



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

---

---

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA**

**Protocolo para realizar un ensayo clínico en  
pacientes mexicanos con síndrome metabólico  
con el tratamiento herbolario ABALYS-18.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PLANTAS  
MEDICINALES**

PRESENTA:

**M.C. PATRICIA DEL CARMEN ESPINOSA OCHOA**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. SYLVIA ADRIANA PINAL CALVILLO**

CO-DIRECTOR DE TESIS

**DRA. VERÓNICA RODRÍGUEZ LÓPEZ**

CUERNAVACA, MORELOS

AGOSTO, 2020

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi abuelo materno, Don Fidel Ochoa Vázquez, quien murió prematuramente a consecuencia de las complicaciones de la diabetes.

Su legado queda en la memoria de su descendencia como un ejemplo a seguir por su generosidad, su prosperidad, su amor a la vida, a la música y por el emporio mercantil que construyó en San Luis Potosí. Con el ánimo de que los tratamientos herbolarios puedan salvar cada vez más vidas a tiempo, para que las personas de las nuevas generaciones alcancen íntegramente su misión de vida con menos sufrimiento.

## AGRADECIMIENTOS.

A todos mis profesores y compañeros que aman la ciencia y se les va la vida en ello.

## INDICE

	Pág.
Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
I. INTRODUCCION.....	5
II. ANTECEDENTES.....	5
III. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL.....	6
III.1 Normatividad.....	10
III.2 Fisiopatología de la obesidad.....	11
III.3 Dislipidemia aterogénica.....	12
III.4 Hipertensión arterial.....	13
III.5 Terapéutica farmacológica.....	15
III.6 Terapéutica herbolaria.....	17
III.6.1 Plantas medicinales con efecto antihipertensivo.....	18
IV. MARCO DE REFERENCIA.....	19
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
VI. JUSTIFICACIÓN.....	24
VII. HIPÓTESIS Y CONSECUENCIAS VERIFICABLES.....	25
VIII. OBJETIVOS.....	25
IX. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	25
X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	28
XI. ASPECTOS LOGÍSTICOS.....	28
XII. CONCLUSIONES.....	33
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
XIV. ANEXOS.....	37

## **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS-18.**

### **I. INTRODUCCIÓN**

El síndrome metabólico (SM) es una condición clínica donde se identifican varios factores de riesgo cardiovascular y metabólico como la obesidad abdominal (OA), la hiperglucemia (HG), la hipertensión arterial (HA) y la dislipidemia aterogénica (DA) ligadas a un mecanismo fisiopatológico común que es la resistencia a la insulina (RI), combinado por factores genéticos y ambientales como el sedentarismo y la alimentación no saludable, propiciando el desarrollo de la Diabetes (DM) y la enfermedad cardiovascular (ECV).

Algunos autores consideran que el síndrome metabólico, más que una entidad nosológica es una extraordinaria estrategia o herramienta para el abordaje de la población en riesgo, por su valor predictivo en los estadios incipientes de un complejo metabólico mayor, donde es factible incidir con el propósito de revertir procesos proinflamatorios y de daños al sistema endotelial cuando aún no son detectables.

Con el ánimo de continuar con la evolución acelerada de la medicina experimental y el reconocimiento a los investigadores de la biología humana y su armoniosa relación con las plantas medicinales, surge este esfuerzo de ofrecer una combinación de plantas ampliamente reconocidas y probadas, pero ahora con la particularidad de poner a prueba su sinergia y que sea factible de ser cuantificada en pacientes reales con una problemática compleja en su abordaje y resolución, como lo es el síndrome metabólico.

Con los recursos biotecnológicos del CEIB en el entorno profesional de la Universidad Autónoma de Morelos y las facilidades que nos ha brindado la propia estructura de esta Maestría para realizar interacciones con los profesores de otras facultades que son fuente de inspiración para los investigadores actuales, ha sido posible concebir la elaboración de extractos herbolarios con bases científicas y estandarizadas para fines de comercialización.

Ésta no es una alternativa terapéutica más, es una cuidadosa selección de plantas para ofrecer una poderosa herramienta medicinal necesaria en México encaminada a frenar el flagelo de la Diabetes y la Enfermedad Cardiovascular.

Los resultados derivados de este experimento clínico representan la Fase 1. Las variables a cuantificar son apenas las básicas y elementales, de donde surgirán estudios más amplios, que permitan a futuro su generalización.

### **II. ANTECEDENTES**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 había más de 347 millones de personas con diabetes en el mundo, donde más del 80 % de las muertes por esta enfermedad se registraron en países con ingresos medios y bajos. En estos países casi la mitad de las muertes por Diabetes corresponden a personas de menos de 70 años y 55 % de éstas se dieron en mujeres.

Su prevalencia a nivel mundial oscila entre el 20 y el 30% de la población mayor de 20 años, llegando a ser en México entre el 36.8 y el 49.9%, es decir por arriba de la media mundial.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes (DM) son las principales causas de muerte en el continente americano, además de ser una causa común de discapacidad, muerte prematura y gastos excesivos para su prevención y control.(1)

México ocupa el 6to lugar a nivel mundial en número de personas con diabetes, el 1er lugar en mortalidad en América Latina y el 3er lugar en el mundo. La prevalencia de obesidad abdominal es de 75.6%, predominando el grupo de 40 a 79 años de edad y la obesidad y el sobrepeso en conjunto, abarcan el 73% de la población mexicana mayor de 20 años. (1,2)

De acuerdo con la OMS entre 1980 y 2013, la proporción de adultos a nivel mundial con sobrepeso, es decir, aquellos con un Índice de Masa Corporal (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> o más, pasó de 28.8 a 36.9% en los hombres y del 29.8 al 38% en las mujeres. Una persona con un IMC de 30 o más se considera obesa.

En América del Norte y el Caribe, incluyendo México, los costos por el tratamiento y control de la diabetes resultaron los más altos que en cualquier otra región, donde 1 de cada 10 adultos tiene diabetes; el costo a nivel mundial, así como las enfermedades concomitantes y complicaciones de la diabetes asciende a los \$376,000 millones de dólares. Para 2030 este número ascenderá a los 490,000 millones de dólares. (3)

### III. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

En 1923 Kylin describió por primera vez la presencia de hipertensión arterial, hiperglucemia y gota como una asociación de elementos; 30 años después, Vague señaló un tipo de obesidad central (androide) asociada a hiperuricemia y riesgo cardiovascular.

El síndrome X apareció en 1988 cuando Gerald Reaven identificó la relación que tenían la intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial para producir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa y la resistencia a la insulina, por lo cual, el síndrome X se sustituyó por el nombre de síndrome de resistencia a la insulina.

A nivel mundial, todos los grupos de expertos coinciden en denominar como síndrome metabólico a la asociación de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión.

También se le ha llamado síndrome cardiometabólico o plurimetabólico, en donde la obesidad detona los factores metabólicos, proinflamatorios, protrombóticos y aterogénicos. La obesidad central o visceral se reconoce como el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiovascular y la diabetes. El síndrome metabólico incrementa hasta dos veces el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular y cinco veces el riesgo para desarrollar diabetes tipo 2.

Hay seis organizaciones de expertos que han publicado algunos criterios con diferentes puntos de corte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 consideró como factor principal que debía confirmarse la resistencia a la insulina mediante una glucosa en ayuno anormal, diabetes establecida o bien intolerancia a la glucosa, además la presencia de al menos dos factores de riesgo como la obesidad como el índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o un índice de cintura /cadera mayor a 0.90 cm en varones y superior a 0.85 cm en mujeres, triglicéridos superiores a 150 mg/dl. HDL menor a 35 en varones y menor a 39 en mujeres, albuminuria mayor a 20, presión arterial mayor a 160/90. Un año después a su publicación modificaron el criterio de la presión arterial a 140/90.

Criterios diagnósticos según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1999.

**Criterio Principal.** Nivel de glucosa o insulina

- Diabetes
- Anormalidad de la glucosa en ayunas: 110 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: 140-190 mg/dl
- Resistencia a la insulina medida con vigilancia (clamp) euglucémica - hiperinsulinémica

**Al menos dos de los siguientes criterios:**

- IMC mayor a 30 Kg/ m<sup>2</sup>
- Índice cintura/cadera: > 0.90 cm en varones; > 0.85 cm en mujeres
- Triglicéridos: > 150 mg/dl
- Colesterol HDL: < 35 mg/dl en varones; < 39 mg/dl en mujeres
- Albuminuria: > 20 microgramos por minuto
- Presión arterial: > 140/90 mmHg.

Sin embargo estos criterios se fueron modificando a través del análisis de diversos grupos de expertos, debido a las dificultades técnicas y económicas que implica hacer estudios a grupos amplios de población.

Como la prevalencia del síndrome metabólico es alta y su relación con las enfermedades cardiovasculares es contundente, se requieren instrumentos sencillos y eficaces que permitan un diagnóstico oportuno para iniciar una prevención cada vez más temprana.

Uno de los puntos discordantes en las definiciones es la obesidad abdominal. La *International Diabetes Federation* (IDF) consideraba que debiera ser el principal criterio diagnóstico y excluyente para diagnosticar síndrome metabólico. La OMS no lo considera como el criterio principal, y para el *Adult Treatment Panel III* (ATP III) es un componente de los cinco propuestos, pero no excluyente para diagnosticar síndrome metabólico.

En 2006 la IDF reunió a un grupo internacional de expertos para homologar los siguientes criterios

Criterios diagnósticos según la International Diabetes Federation			
CIRCUNFERENCIA DE CINTURA			
Población	Organización	Varones	Mujeres
Europeos	IDF	> o = 94 cm > 94 cm riesgo incrementado > 102 cm riesgo alto persistente > 102 cm > 102 cm	> o = 80 cm > 80 cm riesgo incrementado >88 cm riesgo alto persistente > 88 cm > 88 cm > 88 cm
Caucásicos Estadounidenses	OMS AHA/NHLBI ATP III Health Canada	> 90 cm	> 88 cm > 88 cm
Canadienses	Sociedades Europeas Cardiovasculares	> 90 cm	> 80 cm
Europeo nacido en Europa	IDF	> 94 cm	> 80 cm
Mediterráneos Africanos Subsaharianos	IDF		
Asiáticos incluidos japoneses	OMS Sociedad Japonesa de Obesidad	> 85 cm	> 80 cm
Chinos	Cooperativa Fuerza de Trabajo	> 94 cm	> 80 cm
Centroamericanos y sudamericanos	IDF	> 90 cm	> 80 cm

Por lo tanto para la IDF el cuadro resumido quedó de la siguiente manera:

Criterios diagnósticos (por etnia) de la International Diabetes Federation
<p>Principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Obesidad Central (circunferencia de cintura según el grupo étnico)</li> </ul> <p>Más dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Triglicéridos &gt; 150mg/ dl o tratamiento específico para esta dislipidemia</li> <li>● Colesterol HDL &lt; 40 mg/dl en varones &lt; 50 mg/dl en mujeres</li> <li>● Presión Arterial &gt; 130/85 mm Hg o en tratamiento previo para hipertensión</li> <li>● Glucosa plasmática: glucosa en ayunas &gt; 100 mg/dl o Dx. previo de Diabetes tipo 2.</li> </ul>

Esto se llevó a discusión y controversia en América Latina, presentándose varios trabajos en los cuales los cortes de perímetro abdominal para riesgo cardiovascular en población latinoamericana estaban por encima de los sugeridos por IDF.

Entre los más importantes se encuentra el estudio GLESMO o *Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women*, publicado en *Diabetes Research and Clinical Practice* del año 2011, donde se realizó la determinación de los puntos de corte en perímetro abdominal mediante curvas ROC según la adiposidad visceral (medida por CT scan) en varones y mujeres de América Latina, demostrando que las medidas de corte para varones y mujeres son de 94 y entre 90 y 92 cm, respectivamente .

