



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Departamento de Estudios Avanzados

Maestría en Ciencias de la Salud

**“Consumo de riboflavina en mexicanos y su relación con la
presión arterial”**

TESIS

Que para Obtener el Grado de
Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta:

L.N. Silvia Andrea Soto Alcántara

Comité de Tutores

Directora: Dra. Roxana Valdés Ramos

Co-directora: Dra. Alejandra D. Benítez Arciniega

Asesora: PhD Helene McNulty

Toluca, Estado de México

2021

Dedicatoria

**A mi esposo e hijo por su amor, paciencia y comprensión.
A mis padres por siempre apoyarme a alcanzar mis sueños y enseñarme a no darme
por vencida.
A mis profesores y tutores sin su guía este trabajo no se habría podido culminar.**

INDICE

		No. página
	Resumen y Summary	4
1.	Antecedentes	6
	1.1. Presión arterial	6
	1.2. Hipertensión Arterial Sistémica	6
	1.2.1. Hipertensión por presencia del polimorfismo de la enzima metabolizante metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677TT)	9
	1.3. Riboflavina	10
	1.3.1. Riboflavina y presión arterial	11
	1.4. Evaluación de la dieta	11
2.	Planteamiento del Problema	13
3.	Hipótesis	15
4.	Objetivos	16
5.	Justificación	17
6.	Material y Métodos	18
	6.1. Diseño de estudio	18
	6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	18
	6.3. Procedimientos	18
	6.4. Variables de Estudio	19
	6.5. Implicaciones Bioéticas	22
	6.6. Recolección de Datos	22
	6.7. Análisis Estadístico	22
7.	Referencias Bibliográficas	23
8.	Anexos	26
	8.1. Nombre de los proyectos de las bases de datos	26
	8.2. Carta de envío del artículo	28
	8.3. Resumen del artículo	29

Resumen:

Introducción: Existen varias causas que influyen en el desenvolvimiento de la hipertensión arterial sistémica, uno de los más importantes es el factor genético ya que en la población mexicana se ha encontrado el polimorfismo *MTHFR* C677TT, el cual se ha vinculado con un incremento de la presión arterial, y el consecuente desarrollo de hipertensión arterial.

Hay evidencia que demuestra que la suplementación con riboflavina, vitamina que forma parte del complejo B disminuye la presión arterial independientemente del tratamiento farmacológico que se esté consumiendo.

Objetivo: Determinar cuál es el consumo de riboflavina en adultos mexicanos y su relación con la presión arterial.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, transversal. La tesis se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, mediante el análisis de diversas bases de datos elaboradas con diferentes proyectos de investigación desarrollados por el Cuerpo Académico Nutrición y Salud, de la misma Facultad. Se realizó una depuración de las bases de datos, se seleccionaron los datos que cumplieron con los criterios de inclusión, y se construyó la base de datos de trabajo. Las variables que se analizaron son: el peso, la estatura, el índice de masa corporal (IMC), la riboflavina dietética, la tensión arterial sistólica y diastólica, la edad, los macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas, lípidos), y la fibra de las personas que cumplieron con los criterios de inclusión. La información nutrimental se extrajo de cuestionarios de frecuencia de consumo, historia dietética y recordatorio de alimentos (24 horas, 3 días). Se llevó a cabo una correlación de Spearman para establecer la relación entre la riboflavina dietética y la presión arterial sistólica y diastólica. El programa estadístico que se utilizó para realizar los análisis estadísticos fue el SPSS versión 25.

Resultados: Se incluyeron un total de 227 registros dietéticos de adultos entre 18 y 90 años (29.5% hombres, 70.5% mujeres). Se encontró una relación inversa entre la presión arterial sistólica y la cantidad de riboflavina consumida ($Rho = -0.146$, $p < 0.05$).

Abstract:

Introduction: There are several causes that influence the development of systemic arterial hypertension, one of the most important is the genetic factor since in the Mexican population the MTHFR C677TT polymorphism has been found, which has been linked to an increase in blood pressure, and the consequent development of arterial hypertension.

There is evidence that supplementation with riboflavin, a vitamin that forms part of the B complex, lowers blood pressure regardless of the pharmacological treatment being taken.

Objective: To determine the consumption of riboflavin in Mexican adults and its relationship with blood pressure.

Methodology: Observational, retrospective, cross-sectional study. The thesis was carried out at the Faculty of Medicine of the Autonomous University of the State of Mexico, through the analysis of various databases prepared with different research projects developed by the Academic Body Nutrition and Health, of the same Faculty. The databases were cleaned, the data that met the inclusion criteria were selected, and the working database was constructed. The variables analyzed were weight, height, body mass index (BMI), dietary riboflavin, systolic and diastolic blood pressure, age, macronutrients (carbohydrates, proteins, lipids), and fiber of those who met the inclusion criteria. Nutritional information was extracted from intake frequency questionnaires, dietary history and food recall (24 hours, 3 days). A Spearman correlation was performed to establish the relationship between dietary riboflavin and systolic and diastolic blood pressure. The statistical program used for statistical analyses was SPSS version 25.

Results: A total of 227 dietary records of adults aged 18-90 years (29.5% men, 70.5% women) were included. An inverse relationship was found between systolic blood pressure and the amount of riboflavin consumed ($Rho = -0.146$, $p < 0.05$).

