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular se vio inicialmente obstaculizado por la baja

sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones mínimas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCRus). La misma, se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio, como en la íntima de las arterias en sitios de aterogénesis; y también puede ser sintetizada por los macrófagos, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6 <sup>(6)</sup>.

Comparando pacientes con valores de colesterol total y PCRus, se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el dado por cada parámetro individualmente, por lo tanto, esta prueba es complementaria a la evaluación del perfil lipídico para la predicción y clasificación del RCV <sup>(32)</sup>. El riesgo al que se los asocia se debe a que la PCR depositada en el interior de la capa íntima arterial, puede unir el LDL oxidado por reconocimiento de los residuos de fosforilcolina en los fosfolípidos oxidados. Chang y col. han demostrado dicha unión y el reconocimiento de estos complejos por los receptores “scavenger”. La PCR media la unión, dependiente de calcio, al LDL y a la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), facilitando la captura del LDL por los macrófagos y contribuyendo a la formación de las células espumosas. La unión del LDL a las proteínas de la matriz extracelular en la pared arterial puede exponer residuos de fosforilcolina en la LDL nativa, permitiendo también su unión a la PCR. El hecho que las células espumosas en las lesiones ateroscleróticas iniciales demuestren la presencia de receptores de PCR, son correspondientes con la hipótesis que la misma participa en la formación de la célula espumosa por opsonización de las partículas de lípidos.

Por otro lado, la PCR aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las células del músculo liso y potencia el efecto de la angiotensina II en la formación de las mismas. Al acumularse en las placas ateroscleróticas incrementa el estrés oxidativo vascular por la vía NADH/NADPH. Se ha demostrado que la PCR promueve la degradación de la matriz y contribuye así a la vulnerabilidad e inestabilidad de la placa <sup>(33)</sup>.

Las guías de práctica clínica en prevención cardiovascular, publicadas en Europa y América del Norte, reconocen a la PCRus como un predictor independiente del riesgo de ECV en pacientes asintomáticos. La utilidad de esta medición reside en una adecuada identificación y clasificación de los sujetos asintomáticos con riesgo

intermedio de eventos a 10 años, lo que podría lograr beneficios con la introducción de estrategias terapéuticas destinadas a reducir la incidencia de dichos eventos.

Los niveles elevados de dicha proteína durante el curso de un Síndrome Coronario Agudo se han vinculado a un incremento del riesgo de ECV, pero no está justificado hasta la fecha su uso rutinario durante el curso de los mismos <sup>(34)</sup>.

### Factores de Riesgo

La vulnerabilidad de una persona o grupo de personas de llegar a sufrir algún tipo de enfermedad se debe a la presencia de características de tipo genético, ambiental, biológica, psicosocial, que, actuando individualmente o entre sí, desencadenan la presencia de un proceso. Surge entonces, el término de “riesgo” que implica la existencia de una característica o factor (o de varios) que aumenta la probabilidad de que ocurran consecuencias adversas. Los mismos pueden, sumándose unos a otros aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos, produciendo así un fenómeno de interacción y desencadenar la enfermedad. En este sentido el riesgo constituye una medida de probabilidad estadística de que en un futuro se produzca un acontecimiento por lo general no deseado.

Hay FR que no pueden ser controlados o prevenidos por el individuo a los que se define como no modificables, ya que no varían mediante cambios en el estilo de vida de las personas; como podrían ser las enfermedades hereditarias, la edad, el sexo y la raza. Por otro lado, podemos mencionar FR modificables como el sedentarismo, el tabaquismo, el excesivo consumo de alimentos ricos en grasas, sodio y bajo contenido en fibras, el estrés, el alcohol, la obesidad, entre otros. Todos estos, son susceptibles de ser transformados mediante cambios en el estilo de vida <sup>(35)</sup>.

Datos arrojados por numerosos estudios, reflejan que la prevalencia de HTA aumenta con la edad, es mayor en los hombres en todos los grupos, excepto en los de 65 a 74 años, donde es superior en las mujeres y en personas con historia familiar de HTA <sup>(36-38)</sup>.

Cabe destacar que la HTA junto con el consumo de alcohol y de tabaco, IMC y colesterol elevado, glucemias altas, baja ingesta de frutas y verduras e inactividad física, representan los FR más importantes para ECV. Dichas enfermedades son las

causantes del 30% de muertes en el mundo. A su vez, todos estos FR mencionados provocan aumentos de la presión arterial.

La OMS, en el Informe Mundial de Salud <sup>(39)</sup>, advertía que el 62% de las ECV y el 49% de las cardiopatías isquémicas a nivel mundial podrían ser atribuibles a una presión arterial alta, con escasa influencia del sexo.

A partir de lo mencionado anteriormente, se ha investigado que tanto para el tratamiento como para la prevención de la HTA son importantes las medidas no farmacológicas como cambios en el estilo de vida y especialmente la alimentación.

Además de la restricción de sodio, existen otras medidas dietéticas que han demostrado estar asociadas con un mejor control de la HTA en diversos ensayos clínicos, tales como la reducción del peso corporal, la dieta rica en frutas y verduras, el mayor consumo de potasio y magnesio, vitamina D, ácidos grasos omega-3, fitoquímicos y la disminución de la ingesta de sacarosa, fructosa, cafeína y alcohol <sup>(40)</sup>.

#### Flavonoide: Quercetina

Los compuestos fenólicos o polifenoles son estructuras químicas importantes como constituyentes de frutas, vegetales, semillas, flores, bebidas e incluso de algunos productos elaborados, que son utilizados como ingredientes naturales; contribuyendo así desde la calidad de los alimentos hasta la resistencia a la enfermedad. Existen diferentes grupos de polifenoles como son los flavonoides <sup>(41)</sup>. Estos metabolitos secundarios son producidos por las plantas, cuyo elemento estructural común es un esqueleto difenilpirano, compuesto por dos anillos de fenilos ligados a través de un anillo de pirano. Sobre este esqueleto pueden darse numerosas sustituciones, lo que origina las diferentes clases de flavonoides que se agrupan en flavonas, flavonoles, antocianinas, flavanoles, flavanonas e isoflavonas.

De todos estos compuestos la quercetina es el más abundante, representando el 60-75% del total de los flavonoles consumidos <sup>(11,42)</sup>.

La nomenclatura de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) para la quercetina es 3',3',4',5,7-pentahidroxi-flavanona. Esto significa que la quercetina tiene un grupo OH adjunto en las posiciones 3,5,7,3' y 4'.

La quercetina ( $C_{15}H_{10}O_7$ ) es una aglicona, que carece de azúcar, es un cristal brillante de color amarillo insoluble en agua fría, poco soluble en agua caliente y un poco más soluble en alcohol y lípidos <sup>(43)</sup>.

En los alimentos, se puede encontrar en forma de aglicona, de glicósido o incluso en ambas formas. La estructura mayoritaria en la que se presenta, es unida a un azúcar, en forma de glicósido <sup>(44)</sup>. Una de sus formas glicosiladas es la rutina <sup>(45)</sup>.

Si bien, esta sustancia no presenta una buena biodisponibilidad, de este modo es absorbida en el intestino delgado, incluso de forma más eficaz que la aglicona sola (52% de los glucósidos y 24% de

la aglicona) <sup>(46)</sup>. El azúcar unido a la quercetina hace que la molécula sea más hidrofílica y que tenga mayor peso molecular <sup>(44)</sup>. Por lo tanto, presenta menos capacidad de absorción por difusión pasiva y requiere transporte activo, a través del transportador de glucosa sodio

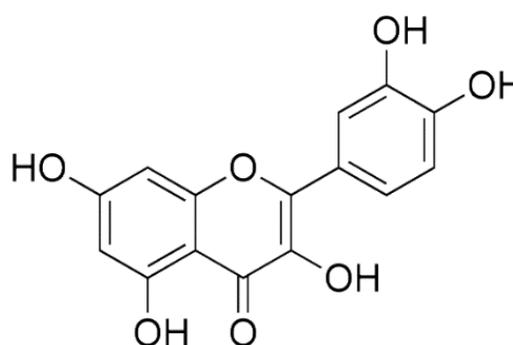


Figura 1- Estructura molecular de la quercetina <sup>(43)</sup>

dependiente (SGLT1) <sup>(47)</sup>. Luego estos glucósidos pueden, ser hidrolizados por  $\beta$ glucosidasas específicas intracelulares o ser expulsadas por transportadores apicales y tras ellos ser hidrolizados por las  $\beta$ glucosidasas <sup>(46)</sup>. En cuanto a la absorción en forma de aglicona, ésta se puede transportar a través de las membranas por difusión pasiva en el intestino grueso <sup>(48)</sup>.

El primer paso del metabolismo ocurre en el intestino delgado, donde muchos de los flavonoides absorbidos sufren metilación, sulfatación y/o conjugación con ácido glucurónico <sup>(46)</sup>. Una vez en la circulación sanguínea, la quercetina se une a la albúmina y es transportada hacia diferentes órganos (colon, hígado y riñón) donde sufre metabolismo en fase II <sup>(49)</sup>. Algunos de estos metabolitos son transportados otra vez al tracto digestivo donde se reabsorben, entrando en un ciclo enterohepático que incrementa la vida media de quercetina en la circulación sanguínea. Otros metabolitos son transportados hacia los diferentes tejidos donde podrían acumularse <sup>(48)</sup>.

La vida media de la quercetina se ha estimado que es de 31-50 horas, con un pico de concentración en plasma a la media hora y otro a las 8 horas tras la ingesta de 100 mg <sup>(50)</sup>. En cuanto a la excreción, los flavonoides se eliminan de forma lenta principalmente a través de la orina, aunque una parte puede ser secretada en la bilis y posteriormente eliminada en las heces <sup>(48)</sup>. Además, la quercetina sufre degradación microbiana en el intestino grueso, resultando en monóxido de carbono que es eliminado en la respiración, y sus subproductos son eliminados en las heces <sup>(44,51)</sup>.

La bioactividad de los polifenoles incluye los efectos anticancerígenos, antiinflamatorios, antihipertensivos, antioxidantes, estrogénicos, y acciones protectoras contra ECV.

Especialmente estos componentes pueden ejercer efecto antioxidante al combinar sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Se ha observado, que inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos e inflamatorios, y estimulan otras con propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa <sup>(13,52,53)</sup>.

La quercetina ha demostrado ser eficaz en todos los modelos de HTA analizados, independientemente del origen de la misma, del estado del sistema renina-angiotensina, del estrés oxidativo, del ON y de otros factores. Sin embargo, no ejerce efectos hipotensores en animales normotensos. La misma produce una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda en ratas hipertensas.

Este flavonol también tiene efectos protectores tanto en la estructura como en la función renal en modelos animales con HTA y de la misma manera protege la función endotelial ejerciendo efectos vasodilatadores en arterias aisladas. Por otro lado, en los vasos sanos estos efectos son independientes del endotelio y se producen de manera similar, aunque con diferente potencia en arterias pre contraídas por diferentes estímulos.

Como se describió anteriormente, el consumo de flavonoles previene la DE, la aterosclerosis, la HTA y la trombosis, es decir, previene todos los mecanismos potenciales causantes del ictus en sus diferentes fases <sup>(54)</sup>.

Los flavonoides se encuentran en frutas, verduras, granos y semillas participando de la diferenciación y coloración de estos alimentos. Particularmente, los flavonoles de tipo quercetina son las moléculas de flavonoides más abundantes, distribuidas ampliamente en las plantas. Se encuentran en una variedad de alimentos que incluyen manzanas, bayas, coles, alcaparras, uvas, cebollas, chalotes, té y tomates, así como muchas semillas, nueces, flores, cortezas y hojas <sup>(43)</sup>.

La cebolla es una de las principales fuentes de flavonoides de la dieta presentando una concentración superior a la existente en otros vegetales. Dos subgrupos de flavonoides están representados en la cebolla: las antocianinas, que dan el color rojo/púrpura a algunas variedades. Y los flavonoles presentes que son al menos 25, entre los que destacan quercetina, isoramnetina y kaempferol conjugados, siendo los derivados de quercetina los más importantes en todos los cultivares; responsables del color amarillo de la pulpa y marrón de la piel <sup>(55-57)</sup>.

Tabla 1 – *Contenido de flavonoides, flavonoles totales y de quercetina y sus glucósidos en cebolla*

	<b>Cebolla entera pelada</b>	<b>Capas Internas</b>	<b>Capas externas</b>	<b>Base-Cuello</b>	<b>Piel Marrón</b>
<b>Flavonoides totales</b>	10,3 ± 0,3	7,0 ± 0,1	19,5 ± 0,7	25,9 ± 0,7	43,1 ± 1,8
<b>Flavonoles totales</b>	8,84 ± 1,41	6,19 ± 0,23	19,27 ± 1,42	15,29 ± 1,39	7,89 ± 0,37
<b>Quercetina 4'-glucósido</b>	4,02 ± 0,53	2,00 ± 0,07	7,37 ± 0,53	6,35 ± 0,60	5,16 ± 0,34
<b>Quercetina 3,4'-diglucósido</b>	3,10 ± 0,68	3,70 ± 0,11	9,49 ± 0,68	5,90 ± 0,50	0,30 ± 0,03
<b>Quercetina</b>	0,91 ± 0,04	0,02 ± 0,00	0,59 ± 0,04	1,21 ± 0,09	1,61 ± 0,02
<b>Quercetina 3-glucósido</b>	0,16 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,42 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,31 ± 0,01

Fuente UAM <sup>(58)</sup> Contenido de flavonoides (mg EQ g<sup>-1</sup> ms) flavonoles (mg g<sup>-1</sup> ms) totales (μmol Fe<sup>2+</sup> g<sup>-1</sup> ms). EQ= equivalente de quercetina.

## **Hipótesis**

- Un elevado consumo de cebolla aumenta la concentración de quercetina sérica y disminuye la de PCRus y los factores de riesgo para ECV, como HTA.