En el año 2010, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó el consenso de "Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos", con base en la información de estudios en América Latina, en el cual se considera al perímetro abdominal de corte para diagnóstico de síndrome metabólico en varones con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura, siendo el resto de criterios vigentes similares a los propuestos por *Harmonizing the Metabolic Syndrome*.

Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según las recomendaciones de las guías de ALAD 2010 son:

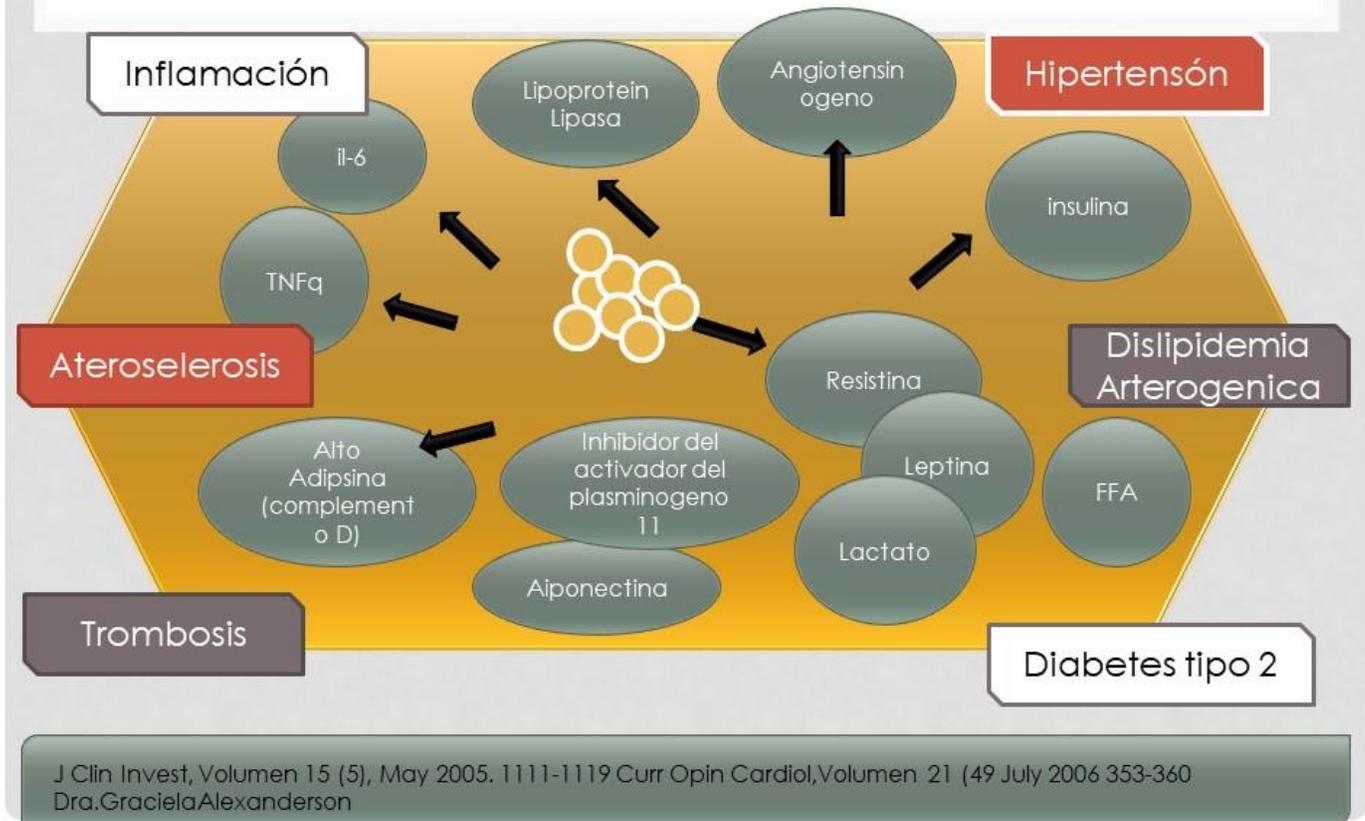
- Obesidad abdominal: perímetro de cintura mayor o igual a 94 cm en varones y 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos altos: mayores a 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiante específico).
- Colesterol HDL bajo: menor de 40 mg% en hombres o menor de 50 mg% en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
- Presión arterial elevada: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o PAD mayor o igual a 85 mmHg.
- Alteración en la regulación de glucosa: glucosa anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes.

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza si existe obesidad abdominal más dos de los cuatro componentes descritos. Además enfatizan que el criterio médico individualizado permite ponderar los otros factores como el tabaquismo, el síndrome de ovario poliquístico, los antecedentes familiares de cardiopatías y el peso al nacer mayor a 4 Kg.

En México, en la Encuesta Nacional de Salud del 2000, los puntos de corte para la cintura fueron de 102 cm en hombres y 92 cm en mujeres. En la ENSANUT 2006 se observó que disminuyeron los puntos de corte a 90 cm en varones y 80 cm en mujeres. en el siguiente cuadro están los criterios que rigen actualmente en México, de acuerdo con la *National Heart, Lung and Blood Institute/ American Heart Association (NHLBI/AHA) 2004-2009*

Criterios diagnósticos en adultos, según NHLBI/AHA, IDF
CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA específica de cada país y población En México > 90 cm en varones > 80 cm en mujeres
TRIGLICÉRIDOS altos o en tratamiento > 150 mg/ dl.
COLESTEROL HDL o en tratamiento < 50 en mujeres < 40 en varones
PRESIÓN ARTERIAL alta o en tratamiento > 130/ 85 mm Hg
GLUCOSA en ayuno anormal o en tratamiento > 100 mg/dl.

# INFLAMACIÓN Y SINDROME METABOLICO



## III.1 Normatividad

De acuerdo con la NOM-008 para el tratamiento de la Obesidad, se consideran los siguientes criterios para su clasificación:

**Obesidad:** es la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> y en las personas adultas de estatura baja igual o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Estatura baja:** se hace como resultado de la medición de estatura menor a 1.50 metros en la mujer adulta y menor de 1.60 metros para el hombre adulto.

**Índice de masa corporal:** es el criterio diagnóstico que se obtiene dividiendo el peso corporal en kilogramos, entre la talla en metros elevada al cuadrado (IMC).

**Sobrepeso:** es el estado caracterizado por la existencia de un IMC igual o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y menor a 29.9 kg/m<sup>2</sup> y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 kg/m<sup>2</sup> y menor a 25 kg/m<sup>2</sup>.

La NOM 004 del expediente clínico estipula la importancia de elaborar un documento médico con los datos clínicos de la condición de cada paciente y la prescripción detallada de los tratamientos que los profesionales de la salud consignan en él. (VER ANEXO 2, formato de historia clínica)

Tratamiento estandarizado: Es el tratamiento cuya composición, dosis, cantidad y duración es la misma para cualquier tipo de paciente sin considerar sus características en forma individual.

Tratamiento integral: Es el conjunto de acciones que se realizan a partir del estudio completo e individualizado del paciente con sobrepeso u obesidad, incluye el tratamiento médico, nutricional, psicológico, régimen de actividad física y ejercicio; en su caso, quirúrgico, orientado a lograr un cambio en el estilo de vida y a disminuir o erradicar los riesgos para la salud, corregir las comorbilidades y mejorar la calidad de vida del paciente.

NOM - 015 para el tratamiento de la Diabetes

Disglucemia: Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son una característica del SM y se deben a la deficiente acción de la insulina. En condiciones normales, la insulina incrementa la utilización de la glucosa, estimula la glucogénesis y disminuye la producción hepática de glucosa. En la situación de resistencia a la insulina, hay hiperglucemia en ayuno, hiperinsulinemia, mayor producción hepática de glucosa e hiperglucemia posprandial. Esto, junto con la inflamación, la disfunción endotelial, el mayor estrés oxidativo, los depósitos anormales de lípidos y la toxicidad por los depósitos ectópicos de grasa, ocasionan una disminución progresiva en la producción y liberación de la insulina hasta terminar en la fase avanzada con DM2 e hipoinsulinemia. En términos generales, a mayor grado de disglucemia, más posibilidad de que el paciente tenga resistencia a la insulina (RI).

### III.2 Fisiopatología de la obesidad

Recientemente se ha considerado que en la expresión del proceso obesogénico ocurren cambios en la regulación de los genes heredables en ausencia de cambios en la secuencia del DNA (regulación epigenética).

Estos cambios se observan en la metilación del DNA (ácido desoxirribonucleico), modificación covalente de las histonas, empaquetamiento del DNA alrededor de nucleosomas, plegamiento de la cromatina y adhesión de la cromatina a la matriz nuclear, formación de complejos policombinados (PcG) y micro RNA (ácido ribonucleico), también se señala que las mutaciones por sí mismas no causan la obesidad, pero incrementan la susceptibilidad de desarrollar tanto obesidad como diabetes en respuesta a grupos específicos de alimentos y como el factor causal predominante la disminución del ejercicio físico.

En sujetos obesos, la liberación envío-llegada, la disponibilidad, etc. de los ácidos grasos, sobrepasa la capacidad de las células para oxidar la grasa o para convertir el diacilglicerol (DAG) en triglicéridos.

Esto puede ser por una disminución en la oxidación de los ácidos grasos debida a una reducción en el número de mitocondrias, lo que produce acumulación de DAG en el músculo y contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina.

El tejido adiposo produce una gran cantidad de moléculas que se comunican con el resto del organismo, como la adiponectina que interactúan biológicamente con los receptores Adipo R1 y Adipo R2, los cuales se reducen significativamente por el estrés oxidativo, las citosinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa y la actividad del sistema nervioso simpático, esta deficiencia de adiponectina se ha visto relacionada con hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y obesidad, es decir, se encuentran en una relación inversamente proporcional al IMC o peso corporal.(4)

Lo anterior permite concluir que la obesidad abdominal o visceral es igual a RI, disfunción del tejido adiposo, depósito ectópico de grasa, alteraciones metabólicas, inflamación, disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. Aunado a esto, si se elevan los triglicéridos tanto en ayuno como en etapa postprandial y se retrasa su depuración, es un indicio de la limitación del tejido adiposo para almacenar energía debido a la resistencia a la insulina (RI) y esto ayuda a distinguir a la obesidad visceral de la que no lo es.

### III.3 Dislipidemia aterogénica

Se caracteriza por los triglicéridos (TG) altos y los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles aparentemente normales de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pero con incremento de partículas pequeñas y densas de LDL, esta dislipidemia es la que más se asocia con DM2, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, siendo más marcado en pacientes fumadores y sedentarios.

Los pacientes con SM suelen tener niveles de LDL aparentemente normales, sin embargo con resonancia magnética nuclear, se ha reconocido en ellos una anormalidad cualitativa en las LDL con un fuerte potencial aterogénico porque debido a su menor tamaño penetran más fácilmente el tejido endotelial.

Otros mecanismos como la disminución de la secreción de adiponectina por los adipocitos, probablemente también juegan un papel importante en la génesis de la dislipidemia aterogénica. Este péptido que ejerce diferentes funciones en cerebro, hígado, musculoesquelético y pared vascular, incrementa la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, tiene además actividad antiinflamatoria, promueve la oxidación de los ácidos grasos libres, disminuye la activación del sistema nervioso simpático y favorece la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, es una molécula con propiedades anti aterosclerosas.



La acumulación de grasa visceral y la RI también se asocian al aumento de la presión arterial y como consecuencia al establecimiento de la hipertensión arterial como tal. El tejido adiposo antes considerado como un almacén de energía, es un órgano complejo que, además de contribuir al manejo de energía, tiene interacciones muy importantes con el sistema inmune y la pared vascular.