Antecedentes:**1.1. Presión arterial**

La presión arterial, es la fuerza que realiza la sangre sobre las paredes de las arterias cuando transita por ellas; cuando la presión adquiere su valor máximo durante la sístole ventricular, se llama presión sistólica y cuando obtiene su valor más bajo durante la relajación del corazón es conocida como presión diastólica. Los valores normales de presión arterial sistólica son menores a 140 milímetros de mercurio (mmHg) y para la presión arterial diastólica son menores de 90 mmHg. El control de la presión arterial está constituido por varios mecanismos de regulación que funcionan de manera conjunta, ya que el organismo debe mantener una presión de perfusión adecuada a nivel celular ^{1,2}.

Los mecanismos encargados de regular la presión arterial se organizan en tres niveles: el anatómico, que involucra el corazón, los riñones, los pulmones, el hígado, los vasos sanguíneos, y las glándulas suprarrenales; los cuales se encuentran controlados por el sistema nervioso autónomo central y periférico; el molecular, que abarca sustratos energéticos, radicales libres, cationes, aniones, gases y los subgrupos que hay de cada uno de estos componente; y por último el genético que agrupa los genes que se encargan de codificar las moléculas encargadas de regular la presión arterial ^{2,3}.

Hay mecanismos que regulan la presión de manera más rápida, comienzan a funcionar en segundos y el efecto dura hasta 24 o 48 horas. Entre estos se encuentran los que influyen en el sistema nervioso y los que afectan a nivel químico. Los mecanismos que actúan en el sistema nervioso consisten en cuatro partes básicas: la vía aferente, el centro integrador, la vía eferente y el sistema efector. La vía aferente está formada por barorreceptores o presorreceptores, se localiza en el seno carotideo, el cayado de la aorta, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda ^{2,3}.

1.2. Hipertensión arterial sistémica

Según la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017¹, la hipertensión arterial sistémica es una patología de causa multifactorial que se caracteriza por un aumento sostenido de la presión arterial sistólica y/o la presión arterial diastólica mayor o igual a 140/90 mmHg ¹.

Clasificación:

La presión arterial se puede clasificar de acuerdo con los niveles de presión arterial en:

- Presión óptima: la presión arterial sistólica (PAS) es $<$ a 120mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) es $<$ a 80mmHg.
- Presión normal: la PAS es menor a 129mmHg y la PAD es menor a 84mmHg.
- Presión normal alta: la PAS es de 130-139mmHg, y la PAD es de 85-89mmHg.
- Hipertensión grado I: la PAS es de 140-159mmHg, y la PAD de 90-99mmHg.
- Hipertensión grado II: la PAS es de 160-179mmHg, y la PAD de 100-109mmHg
- Hipertensión grado III: la PAS es \geq 180 mmHg y la PAD \geq 110 mmHg.
- Hipertensión sistólica aislada: la PAS es \geq 140 mmHg y la PAD $<$ 90 mmHg ^{1,4-6}.

Clasificación de la hipertensión desde la vertiente etiológica:

- Hipertensión arterial esencial: existe un aumento de la presión arterial \geq 140/90 mmHg, se debe a que la persona presenta factores genéticos y ambientales que afectan el funcionamiento de los sistemas que regulan la presión arterial.
- Hipertensión arterial secundaria: existe un aumento sostenido de la presión arterial \geq 140/90 mmHg, causada debido a que la persona presenta otra enfermedad subyacente que es identificable ^{1,4-6}.

Clasificación de la hipertensión de acuerdo con los niveles de riesgo:

- Grupo A: no existen circunstancias de riesgo, y no hay pruebas clínicas de daño a órganos blanco.
- Grupo B: con causas que no incluyen diabetes mellitus, y no hay pruebas clínicas de daño a órganos blanco.
- Grupo C: hay padecimientos de órganos blanco, existen pruebas clínicas de enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus, y pueden existir o no otras causas de riesgo cardiovascular ⁴⁻⁶.

Complicaciones:

El descontrol de la presión arterial de forma sostenida lleva a complicaciones como enfermedades cardiovasculares, entre las cuales se encuentran la falla cardiaca, la insuficiencia cardiaca, la angina de pecho, la hipertrofia ventricular izquierda, el infarto miocárdico, etc. A nivel neurológico este descontrol puede provocar retinopatía hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, etc.; en los riñones se puede desarrollar lesión a nivel de los glomérulos, arteriosclerosis arterial aferente y eferente. Estas complicaciones figuran como una de las primeras razones de mortalidad general en el país, en

vista del alto predominio de los factores de riesgo cardiovascular como son la edad, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad abdominal, la hipercolesterolemia, el sedentarismo, etc.^{1,4,5}.

Tratamiento:

El tratamiento de la enfermedad debe ser de manera integral para lograr una presión arterial <140/90 mmHg, y de esta manera evitar las complicaciones agudas y crónicas, además de disminuir el riesgo cardiovascular^{1,4,6}.

a) Tratamiento no farmacológico

Consiste en la acogida de estilos de vida saludables mediante un plan de alimentación que incluya una reducción de energía y disminuya el consumo de sodio, además de incluir la realización de actividad física^{1,4,6}.

b) Tratamiento farmacológico

Los medicamentos que se usan para tratar la hipertensión arterial son los diuréticos tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de calcio; el medicamento de elección dependerá de la condición de cada paciente^{1,4,6}.