## **Variables**

- **Sociodemográficas**

Sexo

Edad

- **Estilo de vida**

Actividad Física

Tabaquismo

Consumo de alcohol

- **Estado nutricional**

Alimentario

- Valor energético total (VET)
- Ingesta total de alimentos fuente de quercetina
- Ingesta de cebolla
- Ingesta de quercetina

Clínico

- Presión arterial diastólica (PAD)
- Presión arterial sistólica (PAS)

Antropométrico

- Índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia de cintura (CC)

Bioquímico

- Colesterolemia
- Trigliceridemia
- HDL
- LDL
- Glucemia en ayunas
- Concentración de quercetina sérica
- PCRus

## **Diseño metodológico**

**Tipo de estudio:** se realizó un estudio de tipo descriptivo, correlacional de corte transversal.

**Universo y muestra:** el universo estuvo conformado por sujetos de 35 a 70 años de ambos sexos, con diagnóstico HTA y asistieron al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba Argentina, en el año 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, conformado por personas de 35-70 años de ambos sexos, que cumplían con los criterios de inclusión y concurren al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba Argentina, en el año 2019.

- **Criterios de Inclusión:** sujetos de 35-70 años de ambos sexos, sin distinción de etnia, con diagnóstico de HTA, con consentimiento informado firmado.
- **Criterios de Exclusión:** todas las personas menores de 35 y mayores de 70 años y/o que realizaban un régimen alimentario especial, personas con deterioro cognitivo, mujeres embarazadas, personas con insuficiencia renal crónica o hepática, presencia de estado sépticos severos, diagnóstico de VIH/SIDA, incapacidad de cooperar con los requerimientos del estudio y que no aceptaron participar en el estudio.

## **Operacionalización de las variables:**

### ❖ **Sociodemográficos**

#### **Sexo**

*Variable teórica:* totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino <sup>(59)</sup>.

*Variable empírica:* masculino - femenino

#### **Edad**

*Variable teórica:* número de años transcurridos desde el nacimiento de la persona hasta el momento de realizar la encuesta <sup>(59)</sup>.

*Variable empírica:* edad en años.

## ❖ **Estilo de vida**

### **Actividad física**

*Variable teórica:* cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía <sup>(60,61)</sup>.

*Variable empírica:* se categorizó según los criterios considerados en el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), en 3 categorías:

Baja: no registraron actividad física o la registraron, pero no alcanzó las categorías media y alta.

Media: tres o más días de actividad física vigorosa por lo menos 20 minutos por día. Cinco o más días de actividad física de intensidad moderada o caminar por lo menos 30 min. Cinco o más días de cualquier combinación de actividad física leve, moderada o vigorosa que alcanzaron un registro de 600 METs-min/semana.

Alta: tres o más días de actividad física vigorosa o que acumularon 1.500 METs-min-semana. Siete o más días de cualquier combinación de actividad física leve, moderada o vigorosa que alcanzaron un registro de 3.000 METs-min/semana.

### **Tabaquismo**

*Variable teórica:* es una enfermedad crónica causada por la adicción a la nicotina y la exposición permanente a más de 7.000 sustancias, muchas de ellas tóxicas y cancerígenas <sup>(62)</sup>.

*Variable empírica:*

Fumadores actuales (personas que fumaban al momento de la encuesta).

No fumadores (personas que nunca fumaron).

Exfumadores (personas que han sido fumadoras).

### **Consumo de alcohol**

*Variable teórica:* consumo de etanol diario <sup>(63)</sup>.

*Variable empírica:* consumo g/d, diferenciado por sexo.

Consumo g/día	Hombres	Mujeres
Aceptable	Hasta 30 g/d	Hasta 20 g/d
Alto	≥30 g/d	≥20 g/d

❖ **Estado Nutricional**

**Alimentario**

– **VET**

*Variable teórica:* cantidad de energía necesaria en 24 hs, siendo la sumatoria de tres componentes: metabolismo basal, termogénesis inducida por la dieta, actividad física <sup>(7)</sup>.

*Variable empírica:* kilocalorías por día (Kcal/día)

– **Ingesta total de alimentos fuente de quercetina**

*Variable teórica:* consumo de alimentos fuente de quercetina; como cebolla amarilla, morada, cebolla de verdeo, puerro y ajo <sup>(64)</sup>.

Quercetina en alimentos fuente (mg en 100g)	
Ajo	1,74
Cebolla cruda	21,4
Cebolla de verdeo	10,68
Puerro	0,09

Fuente USDA <sup>(65)</sup>

*Variable empírica:* gramos por día (g/día).

– **Ingesta de cebolla**

*Variable teórica:* consumo diario de cebolla.

*Variable empírica:* gramos por día (g/día).

– **Ingesta de quercetina**

*Variable teórica:* consumo diario del flavonoide quercetina.

*Variable empírica:* miligramos por día (mg/día).

## **Clínico**

### **– Presión arterial sistólica**

*Variable teórica:* presión arterial alta, que ocurre cuando el corazón bombea sangre <sup>(7)</sup>.

*Variable empírica:*

Normal:  $\leq 120$  mmHg.

Alta:  $>120$  mmHg.

### **– Presión arterial diastólica**

*Variable teórica:* presión arterial baja, que ocurre cuando el corazón está en reposo <sup>(7)</sup>.

*Variable empírica:*

Normal:  $\leq 80$  mmHg.

Alta:  $>80$  mmHg.

## **Antropométrico**

### **– Índice de masa corporal**

*Variable teórica:* indicador de la densidad corporal, tal como se determina por la relación del peso corporal con la estatura.  $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El IMC se relaciona con la grasa corporal <sup>(59)</sup>.

*Variable empírica:*

#### Categorías según IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

Bajo peso:  $\leq 18,5$

Normal: 18,5 - 24,9

Sobrepeso: 25 - 29,9

Obesidad grado I: 30 - 34,9

Obesidad grado II: 35 - 39,9

Obesidad grado III:  $\geq 40$

Fuente: WHO 2000 <sup>(66,67)</sup>

### **– Circunferencia de cintura**

*Variable teórica:* medición antropométrica utilizada como indicador de la adiposidad abdominal <sup>(68)</sup>

*Variable empírica:*

Categorías	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
Deseable	≤94	≤80
Aumentado	94 – 102	80 – 88
Muy aumentado	≥102	≥88

Fuente: WHO 2000 <sup>(66,67)</sup>

## **Bioquímico**

### – **Colesterolemia**

*Variable teórica:* concentración de colesterol total en sangre <sup>(69)</sup>.

*Variable empírica:*

Valor normal ≤ 200 mg/dL.

Hipercolesterolemia >200 mg/dL.

Fuente ATP III <sup>(70)</sup>

### – **Trigliceridemia**

*Variable teórica:* concentración de triglicéridos en sangre <sup>(69)</sup>.

*Variable empírica:*

Valor normal: ≤ 150 mg/dL.

Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dL.

Fuente ATP III <sup>(70)</sup>

### – **HDL**

*Variable teórica:* concentración de HDL colesterol en sangre <sup>(69)</sup>.

*Variable empírica:*

En mujeres: Valor normal > 45 mg/dL. Valor alterado: ≤ 45 mg/dL.

En hombres: Valor normal > 40 mg/dL. Valor alterado: ≤ 40 mg/dL.

Fuente ATP III <sup>(70)</sup>

### – **LDL**

*Variable teórica:* concentración de LDL colesterol en sangre <sup>(69)</sup>.

*Variable empírica:*

Valor normal: ≤ 100 mg/dL.

Valor alterado: > 100 mg/dL.

Fuente ATP III <sup>(70)</sup>

– **Glucemia en ayunas**

*Variable teórica:* glucosa libre en plasma o suero. El término en ayunas, se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas <sup>(7)</sup>.

*Variable empírica:* miligramos sobre decilitro (mg/dL).

Normal:  $\leq 100$  mg/dL.

Glucosa alterada en ayuna:  $> 100$  mg/dL.

Fuente: ADA 2011 <sup>(71)</sup>

– **Concentración de quercetina sérica**

*Variable teórica:* cantidad de quercetina presente en suero.

*Variable empírica:* miligramos por mililitro (mg/mL).

– **PCRus**

*Variable teórica:* la PCRus es un reactante de fase aguda, sintetizada por el hígado, que habitualmente se encuentra plasma a bajas concentraciones. Se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio, como en la íntima de las arterias en sitios de aterogénesis; también puede ser sintetizada por los macrófagos, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6. Mediante la PCRus se puede predecir el RCV <sup>(6)</sup>.

*Variable empírica:* miligramos por litro (mg/L)

Clasificación mg/L PCRus

Riesgo bajo de desarrollar ECV  $\leq 1.0$  mg/L

Riesgo medio de desarrollar ECV  $1.0 - 3.0$  mg/L

Riesgo alto de desarrollar ECV  $\geq 3.0$  mg/L

Fuente: Amezcua Guerra 2007 <sup>(72)</sup>

## **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Los datos fueron recolectados por estudiantes de la Escuela de Nutrición (FCM, UNC) quienes llevaron a cabo este trabajo de investigación, previamente capacitadas en las técnicas y metodologías utilizadas por los profesionales investigadores del equipo de trabajo. La aplicación de los cuestionarios y la toma de medidas antropométricas se concretó durante el examen médico de las personas que decidieron participar del estudio, previo consentimiento informado. Este examen se llevó a cabo en los consultorios del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba, durante el período 2019.

❖ Historia clínica: se empleó un instrumento que contiene los siguientes ítems: aspectos clínico-patológicos, datos y antecedentes personales, antecedentes familiares de ECM, enfermedades actuales y previas, administración habitual de medicamentos, hábito de fumar, ingesta de alcohol y otras sustancias tóxicas.

❖ Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario validado: el cuestionario recabó información acerca de la frecuencia alimentaria de consumo de los 6 meses anteriores a la realización de la entrevista. Indaga sobre el consumo de alimentos en días, semanas y meses y el tamaño de las porciones (reconocidas a través de atlas fotográfico). Además, se focalizó en la cuantificación de los compuestos fenólicos como la quercetina presente en las diferentes frutas y vegetales (73).

❖ Análisis de la información alimentario-nutricional: se utilizó el programa *Interfood v.1.3* para calcular la cantidad de cada uno de los alimentos, nutrientes y sustancias fitoquímicas que una persona consume por día, semana y mes. Este software procesa la información alimentaria y genera datos sobre el consumo dietético, en términos de alimentos, nutrientes y sustancias fitoquímicas. Se basa en tres componentes fundamentales: el CFCA; una base de datos de alimentos frecuentes y su contenido en 131 compuestos (macro y micronutrientes y sustancias fitoquímicas); y una base de datos relacional que asocia la información del CFCA con la base de datos de alimentos (73,74).

❖ Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ): para conocer sobre el tipo, intensidad y la frecuencia de actividad física de las personas y para medir el tiempo que pasan sentadas o recostadas, se aplicó el IPAQ <sup>(61)</sup>.

❖ Cuestionario de Consumo de Tabaco: la encuesta que se utilizó para conocer el hábito tabáquico de los participantes, indaga acerca del consumo de tabaco en sus diferentes formas, tanto en el presente como en el pasado, y la frecuencia de su utilización.

❖ Medidas antropométricas: incluyen la toma de peso y talla con balanza mecánica profesional calibrada y equipada con tallímetro (marca CAM). Los participantes fueron medidos con ropa liviana y sin zapatos. Se midió la circunferencia de cintura con cinta métrica según requerimientos estándares <sup>(66,67)</sup>.

❖ Presión arterial: la medición de la presión arterial se realizó según lineamientos de la *American Heart Association (AHA)*, en condiciones de reposo físico, sin haber consumido té, café, o mate y/o fumado, por lo menos 30 minutos antes de la determinación. Se empleó un esfigmomanómetro estandarizado <sup>(75)</sup>.

❖ Extracción de muestras biológicas: las muestras de sangre se obtuvieron cuando el paciente concurre al laboratorio para los controles de rutina solicitado por el médico interviniente. En el laboratorio del HNC, el personal bioquímico tomó las muestras de sangre por venopunción según la técnica habitual, las personas debieron tener un mínimo de diez a doce horas de ayuno. Se obtuvo el suero de las muestras y se almacenó en freezer a -20°C hasta el momento de su procesamiento <sup>(76)</sup>.

❖ Determinaciones analíticas: en el laboratorio del HNC se realizaron las determinaciones bioquímicas de rutina, las cuales comprenden: glucemia y perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, trigliceridemia) y PCRus.

La identificación y cuantificación de quercetina de las distintas muestras de suero se realizaron en el laboratorio del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC, se utilizó un equipo de HPLC (cromatografía líquida de alta performance) Waters 1525 binario, equipado con detector de arreglo de fotodiodo (PDA) 2998, con un loop de inyección de 20 µl. El equipo posee el software Empower 2.

Para seleccionar el método de extracción más adecuado inicialmente se realizaron tres pruebas a partir del mismo suero, en las que se prepararon mezclas que contenían 200 µl de dicho suero con 200 µl de metanol grado HPLC, (muestra 1) otra con 200 µl de acetato de etilo (muestra 2) y una tercera con 200 µl de agua (muestra 3) en eppendorf respectivamente. Cada uno de los solventes fueron tomados con una micropipeta automática (p100-1000 “Eppendorf”). Cada muestra fue mezclada con vortex por unos 30 segundos y luego fueron centrifugadas a 3500 rpm (Rueco) durante 2 minutos.

En la muestra 1 se observó que el metanol con el suero formó un precipitado, por otro lado, en la muestra 2 el acetato de etilo y el suero emulsionaron formando dos fases, y por último en la muestra 3 al agregarle agua al suero no se observaron cambios. Cada una de las muestras fue inyectada en el HPLC para su posterior análisis. Dichas inyecciones, de 25 µl cada una, se efectuaron con una microjeringa en un loop de 20 µL.

Las corridas se realizaron utilizando una columna de 4,6 x 150 mm, 0,5 µm, de fase reversa C-18. Como solventes de elución se empleó metanol/agua (grado HPLC) en una proporción 80:20, (flujo bomba B 0,24 y flujo bomba A 0,06). La presión fue constante, y el flujo de la corrida fue inicialmente de 0,6 mL/min que luego por ensayo y error se definió en 0,3 mL/min a fin de lograr la separación de los picos en las corridas cromatográficas. El tiempo total de la corrida fue de 11 minutos y se trabajó con dos longitudes de onda  $\lambda$ : 252 y  $\lambda$ :360 <sup>(77)</sup>.

Comparando los resultados obtenidos se determinó que el método de extracción con metanol grado HPLC como solvente, fue el más adecuado y con el que se continuó trabajando para los demás sueros.

Las mismas condiciones se utilizaron para las inyecciones de los estándares de quercetina, rutina, 7-glucósido quercetina y 3-glucósido quercetina y cebolla blanca (Anexo 7).