En los últimos años, se ha demostrado que existen múltiples interacciones de los adipocitos con el Sistema Nervioso y el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRA-A). esto juega un papel muy importante en el desarrollo de la hipertensión arterial en los pacientes con SM.

La obesidad abdominal y el estado de RI causan hipertensión aumentando la actividad de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) y concentraciones altas de angiotensina II y aldosterona.

Diversos estudios han demostrado que la obesidad abdominal correlaciona mejor con el nivel de la presión arterial que la hiperinsulinemia. En general, la sensibilidad a la insulina correlaciona débilmente con el nivel de presión arterial, mientras que la circunferencia abdominal lo hace fuertemente.

Cuando se reduce de peso, la disminución en la presión arterial se explica mejor por la menor circunferencia de la cintura que por el decremento en el IMC. Incluso en pacientes que reducen un 5% de peso, disminuyen los niveles plasmáticos de AGN.

# PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

EVENTOS CLINICOS ATEROSCLEROSOS

SINDROME CORONARIO AGUDOS Y CRÓNICOS

Enfermedad cerebro vascular

Enfermedad Vascular Periférica

Diabetes- perspectives in Drug Therapy, 2012 Blond.- Zocai et al JACC 2003, 41:1071-1077 PP-RV-MX0076

Una de las funciones clave de la insulina es la producción de óxido nítrico del endotelio, estudios recientes han elucidado las señales intracelulares bioquímicas que regulan la producción de ON. La insulina se une a su receptor (receptor tirosina cinasa), dando como resultado la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS)-1 que se une y activa PI3-K.

Los productos lipídicos de PI3-K /P1-3,4,5, trifosfato PIP-3 estimulan la fosforilación y activación de PDK-1 que a continuación fosforila y activa AKT (fosfocinasa). La AKT directamente fosforila la sintetasa del óxido nítrico de la serina en posición 1177, incrementando la sintetasa de óxido nítrico endotelial y por consecuencia, la producción de óxido nítrico.

Diferentes vías de señalización dependientes de insulina estimulan la secreción de endotelina-1, inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo1 y moléculas de adhesión de ET-1, el vasoconstrictor más potente sintetizado y secretado por el endotelio vascular, que tiene un papel muy importante en la disfunción endotelial y en el desarrollo de la hipertensión.

El desequilibrio entre PI3-K /ON y MAPK / ET-1 de los efectos vasculares de la insulina provocado por la dislipidemia, hiperglucemia y citocinas inflamatorias, contribuye y mantiene un círculo vicioso de disminución de la actividad metabólica y vascular de la insulina.

En estados de RI asociados a disminución de la vía de señalización dependiente de PI3-K, la secreción de endotelina-1 dependiente de insulina esta incrementada, y el bloqueo terapéutico de los receptores de ET-1 mejora en forma significativa la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa.

La disfunción endotelial y la RI con frecuencia coexisten. En diversos estudios transversales, la disfunción endotelial esta presente en forma definida en pacientes con RI. Esto incluye familiares de pacientes con DM2 y en los propios pacientes diabéticos.

No hay pruebas de escrutinio o diagnóstico totalmente validadas para valorar la disfunción endotelial en la práctica clínica.

Pon ende, la valoración clínica de los factores de riesgo convencionales y un tratamiento con enfoque integral son necesarios para tratar o prevenir la disfunción endotelial y la RI.

Las intervenciones terapéuticas que tienen como objetivo aumentar los niveles de adiponectina, bloquear los sistemas de renina-angiotensina y endotelina, disminuir el estrés oxidativo y atenuar la inflamación, tendrán por consecuencia un efecto favorable en las funciones cardiovascular y metabólica.

En la fisiopatología del SM, el eje fundamental son la RI y la disfunción endotelial. La detección y tratamiento temprano de la disfunción endotelial es una estrategia útil para prevenir la enfermedad arterial coronaria y otras alteraciones vasculares.

La importancia de contar con agentes que intervienen en la disminución del estrés oxidativo y la regulación de los lípidos en general y hepatoprotectores específicamente, tiene la mayor relevancia, porque la medicina convencional solo cuenta con algunos medicamentos apropiados y continúa en esa búsqueda.

### III.5 Terapéutica farmacológica

De acuerdo con las Guías de práctica clínica que propone la Asociación Latinoamericana de Diabetes (2011) ningún agente farmacológico está oficialmente aprobado para aumentar la sensibilidad a la insulina y no se ha demostrado de manera concluyente si estos medicamentos previenen la progresión de SM a DM2 en pacientes con alteraciones en los niveles de glucosa sanguínea.

En el estudio prospectivo (UKPDS) que realizó el Reino Unido se demostró que la metformina reduce la progresión a DM2 en pacientes con intolerancia a la glucosa y para ayudar a reducir el riesgo cardiovascular en individuos con DM2 de inicio reciente en pacientes obesos, pero hasta este momento no hay estudios que evalúen los desenlaces en cuanto a la enfermedad cardiovascular en pacientes con SM tratados con metformina.

Las tiazolinedionas pueden resultar una opción eficaz en el manejo del SM. La pioglitazona parece tener un mayor efecto que la rosiglitazona en cuanto al perfil lipídico.

En el ensayo clínico (PROACTIVO) la pioglitazona redujo significativamente el riesgo de muerte, infarto al miocardio no mortal e ictus en comparación con el placebo en pacientes con DM2.

La rosiglitazona se ha eliminado definitivamente del algoritmo de tratamiento de la Asociación Americana de Diabetes y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debido a que aumentó significativamente el riesgo de infarto al miocardio y muerte por enfermedad vascular cerebral (EVC).

Para iniciar un tratamiento que disminuya el colesterol LDL se debe evaluar el riesgo absoluto de enfermedad coronaria, según el número de factores de riesgo presentes y la puntuación de Framinham. Los principales factores de riesgo incluyen: hábito de fumar, hipertensión de 140/90 o más, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura ( en hombres familiar en primer grado mayor o igual a 45 años; en mujeres familiar en primer grado menor de 65 años de edad) y la edad del paciente en hombres mayor o igual a 45 años y en mujeres mayor o igual a 55 años. Los equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria incluyen manifestaciones clínicas de enfermedad

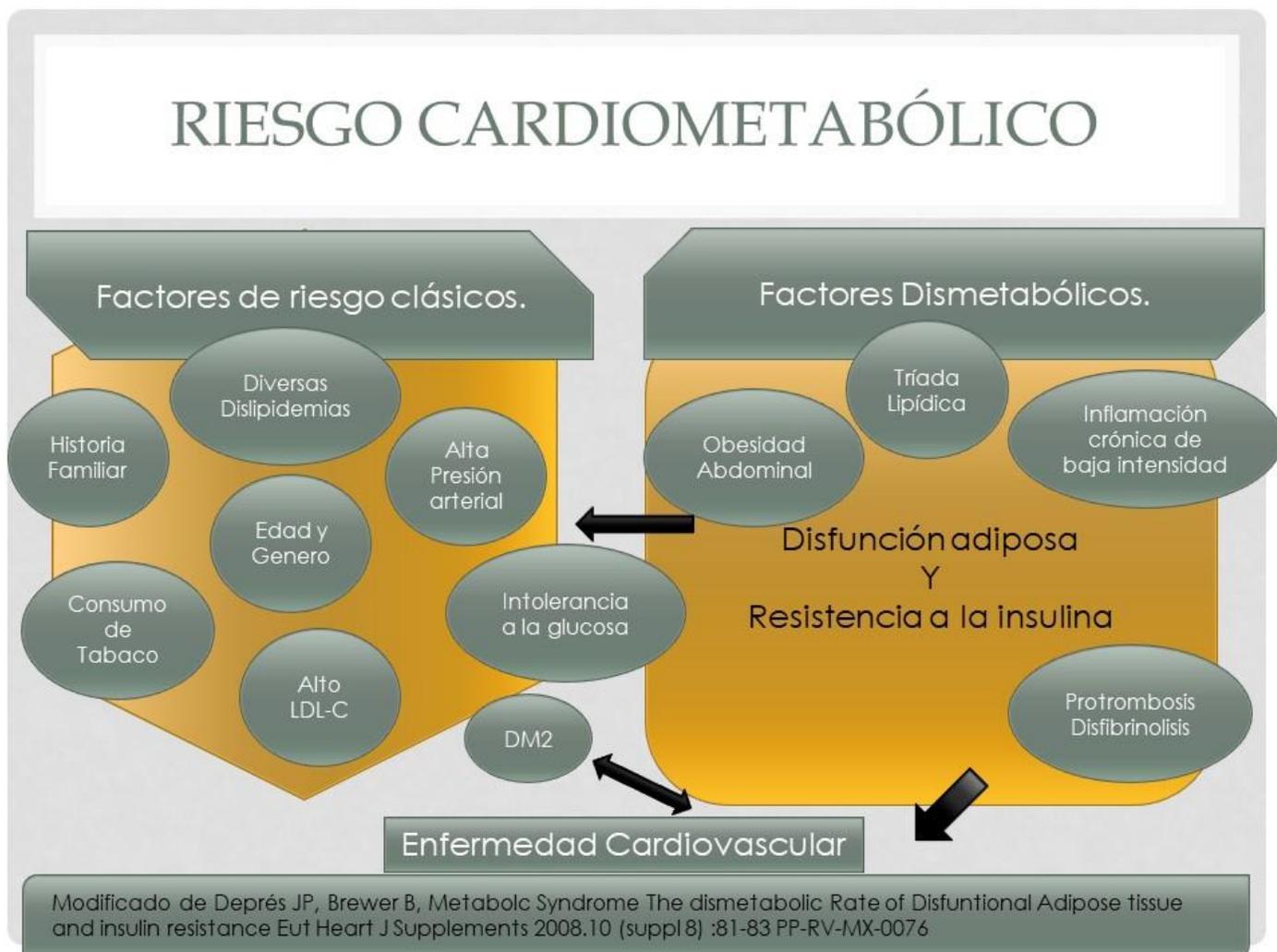
ateroesclerótica (datos de isquemia arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y datos de isquemia de carótidas, diabetes y dos o más factores con 10 años de riesgo en enfermedad cardíaca congestiva ) 20%.

Se ha postulado que la disminución del 10% del LDL o el aumento del 10% de HDL reduce un 11% de la EVC. Además es importante tomar en cuenta los síntomas musculares y medir las aminotransferasas séricas antes de iniciar el tratamiento con estatinas. La reducción del colesterol LDL es el objetivo primordial para un tratamiento efectivo.

Las estatinas (inhibidores de la HMG-Co A reductasa) son los fármacos que reducen en mayor proporción el colesterol LDL (entre el 25 y 45%) según la dosis y el tipo específico de estatina, también aumentan el HDL (entre el 5 y 10 %) y reducen los triglicéridos entre el 7 y el 30%, modulan la función endotelial, tienen efectos antiinflamatorios y antitrombóticos.

En el caso de la hipertensión el tratamiento se realiza con medicamentos que actúan de diversos modos, como por ejemplo, inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores a la angiotensina tipo II (ARA II), diuréticos tiazídicos en bajas dosis, antagonistas de calcio y  $\beta$ -bloqueadores. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, son los fármacos preferidos en presencia de DM2 o enfermedad renal crónica, ya que reducen la albúmina y la progresión a nefropatía.

En general, todos los agentes disponibles producen una reducción de aproximadamente 10- 15 mm.Hg en la presión arterial sistólica y de 5-10 mm.Hg en la presión arterial diastólica (5).



### III.6 Terapéutica herbolaria

En años recientes la ciencia médica en México ha realizado diversos estudios para el tratamiento de desórdenes metabólicos con esquemas terapéuticos basados en extractos herbolarios que se describen a continuación.