Prevalencia:

Según a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, la hipertensión arterial sistémica es la causa de que al menos 9.4 millones de personas mueran en el mundo por las complicaciones a las que lleva cuando la enfermedad no es controlada. Conforme a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018⁸, el porcentaje de la población adulta mexicana que presentaba un diagnóstico previo de Hipertensión Arterial fue de 20.9% en mujeres y 15.3% en hombres, siendo un total de 15.2 millones de individuos. Además, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino llevada a cabo en 2016^{9,10}, se encontró que el 40% de la población que padecía hipertensión, no sabía que presentaba la enfermedad. Los porcentajes más altos de esta enfermedad se presentaron en los estados de Campeche, Sonora, Veracruz, Chihuahua y Coahuila.

De acuerdo con lo reportado en la Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, el precio económico de la hipertensión arterial en México fue de poco más de \$2,444 millones de dólares en 2010, y para el 2012 ya había aumentado a \$3, 100 millones de dólares. Así mismo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) gasto en el 2014 \$3,964

millones de dólares en los principales padecimientos crónicos entre las que se incluye la hipertensión arterial, la única enfermedad que no tomaron en cuenta fue el cáncer ¹.

1.2.1. Hipertensión por presencia del polimorfismo de la enzima metabolizante metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677TT)

En estudios realizados en años recientes se ha observado que existe una asociación entre el gen que codifica al folato, mejor conocido como enzima metabolizante metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la presión arterial, ya que incrementa el riesgo de padecer hipertensión arterial en un 24 a 87%, y hasta un 40% de padecer alguna patología cardiovascular. En la población mundial se ha encontrado este genotipo en aproximadamente 10% de las personas homocigotas, pero en México se ha encontrado que la frecuencia aumenta a un 32%, por lo que existe población mexicana que presenta hipertensión arterial debida a la presencia de este genotipo. Se ha encontrado que este polimorfismo está asociado a un mayor riesgo de presentar hipertensión en el embarazo y preclamsia ¹¹⁻¹⁴.

El gen MTHFR humano, se localiza en el cromosoma lp 36.3 y es el responsable de codificar la enzima MTHFR, que esta formada por 656 aminoácidos. Existen algunas mutaciones o polimorfismos en este gen que causan hiperhomocisteineimía y homocistinuria, estas condiciones se consideran importantes causas para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. El polimorfismo C677T del gen MTHFR ocurre por la conversión de citosina (C) que se encuentra localizada en el nucleótido 677 del gen a timina (T), razón por la cual la actividad enzimática disminuye y esto conduce a una disminución en el nivel de 5 metil tetrahidrofolato, esto produce a su vez un aumento en el nivel plasmático de homocisteína, ya que no se puede convertir a metionina, y esto conlleva al riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular ^{15, 16}.

La homocisteína es un aminoácido que contiene azufre y es considerada como una sustancia muy agresiva para el endotelio arterial, por lo cual las concentraciones altas de este aminoácido son consideradas como una causa para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular cerebral y periférica, la arterioesclerosis, la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar entre otras. Existe evidencia en la que se ha demostrado que el factor de importancia en esta situación es la riboflavina, ya que es un cofactor de la enzima MTHFR, aunque aún no se sabe realmente si la homocisteína tiene algún efecto sobre el desarrollo de la hipertensión arterial ¹⁷⁻¹⁹.

Se han realizado estudios en los cuales se ha observado que una combinación del genotipo *MTHFR* C677TT y un estado bajo de riboflavina tiende a aumentar la presión arterial; además, se ha encontrado que el tratamiento con medicamentos antihipertensivos se asocia a un mal control de la presión arterial en las personas que tienen el genotipo *MTHFR* C677TT¹⁴⁻²⁰.

1.3. Riboflavina

La riboflavina es una vitamina soluble en agua que cumple diferentes funciones en el metabolismo de los sustratos energéticos (hidratos de carbono, aminoácidos, y lípidos), ya sea como flavin mononucleótido (FMN) o como dinucleótido de flavina y adenina (FAD). Se considera que cuando las personas están pasando por una situación de estrés, cuando hay una privación de los alimentos ricos en esta vitamina, o por una condición fisiológica, puede existir una deficiencia de esta vitamina²⁰⁻²⁶.

La riboflavina se puede obtener por medio de la dieta o se puede producir por medio de las bacterias de la microbiota intestinal, es absorbida en el tracto gastrointestinal. La ingesta diaria recomendada (IDR) de riboflavina es de 1.5 mg por día en personas adultas, conforme a la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)²⁷. La deficiencia de esta vitamina se da en personas que ingieren de manera insuficiente productos de origen animal como carnes, leche, huevo, etc. La deficiencia también puede estar presente en personas con alguna enfermedad hepática, que presenten alcoholismo o que tengan infecciones de larga duración. Los signos y síntomas de una deficiencia de riboflavina son edema en las mucosas y membranas orales, queilosis, glositis, pérdida del cabello, disminución de la hemoglobina, dolor de garganta, propensión a sufrir migraña; cuando la deficiencia no es tratada, los síntomas empeoran provocando alteraciones en la piel, como dermatitis seborreica, deterioro en la función nerviosa y posiblemente anemia²⁰⁻²⁶.

En un estudio llevado a cabo en población coreana se demostró que la población en general, tanto hombres como mujeres presentaban una baja ingestión de riboflavina, pero aun así el consumo de esta vitamina era mayor en hombres ya que la media se encontraba en 1.61 ± 0.03 mg/d, y en las mujeres se encontraba en 1.21 ± 0.01 mg/d. Además, se asoció el bajo consumo de riboflavina con un mayor riesgo cardio metabólico, específicamente en las mujeres²⁰.