Cabe destacar, que para la inyección de cebolla se realizaron dos pruebas con el vegetal previamente pelado, lavado, picado y triturado. Ambos preparados fueron de 95 gramos de cebolla respectivamente, a los que se les adicionó 70 mL de metanol grado HPLC. Luego se los llevó a vortex durante 30 segundos.

Por un lado, la muestra 1 fue sonicada durante 15 minutos y centrifugada durante 2 minutos. Y la muestra 2 fue acidificada (con ácido clorhídrico), luego sonicada durante 15 minutos y finalmente centrifugada 2 minutos.

Ambos preparados fueron concentrados en Rotaevapor (con temperatura creciente de 30 a 50°C), para luego separar los sobrenadantes y obtener las muestras de inyección.

### **Plan de análisis de los datos**

Se recolectó información a través de diferentes instrumentos (anexos) con los que luego se creó una base de datos. Los mismos, fueron utilizados con copias de seguridad, supervisión y revisión de carga de datos. Se contempló el anonimato y la confidencialidad de las personas implicadas.

En una primera etapa, se analizó el perfil sociodemográfico y clínico de los participantes a través de medidas estadísticas descriptivas; entre ellas, construcción de tablas de frecuencias, figuras, cálculo de medidas resúmenes de posición y de dispersión e interpretación de los resultados.

En una segunda etapa, se extrajeron los datos de las concentraciones séricas de quercetina a partir de la información arrojada por el software Empower 2, que fueron analizados mediante el programa OriginPro8, el cual nos permitió conocer los valores de dichas concentraciones. Luego, estos datos fueron tratados con las mismas técnicas de estadísticas descriptivas y medidas resúmenes que los precedentes.

Para evaluar la relación entre las diferentes variables en estudio, se las analizó mediante la aplicación del test Wilcoxon (Mann-Whitney U) para variables continuas y test exacto de Fisher para variables categóricas con un nivel de significación de  $p < 0,05$ , diferenciadas por sexo.

Por último, para evaluar la correlación entre las diferentes variables se estudió principalmente el consumo de cebolla, alimentos fuentes de quercetina y quercetina con la presencia de quercetina sérica, concentraciones de PCRus, los valores de presión arterial, y demás parámetros bioquímicos. Aplicando el test de correlación de Spearman con una significación del 95% y un nivel de confianza de  $p = 0,05$ .

Para el procesamiento de los datos, se utilizó el programa Infostat y Stata v.11.

## Resultados

Partiendo de la información recolectada se realizó el análisis descriptivo de las características más relevantes de la población en estudio a través de variables antropométricas, bioquímicas, de la presión arterial, alimentarias y otras asociadas al estilo de vida.

Para analizar las posibles asociaciones estadísticamente significativas de las variables estudiadas según sexo, se aplicó el test Wilcoxon (Mann-Whitney U) para variables continuas y test exacto de Fisher para variables categóricas.

La población en estudio fue de 21 individuos de los cuales 12 fueron mujeres y 9 varones.

En la Tabla 2 se presentan los datos relacionados a la edad y a las variables antropométricas.

*Tabla 2 – Edad y características antropométricas de la población en estudio*

Variable	Varones		Mujeres		Total		Valor de p
	Media	±DE	Media	±DE	Media	±DE	
Edad (años)	62,56	5,70	63,17	5,80	62,90	5,62	0,56
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,97	6,13	33,13	5,95	31,78	6,09	0,16
CC (cm)	106,11	12,20	98,50	11,36	101,76	12,06	0,22
<b>Diagnóstico</b>							
<b>IMC</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Valor de p</b>
Normopeso	1	11,10	0	0	1	4,76	0,56
Sobrepeso	6	66,60	5	41,66	11	52,38	
Obesidad 1	1	11,10	4	33,33	5	23,80	
Obesidad 2	0	0	1	8,33	1	4,76	
Obesidad 3	1	11,10	2	16,66	3	14,28	
<b>Diagnóstico</b>							
<b>CC</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n<sup>#</sup></b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Valor de p</b>
Deseable	1	11	1	8,33	2	10	0,68
Aumentado	1	11	0	0	1	5	
Muy aumentado	7	78	11	91,66	18	85	

\*Los valores para variables cuantitativas son expresados como media ± DE y sus valores de p, con prueba Wilcoxon (Mann-Whitney U) y como porcentaje para variables categóricas y sus valores de p con test exacto de Fisher. IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; DE: desvío estándar.

# En la población femenina se excluyó una participante por falta de datos consistentes.

Al analizar la variable IMC la media poblacional se ubicó dentro de la categoría de obesidad grado 1. La media en mujeres es superior que en varones, sin embargo,

dichos valores no presentaron diferencias estadísticamente significativas según sexo ( $p=0,16$ ) (Tabla 2).

Al utilizar la variable IMC para determinar el diagnóstico nutricional, se observó que el 95,22% de la población presentó exceso de peso y el 4,78%, se situó dentro de los parámetros normales (Tabla 2).

La media poblacional de la variable CC excede los valores deseables tanto para varones como para mujeres, sin presentar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,22$ ) (Tabla 2).

*Tabla 3- Características bioquímicas y de la presión arterial de la población en estudio*

Variable	Varones		Mujeres		Total		Valor de P
	Media	±DE	Media	±DE	Media	±DE	
PAS (mm/hg)	138,83	25,91	139,75	18,91	139,14	21,58	0,80
PAD (mm/hg)	88	14,89	76,92	10,92	81,67	13,63	0,08
Glucemia(mg/dL)	129,13	43,46	103,55	24,49	114,32	35,16	0,36
Colesterol(mg/dL)	190,33	36,68	203,91	27,16	197,80	31,67	0,27
LDL (mg/dL)	113,27	32,27	124,15	28,27	119,25	29,83	0,67
HDL (mg/dL)	51,56	20,10	60,46	14,56	56,24	17,52	0,21
TAG (mg/dL)	152,22	88,30	149,10	64,80	150,58	74,61	0,96
PCRus (mg/L)	5,04	3,28	2,63	1,43	3,77	2,71	0,09

\*Los valores son expresados como media ± DE para variables cuantitativas prueba Wilcoxon (Mann-Whitney U). DE: desvío estándar; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TAG: triglicéridos; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

Frente al análisis de la variable PAS, se observó que la media poblacional es levemente superior en la población femenina que en la masculina, lo mismo ocurre con las variables colesterol, LDL y HDL. Cabe destacar que la media de colesterol total para mujeres se encontró en el rango determinado como hipercolesterolemia, difiriendo de la media de varones, valor cercano al límite superior o deseable (Tabla 3).

Por otro lado, con respecto a la variable glucemia en ayunas, PAD, TAG y PCRus, los pacientes de sexo masculino de la población estudiada presentaron medias con valores superiores en relación al sexo femenino, sin encontrarse asociaciones estadísticamente significativas según sexo (Tabla 3).

*Tabla 4 – Variables asociadas al estilo de vida y alimentación de la población en estudio*

Variable	Varones		Mujeres		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Actividad física</b>							
Baja	3	33,30	4 <sup>#</sup>	36	7	35	0,34
Media	4	44,40	7	64	11	55	
Alta	2	22,20	0	0	2	10	
<b>Tabaquismo</b>							
Fumador	1	11,10	1	8,33	2	9,52	0,68
No fumador	5	55,50	9	75	14	66,66	
Ex fumador	3	33,30	2	16,66	5	23,80	
<b>Consumo de alcohol</b>							
Consume	7	77,77	3 <sup>#</sup>	27,27	10	50	0,03
No consume	2	22,22	8	72,72	10	50	

\*Los valores son expresados en porcentaje para variables categóricas y sus valores de p con test de Fisher.

<sup>#</sup> En la población femenina se excluyó una participante por falta de datos consistentes.

En la Tabla 4 se muestran los datos analizados de las variables asociadas al estilo de vida; la actividad física, el consumo de tabaco y de alcohol. Del total de la población el 90% no tenía hábito tabáquico, del cual el 66,6% nunca fumó y el 23,8% fueron fumadores. El consumo de alcohol fue medido en gramos/día lo que dio como resultado una media poblacional superior en varones de 7,16 g/día ( $\pm$ DE 8,60), contra una media en mujeres de 0,23 g/día ( $\pm$ DE 0,45). Si bien dicho consumo, presenta diferencias estadísticamente significativas según sexo ( $p=0,005$ ), ambos se encontraron bajo la clasificación de consumo aceptable.

Por otro lado, se observaron las variables relacionadas con la ingesta alimentaria; el VET de los varones presentó una media de 3572,75 Kcal/día ( $\pm$ DE 1380,41) y el de las mujeres 2847 Kcal/día ( $\pm$ DE 845,47); lo que produjo como resultado una media poblacional de 3173,70 Kcal/día ( $\pm$ DE 1147,04), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p=0,15$ ).

La cantidad de quercetina consumida por la población estudiada, fue calculada a partir de la sumatoria del promedio de quercetina presente en los diferentes alimentos fuente seleccionados (cebolla blanca, cebolla de verdeo, puerro y ajo), dichos resultados arrojaron una media a nivel poblacional de 8,65 mg/día ( $\pm$ DE 7,94) de quercetina, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas según sexo, aunque su consumo fue levemente superior en varones ( $p=0,32$ ).

Al analizar los alimentos fuente de quercetina se observó una media de consumo poblacional de 49,32 g/día ( $\pm$ DE 48,10), siendo levemente superior en varones que en mujeres, pero sin haber presentado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,49$ ). Por otra parte, se reportó que el consumo promedio de cebolla blanca cruda fue de 37,86 g/día ( $\pm$ DE 33,75); con una media poblacional para varones de 48,41 g/día ( $\pm$ DE 35,13) y 29,22 g/día ( $\pm$ DE 31,53) para las mujeres, aun siendo menor, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,20$ ).

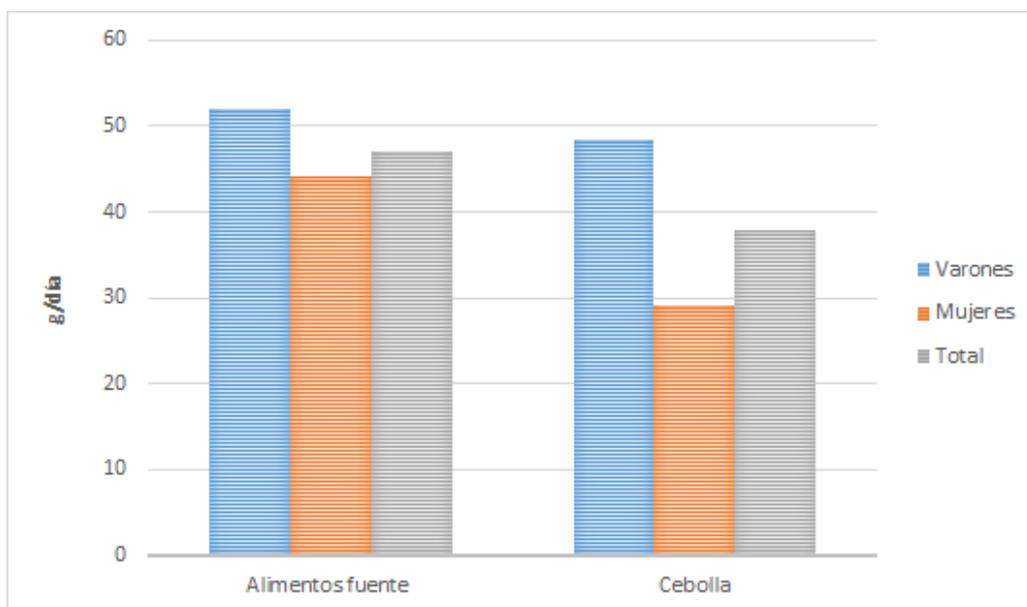
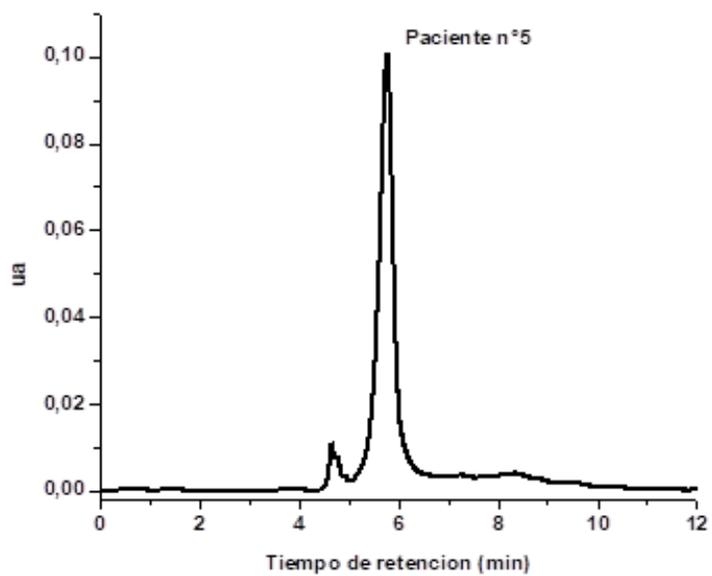
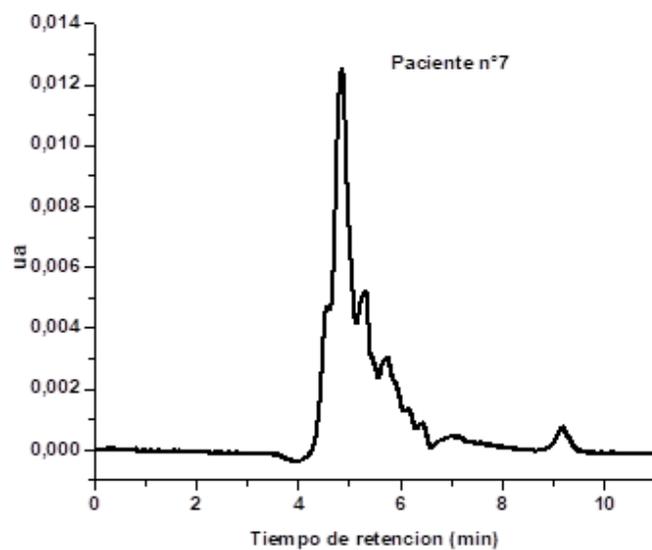


Figura 2 - Consumo promedio total de alimentos fuentes de quercetina (cebolla blanca, cebolla de verdeo, puerro y ajo) y de cebolla blanca según sexo de la población en estudio.