La medicina alternativa es ampliamente utilizada en varios países: México 80%, Alemania 65%, el Reino Unido 20%, Estados Unidos 39%. Los resultados muestran que en general, los pacientes sienten beneficios reales en su salud. (6)

Las familias botánicas que contribuyen con más especies antidiabéticas en todos los países son Fabaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Liliaceae, Poaceae y Euphorbiaceae, entre otras, siendo las más importantes: Cucurbitaceae (*Momordica charantia*), Apocynaceae (*Catharanthus roseus*), Anacardiaceae (*Anacardium occidentale*), Liliaceae (*Aloe vera*), Myrtaceae (*Syzygium cumini*), Bignoniaceae (*Tecoma stans*), Urticaceae (*Urtica dioica*), Fabaceae (*Lupinus albus* y *Trigonella foenum-graecum*) y Liliaceae (*Allium cepa* y *Allium sativum*). (7)

Más recientemente, se ha establecido el efecto antidiabético o hipoglucemiante de una Musaceae (*Musa paradisiaca*) (8), una Malvaceae (*Guazuma ulmifolia*) (9) y una Fabaceae (*Deguelia rufescens*) (10).

La investigación molecular de fitofármacos que realizó la Universidad de Guadalajara, Jalisco acerca del estrés oxidativo que se presenta en diversas condiciones fisiopatológicas del metabolismo en el hígado, reportaron la presencia de diversos antagonistas que emplea el cuerpo humano de manera natural como las catalasas, superóxido dismutasa, glutatión reducido, vitaminas E y C a las que se suman de manera sinérgica los metabolitos secundarios de diversas mezclas de plantas como compuestos activos antioxidantes, los flavonoides y los lignanos terpenos, sin efectos tóxicos hasta ahora. Algunas de las plantas más estudiadas son el cardo mariano (*Silybum marianum*), romero (*Rosmarinus officinalis*), alcachofa (*Synara scolymus*), licor de raíz (*Glycyrrhiza glabra*). (11)

La silymarina obtenida del cardo mariano es la más utilizada para las enfermedades del hígado por intoxicaciones con acetaminofén, sobredosis de hierro e intoxicaciones por hongos, por su efecto hepatoprotector y antioxidante, en Europa tiene una larga tradición como monofitoterapia o como polifitoterapia. Ejerce actividad antifibrótica, antiinflamatoria e inmunomoduladora debido a las flavolignanias de la silybina como agentes antioxidantes (11).

Otro estudio realizado en Morelos, México comparó el efecto de la glibenclamida y el uso de diversas plantas medicinales (principalmente el nopal, la tronadora y la prodigiosa, entre otras) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las cifras de glucosa en ayuno de los 259 pacientes analizados (12), es decir que tuvieron un efecto equivalente al de la glibenclamida, con la diferencia de que la glibenclamida ha caído en desuso porque algunas veces produce hipoglucemias, que pueden llegar a ser fatales sobre todo cuando el paciente diabético se encuentra dormido y no alcanza a darse cuenta de lo que está pasando.

En una recopilación de estudios clínicos y preclínicos acerca de la utilidad del nopal para el tratamiento de la diabetes, los investigadores concluyeron que las especies más útiles fueron la *Opuntia streptacantha*, *Ficus indica* y *megacantha* con efectos reductores de colesterol, lípidos y glucosa en sangre en forma discreta 11% atribuibles en gran parte a la presencia de fibra (lignina, celulosa, hemicelulosa, pectina, mucílago y gomas) capaz de disminuir la absorción intestinal de varios nutrientes, en cuanto a la preparación de la planta, no hubo resultados adecuados con los licuados de planta fresca ni con la desecación en cápsulas, con el nopal asado se obtuvieron mejores resultados, se probaron dosis en ayuno tres veces al día por diez días con cantidades que fluctuaron entre 100 y 500 gramos de la planta, también se observaron diferentes grados de flatulencia y otros efectos gastrointestinales asociados a la ingesta, sin embargo en esta revisión no se encontraron estudios con el suficiente rigor científico para ser concluyentes y no se recomiendan como tratamiento que sustituya los fármacos. (13)

Otra planta hipoglucemiante es el wereke (*Ibervillea sonora*) tradicionalmente usada por los grupos indígenas Mayo, Opata, Seri y Yaqui para padecimientos dermatológicos y para la diabetes, de sabor muy amargo. Un estudio

preclínico en ratas reportó mecanismo de acción igual al de las sulfonilureas, con reducciones significativas de glucosa en sangre solo en ratas con diabetes moderada y no en las de diabetes severa, lo cual los llevó a suponer que la planta requiere la presencia de insulina para ejercer su acción hipoglucemiante al bloquear los canales de potasio dependientes de ATP (adenosin trifosfato) en las células beta del páncreas.

Normalmente estos canales están abiertos a las concentraciones usuales de ATP y contribuyen en el mantenimiento del potencial de acción de la membrana en reposo.

Cuando el nivel de glucosa aumenta penetrando en el canal, se metaboliza, aumentando el ATP extracelular que inhibe el canal, sale el potasio, se despolariza, se activan los canales de calcio que al introducirse a la célula, se pone en marcha el mecanismo de exocitosis de los gránulos de insulina, que van a unirse con la glucosa para producir la energía necesaria que requieren las células de todo el cuerpo para su funcionamiento.

El estudio concluye que no se encontró toxicidad de la planta, solamente diarrea en la experimentación con perros cuando se usaron grandes dosis. Sin embargo, no se encontraron estudios que propongan dosis correctas y adecuadas, también se requieren estudios para conocer mejor sus componentes y mecanismos de acción. (14)

### III.6.1 Plantas medicinales con efecto antihipertensivo

Algunas de las plantas con actividad antihipertensiva de importancia mundial son *Rauvolfia serpentina* (15), *Veratrum album* (8) y *Rhododendron molle* (Huanyuan et al., 1980). De *R. serpentina*, se han aislado compuestos antihipertensivos como ajmalicina, reserpina y rescinamamina; en *V. album*, las protoveratrininas A y B son los principios activos; y la romitoxina es el agente antihipertensivo de *R. molle* (16).

Se observa que entre los años 2000 y 2005 las investigaciones con este propósito son escasas *Casimiroa edulis* (Zapote blanco, Fam. Rutaceae), *Guazuma ulmifolia* (Guásima, Fam. Sterculiaceae), *Lepechinia caulescens* (Bretónica, Fam. Lamiaceae) y *Agastache mexicana* (Toronjil, Fam. Lamiaceae). También se ha demostrado esta propiedad en orquídeas como *Laelia autumnalis* y *Laelia anceps* y en árboles como *Jacaranda mimosaeifolia* (*Jacaranda*, Fam. Bignoniaceae) y *Cochlospermum vitifolium* (Pongolote, Fam. Cochlospermaceae). (16)

Un estudio realizado en Sonora, aplicó encuestas a 163 pacientes diabéticos para determinar en qué proporción hacían uso de plantas para su tratamiento, encontrando que solo recurrían a la medicina oficial el 47%, solo a la medicina alternativa el 4%, medicina oficial y medicina alternativa el 34% y no se curan el 15%.

Las plantas más utilizadas son: el nopal (*Opuntia ficus-indica*), la chaya (*Cnidosculus chayamansa*) de origen yucateco, muy importante para la cultura maya, el warequi de origen sonoreño, el copalquin (*Hintonia latiflora*) de origen americano y otros como la naranja, toronja, piña, sábila y combinaciones de plantas industrializadas como polvos encapsulados, se consumen en menores proporciones. (17)

Estudios preclínicos en ratas, realizados por el grupo de Li feng Wang (2012) claramente sugieren que la administración oral de polifenoles extraídos de la planta "Lágrimas de San Pedro" (*Coix lachryma jobi*) demostraron tener una acción hipocolesterolémica, inhibiendo la producción de la lípido-peroxidasa, mejoran la capacidad antioxidante de ciertas enzimas y la capacidad antioxidante del hígado y del suero. Esta planta se consume regularmente como alimento en países orientales.

El resultado indica que la dieta con suplementos de Lágrimas de San Pedro reduce considerablemente el riesgo de sufrir ataques coronarios relacionados con la hipercolesterolemia y el estrés oxidativo. Los usos en México sobretodo en el estado de Veracruz en donde abunda la planta, son tanto ornamentales como alimenticios. (18)

Los estudios del efecto antihipertensivo de extractos de plantas, o sus principios activos, generalmente se realizan tanto con ensayos in vivo como in vitro: para los estudios con animales vivos, generalmente se usan ratas normotensas, espontáneamente hipertensas; los ensayos in vitro van desde células, tejidos y órganos aislados.

Los anillos aislados de aorta son utilizados para determinar el efecto de extractos o compuestos activos sobre bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores del receptor beta, mecanismos dependientes o independientes del endotelio vascular, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de angiotensina II (18)

Los extractos etanólicos de inflorescencias de *Eryngium carlinae* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, han mostrado tener un efecto hipolipemiante, (disminución de triglicéridos y colesterol) (19).

Diferentes tipos de extractos derivados de partes aéreas de *Justicia spicigera* han sido probados para determinar el efecto antihipertensivo, los resultados muestran que el extracto clorofórmico tiene la capacidad de disminuir los valores de la presión arterial en ratas macho Wistar hipertensas inducidas con L-NAME (datos no publicados).(19).

Otro estudio realizado en el Centro de Salud "Atanasio Garza Ríos" en la ciudad de México en 1975 con 40 pacientes que presentaban hipercolesterolemia se les administró un extracto alcohólico de *Gutteria gaumeri* a razón de 15 gotas 3 veces al día durante un mes. En todos se demostró el poder hipolipemiante de la planta. En 1980 Mandoki y colaboradores presentaron en el Congreso Nacional de Farmacología la obtención de alfa-asarona (2,4,5-trimetoxipropenilbenceno) a partir de la corteza de la planta mediante extracción con éter de petróleo y metanol (20).

#### IV Marco de Referencia

En las últimas décadas se ha observado una proliferación cada vez mayor de aportaciones científicas para el desarrollo de compuestos herbolarios, los países europeos han logrado la industrialización de estos productos y tanto los países orientales como el occidente se han beneficiado de los avances milenarios de China y la India y de toda una filosofía por lo natural y orgánico que permea a las nuevas generaciones de Millennials.

Se sigue desarrollando una transición científico-tecnológica que contribuye a la determinación del paradigma médico del nuevo milenio. La incorporación de la medicina herbolaria ancestral al conocimiento médico oficial probablemente dependa de su grado de corroboración experimental con el desarrollo de fitofármacos estandarizados y constituidos por mezclas de dos, tres o más sustancias vegetales, cuyos efectos farmacológicos se prueban en estudios experimentales y su eficacia terapéutica se comprueba por medio de la práctica médica. (14)

Un estudio en Bangladesh realizado en ratas a las que se les indujo diabetes, tratadas con un extracto metanólico de la semilla de *Syzygium cumini* mostró efectos cardioprotectores en los casos de cardiomiopatía diabética. Demostrando que la hiperglucemia que conduce a la regulación positiva de las ROS (especies reactivas de oxígeno) es capaz de inducir a la cardiomiopatía diabética.

Por lo tanto, los agentes que suprimen los niveles de ROS intracelular inducidos por la glucosa pueden tener un potencial terapéutico contra la cardiomiopatía diabética. *Syzygium cumini* es bien conocido por su potencial antidiabético.

La actividad de captación de ROS de la MSE (media estadística de varianza) se estudió en los mioblastos cardíacos con H9C2 (efecto del medio condicionado de la línea celular) con estrés de glucosa después de optimizar la dosis segura de glucosa y la MSE mediante bromuro de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio. 2', 7' La tinción con diacetato de diclorfluoresceína y el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia confirmaron la supresión de la producción de ROS por MSE en células inducidas por glucosa.