1.3.1. Riboflavina y presión arterial

La riboflavina es importante ya que actúa como flavina adenina dinucleótido (FAD), y es un cofactor de MTHFR, que funge como catalizador en la conversión de 5,10-metilenetetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato que ayuda a convertir la homocisteína a metionona. Se ha observado que la riboflavina solo tiene efecto específico sobre el genotipo homocigoto *MTHFR* C677TT, de esta forma la riboflavina influye de manera positiva sobre la presión arterial elevada, ya que la disminuye de 6 a 13 mmHg, independientemente del tratamiento farmacológico utilizado ²⁸⁻³⁰.

El efecto benéfico de la riboflavina sobre la presión arterial posiblemente se debe al óxido nítrico, el cual es un producto de la reacción MTHFR y presenta una función de vasodilatador que mejora la función y capacidad del tejido endotelial; de esta forma se disminuye la presión sanguínea en individuos que presentan el genotipo TT ^{14, 26-29}.

1.4. Evaluación del consumo de riboflavina

La evaluación de la dieta consiste en medir la calidad y el valor nutritivo de los alimentos que consumen las personas, y así poder categorizarlas de acuerdo con el patrón alimenticio que siguen, si su alimentación es saludable y si cubren los requerimientos de acuerdo con la edad, el sexo y si presentan alguna condición fisiológica que amerite el aumento o disminución de sus necesidades. Esta evaluación se puede llevar a cabo por medio de las encuestas alimentarias que permiten recabar información sobre los alimentos consumidos, incluyendo el tipo, la calidad, la cantidad, la forma de preparación y el número de comidas que se llevan a cabo ³²⁻³⁸.

Las encuestas alimentarias que se han utilizado para evaluar la dieta de las personas son el registro de consumo de los alimentos, en donde se registran los datos sobre los ingredientes y la forma de preparar los alimentos; el recordatorio de 24 horas, en el cual el sujeto interrogado refiere todos los comestibles y líquidos que ha tomado en las últimas 24 horas; el cuestionario de frecuencia de consumo alimentario, en el cual se pretende saber a partir de una lista de alimentos cuando y cuanto se consume en un periodo de tiempo determinado que puede ser por día, a la semana, mes, o año; y el registro dietético, que consiste en que la persona anote los alimentos y bebidas que consume diariamente además de la cantidad que consume, es decir que debe pesar todos los alimentos líquidos y sólidos que consuma en un día ³²⁻³⁸.

En este tipo de métodos existen algunas limitaciones, ya que hay muchos factores a tener en cuenta, como la percepción que tienen las personas sobre lo que consumen, la memoria de los individuos, la forma de preparar los alimentos; algunas de estas encuestas solo toman un día de referencia cuando la alimentación puede variar diariamente de acuerdo a si es un día festivo, la cantidad o si se consumen alimentos fuera de casa, etc ³²⁻³⁸.

Por lo anterior, se recomienda evaluar la dieta de los individuos mediante los indicadores de calidad de la dieta, que son algoritmos que se encargan de valorar la calidad de la dieta que una persona consume normalmente y así poder clasificar a las personas de acuerdo con sus patrones alimenticios. Así mismo, estos índices evalúan la alimentación en base en el cumplimiento de los requerimientos, ya sea a priori (cuando se basa en el conocimiento previo de la nutrición incluyendo las pautas dietéticas), o a posteriori (donde se definen los valores una vez que los datos de la ingesta dietética han sido recogidos). Existen tres tipos de indicadores principales que son los basados en nutrimentos, en alimentos o en grupos de alimentos y los que son combinados es decir miden nutrimentos y grupos de alimentos, algunas veces se pueden llegar a incluir factores que evalúan los estilos de vida ³²⁻³⁸.

Ponce et al. ³⁹ efectuaron un estudio en México para estimar los índices de calidad de la dieta en adultos mexicanos en base a los resultados obtenidos en la ENSANUT 2006, en la cual se evaluó la dieta de los mexicanos en base a tres índices: el índice cardioprotector, el índice de adecuación de micronutrientes y el índice de diversidad dietética, además de que se aplicó una frecuencia de consumo de alimentos, en donde se encontró que la dieta de los mexicanos puede ser adecuada para una dimensión relacionada con la salud, pero no para otras dimensiones. La evaluación de la calidad de la dieta debe ser multidimensional, y no se puede utilizar solamente un índice para identificar todas las características que debe cumplir la dieta para ser de buena calidad, por lo que es importante seleccionar los índices que sean adecuados a los objetivos de estudio ^{40,41}.

2. Planteamiento del Problema:

Se sabe que la hipertensión arterial es una cuestión de salud pública a nivel mundial, debido a que para el año 2013 ha sido la causante de que al menos 9.4 millones de personas en el mundo mueran por las complicaciones a las que conlleva cuando el padecimiento no es controlado, así como su elevada prevalencia. En México de acuerdo con la ENSANUT 2018 cerca de 15.2 millones de personas presentan el diagnóstico médico de hipertensión arterial. Además, en el país aún existe parte de la población que presenta la enfermedad y desconoce que la padece.

La hipertensión arterial es una enfermedad de origen multifactorial en la que influyen los hábitos alimenticios, el no practicar actividad física, la genética, la edad avanzada, el consumo de tabaco, la presencia de alguna enfermedad crónica como el sobrepeso, la obesidad, la diabetes mellitus o alguna dislipidemia.

Se tiene conocimiento que existe un tipo de hipertensión arterial que se origina por la presencia del polimorfismo *MTHFR* C677TT. Existe evidencia de que aproximadamente el 32% de la población mexicana presenta este polimorfismo, sin embargo, se ignora el número exacto de personas que lo presentan. Se han llevado a cabo investigaciones en las que se ha demostrado que la riboflavina, vitamina que forma parte del complejo B, ayuda a controlar las cifras de presión arterial en las personas que presentan este tipo de polimorfismo.