En los siguientes cromatogramas obtenidos a partir del análisis mediante HPLC, se observó la quercetina en suero de dos pacientes modelo, uno que presentó el mayor consumo de alimentos fuente (paciente n°5) y el otro que no registró consumo (paciente n°7).



*Figura 3- Cromatograma de quercetina en suero de paciente que consumió cebolla y alimentos fuente.*



*Figura 4- Cronograma de quercetina en suero de paciente que no consumió cebolla y alimentos fuente.*

Si bien en las correlaciones analizadas no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas (Tabla 6), en las corridas cromatográficas representadas se pudo observar que quien registró un mayor consumo de alimentos fuente presentó un pico de absorbancia superior (al que no consumió) y similares tiempos de retención comparando con los estándares de quercetina y 7-glucósidos de quercetina (Anexo 7).

En la Figura 5 se muestra la concentración de quercetina sérica (mg/mL), según sexo en la que se pudo observar que, los varones presentaron una media de  $9,2E^{-10}$  ( $\pm DE 9E^{-10}$ ) superior que a la de las mujeres siendo de  $3,7 E^{-10}$  ( $\pm DE 4,2E^{-10}$ ), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,15$ ). Los valores máximos y mínimos encontrados para varones y mujeres fueron  $2,4E^{-9}/1,6E^{-12}$  mg/mL y  $1,0E^{-9}/5,7E^{-11}$ mg/mL, respectivamente.

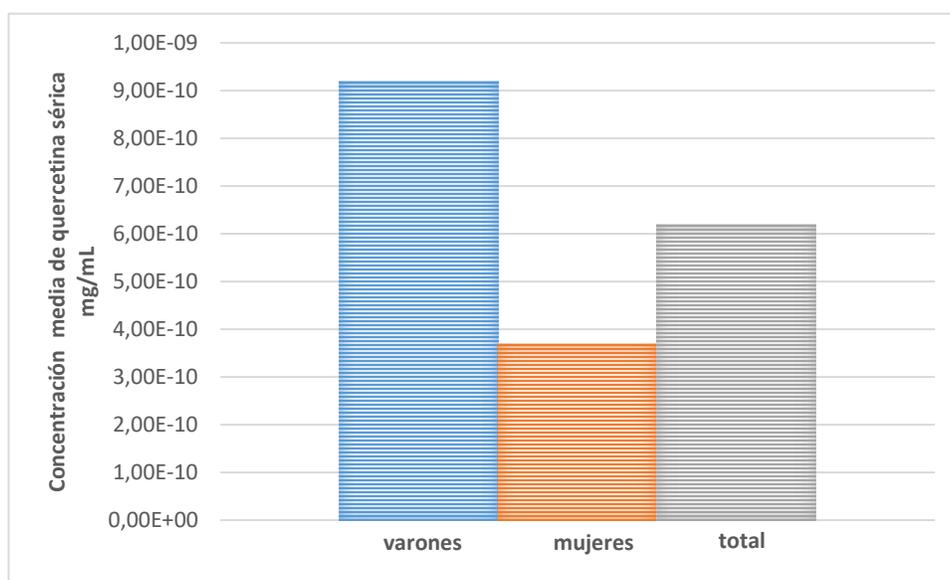


Figura 5 – Concentración promedio de quercetina sérica (mg/mL) según sexo de la población en estudio.

Mediante estadísticos de correlación, se pudo observar que la ingesta de alimentos fuente de quercetina, de cebolla blanca cruda y de quercetina total no presentaron una asociación estadísticamente significativa con algunas de las variables en estudio tales como: colesterol, glucemia, IMC, CC, HDL, LDL, TAG, PCRus, PAS y concentración sérica de quercetina.

Con respecto a los valores hallados para la variable PAD, se observó que hubo una asociación directa moderada y estadísticamente significativa entre dicha variable y las ingestas ya mencionadas (Tabla 6).

Tabla 6 – Correlación de variables en estudio

	COL	HDL	LDL	TAG	PCRus	Glucemia	IMC	CC	PAS	PAD	Concentración de quercetina sérica
<b>Ingesta de alimentos fuente de quercetina</b>	r=0,11 (p=0,65)	r= -0,06 (p=0,82)	r= 0,08 (p=0,72)	r=0,24 (p=0,32)	r= -0,13 (p=0,60)	r=0,33 (p=0,17)	r=0,41 (p=0,07)	r=0,42 (p=0,07)	r=0,35 (p=0,13)	r=0,53 (p=0,02)*	r= 0,22 (p= 0,36)
<b>Ingesta de cebolla</b>	r= 0,04 (p=0,86)	r= -0,19 (p=0,44)	r= -0,09 (p=0,71)	r=0,28 (p=0,25)	r= 0,05 (p=0,85)	r=0,38 (p=0,11)	r=0,34 (p=0,14)	r=0,38 (p=0,10)	r= 0,35 (p=0,13)	r=0,54 (p=0,01)*	r=0,33 (p=0,16)
<b>Ingesta de quercetina</b>	r= 0,08 (p=0,73)	r= -0,16 (p=0,52)	r= -0,07 (p=0,71)	r=0,28 (p=0,25)	r= -0,04 (p=0,87)	r=0,37 (p=0,11)	r=0,36 (p=0,12)	r=0,37 (p=0,11)	r=0,35 (p=0,12)	r=0,54 (p=0,01)*	r=0,31 (p=0,20)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; COL: colesterol; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PCRus: proteína C reactiva global; TAG: triglicéridos; IMC: Índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura. Test de correlación Spearman. Significación 95%, nivel de confianza de 0,05.

## **Discusión**

El objetivo de la presente investigación fue determinar la relación entre el consumo de cebolla como alimento fuente de quercetina, concentraciones séricas de este fitoquímico y su vínculo con marcadores de DE en sujetos con HTA, en la provincia de Córdoba en el año 2019.

Las ECV son las principales causas de muertes del mundo, como lo afirma un estudio realizado por Foreman y col. en el 2010, el cual evidenció que 12,9 millones de personas murieron a causa de dichas enfermedades a lo largo de 20 años (1990-2010) <sup>(78)</sup>. Otro estudio a nivel regional en América Latina, estimó que la carga de la mortalidad de las ECV aumentaría en un 60% entre 2000 y 2020, a diferencia de lo que se espera en los países desarrollados, que es de un 5% <sup>(79)</sup>.

Los resultados arrojados en el análisis de las variables seleccionadas revelaron que la población en estudio presentaba numerosos FR relacionados con la prevalencia e incidencia de las ECV.

En primer lugar, como criterio de inclusión toda la población seleccionada para el estudio presentó diagnóstico de HTA. Se estima que según datos publicados por Global Burden of Disease Study 9,4 millones de personas fallecen en el mundo debido a la HTA <sup>(25)</sup> representando el 12,8% del total de muertes anuales <sup>(26)</sup>.

A su vez, el estudio realizado en siete ciudades de Latinoamérica en 2011, CARMELA, reportó una media poblacional de 18% de prevalencia de HTA, caracterizando a la Ciudad de Buenos Aires con una media del 29% <sup>(80)</sup>. Este último valor, es inferior al arrojado por los resultados preliminares de la ENFR del 2018, que registró una media de PA elevada del 40,6% <sup>(81)</sup>.

Si bien los valores de PAS y PAD que ambos estudios consideran para el diagnóstico de HTA ( $\geq 140/90$  mm/Hg) son más elevados que las medias poblacionales de nuestro estudio (139,14 y 81,67 mm/Hg respectivamente), cabe destacar que estos últimos se encuentran bajo tratamiento antihipertensivo, ya que es una población hospitalaria a diferencia de los estudios mencionados que son de base poblacional.

Las ECV son multifactoriales, por lo que sumado a la HTA como FR y teniendo como referencia un trabajo de investigación realizado por el CESCAS (Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para el Cono Sur) es que se reafirmó que los FR

conductuales y metabólicos para dicha enfermedad son altos en la población adulta general del Cono Sur de América Latina. El mismo asegura que el 68,3% de los individuos tienen tres o más FR, que incluyen obesidad u obesidad central, HTA, enfermedad renal crónica, dislipemia, diabetes, baja ingesta de frutas y verduras, una baja actividad física y el consumo actual de cigarrillos <sup>(82)</sup>.

Al analizar las variables antropométricas de la población estudiada, se observó que la variable IMC determinó que el 95,22% de la población presentó exceso de peso, ubicando a la media poblacional en la categoría de obesidad grado 1, y solo el 4,78% se situó dentro de los parámetros normales.

Si bien el IMC es un indicador de sobrepeso y obesidad aceptado a nivel mundial, es necesario asociarlo al análisis de CC el cual determina la obesidad central, que tiene una correlación más fuerte con el RCV <sup>(83)</sup>. Varios estudios <sup>(82,84)</sup> han propuesto que la obesidad central tiene más trascendencia clínica que la periférica, ya que el tejido adiposo intraabdominal es metabólicamente más activo que el periférico. Así, libera ácidos grasos y citoquinas que son la causa de las alteraciones en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, lo que facilita la resistencia insulínica <sup>(84)</sup>.

En nuestra población, los valores de CC ubicaron al 90% de la misma dentro de la categoría de obesidad central, con RCV aumentado y muy aumentado (5% y 85% respectivamente).

Cabe destacar que tanto las medias de IMC (31,77 kg/m<sup>2</sup>) como de CC (101,76 cm) de nuestro estudio, presentaron valores superiores a las medias de los estudios realizados por CESCAS <sup>(82)</sup> (28,9 kg/m<sup>2</sup> y 96,7 cm, respectivamente); valores esperables ya que nuestros pacientes presentaban ECM.

Como mencionamos anteriormente, las características antropométricas de los encuestados los predisponen a alteraciones en el perfil lipídico; es así que, la mayor parte de la población presenta valores superiores a lo normal o deseable para LDL y colesterol, tanto en varones como en mujeres. Dichos datos coinciden con los estadísticos obtenidos en un estudio llevado a cabo en Colombia en 2018 <sup>(85)</sup>, donde la mayor parte de la población presentó hipercolesterolemia (69% y 56,2% en varones y mujeres respectivamente), LDL alterado (49,8 % en varones y 58,9% en mujeres).

Por otro lado, los valores de TAG también presentaron una media superior a lo normal, con un 66,6% de la población masculina con hipertrigliceridemia y tan solo el 30% de la población femenina. La diferencia entre las medias según sexo no difieren de los datos arrojados por el estudio realizado por Piñeros-Garzón <sup>(85)</sup>, en el que los valores de TAG tampoco presentaron diferencias significativas entre sexos. Sin embargo, en el presente estudio el porcentaje de varones con diagnóstico de hipertrigliceridemia, duplicó al de mujeres.

Los valores de HDL evidenciaron que la mayoría se categorizó dentro del rango deseable, tanto para los integrantes de esta investigación como para la realizada por CESCAS <sup>(82)</sup>.

A su vez, la glucemia en ayunas detectada resultó por encima del valor normal, con una media de 114,32 mg/dL, lo que ubicó a la mayoría de la población (55%) en la categoría de glucemia alterada en ayunas.

Comparando con la ENFR 2018 y CARMELA <sup>(81,82)</sup> la presente investigación registró una prevalencia de glucemia alterada en ayunas muy superior a la informada por estos estudios, posiblemente esta diferencia se deba al carácter hospitalario de la población partícipe. Sin embargo, es importante destacar que al igual que en lo publicado por CESCAS y Piñeros-Garzón <sup>(82,85)</sup>, la prevalencia es más alta en varones que en mujeres.

Se utilizó la PCRus como marcador bioquímico de inflamación, ya que es un predictor de enfermedad coronaria, cardiovascular y vascular subclínica. La evidencia disponible sugiere que un aumento moderado de la concentración de PCRus incrementa el riesgo de infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular <sup>(86)</sup>. La medición de este biomarcador en nuestra población arrojó una media de 3,77 mg/L ubicando a más del 90% en riesgo medio y alto de padecer ECV (47,3% para cada categoría), lo que no fue inesperado ya que nuestra población presentaba HTA como enfermedad de base, sumado a otras concomitantes.

Búsquedas en base a estudios observacionales indican que la ingesta total de antioxidantes se relaciona con menores concentraciones de PCRus <sup>(87)</sup>. No obstante, en el presente trabajo no se encontró asociación alguna que justifique esa

observación, por lo que es importante resaltar que nuestra población fue más pequeña que la de los estudios con los que se lo contrastó.

Por otro lado, los componentes tóxicos del cigarrillo ocasionan DE de las paredes de las arterias, originadas por el estrés hiperoxidativo y, por tanto, el aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y otros constituyentes plasmáticos, así como adhesión y migración de leucocitos y monocito-macrófagos mediados por LDL oxidada al espacio subendotelial, lo que forma así una placa aterosclerótica y eleva el RCV <sup>(88)</sup>. Así mismo, el hábito de fumar se asocia a una alteración de los lípidos en sangre, constituyendo un perfil lipídico más aterogénico <sup>(89)</sup>.

Del total de la población encuestada el 9,52% de las personas refirieron consumir tabaco actualmente, siendo ésta una cifra menor a la indicada por el resto de los estudios realizados en América Latina <sup>(80,82)</sup>. De dicha población, el 23,8% refirió haber consumido tabaco anteriormente. La diferencia encontrada con CARMELA y el estudio realizado por De pablo y col. entre el hábito tabáquico pasado y el actual de los pacientes, podría deberse a la supresión de la ingesta del tóxico dada la condición patológica de base (posible indicación médica) <sup>(80,82)</sup>.

Si bien la relación entre el consumo de alcohol y la salud es compleja, la evidencia científica demuestra que el uso nocivo del mismo es la principal causa de traumatismos involuntarios por lesiones, trastornos neuropsiquiátricos, depresión, malnutrición y, en casos muy severos, puede generar daño cerebral <sup>(27)</sup>.

La evidencia de las intervenciones de alimentación con alcohol a corto plazo ha demostrado que consumo moderado, está relacionado con concentraciones más altas de HDL y adiponectina y concentraciones más bajas de fibrinógeno, pero no con otros rasgos cardiovasculares intermedios como los TAG, por lo que, algunos estudios señalaron que las personas que beben alcohol moderadamente podrían disminuir el riesgo de ECV. Incluso, la mayoría ha demostrado que, en comparación con el no beber, los niveles moderados de consumo de alcohol se asocian con un menor riesgo de morbimortalidad por ECV, así como con perfiles de salud cardiovascular más favorables en general <sup>(90)</sup>.