La actividad intracelular de eliminación de radicales de NO (óxido nítrico) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de MSE se encontró que era significativamente alta en células inducidas por glucosa. La exposición de las células H9C2 estresadas por la glucosa a MSE mostró una disminución en la actividad de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa y el contenido de colágeno. La tinción 4', 6-diamidino-2-fenilindol, yoduro de propidio y 10-N-nonil-3,6-bis(dimetilamino)acridina reveló que la MSE protege las células del miocardio del estrés inducido por la glucosa. Tomados en conjunto, estos hallazgos revelaron que el conocido antidiabético *S. cumini* también puede proteger a las células cardíacas del estrés inducido por la glucosa.

En un artículo de revisión de la Sociedad de la Industria Química a cerca de *Syzygium cumini* (sinónimo de *Eugenia jambolana*, *Syzygium jambolana*, *Eugenia cumini*, *Syzygium jambos*), 2013 se reporta que la fruta tiene propiedades antidiabéticas, antihiperlipémicas, antioxidantes, antiúlceras, hepatoprotectoras, antialérgicas, antiplaca, antiartríticas, antimicrobianas, antiinflamatorias, anti fertilidad, radioprotectoras, neuro, psico, farmacológicas y antipiréticas.

Entre estos efectos fisiológicos beneficiosos, la propiedad antidiabética de *S. cumini* tiene el valor nutracéutico más prometedor. Los efectos beneficiosos para la salud de *S. cumini* se atribuyen principalmente a diversos fitoconstituyentes como los taninos, alcaloides, esteroides, flavonoides, terpenoides, ácidos grasos, fenoles, minerales, carbohidratos y vitaminas presentes en la fruta. (14)

La especie Jambolan es ampliamente utilizada por los curanderos tradicionales para el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente la diabetes y las complicaciones relacionadas. La planta tiene muchos compuestos importantes que confieren la mayor parte de las características de la planta. La mayoría de los trabajos farmacológicos sobre la diabetes se llevaron a cabo con semillas, pero el potencial farmacológico de las otras partes de la planta debe explorarse en detalle.

Del mismo modo, no hay muchos trabajos con acciones farmacológicas de los constituyentes fitoquímicos de jambolan. Basados en estos hechos, los autores esperan que esta revisión resalta el papel de jambolan en varios tratamientos y recomienda que se realicen más investigaciones fitoquímicas y clínicas sobre esta planta medicinal tradicional para el descubrimiento de medicamentos más seguros. (15).

Los compuestos fenólicos (ácido clorogénico, ácido gálico, cafeico, cumárico, ferúlico) de *Coix lachryma jobi* inhiben la adipogénesis en 3T3-L1 de los adipositos y el ácido *o*-cumárico es un potente inhibidor de los triglicéridos intracelulares a través de la actividad glicerol 3-fosfato dehidrogenasa, estas propiedades del extracto de semillas se suman al efecto hipoglucémico hallado en otros estudios, por lo que los investigadores concluyen que es posible usar la planta con seguridad en pacientes con obesidad y síndrome metabólico con éxito y sin efectos tóxicos.(18).

Las propiedades medicinales del Yumel, se han estudiado en humanos y en animales; con los extractos de *Guatteria gaumeri* además del efecto hipocolesterolemia en perros se observa una disminución de la glucosa sérica y con los extractos de alfa-asarona en cultivos con hepatocitos de ratones, el efecto lipídico puede deberse a una inhibición de la secreción de lípidos y a su síntesis. Los triglicéridos se inhibieron hasta en un 97%, los fosfolípidos 87%, colesterol 70% y ésteres de colesterol 92% (21)

En cultivos de hepatocitos de ratas in vitro se observa una modificación mutagénica de la célula, sin embargo in vivo no ocurrió lo mismo, los niveles séricos de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas y transaminasas no se alteraron después de cuatro semanas de tratamiento; tampoco hubo cambios en la orina, en el peso de los órganos ni en la arquitectura hepática.

Las interacciones medicamentosas encontradas fueron con barbitúricos y alcohol provocando prolongación del sueño e hipotermia. Se encontraron efectos teratogénicos y genotóxicos en algunos ensayos con ratas y ratones, por el efecto sobre el sistema nervioso, siendo las principales la hidrocefalia, paladar hendido, costillas extra,

extremidades deformes, sin embargo no hubo ningún indicio de teratogenicidad en pollos, los autores recomiendan más ensayos en otros animales como conejos y perros. En este caso, se debe contraindicar durante el embarazo.

Diversos investigadores han modificado la estructura química de esta molécula para estudiar los efectos hipolipemiantes y reducir sus efectos tóxicos, sustituyendo el grupo metoxilo en C-2 por una cadena acetoxilica. Estos derivados fenoxiacéticos mostraron una actividad hipolipemiente significativa, disminuyendo colesterol, LDL y triglicéridos además de incrementar HDL. (22)

La serie de análogos bioisostéricos 9-17 se diseñó en función de los farmacóforos potenciales de los agentes altamente hipolipidémicos, alfa-asarona (1) y fibratos como el clofibrato (2) y el fenofibrato (3). Estos compuestos se caracterizan por su simplicidad, en términos de diversidad de grupos funcionales, porque la mayoría de ellos son ácidos fenoxiacéticos o sus ésteres de metilo y etilo monosustituídos por una cadena lateral de etilo en las posiciones orto, meta, y para el anillo de benceno. A pesar de esta simplicidad estructural, estos derivados exhibieron una potente actividad hipocolesterolemica, reduciendo los niveles de colesterol sérico y colesterol de lipoproteínas de baja densidad en ratones hasta un 40% con la dosis más baja de 25 mg/kg. Estos resultados respaldaron el concepto de que el marco fenoxiacético y la cadena lateral de etilo pueden considerarse farmacóforos potentes para la preparación de posibles fármacos hipocolesterolemicos. (22).

*Curcuma longa*.L, perteneciente a la familia Zingiberaceae, comúnmente llamada “Cúrcuma India”, es una pequeña planta perenne distribuida en el sur de Asia y se cultiva ampliamente en las zonas más cálidas de la india. Tiene muchos rizomas en su raíz, que son la fuente de curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. Estos curcuminoides son componentes principales responsables de diversas acciones biológicas como antioxidantes, anticancerígenos, antisépticos, anticoagulantes, antiedemáticos, antihepatotóxicos, anti-hipercolesterolemicos, antiinflamatorios, etc., los extractos alcohólicos de *Curcuma longa* y *Guatteria gaumeri* se compararon por sus efectos hipolipidémicos mediante un ensayo de control aleatorizado en pacientes con hiperlipidemia que se ejecutó con un grupo de control de placebo para obtener una mayor significancia. Los resultados del perfil de lípidos en sangre antes y después del tratamiento, se analizaron estadísticamente. La *Guatteria gaumeri* (modulación de disminución promedio – 45.9 mg %) ha demostrado ser mucho más efectiva que la *Curcuma longa* (modulación de disminución promedio-23.1 mg%). (24)

Al comparar los valores de la actividad antioxidante de las hojas de *S. cumini* y *S. malaccense*, ésta última registró mayor actividad antioxidante. Los estudios realizados por Veber (2015) demostraron que las hojas de *S. cumini* no presentaron resultados tan explícitos como los de este estudio. Esta diferencia podría atribuirse a que el momento de la recolección y la ubicación son distintos. En otro análisis realizado por Savi (2015) los resultados que obtuvieron con el extracto etanólico de hojas de *S. malaccense*, se corrobora también esta alta actividad antioxidante. (25)

Las evidencias encontradas en todos estos estudios de investigación muestran un panorama prometedor para lograr posicionar la mezcla ABALYS-18, como un tratamiento a largo plazo para los pacientes, esperando encontrar una sinergia suficientemente significativa para prevenir la disfunción endotelial y revertir el complejo SM.

Un extracto acuoso del fármaco crudo oriental “yokui-nin (semillas de *Coix lachryma-jobi* var, semillas de ma-yuen, reveló una marcada acción hipoglucémica cuando se administró a ratones. El fraccionamiento del extracto, al monitorear la actividad farmacológica, condujo al aislamiento de tres glucanos, coixans A,B y C. Estos componentes produjeron notables efectos hipoglucémicos en ratones normales e hiperglucémicos tratados con aloxano. (26)

Otro estudio con ratas examinó el efecto del extracto de aditivos de polifenoles (*Coix lachryma-jobi* L. var *Ma-yuen*Stapf) (APE) alimentadas con dieta alta en colesterol (HCD). El APE se administró oralmente por sonda a dosis de 10, 40, y 200 mg. De fenoles totales/ kg de peso corporal una vez al día durante 28 días. Al final de las cuatro semanas, los resultados mostraron que la administración de APE fue 18% significativamente inhibitoria de TG, CT, HDL, los marcadores de estrés oxidativo, malondialdehído (MDA) y se evaluó y comparó la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px) en el suero y en el hígado de ratas normales. (27)

Se sabe que la sobreproducción de óxido nítrico (NO) o superóxido (O<sub>2</sub>) por los macrófagos activados está implicada en la inflamación aguda o crónica. Las semillas de las lágrimas de Job (*Coix lachryma-jobi* L. Var. *Ma-yuen*) se han utilizado como medicamentos antiinflamatorios y alimentos saludables. Sin embargo, todavía no está claro como las semillas muestran propiedades antiinflamatorias. Utilizando células RAW 264.7 similares a macrófagos y con éster de phorbol para producir O<sub>2</sub>, el extracto de MeOH mostró una marcada inhibición de la producción de NO por las células RAW 264.7 activadas de una manera dependiente de la dosis mediante la supresión de la expresión de ARNm de NO sintetasa inducible. El extracto de MeOH también mostró inhibición de la producción de O<sub>2</sub> por las células RAW 264.7 activadas de manera dependiente de la dosis y el tiempo, posiblemente al interferir con la maquinaria de macrófagos de la NADPH oxidasa.

En conjunto, estos resultados demuestran que el extracto de MeOH de las semillas de Job's Tears, muestra propiedades antiinflamatorias que pueden, en parte implicar una inhibición de la producción de los macrófagos. (27).

Los objetivos de otro estudio fueron investigar los efectos de adlay testa (AT) en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) tratadas con Cu<sup>2+</sup>, la capacidad de eliminación de 2,2'-difetil-1-picrylhidrazil (DPPH) y la capacidad de lipopolisacárido (LPS) -inducida inflamación en RAW 264.7 macrófagos y determinar sus componentes activos. El extracto etanólico AT (ATE) se dividió en cuatro fracciones por varios solventes de la siguiente manera: n-hexano (ATE-Hex), acetato de etilo (ATE-Ea), n-butanol (ATE-Bu) y agua (ATE-H<sub>2</sub>O) ATE-Ea y ATE-Bu se fraccionaron adicionalmente en ATE-Ea-a-ATE-Ea-h y ATE-Bu-A-ATE-Bu-F, respectivamente, por cromatografía en columna.

Los resultados mostraron que ATE-Ea, ATE-Bu, ATE-Ea-e y ATE-Bu-C expresaron actividades antirradicales, antioxidantes y antiinflamatorias con respecto a la capacidad de eliminación de DPPH, efecto de protección de LDL y óxido nítrico (NO) actividad inhibitoria.

La inflamación se moduló aún más por ATE-Ea, ATE-Bu, ATE-Ea-e y ATE-Bu-C a través de la regulación negativa de la expresión de proteínas inductibles de óxido nítrico sintasa (iNOS) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). Los siguientes componentes se encontraron en ATE-Ea-e y ATE-Bu-C después de la purificación y el análisis cromatográfico líquido de alto rendimiento: ácido clorogénico (CGA), ácido vanílico (VA), ácido cafeico (CA), ácido p-cumarico (PCA), ácido ferúlico (FA) y 2-O-β-glucopiranosil-7-metoxi-4 (2H)-benzoxazin-3-ona (GMBO).