Hay estudios que demuestran que la hipertensión desarrollada por la presencia del polimorfismo *MTHFR* C677TT puede ser tratada con suplementación de riboflavina o una alimentación abundante en esta vitamina. Se ha observado que la presión arterial disminuye de 6 a 13 mmHg en este tipo de pacientes, independientemente del tratamiento farmacológico utilizado, por lo que la intervención con esta vitamina ayudaría a controlar de mejor manera las cifras de presión arterial y así poder disminuir las complicaciones que sufren los pacientes por tener descontrolada su presión.

En México todavía no existe un registro sobre la concentración y fuentes alimentarias de riboflavina que consume la población, por lo cual es de gran importancia conocer si el aporte de este tipo de vitamina es el adecuado o hay un déficit poblacional, ya que con un adecuado aporte se pueden mejorar las cifras de presión arterial en personas que padezcan hipertensión

arterial y que presenten el genotipo *MTHFR* C677T, por lo anteriormente citado surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la cantidad de riboflavina que consume la población mexicana en la edad adulta y cómo se asocia con la presión arterial?

3. Hipótesis:

Hipótesis alterna: El consumo de riboflavina es bajo en la población adulta mexicana y se asocia negativamente con la presión arterial.

Hipótesis nula: El consumo de riboflavina no es bajo en la población adulta mexicana y no se asocia con la presión arterial.

4. Objetivos:

General: Determinar cuál es el consumo de riboflavina en mexicanos en edad adulta y si existe o no una asociación con la presión arterial.

Específicos:

- Identificar la suficiencia o deficiencia en el consumo de riboflavina en la dieta.
- Comparar cuál es el consumo de riboflavina de acuerdo con el sexo y la edad.
- Identificar si la cantidad de riboflavina que se consume se asocia con la presión arterial sistólica y/o diastólica.
- Comparar por categorías de consumo de riboflavina las cifras de presión arterial.

5. Justificación:

A nivel internacional conforme a cifras de la OMS, la hipertensión arterial sistémica es la causa de muerte de 9.4 millones de personas, debido a las complicaciones que se presentan cuando la enfermedad no es controlada. En México la hipertensión arterial es una cuestión de salud pública, ya que según la ENSANUT 2018 el 20.9 % de las mujeres y el 15.3% de hombres mexicanos presentaba un diagnóstico previo de hipertensión, siendo 15.2 millones de personas afectados por esta patología, en tanto que la ENSANUT de medio camino llevada a cabo en 2016, mostró que el 40% de la población no conocía que padecía esta enfermedad. Aunado a esto, el precio económico de la hipertensión arterial en México fue de poco más de \$2,444 millones de dólares en 2010, y para el 2012 ya había aumentado a \$3,100 millones de dólares.

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad que cuando no es controlada puede llevar a severas complicaciones en la salud de quienes la padecen y muchas veces puede conducir a la muerte, además de ser un gasto importante para el sector salud debido al costo de los medicamentos y los costos que se generan de las complicaciones.

Se tiene conocimiento que el gen encargado de codificar la enzima metabolizadora de folato metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), presenta un polimorfismo 677C en T y esto aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, encontrándose en aproximadamente el 32% de la población mexicana. Se ha observado que este tipo de hipertensión puede ser tratada con suplementación de riboflavina, ya que tiene un efecto benéfico sobre la presión arterial, porque disminuye la presión sistólica de 6 a 13 mmHg independientemente del tratamiento farmacológico, debido a que actúa como un cofactor de la enzima metabolizante metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

El presente estudio buscó conocer cuál es la cantidad de riboflavina en mexicanos, para conocer si existe o no una deficiencia de este tipo de vitamina, ya que en México no existe un estudio dedicado a conocer la situación de este micronutriente, además de que el tratamiento con suplementación con riboflavina puede ser una opción no farmacológica para los pacientes con hipertensión que presenten el polimorfismo *MTHFR* C677TT. Este tipo de intervención permitirá disminuir el gasto que ejercen las instituciones públicas de salud para el tratamiento de este padecimiento.

6. Material y Métodos:

6.1. Diseño de Estudio

Tipo de estudio: Transversal, observacional, retrospectivo.

Universo: Bases de datos de población adulta de estudios que se han llevado a cabo por el Cuerpo Académico de Nutrición y Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Las bases de datos que se analizaron se construyeron desde el año 2006 al 2019.

Método de muestreo: No probabilístico.

Tamaño de muestra: Se incluyeron todos los casos válidos de las bases de datos existentes.

6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios inclusión: Formaron parte del estudio todos los expedientes de sujetos mayores de edad que presentaron cifras de presión arterial y cifras de riboflavina.

Criterios eliminación: Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

6.3. Procedimientos

La tesis se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, a continuación, se describen brevemente los procedimientos que se realizaron.

6.3.1. Elaboración de base de datos

Se elaboró una sola base de datos uniendo las bases de datos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México en el programa estadístico SPSS versión 25. Las bases de datos que se revisaron fueron de proyectos que se llevaron a cabo con personas con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, y otras con padres o tutores de adolescentes en las cuales respondían preguntas referentes a estos. Las bases de datos comprenden desde 2006 hasta el año 2019.

Se seleccionaron los expedientes de las bases de datos que cumplieron con los criterios de inclusión y se agregaron a la base de datos general. En el anexo número1 se encuentran las bases de datos analizadas, de qué proyecto fueron extraídas y el tipo de participantes.