En nuestra población el consumo de alcohol fue aceptable tanto para varones como para mujeres, con una media levemente superior en los participantes de sexo

masculino, por lo que, podría considerarse factor protector contra ECV. Si bien los valores de consumo referidos en el estudio CARMELA<sup>(80)</sup>, la ENFR 2013<sup>(27)</sup> y en una investigación realizada por Aballay en Córdoba <sup>(83)</sup> son superiores al consumo de nuestra población, se observó que también existe una diferencia de consumo entre varones y mujeres, incluso hubo un alto porcentaje de la población femenina que no registró dicho consumo.

En la ENFR se propone, que la realización regular de actividad física disminuye la morbimortalidad mediante la reducción de la incidencia de ECV, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, HTA, enfermedad vascular renal, diabetes, obesidad, osteoporosis y el riesgo de padecer depresión <sup>(27)</sup>. Además, ejerce acciones protectoras sobre el endotelio vascular, produce modificaciones positivas sobre la agregación plaquetaria y genera acciones coadyuvantes sobre la supresión del hábito tabáquico <sup>(91)</sup>.

Al igual que en la investigación realizada por CESCAS<sup>(82)</sup>, el 35% de la población estudiada tenía un nivel de actividad física baja, con mayor prevalencia de la población femenina. A su vez los valores obtenidos arrojaron positivamente una menor prevalencia del sedentarismo en nuestra población que en estudios a nivel nacional <sup>(81)</sup> y provincial <sup>(83)</sup>.

La ingesta de más calorías que las requeridas, conducen a un balance energético positivo y, por lo tanto, a la obesidad. Las recomendaciones nutricionales para un hombre adulto son de entre 2300 y 2900 Kcal/día y para mujeres entre 1900 y 2200 Kcal/día <sup>(92)</sup>. Luego de analizar los hábitos alimentarios y el VET expuesto por el presente estudio, se evidenció un consumo promedio diario de 3173,60 Kcal/día. Estos valores fueron superiores en 64 Kcal/día en relación con las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA)<sup>(93)</sup> y en 320 Kcal/día comparándolo con el estudio realizado por Aballay en Córdoba <sup>(83)</sup>.

Las elecciones alimentarias de la población suelen caracterizarse por ser monótonas y nutricionalmente pobres, como afirma CESCAS, aproximadamente el 85,5% de los adultos (89,8% hombres y 81,7% mujeres) de 35 a 74 años en el Cono Sur, comen menos de cinco porciones de frutas o verduras por día, asegurando que la baja ingesta fue constante en varias regiones y grupos de edad <sup>(82)</sup>.

Al explorar los efectos de los hábitos alimentarios en el peso corporal, los investigadores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) encontraron una diferencia en las porciones de frutas y verduras consumidas por personas con peso saludable, con sobrepeso y obesidad. Se encontró que el bajo consumo de las mismas tiene una relación negativa significativa con el peso corporal en todos los grupos de edad en hombres y mujeres <sup>(94)</sup>.

Sumado a esto, es conocido que el consumo de dichos alimentos disminuye el riesgo de sufrir enfermedades no transmisibles, especialmente las ECV y el cáncer, que representan un grave problema de salud pública <sup>(95)</sup>.

Cabe destacar que, la mayor parte de los flavonoides de la dieta derivan del té (48%), las cebollas (29%), las manzanas (7%) y el vino tinto (1%) <sup>(96)</sup>.

Una investigación realizada en Japón en el 2015, afirmó que la quercetina se ingirió principalmente de cebollas y té verde <sup>(97)</sup>. Sumado esto con los datos arrojados por la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) <sup>(98)</sup> y las GAPA <sup>(93)</sup>, que aseguraron que la cebolla es una de las verduras más consumidas en nuestro país, es que en este estudio, se consideró a dicho alimento como una fuente importante de quercetina ingerida en la población. La media de consumo de cebolla de la población encuestada fue de 37,86 g/día, siendo superior en varones que en mujeres. Si bien no se han encontrado estudios del consumo diario de cebolla para una población similar, los datos arrojados por las ENNyS refirieron una media de consumo en mujeres de 28,30 g/día de dicho alimento<sup>(98)</sup>. Además de la fuente alimentaria ya mencionada, para el cálculo de consumo de quercetina en este estudio se consideró el aporte de este flavonoide a partir de otros aliáceos (cebolla de verdeo, puerro y ajo).

La ingesta de quercetina a partir de fuentes dietéticas o suplementos aumenta la concentración del compuesto en plasma <sup>(99)</sup>. Akasaka y col. informaron que la ingesta media durante siete días de algunos flavonoides, incluida la quercetina, se correlacionó positivamente con sus concentraciones plasmáticas correspondientes <sup>(97)</sup>. Por lo tanto, es probable que la ingesta diaria de alimentos ricos en quercetina aumente la biodisponibilidad de la misma, y contribuya a la prevención de enfermedades relacionadas con el estilo de vida.

Akasaka y col. estimaron la ingesta de quercetina de los sujetos en un estudio de cohorte y encontraron que el análisis de correlación parcial ajustado a la edad mostró que la ingesta del flavonoide estaba correlacionada indirectamente con la PAD<sup>(97)</sup>. A su vez, Edwards y col.<sup>(100)</sup> demostraron que la suplementación con 730 mg de quercetina durante 28 días redujo la PAS y PAD en pacientes hipertensos en estadio 1, concluyendo que, la ingesta de quercetina puede contribuir a disminuir los niveles de presión arterial. Sin embargo, en el presente estudio se encontró una correlación directa, existente entre la PAD y el consumo de quercetina y sus alimentos fuente, lo que difiere de los datos aportados por otras investigaciones. Debido a esto, es importante destacar que los mencionados estudios se realizaron con la previa suplementación de quercetina, a diferencia de nuestro estudio donde los datos fueron analizados teniendo en cuenta únicamente el consumo normal de los aliáceos ya mencionados.

En los alimentos, la quercetina se presenta habitualmente en forma conjugada, como glucósido de quercetina. El principal azúcar es la glucosa que se une a la misma en las posiciones 3', 4' y 7'<sup>(101)</sup>. Partiendo de lo mencionado y para identificar la quercetina sérica, es que se analizó el suero de nuestros pacientes mediante cromatografía líquida por HPLC, comparándolos con los estándares de los glucósidos de quercetina por coincidencia con los respectivos tiempos de retención. Los patrones utilizados fueron los 3 y 7 glucósido quercetina.

En numerosas investigaciones<sup>(58,77,102)</sup> se ha utilizado como técnica de extracción de flavonoides la de vortex, seguido de centrifugación, con metanol o acetato de etilo como solventes. En el presente estudio, se realizaron ambos métodos de manera preliminar que luego de pruebas de ensayo-error se eligió como solvente el metanol grado HPLC; al considerarlo como el más eficiente por haber mostrado mayor presencia del metabolito de interés, lo que permitió obtener concentraciones reproducibles.

Abad-García y col.<sup>(103)</sup> mencionan que la quercetina presenta bandas intensas de absorción a 280 y 360 nm, lo que también se pudo evidenciar en nuestro estudio y nos permitió realizar el análisis de las corridas cromatográficas, mediante el cálculo del área bajo la curva de la quercetina en suero. A partir de dicha área se realizaron

las conversiones necesarias para obtener el valor de concentración de miligramos de quercetina en mililitro de suero para cada muestra.

Luego del procesamiento de los datos, se obtuvo una media poblacional de concentración de quercetina sérica de  $6,2E^{-10}$  mg/dL, siendo superior en varones que en mujeres. Sin bien no se pudo contrastar con otras investigaciones por ausencia de datos similares, el estudio permitió conocer la presencia de la misma en relación al consumo de cebolla, cebolla de verdeo, puerro y ajo de la población en estudio. Las correlaciones buscadas no concluyeron en valores estadísticamente significativos pudiendo deberse a variaciones o limitaciones existentes a lo largo del proceso de extracción, conservación y procesamiento de las muestras.

Sin embargo, cabe destacar que algunos de los pacientes que reportaron un mayor consumo de cebolla, también presentaron valores más altos de quercetina sérica.

Antes de finalizar, es importante hacer alusión a las limitaciones que surgieron durante la elaboración de esta investigación. Una de ellas fue el hecho de que todos los participantes presentaban HTA y en algunos casos incluso otras enfermedades asociadas; por lo que, ciertos hábitos podrían haber sido modificados al momento de la encuesta, como por ejemplo el consumo de tabaco y alcohol. Además, gran parte de la población se encontraba tomando medicación al momento de la entrevista (antihipertensivos, hipocolesterolémicos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes,  $\beta$ -bloqueantes, vasodilatadores, entre otros), lo que podría haber influido en los parámetros bioquímicos evidenciados.

Otra complicación encontrada en el devenir investigativo fue que el cálculo de consumo de cebolla, cebolla de verdeo, ajo y puerro suele ser difícil de cuantificar debido al carácter sazonador y los tipos de preparaciones en los que se utiliza.

Por otra parte, al comparar con otros estudios se evidenció que en la mayoría de ellos, por ser de tipo experimental, la población consumía suplemento y/o alimento fuente de quercetina previo a la extracción sanguínea, lo que no fue posible en el nuestro debido a su carácter observacional. Sumado a esto, y a que la vida media de la quercetina en humanos es baja es que la cuantificación al momento de la extracción

de sangre pudo no haber sido significativa en relación al consumo real del fitoquímico (104).

Pese a las limitaciones encontradas consideramos importante continuar con las investigaciones sobre compuestos fenólicos, en especial la quercetina, ya que existen numerosos estudios que aseguran que es el polifenol con más presencia en los alimentos y por su efecto protector conocido en ECM. Aunque resulta ineludible la adquisición de estilos de vida saludables que coadyuven en la disminución de los FR y así potenciar sus beneficios.

## **Conclusión**

Argentina presenta cifras altas de prevalencia de FR asociados a ECM, con un aumento significativo en las últimas décadas. Este fenómeno se comenzó a manifestar fuertemente a partir de cambios en los estilos de vida que contribuyeron al desarrollo de sobrepeso, obesidad, diabetes, HTA, dislipemia, entre otros. Lo cual afectó especialmente a los sectores de ingresos bajos y medios, donde se concentra la mayor carga de morbimortalidad.

Si bien no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas que permitieran asegurar que el consumo de cebolla como fuente de quercetina aumente la concentración de dicho fitoquímico en el suero, y disminuya los valores de PCRus y las FR asociados a ECV, el presente estudio sustenta a través de los datos obtenidos la creciente preocupación a nivel global sobre la realidad epidemiológica en salud.

Puntualmente los datos más relevantes arrojados en nuestra investigación fueron:

- Si bien toda la población se encontraba medicada para la HTA, el 76,2% presentó valores elevados de presión arterial.
- La mayoría presentó sobrepeso, obesidad y obesidad central.
- Se presentaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol, según sexo.
- Al analizar la ingesta de cebolla y alimentos fuente de quercetina, se observó una disparidad en el consumo entre participantes; con una ingesta máxima de 100 g/día y sin consumo.
- Se encontró una asociación positiva entre el consumo de cebolla, alimentos fuente de quercetina y quercetina, con la variable PAD.
- Referido a las técnicas de extracción de quercetina, podemos concluir que el solvente de elusión, más apropiado para el análisis con HPLC, fue metanol grado HPLC, seguido de vortex y centrifugado de las muestras.

En la actualidad existe literatura valiosa sobre el potencial de la quercetina para mejorar la salud humana, no obstante, es imprescindible continuar enriqueciendo y ampliando dicha área de estudio. Por lo que, a pesar de las limitaciones encontradas consideramos que nuestra investigación puede contribuir a aportar conocimientos

referidos a los polifenoles, específicamente a la quercetina, los métodos de análisis séricos de la misma y su relación con los FR de ECV.

Sumado a esto, creemos necesario, y como opción superadora que se realicen futuras investigaciones en las que se podría optar por ensayos experimentales o de intervención dietética a largo plazo con controles precisos; que además profundicen en nuevos modelos estadísticos contemplando variables de ajustes para encontrar evidencias que corroboren los resultados presentados. Así mismo, es de suma importancia enfocarse en las características de la población en estudio, semejantes a la población en general, que los posicionan en riesgo de padecer problemas de salud en el presente y en el futuro. Por lo cual, es fundamental avanzar en políticas y acciones que prevengan y promuevan el bienestar de la población a nivel provincial, nacional y mundial.

Para concluir, como futuras Licenciadas en Nutrición nos comprometemos a garantizar la validez científica de la información disponible, actualizarnos y contribuir en el campo de las ciencias de la nutrición para la promoción de la salud y prevención de enfermedades. Revalorizando nuestro rol fundamental y complementario con otras áreas de la salud para un tratamiento integral de las personas, considerándolas como sujetos de derecho cargados de sentimientos e historias, atravesados por realidades socioculturales diversas.