Los resultados mostraron que CGA, CA y FA fueron los principales componentes responsables de las actividades antioxidantes y antiinflamatorias de ATE-Ea-e y ATE-Bu18:08 C. Posteriormente, cada gramo de ATE-Bu-C tenía 30.3 mg de CGA, 9.02 mg de CA y 189 mg de GMBO, mientras que cada gramo de ATE-Ea-e tenía 1.31 mg de VA, 3.89 mg de PCA y 47,6 μg de FA. En conclusión, ATE tiene actividades antioxidantes y antiinflamatorias, y sus efectos están parcialmente relacionados con sus componentes fenólicos. Por lo tanto, ATE tiene el potencial de desarrollarse como un alimento funcional dirigido a enfermedades crónicas.(28).

El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos de la fracción de acetato de etilo de un extracto de etanol de *Coix lachryma-jobi* (ECLJ) sobre la captación de glucosa y la diferenciación de adipocitos en las células 3T3-L1. La ECLJ fosforila la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y su sustrato descendente acetil-coenzima A carboxilasa en células 3T3-L1 de manera dependiente del tiempo y la dosis.

Además, descubrimos que el compuesto C inhibe la fosforilación de ACC estimulada por ECLJ. Además, el ECLJ exhibió una estimulación dependiente de la dosis de la absorción de glucosa en las células 3T3-L1, y este aumento fue obviamente atenuado por el compuesto C. El ECLJ también causó una disminución en los niveles de expresión de factores de adipogénesis tales como la sintasa de ácidos grasos, reguladores de esteroides -proteína de unión a elementos-1c, receptor y activado por proliferador de peroxisoma y proteína de unión a CAATT / potenciador α de una manera dependiente de la dosis.

La diferenciación se examinó mediante la actividad de tinción con O rojo de aceite después del tratamiento con ECLJ durante 6 días. ECLJ disminuyó el tamaño medio de gota.

Estos resultados sugieren un posible papel de AMPK en el proceso de diferenciación adiposa y que ECLJ dirigido a las funciones de adipocitos podría ser eficaz para mejorar los síntomas del síndrome metabólico. (29)

Otro estudio en Corea usaron SHR como animales de prueba, con una edad entre 9 y 36 semanas, añadieron 15% de cáscara de cebada perlada o cáscara astringente a la alimentación en polvo M, y se crió otro grupo de control que contenía solo alimentación de polvo M.

El peso corporal disminuyó en el grupo administrado con cáscara de las semillas, pero no se observó una diferencia significativa entre el grupo del compuesto astringente administrado por la piel y la sección de control, y la presión arterial tendió a disminuir ligeramente en los dos grupos tratados con adlay.

Los niveles de TBA y HDL-C aumentaron, la IA disminuyó y los TG y AI disminuyeron en el grupo de administración astringente, y el HDL-C aumentó.

Un grupo en el que el 30% de coix blanco pulido (grano) se mezcló con alimento M en polvo y un grupo en el que se administró un extracto caliente de coix tostado (té de coix) en lugar de agua, se usaron como grupos de prueba, y el grupo de control fue el 30% de arroz pulido. Como resultado de la cría de estos 3 grupos de 7 a 30 semanas de edad, no hubo diferencias significativas en el peso corporal o la presión arterial entre los 3 grupos. TG, T-Chol., B-LP, AI en el gráfico disminuyeron y HDL-C aumentó. En el grupo de té tratado con coix, el valor de TBA, AI,  $\beta$ -LP disminuyó y  $\alpha$ -LP y  $\alpha$ -LP / La relación  $\beta$ -LP + pre $\beta$ -LP aumentó.

Cuando se usó aproximadamente el 60% de azúcar en el alimento sintético como arroz molido y adlay molido, y se agregó 0.5% de colesterol, el volumen fecal y el colesterol fecal diario aumentaron significativamente en el grupo tratado con adlay. No hubo diferencias significativas entre el grupo de control y el grupo al que se administró el extracto de té adlay en lugar de agua. Como resultado, el crecimiento en el grupo que ingirió las semillas de coix fue menor que el del grupo de control. También se observaron los efectos de adlay sobre la presión arterial, absorción de colesterol y componentes de lípidos en suero.

De donde se advierte que el colesterol a nivel intestinal si se absorbe en presencia de azúcar y arroz en la mezcla de alimento con adlay molido, ocasionando un menor crecimiento en el grupo que ingirió las semillas, sin haber diferencias significativas con el grupo que lo ingirió en té. (30)

Las semillas descascaradas de Coix lachryma-jobi L. var. ma-yuen Stapf. (Gramineae) se han utilizado como hierbas tradicionales en la medicina para tratar inflamación, asma, tos, trastornos estomacales, diarrea y diabetes.

Ha habido estudios fitoquímicos anteriores que informan sobre los ácidos grasos, 2,3 triglicéridos, 4 ácidos fenólicos, 5-7 flavonoides, 5-7 lactamasas, 8 y polisacáridos 9 como constituyentes de C. lachryma-jobi var. Mayuen

Los extractos y algunos aislamientos de esta planta mostraron diversas actividades, incluida la lucha contra la obesidad, antiinflamatorios, anticancerígenos, antimutagénicos, gastroprotectores así como actividades hipoglucemiantes, que también se han encontrado en este estudio en Corea. (31).

Los diferentes compuestos fitoquímicos descritos y comparados en la literatura científica han aportado cada vez más evidencias y mayor profundidad en los estudios para conocer los efectos favorables tan diversos en el metabolismo animal y humano.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la epidemia en franco ascenso de Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares, las familias enfrentan un dilema de aceptación para cambiar sus estilos de vida para retrasar la aparición de estas condiciones. Se sabe que el estilo

de vida representa el mayor peso específico de los factores condicionantes de los problemas metabólicos y los factores genéticos solamente contribuyen entre el 6 y el 10%.

El estrés, las largas jornadas de trabajo, el sedentarismo y la alimentación moderna inadecuada demandan acciones eficaces a través de amplios programas educativos, interdisciplinarios e intersectoriales que requieren tiempo para su efectividad.

Con la dimensión que ha tomado la diabetes y otros desórdenes metabólicos existe ya evidencia científica suficiente de los efectos colaterales de los tratamientos farmacológicos convencionales. Por otro lado, existe un conocimiento tradicional a nivel mundial sobre métodos curativos basados en el uso de plantas medicinales. En años recientes han proliferado los estudios comparativos sobre los efectos positivos y negativos de ambos.

## VI. JUSTIFICACION

Al considerar el contexto mexicano en el que los cambios metabólicos suceden rápidamente y que un importante número de personas estaría dispuesto a migrar a la medicina tradicional si se le ofrecen productos de alta calidad, la incorporación de este tipo de alternativas terapéuticas tiene un significado profundo para el segmento de la población que quiere revertir el síndrome metabólico.

Las plantas medicinales tienen una tradición milenaria, su uso ha ido ganando terreno en la medida en que se dan a conocer las investigaciones con ética y rigor científico.

La OMS ha emitido recomendaciones a los gobiernos para: a) la aplicación de políticas y programas nacionales sobre medicina tradicional; b) promover la seguridad, eficacia y calidad de la medicina tradicional; c) mejorar el acceso a la medicina tradicional, especialmente para población con arraigo a la etnobotánica; d) promover el uso terapéutico racional de la medicina tradicional entre profesionales y usuarios.

Se han documentado numerosas plantas medicinales con efectos hipoglucemiantes, hipolipemiantes y capaces de bajar las cifras tensionales. Lo que ha hecho falta son suficientes estudios clínicos con resultados confiables basados en evidencia científica a fin de que los usuarios puedan recurrir a estas alternativas terapéuticas cada vez con mayor seguridad.

## VII. HIPOTESIS Y CONSECUENCIAS VERIFICABLES.

VII. 1 Hipótesis principal: Probar clínicamente la eficacia terapéutica de Abalys-18 capaz de disminuir los índices séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos y presión arterial.

VII. 2 Hipótesis Nula: el tratamiento herbolario Abalys-18 no es eficaz para el control de la glucemia, la dislipidemia ni la presión arterial anormal en los sujetos estudiados.

VII. 3 Consecuencias verificables: los sujetos de estudio que ingirieron adecuadamente el tratamiento herbolario Abalys-18 durante 3 a 6 meses obtuvieron beneficios estadísticamente significativos en sus niveles séricos registrados en comparación con los que no lo tomaron y sus pruebas hepáticas y renales no presentaron cambios desfavorables comparativamente con los resultados de las pruebas basales al iniciar el estudio de investigación.

## VIII. OBJETIVOS

VIII. 1 General.- Generar *evidencias científicas* acerca del estudio y eficacia de Abalys-18 a través de la cuantificación serológica de la glucosa en ayuno, el colesterol HDL, los triglicéridos, y las modificaciones en las cifras tensionales, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura en los pacientes voluntarios con síndrome metabólico comparados con los pacientes voluntarios que tomarán una solución inerte, es decir, sin el principio activo del tratamiento herbolario en experimentación.

VIII. 2 Específicos.- Cuantificar el beneficio real mediante los resultados de los niveles serológicos de cada paciente a lo largo del estudio.

VIII.2.1 Poner a disposición de los pacientes voluntarios con síndrome metabólico el tratamiento estandarizado Abalys-18, con el propósito de mejorar sus condiciones de salud.

## IX. ASPECTOS METODOLÓGICOS

El uso de modelos algebraicos del tipo “Factor o cluster análisis” se han usado para identificar los principales determinantes de una circunstancia patológica, como en el caso del síndrome metabólico y del síndrome de resistencia a la insulina, lo que se traduce en distribuciones gaussianas que no siempre corresponden con las variables biológicas, en contraste con los modelos multicategóricos, que permiten estudiar de manera más directa y exacta la forma en que interactúan dichos factores.

Esto es relevante para tomarlo en cuenta en un ensayo clínico con diferentes grupos de edad y género a los cuales se les van sumando variables biológicas, hormonales, de condicionantes sociales y estilos de vida.

De tal manera que no es lo mismo la actividad física que realiza un hombre de 25 años en contraste con una mujer después de los 55 años, lo que podría parecer implícito en la comprensión de los comportamientos humanos del modelo cultural urbano, pero no lo es, porque las sociedades actuales están cambiando, y poder concebir estos fenómenos como procesos dinámicos, podría contribuir para tener una comprensión más amplia.

Sin embargo, es factible hacer mediciones somatométricas y serológicas en el ámbito clínico y en cierto período de tiempo para determinar si las intervenciones con elementos botánicos curativos, tienen un impacto en las personas.

IX.1 Características metodológicas del estudio.- Estudio prospectivo, longitudinal, no aleatorio.

IX.1.2 Área del conocimiento: Biomédica

IX.1.3 Diseño: de intervención, Ensayo clínico en fase 1 (de 20 a 100 pacientes), doble ciego (ni los sujetos de estudio ni el investigador principal sabrán cuáles son los tratamientos inertes y cuales tienen el principio activo de las plantas).

IX.1.4 Definición del Universo: (tiempo, lugar y persona); Durante 6 meses, en la CDMX, pacientes que acudan a un centro de salud por cuotas, conforme vayan llegando, repartidos en dos grupos de 44 cada uno con características equivalentes.

IX.1.5 Tipo: experimental

IX.2. Definición de unidades de observación: Hombres y mujeres de 25 a 65 años de edad con síndrome metabólico.