Para analizar la información recolectada respecto a la edad se crearon de manera que el número de integrantes fuera similar y se pudieran comparar, por lo cual se formaron 4 grupos: grupo 1: de 0 a 32 años (n=57), grupo 2: de 33 a 43 (n=60), grupo 3: de 44 a 53 (n=54), y grupo 4: de 54 a 87 (n=56). Asimismo, se analizó la distribución de la población de acuerdo con el grupo de edad y la cantidad de riboflavina consumida.

Para analizar la información recolectada respecto a la cantidad de riboflavina se crearon 3 grupos en base a la ingesta diaria recomendada por la FAO (1.5 mg/día en personas adultas): el grupo 1 consumo deficiente (< 1.5 mg), el grupo 2 consumo normal (1.5 mg), el grupo 3 consumo por arriba de lo recomendado (> 1.5mg). Para llevar a cabo los análisis respecto a la presión arterial se crearon 3 categorías: presión normal (presión arterial sistólica (PAS) <120mmHg, presión arterial diastólica (PAD) <80mmHg), presión alta normal (PAS 130-139 mmHg, PAD 85-89mmHg) e hipertensión (PAS \geq 140, PAD \geq 90).

6.4. Variables de Estudio

Independientes: Consumo de riboflavina.

Dependientes: Presión arterial sistólica y diastólica.

Intervinientes: Tabaquismo, sexo, edad, diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica.

Cuadro de variables					
Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis Estadísticos
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años cumplidos al momento de la aplicación de la evaluación nutricional.	Cuantitativa discreta	Años	Correlación de Spearman
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los seres vivos.	- Hombre - Mujer	Cualitativa nominal	- Hombre - Mujer	Chi ²
Riboflavina	Vitamina soluble en agua que cumple diferentes funciones en el metabolismo de los sustratos energéticos.	Consumo dietético de riboflavina	Cualitativa nominal	- Consumo deficiente - Consumo normal - Consumo por arriba de lo normal	Correlación de Spearman
Presión arterial diastólica	Presión arterial que ejerce la sangre cuando el corazón está en reposo.	Cifras de presión arterial diastólica en mmHg.	Cuantitativa discreta	mmHg	Correlación de Spearman
Presión arterial sistólica	Presión arterial que ejerce la sangre cuando el corazón	Cifras de presión arterial sistólica en mmHg.	Cuantitativa discreta	mmHg	Correlación de Spearman

	late bombeando sangre.				
Tabaquismo	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas.	- Fuma - No fuma	Cualitativa nominal	- Fuma - No fuma	Chi ²
Diagnóstico previo de hipertensión arterial	El médico le dio el diagnóstico de ser una persona con hipertensión arterial.	- Si - No	Cualitativa nominal	- Si - No	Chi ²

6.5 Implicaciones Bioéticas

Para la elaboración de la presente tesis, se utilizaron bases de datos que se encuentran en la facultad de medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, y se aseguró que dicha información fue utilizada de manera adecuada respetando los principios éticos que rigen la investigación científica y manteniendo el anonimato y la confidencialidad de la información personal de los sujetos de estudio. Además, se tuvo especial cuidado al momento analizar e interpretar los datos, para evitar que se malinterpreten los resultados obtenidos en la presente investigación.

6.6 Recolección de Datos

Se llevó a cabo una recolección de las bases de datos proporcionadas y se seleccionaron los expedientes de los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión y se formó una sola base de datos, la cual se trabajó con el software estadístico SPSS versión 25. Se realizó una depuración de la base de datos general ya que algunas cantidades de los macronutrientes y la riboflavina eran datos no plausibles, ya que se encontraban muy por encima de lo normal.

6.7 Análisis Estadísticos

Debido a que los datos no presentaban una distribución normal, se llevó a cabo una transformación logarítmica de los datos para fines de normalización de las variables de estudio, pero como no se encontraron diferencias entre los resultados se utilizaron los datos en bruto. Pero debido a que no existió diferencia en los resultados, se utilizaron los datos sin transformar. Se realizó el análisis entre el consumo de riboflavina y la presión arterial utilizando la correlación de Spearman, considerando la significancia estadística cuando $p < 0.05$. Además, se realizó un análisis descriptivo de las variables descritas en la operacionalización: la edad, el sexo, el consumo promedio de riboflavina, la presión arterial diastólica y sistólica, y un análisis de regresión lineal múltiple.