## **Referencias bibliográficas:**

- 1- Badimón L, Martínez González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6 (A):21-30.
- 2- Leguina Ruzzi A. Estudio de marcadores de disfunción endotelial en el síndrome metabólico: evaluación de la vía RHOA/ROCK como posible eje de señalización. [tesis doctoral]. Santiago: Programa de Doctorado en Ciencias Médicas Dirección de Investigación y Doctorado Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; 2015.
- 3- Vittone L, Mundiña-Weilenmann C. Endotelio vascular e hipertensión. En tratado de cardiología. [Internet] Argentina: Federación Argentina de Cardiología; 2008. [consultado 10 oct 2018]. Disponible en: [http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta\\_01/endotelio2.pdf](http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/endotelio2.pdf)
- 4- Fundación Cardiológica Argentina [Internet]. Argentina: Sociedad Argentina de Cardiología; [consultado 10 oct 2018]. Tu corazón. Disponible en: <http://www.fundacioncardiologica.org/fca/tu-corazon/factores-de-riesgo/factores-modificables/hipertension-arterial/#>
- 5- Aloy García M. Biomarcadores de exposición dietética en estudios nutricionales de intervención y observacionales. Aplicación de una aproximación metabolómica HPLC-q-ToF-MS para la mejora de la capacidad predictiva a través de modelos combinados multi- metabólico. [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona, Facultad de Farmacia: 2014.
- 6- Capelini F, Durazo F. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55(2):55-58.
- 7- Rodota L, Castro M. Nutrición clínica y dietoterápica. 1ª edición Buenos Aires Argentina: Editorial Panamericana, 2012.
- 8- Alimentos Argentinos. "Alimentos funcionales" [Internet]. Argentina: Ministerio de Agroindustrias, Presidencia de la Nación; 2013. [consultado 20 sept 2018] Nutrición y educación alimentaria: ficha n°17. Disponible en: [http://www.alimentosargentinos.gob.ar/HomeAlimentos/Nutricion/fichaspdf/Ficha\\_17\\_AlimFunc.pdf](http://www.alimentosargentinos.gob.ar/HomeAlimentos/Nutricion/fichaspdf/Ficha_17_AlimFunc.pdf)
- 9- Araya H, Lutz M. Alimentos funcionales y saludables. *Rev Chil Nutr.* 2003; 30 (1):8-14.
- 10- Aponte M, Calderon M, Delgado A, Herrera I, Jimenez Y, Ramirez Z, et al. Fitoquímicos. [Internet] Caracas, Venezuela: Instituto Nacional de Nutrición del Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2013 [consultado 01 oct 2018] Disponible en: <https://www.inn.gov.ve/pdf/docinves/fitoquimicos.pdf>
- 11- Hertog M, Hollman, P. Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur J Clin Nutr.* 1996; (50):63-71.
- 12- Vicente-Vicente L, Prieto M, Morales A. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Rev Toxicol.* 2013;(30):171-181.
- 13- Nijveldt R, van Nood E, van Hoorn D, Boelens P, van Norren K, van Leeuwen P. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-425.
- 14- Chen B, Lu Y, Chen Y, Cheng J. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries. *J Endocrinol.* 2015;225(3):83-99.

- 15- Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
- 16- Bonetti P, Higano S, Holmes D, Pumper G, Targonski P, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 2003;107:2805-2809.
- 17- Bolad I, Delafontaine P. Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(4):270-274.
- 18- Casarini D, Coimbra S, Consolim-Colombo F, Rabelo E, Rubira M, Yugar-Toledo J, et al. Venous or arterial endothelium evaluation for early cardiovascular dysfunction in hypertensive patients. *J Clin Hypert.* 2007;9 (11):859-865.
- 19- Britten M, Schächinger V, Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899-1906.
- 20- Ceravolo R, Chello M, Ferraro A, Iacopino S, Mastroroberto P, Perticone F, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104:191-196.
- 21- García Ordoñez R. Hipertensión arterial: factores de riesgo y complicaciones en pacientes de 30 a 50 años atendidas en el hospital Guayaquil dr. Abel Gilbert Ponton 2014-2015 [tesis] Guayaquil: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. 2016; 2:1-51.
- 22- Weber M, Schiffrin E, White W, Mann S, Lindholm L, Kenerson J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community a Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16(1):14-26.
- 23- Sainani G, Vibhuti G. Role of Endothelial Cell Dysfunction in Essential Hypertension. *Japi.* 2004;52:966-969.
- 24- Rimoldi S, Scherrer U, Messerli F. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. *Eur Heart J.* 2013;35:1245-1254.
- 25- Adair-Rohani H, Danaei G, Flaxman A, Lim S, Shibuya K, Vos T, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;380 (9859):2224-60.
- 26- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. [base de datos en internet]. Ginebra. c2009- [consultado 15 dic 2018]. Disponible en: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)
- 27- Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. [internet]. 2013. [consultado 15 dic 2018];47-57. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)
- 28- Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. [internet]. Ginebra. 2013. [consultado 15 dic 2018]. Disponible en:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?ua=1).

29- Damasceno A, Ibrahim M. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012; 380:611–19.

30- Arango S, Sandra S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2011;30(1):75-82.

31- Corella D, Ordavás J. Biomarcadores: antecedentes, clasificación y guía para su aplicación en epidemiología nutricional. *Rev Esp Nutr comunitaria*. 2015;21(1):176-187.

32- Alcaraz A, Augustovski F, Bardach A, Brito V, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, et al. Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares. *Arch Cardiol.Méx*. Buenos Aires. 2015;85(2):124-135.

33- Domínguez-Amorocho O, Patiño-Cuervo D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio*. 2008,14:457-478.

34- Alcaraz A, Augustovski F, Bardach A, Brito V, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, et al. Proteína C reactiva ultrasensible como biomarcador pronóstico de enfermedad cardiovascular. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Política de Salud (IECS); 2013. Informe Técnico Breve: 47.

35- Parra Cardona S, Prens Reyes M. Factores de riesgo modificables para desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en la población sana mayor de 45 años en la IPS Prosalco Medellín en el año 2010. [tesis]. Medellín: Universidad Ces. Facultad de Medicina. Especialización gerencia salud pública; 2010.

36- Bazzano L, Calandrelli M, Chung-shiuan C, Gutierrez L, Lanas F, Irazola V, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Southern Cone of Latin America. *Am J Hypertens*. 2016;29(12):1343-1352.

37- Islam Saeed K. Burden of Hypertension in the Capital of Afghanistan: A Cross-Sectional Study in Kabul City, 2015. *Int J Hypertens*. 2017;2017:3483872.

38- Celis- Morales C, Díaz-Martínez X, Duran E, Labraña A, Leiva A, Martínez M, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión arterial en Chile. *Rev Méd Chile*. 2017;145(8).

39- Organización Mundial de la Salud. Programas y Proyectos. Enfermedades Transmisibles y Salud Mental. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. [Internet]. 2014 [consultado el 20 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report2014/es/>

40- Cuevas A, Ducci H, Farias M. Más allá del sodio: cambios en la dieta y su efecto en hipertensión. *Rev Chil Cardiol*. 2013; 32(2):141-151.

41- Aguirre M, Bazán D, Chasquibol S, Delmás I, Lengua L, Rivera C, et al. Alimentos funcionales o fitoquímicos, clasificación e importancia. *Rev Per Quím Ing Quim*. 2003;5(2):9-20.

42- Duarte J, Perez Vizcaino F. Protección cardiovascular con flavonoides. *Enigma farmacocinético*. *Ars Pharm*. 2015;56(4)193-200.

43- Han C, Li Y, Liu H, Tabassum M, Wang S, Yang J. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.

44- Morales A, Prieto M, Vicente-Vicente L. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Rev Toxicol*. 2013;30:171-181.

- 45- Hendrich, A. Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharma.Sinica*. 2006;27:27-40.
- 46- Galindo Gallardo P. Biodisponibilidad y efecto antihipertensivo de quercetina. [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, Departamento de Farmacología; 2012.
- 47- De Vries J, Hollman P, Katan M, Mengelers M, Van Leeuwen S. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1995;62:1276-1282.
- 48- Aherne S, O'Brien N. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*. 2002;18:75-81.
- 49- Canada F, Day A, Diaz J, Faulds C, Kroon P, McLauchlan R, Morgan M. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS*. 2000;468:166-170.
- 50- Derendorf H, Drewelow B, Graefe E, Jacobasch G, Mueller S, Pforte H. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41:492-499.
- 51- Borzelleca J, Danielewska-Nikiel B, Flamm G, Harwood M, Lines T, Williams. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:2179-2205.
- 52- Muñoz Jáuregui A, Ramos Escudero F. Componentes fenólicos de la dieta y sus propiedades biomedicinales. *Horiz Med*. 2007;7(1):23-31.
- 53- Cuevas Martínez E, Escamilla Jiménez C, Guevara Fonseca J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Rev Fac Med*. 2009;52(2):73-75.
- 54- Menéñez Soriano C. Efectos vasculares de la quercetina y la catequina: interacción y papel de los procesos de conjugación y desconjugación metabólica. [tesis doctoral]. Madrid: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2012.
- 55- Crowther T, Griffiths G, Smith B, Thomas B, Trueman L. Onions-A global benefit to health. *Phytother Res*. 2002; 16:603-615.
- 56- Suzuki M, Tsushida T. Isolation of flavonol-glycosides in onion and identification by chemical synthesis of the glycosides. *Nipp Shok Kaga Koga Kaishi*. 1995; 42:100-108.
- 57- Cano M, de Ancos B, Lloría R, Roldán-Marín E, Sánchez-Moreno C. Onion highpressure processing: Flavonol content and antioxidant activity. *LWT – Food Sci Technol*. 2009;42:835-841.
- 58- Benítez García V. Caracterización de subproductos de cebolla como fuente de fibra alimentaria y otros compuestos bioactivos. [tesis doctoral]. Madrid: Departamento de Química Agrícola, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
- 59- Biblioteca Virtual en Salud. Descriptores en ciencias de la salud. [Internet]. Ed. 2016; [consultado 8 oct 2018] Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/>
- 60- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2016. [consultado 8 oct 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>

- 61- Mantilla Toloza S, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev Iberoam Fiosio Kine*. 2007;10(1):48-52.
- 62- Gobierno de la Nación Argentina [página principal en internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo; c2018 - [consultado 8 oct 2018] [aprox.3 pantallas]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/tabaquismo>
- 63- Organización Mundial de la Salud. Series de Informes Técnicos 916. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO. Ginebra, 2003. [consultado 8 oct 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_916\\_spa.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf)
- 64- Moreno Romero C, Plazas Bonilla C. Validación de una metodología analítica para la cuantificación por HPLC de quercetina en una matriz vegetal. *Rev Col Cienc Quim Farm*. 2005;34(1):58-68.
- 65- Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA: Database for the Flavonoid Content of Selected Foods (U.S. Department of Agriculture). [Internet]. 2011. [Consultado el 16 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav\\_R03.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav_R03.pdf)
- 66- World Health Organization (WHO): Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland. WHO; 1999. Technical Report Series: 894:203.
- 67- World Health Organization (WHO): Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva World Health Organization; 1995. Technical Report: 854:427-431.
- 68- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos para todos los niveles de atención. [internet]. Argentina. 2013 [consultado 8 oct 2018]; Pág.10 Disponible en: [http://copal.org.ar/wp-content/uploads/2015/06/guia-practica-pc\\_obesidad-2013.pdf](http://copal.org.ar/wp-content/uploads/2015/06/guia-practica-pc_obesidad-2013.pdf)
- 69- Lago Deibe F. [página principal en internet]. Vigo España: Fisterra; c 2017 [consultado 9 oct 2018]. Servicio Galego de Saúde. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/dislipemias/>
- 70- U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health: ATP III Guidelines At-A-Glance [Internet] 2001 [consultado el 1 oct 2018]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
- 71- American Diabetes Association. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1):62-69.
- 72- Amezcua Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalil Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Méx*. 2007;77(1):58-66.
- 73- Perovic NR, Defagó MD, Aguinaldo A, Joekes S, Actis AB. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess lipid and phytochemical intake. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2015;72(2):69-77.
- 74- Defagó MD, Perovic NR, Aguinaldo A, Actis AB. Desarrollo de un programa informático para estudios nutricionales. *Rev Pan Salud Pública*. 2009; 25:362-366.

- 75- Sociedad Argentina de Cardiología. [internet] Argentina. 2014. [consultado 1 oct 2018]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2014/04/hipertension1.pdf>
- 76- Aguilar Bascompte J, Vives Corrons J. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 3ra ed. Barcelona: Ed. Masson; 2006.
- 77- Arroyo-Rivera A, Fajardo-Romero A, Ramírez-Navas J. Extracción de flavonoides totales de la envoltura externa de cebolla roja (*Allium cepa*). Cali: Universidad La Gran Colombia. 2016;22:119-126.
- 78- Foreman K, Lim S, Lozano R, Mohsen M, Naghavi D, Shibuya K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128.
- 79- Barceló A. Cardiovascular diseases in Latin America and the Caribbean. *Lancet*. 2006;368(9536):625-626.
- 80- Boissonnet C, Schargrotsky H, Pramparo P. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de América Latina: las principales conclusiones del estudio de CARMELA y de los sub-estudios. *Rev Arg Cardiol*. 2011;79:377-382.
- 81- Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. [Internet]. 2019 [consultado 29 mayo 2019]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf)
- 82- Rubinstein A, Irazola V, Calandrelli M, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol*. 2015;183:82-88.
- 83- Aballay R. La obesidad en Córdoba: estudio de su prevalencia e identificación de factores de riesgo [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba FCM. Argentina; 2012 [consultado el 30 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/714/ABALLAY.pdf?sequence=1>
- 84- De Pablos P, Martínez F. Significado clínico de la obesidad abdominal. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(5):265-271.
- 85- Piñeros-Garzón F, Rodríguez-Hernández J. Factores de riesgo asociados al control glucémico y síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Villavicencio, Colombia. *Univ Salud*. 2019;21(1):61-71.
- 86- Escalona C, Garcés Y, Vega J, Vega L. Proteína C reactiva de alta sensibilidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Cienc Tec Inn*. 2014;1(3):292-298.
- 87- Bressan J, Martínez J, Hermsdorff H, Zulet M. Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(9):409-419.
- 88- Fernandez E, Figueroa D. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Rev haban cienc méd*. 2018;17(2):15-17.
- 89- Lanás Z, Serón P. Rol del tabaquismo en el riesgo cardiovascular global. *Rev Med Cli Co*. 2012;23(6):650-791.
- 90- Britton A, Bobak M, Daskalopoulou M, George J, Rapsomaniki E, Steven B, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and

initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017; 356(909):1-11.

91- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Plan Nacional Argentina Saludable. Manual Director de Actividad Física y Salud de la República Argentina. Buenos Aires 2013;12-70.

92- Babusingh Y, Bhavin V, Dipesh P, Sudha Y, Sumit U. Study on obesity and Influence of dietary factors on the weight status of an adult population in Jamnagar city of Gujarat: A cross-sectional analytical study. *Indian Journal of Community Medicine*. 2010;35(4):482-486.

93- Ministerio de Salud de la Nación. Guías alimentarias para la población argentina. [Internet]. 2016 [consultado el 31 de mayo del 2019]. [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000817cnt-201604\\_Guia\\_Alimentaria\\_completa\\_web.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000817cnt-201604_Guia_Alimentaria_completa_web.pdf)

94- Lin B, Morrison R. Higher Fruit Consumption Linked With Lower Body Mass Index. *Food Review*. 2002;25(3):28-32.

95- Barraj L, Harnack L, Hong C, Mink P, Scrafford C. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):895-909.