IX.2.1 Criterios de inclusión: Personas sintomáticas o asintomáticas que en el último año hayan presentado glucemia (entre 100 y 125 mg/dl), cifras tensionales (menores o iguales a 130/85), índice de masa corporal (mayor a 30 ), colesterol HDL (menor de 50 en mujeres y menor de 40 en hombres), triglicéridos (entre 150 y 200), con circunferencia de cintura mayor a 80 cm para mujeres y mayor a 90 cm para hombres. Si además del criterio para la obesidad central, reúnen 2 o más de estos criterios pueden ser incluidos voluntariamente en el estudio. Adicionalmente, que en el último año no hayan logrado mejorar alguno de esos niveles . (ver anexo 6, tamizaje)

IX.2.2 Criterios de no inclusión: Sujetos con niveles séricos y cifras tensionales superiores a los mencionados, con alteraciones hepáticas y/ o renales preexistentes, que en los últimos 3 meses hayan tomado antihipertensivos, insulinas, biguanidas, inhibidores de dpp4 (dipeptidil peptidasa-4), estatinas, personas que no tengan afinidad por los productos herbolarios o que no se comprometan a permanecer en el estudio por 6 meses. Y que previa lectura del consentimiento informado no acepten participar.

IX.2.3 Criterios de interrupción: pacientes que estén empezando a desarrollar diabetes, hipertensión, dislipidemia y/o Enfermedad cardiovascular de acuerdo con los criterios clínicos de las Normas oficiales mexicanas 008, 015, 030, 037, sujetos que por su condición clínica no puedan continuar en el estudio o que presenten alguna clase de efecto secundario o intolerancia atribuible al tratamiento experimental, alteraciones en sus pruebas funcionales hepáticas o renales, o que manifiesten algún inconveniente para continuar voluntariamente en el estudio.

IX.2.4 Criterios de eliminación: Sujetos que suspendan el tratamiento herbolario por más de dos semanas o que hayan decidido consumir otras plantas medicinales paralelamente al uso de la mezcla en experimentación, o que por alguna circunstancia decidan hacer cambios drásticos en su estilo de vida diferentes a los que realizaban cotidianamente en el último año y que puedan considerarse sesgos a juicio del investigador, en cuyo caso se harán explícitos en el reporte final.

IX.3 Tamaño de la muestra: 44 sujetos para cada grupo (considerando una deserción del 10 %, que por lo general se presenta en este tipo de estudios)

IX.3.1 Tipo de muestreo : no probabilístico para comparar dos medias

IX.4 Determinación de variables; edad, género, peso, talla, circunferencia de cintura, presión arterial, índice de masa corporal, glucosa sérica en ayuno, colesterol HDL, triglicéridos, creatinina sérica y transaminasas hepáticas al inicio y al final del estudio.

IX.4.1 Definición operacional para cada variable :

IX.4.1.1 IMC mayor a 30.

IX.4.1.2 circunferencia de cintura, de 80 cm o más para las mujeres y 90 cm. o más para los hombres.

IX.4.1.3 cifras tensionales iguales o menores a 130/85 mmHg.

IX.4.1.4 glucemia en ayuno entre 100 y 125 mg/dl.

IX.4.1.5 colesterol HDL menor a 50 para mujeres y menor a 40 para hombres.

IX.4.1.6 triglicéridos entre 150 y 200.

IX.5 Estrategias para recolección de datos:

IX.5.1 Entrevista y elaboración de expediente médico, (ver el anexo 2 del formato para historia clínica).

IX.5.2 Toma de somatometría.

IX.5.3 Toma de estudios de laboratorio clínico preeliminares.

IX.5.4 Toma de somatometría y análisis clínicos de laboratorio de seguimiento a los candidatos seleccionados, a los 30 días, a los 3 meses y a los 6 meses dentro de la Unidad de Salud, en el mismo laboratorio, con el mismo personal, con los mismos reactivos y utilizando el mismo baumanómetro, cinta métrica, báscula y estadímetro previamente calibrados.

La evaluación del síndrome metabólico se realiza a personas obesas, con diagnóstico de dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión y diabetes. La importancia de la evaluación de SM en diabéticos tipo 2, radica en que hay evidencia de reducción de riesgo cardiovascular en ausencia de SM, además de ser los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico los mismos que para desarrollo de enfermedad cardiovascular o diabetes.

Otros factores a buscar en personas con SM pueden ser el riesgo de desarrollar diabetes, como los descritos por la *American Diabetes Association (ADA)*, personas que no realicen o tengan escasa actividad física, con antecedente familiar de diabetes o enfermedad cardiovascular y mujeres con ovario poliquístico o madres con hijos macrosómicos (más de 4,1 kg), considerando riesgo bajo o moderado según corresponda por el número de factores presentes.

La evaluación del SM debe sustentarse en una buena historia clínica donde se evalúen los antecedentes de la persona y se realice un buen examen físico.

La evaluación correcta de cada componente del SM nos llevará a buen diagnóstico y a detectar personas de riesgo alto que pudieran no estar siendo consideradas como tal, siendo tratadas por factores de riesgo individuales.

IX.6 Criterios para estandarizar las mediciones de los sujetos de estudio.

IX.6.1 Evaluación del perímetro abdominal: se debe realizar con el paciente en posición de pie al final de una espiración normal, con los brazos relajados a cada lado. La medida debe tomarse a la altura de la línea media axilar, en el punto medio imaginario entre la parte inferior de la última costilla y el punto más alto de la cresta iliaca.

IX.6.2 Determinación de glucemia en ayunas: debe realizarse con un ayuno entre ocho y doce horas y en las primeras horas de la mañana, de lo contrario, fisiológicamente el organismo tendrá una respuesta hepática compensatoria al no ingerir alimentos y la medición no será exacta.

IX.6.3 Determinación de triglicéridos y de colesterol HDL: también debe realizarse por lo menos, con ocho horas previas de ayuno y en las primeras horas de la mañana. La concentración de triglicéridos puede variar según lo descrito para glucosa, no así el valor de HDL. Sin embargo, se recomienda que la medición de ambos sea en ayuno.

IX.6.4 Medición de la presión arterial: debe realizarse cuando la persona esté descansada y tranquila, cómodamente sentada con el brazo izquierdo sobre una mesa o escritorio, evitar hablar durante el procedimiento, el objetivo debe ser claro respecto al valor de referencia (130/85 mmHg) para el diagnóstico de SM.

IX.7 Fuentes e instrumentos para recolección de datos: las fuentes de la información serán los propios pacientes a través de la elaboración de la historia clínica y las notas médicas de seguimiento mensual, el baumanómetro digital de grado médico, marca Riester de acuerdo con la American Heart Association, balanza mecánica con estadímetro,

cinta métrica flexible de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), los reactivos de laboratorio clínico institucional aprobados por la legislación vigente y la propia Secretaría de Salud.

IX.8 Técnicas e instrumentos de validación: análisis comparativo de la secuencia mensual de las cifras registradas para cada paciente en sus respectivos expedientes clínicos.

IX.9 Prueba piloto: no aplica

IX.10 Procesamiento estadístico y análisis

IX.10.1 Método estadístico: Comparación de dos proporciones utilizando una variable aleatoria no cualitativa.

IX.10.2 Plan de Tabulación: tablas comparativas con los resultados de cada variable para el grupo A y para el grupo B. (Ver el anexos 3 y 4)

IX.10.3 Estadística descriptiva: El tratamiento con las plantas por separado ha resultado eficaz en un 60% de los pacientes estudiados en la bibliografía consultada y se considerará clínicamente relevante si ABALYS-18 logra incrementar su eficacia en el 80% de los pacientes estudiados del grupo A ( los que tomarán el principio activo de la muestra ) y estadísticamente significativo en comparación con el grupo B ( que tomará una solución inerte ).

IX.10.4 Estadística analítica o inferencial: en las gráficas comparativas de los resultados, se analizarán con claridad las cifras consecutivas de cada paciente en ambos grupos y durante toda la duración del tratamiento, para poder inferir si existen grandes o pequeños cambios en los niveles séricos y la somatometría correspondiente de ambos grupos.

IX.11 Plan de Análisis. Para descartar o confirmar la hipótesis nula se aplicará el análisis de varianza.

## X ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

X.1 Riesgo de la investigación: riesgo mínimo por no tratarse de métodos invasivos.

X.2 Cobertura de aspectos éticos y de bioseguridad: en todo momento se guardará la confidencialidad y el respeto a cada paciente que participe en el estudio, así como a sus familiares, adicionalmente el investigador principal se responsabiliza por dar seguimiento y garantizar la integridad de los pacientes, así como atender y detectar oportunamente las condiciones de salud que alteren los riesgos para la vida y/o la función de los sujetos de estudio, ya sea atendiendo personalmente o brindando el apoyo para canalizar los casos que así lo ameriten.

X.3 Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio: no se requieren por el tipo de estudio.

X.4 Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante: no se requieren por el tipo de estudio.

## XI. ASPECTOS LOGISTICOS

XI.1 Etapas del estudio:

XI.1.1 Integración del equipo de trabajo.

XI.1.2 Reconocimiento de las áreas de trabajo y de los instrumentos de medición para uniformar criterios de precisión y de manejo en las diferentes etapas del estudio de investigación.

XI.1.3 Convocatoria abierta a los pacientes que acuden al centro de salud mediante carteles, llamadas telefónicas o referencia de otros médicos o personal de salud de la unidad.

XI.1.4 Entrevistas de selección y conformación de los 2 grupos equiparables con 44 personas cada uno.

XI.1.5 Información detallada a los participantes voluntarios y organización de citas para las valoraciones médicas y de laboratorio

XI.1.6 Firma preliminar del consentimiento informado.

XI.1.7 Análisis de los resultados preliminares, para la conformación final de los grupos de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión.

XI.1.8 Firma de los consentimientos informados definitivos

XI.1.9 Recopilación de parámetros somatométricos.

XI.1.10 Elaboración de expedientes, organización de citas para valoraciones médicas.

XI.1.11 Toma de muestras sanguíneas consecutivas

XI.1.12 Prescripción y dotación de ABALYS-18, programación de citas y seguimiento.

XI. 1.13. Cronograma:

Actividades	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Convocatoria de pacientes	*								
Consentimiento Informado	*								
Toma de muestras		*	*	*	*	*	*	*	
Prescripción de la fórmula		*	*	*	*	*	*		
Análisis de resultados									*

XI.1.13.1. Enero: integración del equipo de trabajo, convocatoria y selección de prospectos.

- XI.1.13.2. Febrero: aplicación del consentimiento informado preliminar, toma de muestras, somatometría y elaboración de expedientes.
- XI.1.13.3. Marzo: la primera prescripción de fórmulas.
- XI.1.13.4. Abril: toma de muestras mensuales y segunda prescripción.
- XI.1.13.5. Mayo: tercera prescripción de fórmulas y toma de muestras mensual y trimestral.
- XI.1.13.6. Junio: cuarta prescripción y toma de muestras mensuales.
- XI.1.13.7. Julio: quinta prescripción y toma de muestras.
- XI.1.13.8. Agosto: sexta prescripción y toma de muestras finales.
- XI.1.13.9. Septiembre: análisis y elaboración de resultados.

Durante todo el proceso se estarán observando los cambios en las variables de cada paciente, así como alguna posible sintomatología adicional.

## XI.2. RECURSOS HUMANOS:

- XI.2.1. Un Médico como Investigador principal.
- XI.2.2. Dos médicos como autoridades institucionales y observadores del proceso.
- XI.2.3. Una química y flebotomista del laboratorio clínico.
- XI.2.4. Una enfermera
- XI.2.5. Una trabajadora social.
- XI.2.6. Personal administrativo de archivo.

## XI.3. RECURSOS MATERIALES:

- XI.3.1. Instrumentos de medición:
  - XI.3.1.1. Dos baumanómetros aneroides marca RIESTER.
  - XI.3.1.2. Dos estetoscopios Riester.
  - XI.3.1.3. Dos cintas métricas antropomórficas (flexibles).
  - XI.3.1.4. Ochenta y ocho expedientes clínicos.