7. Referencias Bibliográficas:

1. Secretaria de Salud. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017 Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diario Oficial de la Federación. [Internet]. 2017.
2. Regulación de la presión arterial. Fisiología Médica. Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico. Editorial Medica Panamericana; 2011. p. 75-84.
3. Wagner GP. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018; 64(2):175-184.
4. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. 2008.
5. Rosas PM, Palomo PS, Borrayo SG, Madrid MA, Almeida GE, Galvan OH, et al. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. Rev. Med Inst Mex Seguro Social. 2016; 54 (1): S6- 51.
6. Alcocer L, Meaney E, Hernandez H. Applicability of the current hypertension guidelines in Latin America. The Adv Cardiovasc Dis. 2015; 9(4): 118-26.
7. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo, una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. 2013.
8. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. [Internet]. 2018.
9. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 de medio camino. [Internet]. 2016
10. Campos NI, Hernández BL, Pedroza TA, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. Ensanut MC 2016. Salud pública de México. 2018; 60(3): 233-43.
11. Guéant RRM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298 C alleles and folato status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. Am J Clin Nutr. 2006; 83:701-7.
12. Qian X, Lu Z, Tan M, Liu H, Lu D. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. Eur J Hum Genet. 2007; 15: 1239-1245.
13. Niu WQ, You YG, Qi Y. Strong association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with hypertension and hypertension-in-pregnancy in Chinese: a metanalysis. J Hum Hypertens. 2012; 26: 259-67.
14. McNulty H, Strain JJ, Hughes CF, Ward M. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. Molecular Aspects of Medicine. 2016; 53:2-9.
15. Bayramoglu A, Kucuk MU, Guler HI, Kucukkaya Y, Colak E. Is there any genetic predisposition of MMP-9 gene C1562T and MTHFR gene C677T polymorphisms with essential hypertension? Cytotechnology. 2015; 67(1):115-22.
16. Nassereddine S, Kassogue Y, Korchi F, Habbal R, Nadifi. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. BMC Res Notes. 2015; 8: 755.
17. Wilson CP, Ward M, McNulty H, Strain JJ, Trouton TG, Horigan G, et al. Riboflavin offers a targeted strategy for managing hypertension in patients with the MTHFR 677TT genotype: a 4-y follow-up. Am J Clin Nutr. 2012; 95(3): 766-72.

18. Horigan G, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Purvis J, Scott JM. Riboflavin lowers blood pressure in cardiovascular disease patients homozygous for the 677C-T polymorphism in MTHFR. *Journal of Hypertension*. 2010; 28(3):478-86.
19. McNulty H, Dowey LRC, Strain JJ, Dunne A, Ward M, Molloy AM, et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C-T polymorphism. *Circulation*. 2006; 113(1):74-80.
20. Shin WY, Kim JH. Low riboflavin intake is associated with cardiometabolic risks in Korean women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019; 28(2): 285-299.
21. Lee GM. *Ingesta: los nutrientes y su metabolismo*. Krause Dietoterapia. Barcelona: Elsevier; 2017.
22. García GA. *Ingesta de Nutrientes: Conceptos y recomendaciones internacionales (1ª parte)*. *Nutr Hosp*. 2006; 21(3): 291-99.
23. García GA. *Ingesta de Nutrientes: Conceptos y recomendaciones internacionales (2ª parte)*. *Nutr Hosp*. 2006; 21(4): 437-47.
24. Thakur K, Kumar TS, Kumar SA, Mandal S, Arora S. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017; 57(17): 3650-60.
25. Pinto TJ, Zempleni J. Riboflavin. *Adv. Nutr*. 2016; 7(5): 973-975.
26. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 1352-60.
27. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Chapter 11. Vitamins. [cited on 18 October 2021]. Available in <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s0f.htm>.
28. Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B₂) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr*. 2014; 20:1-7.
29. McNulty H, McKinley MC, Wilson B, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG. The impaired functioning of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase is dependent upon riboflavin status: implications for riboflavin requirements. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 436-41.
30. McNulty H, Strain JJ, Hughes CF, Ward M. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. 2016; 53:2-9.
31. Wilson CP, Ward M, McNulty H, Strain JJ, Trouton TG, Horigan G, et al. Riboflavin offers a targeted strategy for managing hypertension in patients with the MTHFR 677TT genotype: a 4-y follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(3): 766-72.
32. Porca FC, Tejera PC, Bellido CV, García AJM, Bellido GD. Nuevo enfoque en la valoración de la ingesta dietética. *Nutr Clin Med*. 2016; X(2): 95-107.
33. Pérez RC, Aranceta J, Salvador G, Varela MG. Métodos de frecuencia de consumo alimentario. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2015; 21 (1): 45-52.
34. Shim JS, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol Health*. 2014; 36:1-8.
35. Ortega RM, Pérez RC, López SAM. Dietary assessment methods: dietary records. *Nutr Hosp*. 2015; 31(3):38-45.
36. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp* 2010; (Supl.3)25 :57-66.
37. Gimeno E. *Medidas empleadas para evaluar el estado nutricional*. Elsevier. 2003; 22(3): 96-100.
38. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Métodos de evaluación dietética [Internet]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/AH833S11.htm>
39. Ponce X, Rodríguez S, Mundo V, Shamah T, Barquera S, González T. Dietary quality indices vary with sociodemographic variables and anthropometric status among

- Mexican adults: a cross-sectional study. Results from the 2006 National Health and Nutrition Survey. *Public Health Nutrition* 2013; 17(8): 1717-28.
40. Trijsburg L, Talsma E, De Vries J, Kennedy G, Kuijsten A, Brouwer I. Diet quality indices for research in low- and middle- income countries: a systematic review. *Nutrition Reviews* 2019; 0(0): 1-26.
 41. Macedo G, Márquez F, Fernández J, Vizmanos B. The Reproducibility and Relative Validity of a Mexican Diet Quality Index (ICDMx) for the Assessment of the Habitual Diet of Adults. *Nutrients* 2016; 8 (516): 1-18.