96- Sanchez J. Efecto de la quercetina y la rutina frente al daño oxidativo inducido en eritrocitos con distintos contenidos de colesterol. [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular: 2009.

97- Matsunaga I, Naito S, Nishimuro H, Ohnishi H, Ohnishi-Kameyama M, Sato M, et al. Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. *Nutrients*. 2015;7(4):2345-58.

98- Ministerio de Salud. Alimentos Consumidos en Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud -ENNyS 2004/5. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2012.

99- Kelly G.S. Quercetin. *Monograph. Altern Med Rev*. 2011;16:172-194.

100- Edwards R, Jalili T, Lyon T, Litwin E, Rabovsky A, Symons D. Quercetin Reduces Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *The Journal of Nutrition*, 2007;137(11):2405-2411.

101- Fossen T, Slimestad R, Vagen I. Onions: A source of unique dietary flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2007; 55:10067-10080.

102- Goldberg D, Soleasa J, Yana D. Ultrasensitive assay for three polyphenols (catechin, quercetin and resveratrol) and their conjugates in biological fluids utilizing gas chromatography with mass selective detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;757(1):161-172.

103- Abad-García B, Berrueta L, Garmón-Lobato S. A general analytical strategy for the characterization of phenolic compounds in fruit juices by high-performance liquid chromatography with diode array detection coupled to electrospray ionization and triple quadrupole mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2009;1216(28):5398-415.

104- Van der woude H. Consequences of quercetin methylation for its covalent glutathione and DNA adduct formation. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160(3):193-203.

# ***Anexos***

*Anexo 1: consentimiento informado*

Registro Número: 193/14

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **TÍTULO DEL ESTUDIO**

Estilos de vida y estrés oxidativo en enfermedades cardiometabólicas.

### **INTRODUCCIÓN**

Usted ha sido invitado a participar en este proyecto de investigación. Es importante que lea la descripción del estudio y su posible función en él en caso de que decida participar. En él se incluirán persona aparentemente sana y aquellas que asistan al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas. Su participación es totalmente voluntaria y puede suspender su participación en el momento en que usted así lo decida. Asimismo, usted debe entender la naturaleza y los riesgos de su participación y proporcionar su consentimiento informado por escrito.

### **OBJETIVO**

Como objetivo general de este estudio, se plantea analizar la relación entre estilo de vida y estrés oxidativo en personas con enfermedades cardiometabólicas; para lo cual se propone como objetivos específicos, los siguientes: identificar estilos de vida en la población sujeta al estudio; determinar marcadores bioquímicos de estrés oxidativo y evaluar la asociación entre las diferentes variables de estudio analizadas asociados al estrés oxidativo en ECM en la población bajo estudio.

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Hospital Nacional de Clínicas y las Autoridades Sanitarias que garantizan que los estudios de investigación no violen los derechos de las personas.

### **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

Si usted está de acuerdo en participar del estudio se completarán datos obtenidos de su historia clínica, una vez que sea atendido por su médico. Posteriormente, se realizará un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario y un cuestionario de evalúa el tipo y la frecuencia de la Actividad Física que usted realiza, esta información será recabada por Licenciadas en Nutrición o estudiantes del último año de la carrera. Dentro de los exámenes de sangre de rutina que le sean indicados por su médico, se obtendrá una alícuota de ese material biológico, al procedimiento lo llevarán a cabo profesionales pertenecientes al Hospital Nacional de Clínicas, esto permitirá estudiar el perfil de ácidos grasos como así también biomarcadores

plasmáticos relacionados a enfermedades cardiometabólicas. El análisis se realizará en el Laboratorio del Hospital Nacional de Clínicas y de la Escuela de Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

#### POSIBLES RIESGOS E INCOMODIDADES

Su participación en el proyecto no le generará riesgos en su salud. En el caso que durante el estudio presente alguna incomodidad, por ejemplo: cuando le extraigan sangre donde usted puede sentir alguna molestia y/o desarrollar moretones, se le proporcionará la atención médica que usted requiera.

Sin embargo, en cualquier estudio de investigación los efectos colaterales o algún daño son posibles a pesar de los altos estándares de atención y podrían presentarse sin que usted y los investigadores sean culpables de ello. Si esto ocurriese, tendrá la atención necesaria dentro del ámbito del Hospital Nacional de Clínicas.

#### COMPENSACIÓN Y GRATUIDAD

No existe ningún tipo de compensación por participar del estudio. Por otro lado, su participación no le generará ningún tipo de costos.

#### CONFIDENCIALIDAD

Mediante la firma del consentimiento informado, usted está de acuerdo en permitir al personal de la investigación, las dependencias sanitarias del gobierno y los Consejos de Ética de la investigación, que examine su historia clínica. Si usted recibe tratamiento médico en alguna otra situación, puede existir la necesidad de revisar sus datos médicos en dicha institución, su nombre se mantendrá como confidencial hasta el punto que la ley lo permita y no se revelará su identidad. La información que usted proporcione o que se recopile no será divulgada a terceros sin su permiso explícito.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en éste estudio es plenamente voluntaria y usted puede negarse a participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento sin perder la atención médica que tiene derecho a recibir. Su participación puede ser interrumpida por su médico si se ha determinado que continuar participando podría dañar su salud.

El investigador lo informará si en cualquier momento del estudio usted lo necesita.

### OTRA INFORMACIÓN

1. Ante cualquier pregunta que tenga respecto a los procedimientos del estudio antes, durante o después del mismo, puede comunicarse con:

Nombre del/de los investigadores: Dra. Perovic Nilda Raquel y Dr. Tempesti Tomás

Cargo: Director y codirector del proyecto, respectivamente.

2. Si tiene dudas acerca de sus derechos como paciente que participa en este estudio o sobre alguna lesión relacionada con la investigación, puede comunicarse con los miembros de Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas.

### CERTIFICACIÓN

Confirmando que he explicado la naturaleza y objetivo del presente estudio, habiendo entregado al participante una copia completa de este documento informado que se obtiene en hoja aparte.

Anexo 2: cuestionario de frecuencia de consumo

 <b>Universidad Nacional de Córdoba</b> <b>Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Nutrición</b>								
<b>Encuesta</b> <input type="text"/>								
<b>Datos Generales</b>					<b>Hist. Clínica</b> <input type="text"/>			
Encuestador:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Fecha:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Apellido y Nombre: <input type="text"/> yo								
Dirección: <input type="text"/>				T.E.: <input type="text"/>				
<b>1. Sexo:</b>			1. Masculino <input type="checkbox"/>			2. Femenino <input type="checkbox"/>		
<b>2. Edad:</b>			Peso: <input type="text"/>			Talla: <input type="text"/>		
						IMC: <input type="text"/>		
<b>4. Dieta habitual</b>			1. Omnívora <input type="checkbox"/>			4. Vegetariana <input type="checkbox"/>		
			2. Lacto-ovo-vegetariana <input type="checkbox"/>			5. Macrobiótica <input type="checkbox"/>		
			3. Lacto-vegetariana <input type="checkbox"/>					
<b>Cuestionario de frecuencia alimentaria</b>								
Tipos de Alimentos		Consumo				Tamaño Porción		
Código	Lácteos enteros y derivados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
A35	Leche fluida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A1	Leche en polvo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A36	Leche chocolatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A31	Yogur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A37	Yogur con cereales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A38	Yogur con frutas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A39	Postres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A40	Flanes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Código	Lácteos descremados y derivados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
B1	Leche fluida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B6	Leche en polvo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B7	Leche chocolatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B3	Yogur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B8	Yogur con cereales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B9	Yogur con frutas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B10	Postres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B11	Flanes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Código	Quesos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
A41	Blanco entero							
B12	Blanco descremado							
A42	Tipo senda							
A19	Port saludt							
A4	Fresco							
B13	Fresco descremado							
A43	Fundido (Adler, Tholem)							
A12	Gruyere							
A16	De rallar (parmesano, sardo)							
A44	Ricota							
Código	Huevos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
J2	Entero							
J6	Clara							
J7	Yema							
Código	Carne de vaca	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
C10	Bola de lomo - paleta							
C14	Cuadril							
C15	Jamón cuadrado							
C8	Lomo, peceto							
C9	Nalga							
C11	Falda							
C16	Costeleta							
C17	Costilla							
C18	Matambre							
C19	Molida común							
C20	Puchero							
Código	Carne de ave	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
D5	Pollo con piel							
D6	Pollo sin piel							
D7	Pavo con piel							
D8	Pavo sin piel							
D9	Menudos							
Código	Carne de cerdo	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
E1	Costilla, costeleta							
E3	Lomo, solomillo							
E4	Paleta, pierna							
Código	Pescado	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
F7	Dorado							

F9	Merluza							
F13	Pejerrey							
F1	Otros: abadejo, congrio, palometa, surubí							
Código	Pescado enlatado	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
F25	Atún al natural							
F26	Atún al aceite							
F16	Sardina al natural							
F27	Sardina al aceite							
F22	Caballa al natural							
F28	Caballa al aceite							
Código	Moluscos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
G3	Almejas							
G4	Berberechos							
G1	Calamar							
G5	Otras							
G6	Pulpos							
Código	Crustáceos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
H2	Camarón							
H4	Cangrejo							
H5	Langosta							
Código	Vísceras	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
C21	Hígado							
C22	Riñón							
C23	Mollejas							
C24	Chinchulines							
C25	Lengua							
C26	Corazón							
C27	Mondongo							
Código	Embutidos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
I5	Salchichas							
I1	Chorizo							
I6	Morcilla							
Código	Fiambres	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
I2	Jamón cocido							
I3	Jamón crudo							
I7	Paleta							
I8	Bondiola							
I4	Mortadela							

I9	Salame							
I10	Salchichón							
E2	Panceta							
I11	Queso de cerdo							
I12	Picadillo de carne							
I13	Paté de foie							
Código	Vegetales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
K7	Acelga							
K11	Achicoria							
K52	Apio							
K54	Alcaucil							
O4	Arvejas							
K2	Batata							
K4	Berenjena							
K5	Berro							
K58	Calabaza							
O10	Chaucha							
K55	Champiñones							
Q23	Choclo							
K17	Espárrago							
K19	Espinacas							
K21	Hinojo							
K23	Lechuga							
K24	Nabo							
K26	Papa							
K32	Pepino							
K34	Pimiento							
K38	Radicheta							
K37	Rabanito							
K39	Remolacha							
K46	Zanahoria							
K48	Zapallito							
K50	Zapallo							
K27	Ajo							
K8	Cebolla							
K10	Cebolla de verdeo							
K36	Puerro							
K6	Brócoli							
K13	Coliflor							
K43	Repollo blanco							
K56	Repollo rojo							
K42	Repollito de Bruselas							
L2	Tomate entero con cáscara							

L3	Tomate entero pelado							
Código	Derivados del tomate	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
L8	Ketchup							
L10	Extracto de tomate							
L1	Jugo de tomate							
L4	Puré de tomate							
L9	Salsa de tomate							
L11	Sopa de tomate							
L5	Tomates envasados al natural							
L7	Tomates secos							
Código	Hierbas aromáticas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
K57	Varias							
Código	Frutas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
N17	Ananá							
N27	Banana							
N2	Cerezas							
N3	Ciruelas							
N7	Damasco							
N8	Durazno							
N11	Frutillas							
N12	Higo							
N37	Kiwi							
N38	Mango							
N19	Manzanas							
N22	Melón							
N23	Moras							
N29	Peras							
N14	Quinotos							
N33	Sandía							
N39	Uva							
N15	Limón							
N40	Naranja							
N20	Mandarina							
N32	Pomelo							
N26	Palta							
N1	Aceitunas							
N9	Frutas enlatadas							
N10	Frutas desecadas: orejones, pelotes, etc.							
N35	Jugos de frutas sin cáscara							
N41	Jugos de frutas con cáscara							

Código	Frutas secas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
N16	Almendra							
N25	Avellana							
N36	Castaña							
N24	Nuez							
N13	Maní							
N31	Pistacho							
Código	Legumbres	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
O6	Arvejas partidas							
O2	Garbanzos							
O11	Harinas							
O5	Lentejas							
O7	Poroto							
P1	Soja							
Código	Cereales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Q40	Granos							
Q41	Copos corn flackes							
Q33	Pastas simples							
Q36	Pastas rellenas							
Q42	Pizza - Tartas							
Q50	Barras de cereal							
Q51	Barra de cereal dietética							
Código	Productos de panadería	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Q30	Pan blanco							
Q25	Pan integral							
Q10	Galletas de agua, grisines, tostadas de gluten							
Q12	Galletas de salvado comunes							
Q43	Galletas de salvado dietéticas							
Q11	Galletas dulces							
Q26	Criollitos, tortas fritas							
Q44	Facturas							
Q6	Bizcochuelo, tortas, tartas							
Q24	Pan casero							
Código	Grasa animal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T10	Crema de leche							
T9	Manteca							
T18	Manteca dietética							
T7	Grasa de cerdo							
T8	Grasa de vaca							

Código	Grasa vegetal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T11	Margarina							
T12	Margarina dietética							
T1	Aceita girasol							
T2	Aceite maíz							
T3	Aceite oliva							
T4	Aceite de soja							
T5	Aceite uva							
T6	Aceite mezcla							
Código	Aderezos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T13	Mayonesa							
T14	Mayonesa dietética							
T15	Salsa golf							
T19	Salsa golf dietética							
T16	Salsa blanca							
T20	Mostaza							
Código	Azúcar	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R13	Azúcar blanca							
R2	Azúcar negra							
R6	Miel							
S8	Edulcorantes naturales (splena, equalsweet)							
S9	Edulcorantes sintéticos							
Código	Dulces	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R15	Jalea, mermelada, miel							
R9	Dulce de leche							
R8	Dulce de leche dietético							
R20	Mermelada dietética							
Código	Dulces compactos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R10	Batata, membrillo							
Código	Bebidas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
U18	Agua							
U1	Gaseosas común							
U2	Gaseosas light							
U3	Jugos artificiales							
U4	Vino blanco							
U5	Vino tinto							
U6	Bebidas blancas (ron, vodka, tequila, ginebra, grapa, caña, coñac, whisky)							