8. Anexos.

8.1 Anexo 1. Nombre de los proyectos de las bases de datos

Base de datos	Proyecto	Tipo de Pacientes
Database TEXAS-MEXICO FINAL 22-08-06	Conceptual and contextual factors that influence diabetes outcomes	Pacientes con diabetes mellitus
Base de urbanos y rurales 684 casos – 271 variables con citocinas	Determinantes, resultados y carga de diabetes y la enfermedad cardiovascular entre Mexicanos y México-norteamericanos: necesidad de una asociación del sector público y privado	Pacientes con diabetes mellitus
BASE_DE_DIABETES_cues._de_muestras	Conceptual and contextual factors that influence diabetes outcomes	Pacientes con diabetes mellitus
BASEPROYECTODMT2FINAL	Conceptual and contextual factors that influence diabetes outcomes	Pacientes con diabetes mellitus
Data base UNTHSC	Factores asociados al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre niños Mexicanos y México-americanos	Pacientes con diabetes mellitus
DB_DM_MX_base2	Factores asociados al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre niños Mexicanos y México-americanos	Pacientes con diabetes mellitus
DM_MX_11.26.2012	Factores asociados al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre niños Mexicanos y México-americanos	Pacientes con diabetes mellitus
DMMX_FX_TOL	Conceptual and contextual factors that influence diabetes outcomes	Pacientes con diabetes mellitus
DMT2_SUPLEMENTACIÓN 1	Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y vitamina D sobre el proceso inmunoinflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México	Pacientes con diabetes mellitus
DMT2_SUPLEMENTACIÓN	Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y vitamina D sobre el proceso	Pacientes con diabetes

	inmunoinflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México	mellitus
PIMSA REPORT MEXICO	Evaluación del alfabetismo en salud para mejorar el autocontrol y los resultados de la diabetes: una comparación binacional de Mexicanos y México-americanos.	Pacientes con diabetes mellitus
Toluca DM Base	Factores asociados al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre niños Mexicanos y México-americanos	Pacientes con diabetes mellitus
Base de datos Diabetes 16-12-08	Factores asociados al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre niños Mexicanos y México-americanos	Pacientes con diabetes mellitus

8.2 Anexo 2. Envío del artículo a la revista



Universidad Autónoma del Estado de México

Toluca, Mexico, November 14th, 2021.

Lois Ahrens, RDN, LD
Associate Editor
Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics

I am pleased to submit an original research article entitled "Dietary riboflavin in relation to blood pressure in Mexican adults", by Silvia Andrea Soto Alcantara, Alejandra D. Benitez Arciniega, Helene McNulty, and Roxana Valdes-Ramos for consideration for publication in the *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*.

In this manuscript, we show that there is a relationship between dietary riboflavin and systolic blood pressure, and 30.4% of the study population were deficient in riboflavin.

We believe that this manuscript is appropriate for publication by the *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* because it is an article related to a specific micronutrient that can be used as a non-pharmacological treatment for hypertension in people with the MTHFR 677 TT polymorphism. Our manuscript creates a paradigm for future studies of the dietary riboflavin and blood pressure.

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. We have no conflicts of interest to disclose.

Thank you for your consideration

Sincerely,

Roxana Valdés Ramos, DSc

Faculty of Medicine
Universidad Autónoma del Estado de México
Paseo Tollocan, esq. Jesús Carranza, Col. Moderna de la Cruz
Toluca, Edo. Mex., México 50180
+52-722-2174831
rvaldesr@uaemex.mx



8.3 Anexo 3. Resumen del artículo

Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics
Dietary riboflavin in relation to blood pressure in Mexicans adults.
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Riboflavin; vitamin B2; blood pressure; hypertension; Mexico
Corresponding Author:	Roxana Laura Valdés Ramos, DSc Universidad Autónoma del Estado de México Facultad de Medicina Toluca, Estado de México MEXICO
First Author:	Silvia Andrea Soto-Alcántara, BSc
Order of Authors:	Silvia Andrea Soto-Alcántara, BSc Roxana Laura Valdés Ramos, DSc Alejandra Donaji Benitez-Arciniega, PhD Helene McNulty, PhD
Abstract:	<p>Recent studies have identified that the C677T polymorphism in the gene encoding the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), is associated with higher blood pressure, and in turn, an increased risk of hypertension by an estimated 24 to 87% in affected adults. Riboflavin is a B vitamin that acts (as FAD) as a cofactor for MTHFR and randomized controlled trials show that intervention with riboflavin can decrease systolic blood pressure, by 6 to 13 mmHg, specifically in individuals with the homozygous mutant MTHFR 677TT genotype. Mexico has the highest reported frequency in the world of the MTHFR 677TT genotype. The objective was determined dietary riboflavin intakes in Mexicans in adulthood and establish their relationship with blood pressure. The study design is cross-sectional. The data used are data obtained from some of the databases of projects carried out by the Nutrition and Health Research Group of the Faculty of Medicine of the Universidad Autonoma del Estado de Mexico. The nutritional information was obtained through food frequency questionnaires, diet history and food records (24-hour, three-day). Spearman's correlation was used in the statistical analysis to determine the relationship between dietary riboflavin and systolic and diastolic blood pressure. Results: Data from a total of 227 dietary records from adults aged 18 to 90 years (29.5% males, 70.5% females) were included in the study. The dietary analysis showed mean values of 5.1 ± 4.7 mg/d in men and 5.7 ± 5.1 mg/d in women, and 30.4% of both sexes had deficient dietary intakes, due to the consumption of riboflavin it was below 1.5 mg/d, IDR recommended by FAO. An inverse relationship was found between dietary riboflavin and systolic blood pressure ($Rho = -0.146$, $p < 0.05$). In conclusion, dietary riboflavin deficiency was identified in 30.4% of adults in this Mexican sample. Riboflavin intake was inversely correlated with systolic blood pressure. Future studies should investigate the effect of riboflavin intervention on blood pressure in Mexican adults, and whether individuals with the variant MTHFR 677TT genotype have higher dietary riboflavin requirements to normalize blood pressure.</p>