U7	Espumantes (champagne, sidra, ananá fizz)							
U10	Cerveza							
U11	Fernet							
U12	Café							
U19	Malta							
U13	Mate							
U14	Té							
U15	Té de hierbas							
Código	Productos de copetín	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
S5	Papitas, conitos salados, etc.							
S6	Palitos salados							
S7	Chizitos							
S12	Maní salado							
S13	Maíz inflado (salado-dulce)							
Código	Golosinas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R3	Caramelos, chupetines							
R4	Mantecol							
R5	Alfajor							
S10	Chocolate							
Código	Helados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
S4	De agua							
S3	De crema							
Código	Productos de soja	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
P2	Jugo de soja							
P3	Dulce de leche de soja							
P11	Tofú							
P5	Hamburguesa/Milanesa de soja							
P6	Mayonesa de soja							
P7	Salsa de soja							
P8	Praliné de soja							
P9	Pasta para relleno (lasagnas o canelones)							
P10	Pan de soja							
P12	Galleta de soja							
P13	Otros productos elaborados de soja							
P14	Suplementos con fitoestrógenos							
P15	Lecitina de soja							
P16	Productos que contengan proteína de soja ( por ejemplo Ensure plus)							

<b>Agregado de sal</b>							
¿Le agrega sal a los alimentos una vez que están cocidos o al sentarse a la mesa?	Nunca	Raras veces	Siempre o casi siempre				
Observaciones: indicar otros alimentos que no se encuentren en el listado.							
<b>Tipos de Alimentos</b>							
	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Semillas, harina							
Semillas, triturado							
Semillas, hidratadas							
Semillas, activadas							
Yerba mate (mate cebado)							
Cacao en polvo							
Comentarios							

Anexo 3: historia clínica



**HISTORIA CLÍNICA**

HC N°
-------

**1. DATOS FILIATORIOS:**

Apellido y Nombre:	
DNI:	Edad:
Sexo:	Fecha de Nacimiento:
Ocupación:	Estado Civil:
Nacionalidad:	Grado de Instrucción:
Residencia Anterior:	Residencia Actual:
Fecha de Consulta:	Comentarios:
Correo electrónico:	

**2. MOTIVO DE CONSULTA (detallar):**

**3. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD ACTUAL (detallar):**

**4. ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES:**

<b>Padres</b>	Vivos (n°)	Fallecidos (n°)	Causas (detallar)
<b>Hermanos</b>	Vivos (n°)	Fallecidos (n°)	Causas (detallar)
<b>Hijos</b>	Vivos (n°)	Fallecidos (n°)	Causas (detallar)
<b>DBT</b>	SI	NO	Comentarios
<b>HTA</b>	SI	NO	Comentarios
<b>Dislipemia</b>	SI	NO	Comentarios
<b>Tabaquismo</b>	SI	NO	Comentarios
<b>Otros</b>  <b>(especificar)</b>	SI	NO	Comentarios

### 5. ANTECEDENTES PERSONALES:

<b>Hábitos tóxicos</b> (marcar con una X)			
Alcohol	Tabaco	Drogas (no medicamento)	Otros (especificar)
<b>Fisiológicos</b> (marcar con una X)			
Otros (especificar)			
<b>Patológicos</b> (marcar con una X)			
			Comentarios
DBT	SI	NO	
HTA	SI	NO	
TBC	SI	NO	
Dislipemias	SI	NO	
Otros (especificar)			

<b>Antecedentes cardiovasculares</b>  (marcar con una X)	IAM	ACV	Síncope
	Fecha	Fecha	Fecha

	Angor Fecha	Arritmia Fecha	Insuficiencia cardíaca Fecha
	Otros (especificar) Fecha		
<b>Signos y síntomas cardiovasculares</b>			
<b>No cardiovasculares</b>  (detallar)			
<b>Quirúrgicos</b>  (detallar)			
<b>Traumatológicos</b>  (detallar)			
<b>Alérgicos</b>  (detallar)			
<b>Otros (detallar)</b>			
<b>Gineco- obstétricos</b>	Menarca	RM (Rit. Menst)	Menopausia
	N° gestas	N° partos	Cesáreas

	Anticonceptivos Sí            No	Cirugías ginecológicas (especificar)	Otros (especificar)
	Terapia de reemplazo hormonal Sí            No		

**6. EXAMEN FÍSICO:**

<b>Impresión general</b>			
<b>Signos vitales</b>	FC	TA	FR

**7. APARATO CARDIOVASCULAR:**

Pulso arterial			
Auscultación cardíaca			
R1	R2	R3	R4
Soplos (especificar)			
Presión arterial		Acostado	Sentado
	BD		

	BI		
--	----	--	--

## 8. MEDICACIÓN

- Nombre comercial:
- Nombre del fármaco:
- Dosis:
- Tomas diarias:

## 9. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

## 10. ESTUDIOS SOLICITADOS

### ESTADO ACTUAL DE CONSUMO DE TABACO

**P-1. ¿Usted actualmente consume tabaco diariamente, menos que diariamente, o no consume en absoluto?**

- DIARIAMENTE.....   
1> Fin de sección
- MENOS QUE DIARIAMENTE.....   
2> Preguntar
- NO EN ABSOLUTO.....   
3> Preguntar
- NO LO SÉ.....   
7> Fin de sección

### ESTADO PASADO DE CONSUMO DIARIO

**P-2a. ¿Usted ha fumado tabaco diariamente en el pasado?**

- SI.....  1> Fin de sección
- NO.....  2> Fin de sección
- NO LO SÉ.....  7> Fin de sección

### ESTADO DE CONSUMO PASADO

**P-2b. ¿En el pasado, usted ha fumado tabaco diariamente, menos que diariamente, o no en absoluto?**

*ENTREVISTADOR: SI EL INDIVIDUO HA HECHO AMBAS COSAS EN EL PASADO: FUMÓ “DIARIAMENTE” Y “MENOS QUE DIARIAMENTE”, MARQUE DIARIAMENTE.*

- DIARIAMENTE.....
- MENOS QUE  
DIARIAMENTE.....
- NO EN  
ABSOLUTO.....

NO LO  
SÉ.....

**NÚMERO DE PRODUCTOS DERIVADOS DEL TABACO FUMADOS  
POR DÍA.**

**P3. En promedio, cuántos de los siguientes productos Ud. fuma actualmente por día/semana? También, hágame saber si Ud. fuma el producto, pero no cada día/semana.**

*ENTREVISTADOR: Si el entrevistado reporta fumar el producto, pero **no** cada día o semana ingrese 888*

- a. Cigarrillos fabricados.....por \_\_  
\_\_ \_\_ d/s
- b. Cigarrillos armados a mano.....por \_\_ \_\_  
\_\_ d/s
- c. Cigarrillos tipo habano saborizados.....por \_\_ \_\_ \_\_  
d/s
- d. Pipa de tabaco.....por \_\_ \_\_ \_\_ d/s
- e. Habanos..... por  
\_\_ \_\_ \_\_ d/s
- f. Número de sesiones de pipa de agua.....por \_\_ \_\_ \_\_  
d/s
- g. Otros.....por  
\_\_ \_\_ \_\_ d/s \*

## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas **intensas tales** como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física intensa

**Vaya a la pregunta 3**



2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada  **Vaya a la pregunta 5**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **caminó** por lo menos **10 minutos** seguidos?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna caminata  **Vaya a la pregunta 7**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Las últimas preguntas son acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** frente a la computadora en horario de trabajo durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

8. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado/recostado** mirando la televisión durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

9. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** leyendo o estudiando durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

10. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** mientras viajaba en ómnibus/automóvil durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

*Anexo 6: Tabla de conversión de valores de área de quercetina en suero mediante HPLC e ingesta de cebolla y alimentos fuente de quercetina y quercetina.*

Paciente	Promedio del área	Moles en 1mL	Gramos en 1 mL	mg en 1 mL	Ingesta de alimentos fuente de quercetina	Cebolla blanca cruda	Ingesta de quercetina
1	3523715,5	2,9941E-09	1,3422E-06	1,3422E-09	48,57	42,86	9,271394
2	2738157,5	2,3266E-09	1,043E-06	1,043E-09	100	100	21,4
3	2679540,5	2,2768E-09	1,0207E-06	1,0207E-09	50	50	10,7
4	5302619,5	4,5056E-09	2,0199E-06	2,0199E-09	30	21,43	4,735138
5	12441779,5	5,2858E-09	2,3696E-06	2,3696E-09	108,57	100	21,549118
6	1999998,5	1,6994E-09	7,6183E-07	7,6183E-10	0	0	0
7	4498372,5	1,9111E-10	8,5675E-08	8,5675E-11	0	0	0
8	4409299	1,8733E-10	8,3979E-08	8,3979E-11	72,38	50	12,019331
9	3168811,5	2,6925E-09	1,2071E-06	1,2071E-09	32,86	28,57	6,188626
10	2520182,5	2,1414E-09	9,5998E-07	9,5998E-10	37,14	28,57	6,263098
11	81804	3,4754E-12	1,558E-09	1,558E-12	50	50	10,7
12	344403	1,4632E-11	6,5594E-09	6,5594E-12	-	-	-
13	2265262	1,9248E-09	8,6288E-07	8,6288E-10	85	50	13,544
14	2991226,5	1,2708E-10	5,697E-08	5,697E-11	39,41	14,29	3,333565
15	4456408	1,8933E-10	8,4876E-08	8,4876E-11	1,67	0	0,001503
16	4710653	2,0013E-10	8,9718E-08	8,9718E-11	198,57	100	27,113713
17	4565228	1,9395E-10	8,6948E-08	8,6948E-11	18,58	14,29	3,132706
18	4746766	2,0166E-10	9,0406E-08	9,0406E-11	71,43	71,43	15,28602
19	4286139	1,8209E-10	8,1633E-08	8,1633E-11	8,57	7,14	1,552842
20	5029288,5	2,1367E-10	9,5787E-08	9,5787E-11	33,69	28,57	6,27727
21	s/d	s/d	s/d	s/d	s/d	s/d	s/d

Anexo 7

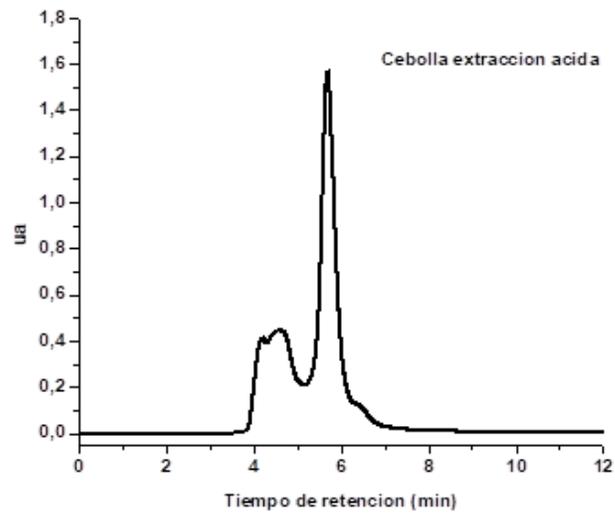


Figura 6- Cromatografías de quercetina en cebolla

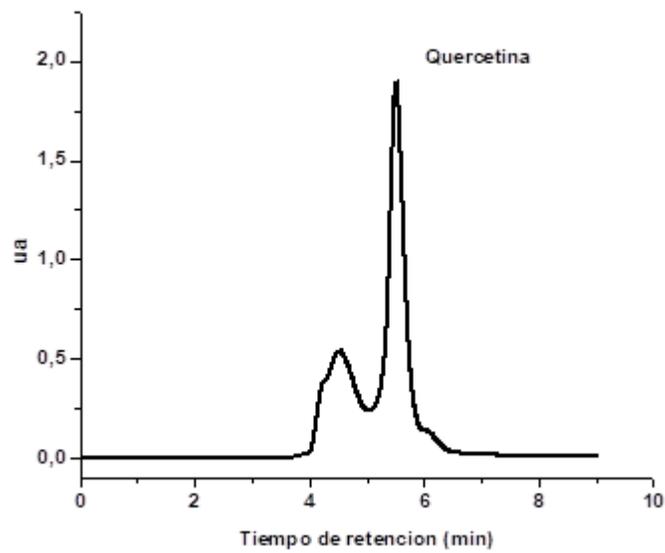


Figura 7- Cromatografía de estándares de quercetina

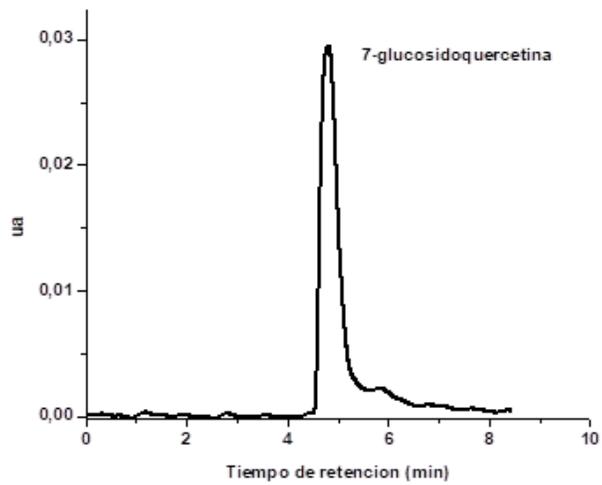


Figura 8- Cromatografía de estándares de 7-glucosido quercetina

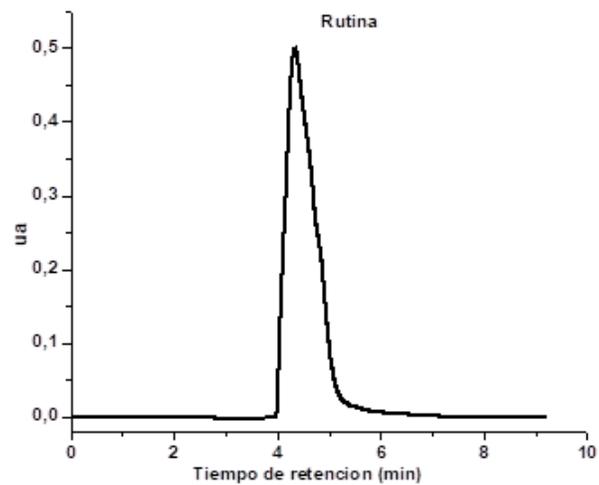


Figura 9 - Cromatografía de estándares de rutina

*Anexo 8: Imágenes de sueros procesados.*



*Sueros con agregado de metanol grado HPLC*



*Sueros con agregado de metanol grado HPLC, procesados con vortex y centrifugado.*