- XI.3.1.5. Ciento sesenta consentimientos informados (ver anexo 5).
- XI.3.1.6. Un archivero clínico portátil.
- XI.3.2. Material de oficina:
  - XI.3.2.1. Un millar de hojas de papel bond ecológico tamaño carta.
  - XI.3.2.2. Un ciento de tarjetas tamaño media carta.
  - XI.3.2.3. Un ciento de folders tamaño carta.
  - XI.3.2.4. Una docena de bolígrafos.
  - XI.3.2.5. Un cartucho de tóner.
  - XI.3.2.6. Un programa para análisis estadístico.
- XI.3.3. Insumos para toma de muestras:
  - XI.3.3.1. Dos paquetes de tubos de ensayo de tapa roja (sin anticoagulante) con 400 piezas cada uno.
  - XI.3.3.2. Ochocientos Vacutainer de tapa dorada. (con filtro para eritrocitos)
  - XI.3.3.3. Dos cajas con 100 pares de guantes de látex.
  - XI.3.3.4. Dos paquetes de reactivos con 400 cada uno para química sanguínea de 10 elementos. Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, Colesterol total, HDL, Triglicéridos, Transaminasas (TGO y TGP) y bilirrubinas.
- XI.3.4. Material de limpieza y sanitización:
  - XI.3.4.1. Un galón de jabón líquido.
  - XI.3.4.2. Un galón de cloro.
  - XI.3.4.3. Tres paños de tela microfibra medianos.
  - XI.3.4.4. Una jerga grande.
  - XI.3.4.5. Un millar de sanitas desechables.
  - XI.3.4.6. Tres pares de guantes de uso rudo.
  - XI.3.4.7. Dos cubetas.
  - XI.3.4.8. Dos trapeadores.
  - XI.3.4.9. Dos escobas.
- XI.3.5. 480 frascos con gotero y etiqueta de 100 ml. 240 de los cuales estarán conteniendo el extracto herbolario ABALYS-18 y los otros 240 con sustancia hidroalcohólica inerte, es decir sin el principio activo.

XI.3.6. Equipamiento:

XI.3.6.1 Línea telefónica disponible.

XI.3.6.2. Una computadora.

XI.3.6.3. Una impresora.

XI.3.6.4. Dos centrifugadoras.

XI.3.6.5. Un equipo automatizado para procesamiento de muestras sanguíneas.

XI.3.7. Recursos físicos:

XI.3.7.1. Centro de salud.

XI.3.7.2. Sala de espera.

XI.3.7.3. Consultorio equipado con el mobiliario necesario como escritorio, dos sillas, báscula con estadímetro, mesa de exploración, lavamanos.

XI.3.7.4.

Laboratorio equipado con área de toma de muestras (Una mesa, dos sillas).

XI.3.7.5. Área de procesamiento de muestras con mesa, sillas, equipo automatizado, con computadora 2 centrifugas y 2 gradillas para 40 tubos cada una.

XI.3.7.6 Sala de juntas o auditorio para 100 personas.

XI.3.8. Recursos Financieros:

XI.3.8.1 Salarios:

XI.3.8.1.1 salario mensual \$8,255 por dos..... \$16,510

XI.3.8.1.2 salario mensual de químico farmacobiólogo \$16.700, por dos..... \$ 33,400

XI.3.8.1.3 salario mensual de médico general, \$17,437, por dos..... \$ 34,874

XI.3.8.1.4 salario mensual de trabajadora social \$6.089, por dos..... \$ 12, 178

XI.3.8.1.5 salario mensual de personal de limpieza \$ 4,200 por dos..... \$8,400

durante 6 meses (dos meses efectivos de trabajo cada uno)

XI.3.9 Materiales

XI.3.9.1 Insumos de oficina.....\$ 2,000.

XI.3.9.2 Insumos de laboratorio.....\$ 10,000

XI.3.9.3	Reactivos para las pruebas clínicas.....	\$ 62,000
XI.3.9.4	Insumos de limpieza.....	\$ 650
XI.3.9.5	Instrumentos de medición.....	\$ 9,630
XI.3.9.6	Producción, envasado y etiquetado del extracto ABALYS-18.....	\$ 72,000
TOTAL.....		\$ 261,642

En el caso de que los análisis clínicos se tuvieran que subrogar a un laboratorio externo por falta de insumos en la unidad de salud y siempre y cuando sean autorizados y avalados por el comité colegiado de la Dirección de Investigación y Enseñanza de la Secretaría de Salud, el presupuesto se modificaría de la siguiente manera:

Insumos y salarios.....	\$ 147,192
Análisis clínicos para 80 pacientes por 6 meses.....	\$ 202,720
TOTAL.....	\$ 349,912

La diferencia en el presupuesto sería de \$88,270

## XII. CONCLUSIONES.

Para realizar la investigación con miras a que COFEPRIS valide los resultados, es necesario obtener primero el registro de ABALYS-18 correspondiente en esa dependencia.

Con esa clave alfanumérica se procede a obtener el formulario de investigación emitido por la Dirección de Enseñanza e Investigación de la Secretaría de Salud de la CDMX, con domicilio en calle Altadena 13, Colonia Nápoles. (ver el anexo 1).

Se presenta el formato lleno para la evaluación y autorización del Comité de Investigación de dicha dependencia, con anterioridad a la fecha en la que sesiona, el Comité mencionado y una vez emitido el fallo favorable, se podrá dar inicio a la investigación. Cabe mencionar que el Comité determinará si los médicos que participen en la observación del proceso dentro de la Unidad de Salud, cuentan con las acreditaciones suficientes para esta validación, anexando el curriculum vitae de todos los participantes, en cuyo caso se harán los ajustes necesarios para cumplir con este requisito.

Dependiendo de los resultados obtenidos, COFEPRIS, dará el fallo para autorizar la comercialización, previo registro de la manifestación del laboratorio responsable de la producción, que en este caso ya cuenta con el registro como ABASIT, S. de R.L.

## XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- OMS (2002) Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002- 2005

- 2.-Arredondo López et al "Diabetes in Mexico cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. Globalization and Health 2012; 9(3):1-3, Bio Med Central.com (HTML)
- 3.- ENSANUT (MC-2016) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP)
- 4.- Borrassa X, Barrios V, Escobar C, Pedreira M. "Novedades en el Síndrome Metabólico, envejecimiento poblacional y visión del clínico de las nuevas guías en fibrilación auricular. Rev. Esp Cardiol 2007, 60 (supl 1): 101-110.
- 5.- Sowers JR, Williams M, Epstein M Bakris G (2000) Hypertension in patients with diabetes. Strategies for drug therapy to reduce complications. Postgrad Med. 107(4):47- 60.
- 6.- Alarcón –Aguilar FJ, Hernández-Galicia E, Román –Ramos R (2008) Diabetes Mellitus y plantas medicinales en México. En Rivas Vilchis JF (ed) Anuario de investigación en etnomedicina, medicinas complementarias y utilización de plantas medicinales Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa pp. 27-39.
- 7.- Marles RJ, Farnsworth R (1995) Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine 2:137-189.
- 8.- Nash HA, Brooker RM (1952) Hypotensive alkaloids from *Veratrum album* protoveratrine A, protoveratrine B and germitetrine B. J. Am. Chem. Soc. 75:1942– 1948.
- 9.- Alonso-Castro AJ, et al (2010). "The antidiabetic plants *Tecomastans* (L) Juss. Ex Kunth (Bignoniaceae) and *Teucriumcubense* Jacq (Lamiaceae) induce the incorporation of glucose in insulin-sensitive and insulin-resistant murine and human adipocytes". J. Ethnopharmacol 127: 1-6
- 10.- Pereira AC, Arruda MSP, Da Silva EAS, Da Silva MN, Lemos VS, Cortes SF (2012) Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase and hypoglycemic effect of stilbenes from the Amazonian plant *Degueliar ufescens* var. *Urucu* (Ducke) (Leguminosae). *Planta Med.* 78(1):36-38
- 11.- Miranda Beltrán, et al. Fitoterapia clínica como parte de la medicina alternativa complementaria en las enfermedades del hígado. Investigación en salud VII, núm. 1, 2005: 64-70. ISSN 1405-7980. Centro Universitario de ciencias de la salud, Guadalajara México.
- 12.- Romero-Cerecero, O, Reyes M, Aguilar SM, Huerta R, Tortoriello G, "Use of medicinal plants among patients with diabetes mellitus type 2 in Morelos, México" *Bol Lat y del Car de plantas Med y Aromáticas*, vol. 8, núm 5, sep 2009: 380-388. Universidad de Santiago de Chile .
- 13.- Deni Basurto S, Lorenzana J, Magos G, "Utilidad del nopal para el control de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Fac Med UNAM* vol 49 núm. 4 jul-ago 2006: 157-162.
- 14.- Martínez C, et al. "Wereke: Un tratamiento natural para la diabetes [www.infarmate.org.mx](http://www.infarmate.org.mx) Año7 no. 27 agosto 2011: e7-e15.
- 15.- Vakil RJ (1955) *Rauwolfia serpentina* in the treatment of high blood pressure: A review of the literature. *Circulation* 12:220-229.
- 16.- Fabricant DS, Farnsworth NR (2001) "The value of plants used in traditional medicine for drug discovery". *Environ Health Perspect* 101(1): 69-75
- 17.- Saucedo T, et al, "La práctica de la medicina alternativa: una realidad en el paciente diabético en Hermosillo, Sonora, México" *Rev Sal Pub y Nut* Vol 7 No. 4 oct-dic 2006.

- 18.- Wang L, Li L, Ran X, Long M, Zhang M, Tao Y, et al. Ellagic acid reduces adipogenesis through inhibition of differentiation-prevention of the induction of Rb phosphorylation in 3T3-L1 adipocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:11.
- 19.- Massion, Balligand Relevancia del óxido nítrico para la remodelación miocárdica. Publicado en *Informes actuales de insuficiencia cardiaca* 2007 DOI 10.1007/ s11897-007-0021-6.
- 20.-Esquivel G, et al, “Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas”. *Biológicas*, julio 2012, 14(1):45-52.
- 21.- Hernández A, López ML, Chamorro G, Mendoza Figueroa T. Alfa-asarona inhibits lipid synthesis and secretion by long-term cultures of adult rat hepatocytes. *Planta Médica* 1993, 59: 121-4.
- 22.- Zúñiga C, Garduño L, Cruz C, Salazar M, Pérez PR, Chamorro G, Labarrios F, Tamaris J.(2005) Design of new potent Hypolipidemic agents with the synergistic structural properties of alfa-asarona and fibrates. *Drug Development Research.* 64, 28-40. <https://doi.org/10.1002/ddr.10418>
- 23.-Huanyuan M, Yuanshu T, Fuding N, Yibai F (1980) The rapid hypotensive effect of Rhomotoxin in the treatment of 129 cases of hypertensive. *Disease J:1980-01.*
- 24.- Hypolipidaemic effect of alcoholic extracts of the plants *Curcuma longa* and *Guatteria gaumeri*. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i2.383>
- 25.- Nerys, Leylianne de Cássia Rodrigues; Silva M.C., Silva M.G., Santana E.R., Patriota F.L., Yara R., Sampaio de Andrade. *Avaliacao da actividade antioxidante de Syzigium malaccense E Syzigium cumini.* Encuentro Anual de Biofísica 2017. Marzo
- 26.-Lifeng Wang 1, 2, Jing Sun 3, Qida Yi 2, Xuefeng Wang 2 and Xingrong Ju 1,2. Protective Effect of Polyphenols Extracto f Adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *Ma-yuen* Stapf) on Hypercholesterolemia-Induced Oxidative Stress in rats. *School of food Science and Engineering, Nanjing University of Finance and Economics, Nanjing, Jiangsu 210046, China.* 26 jul 2012.
- 27.- Won -Gil Seo, Hyun-Ock Pae, Kyu-Yun Chai, Young-Gab Yun, Tae-Ho Kwon & Hun-Taeg Chung. *Inhibitory Effects of Methanol Extracto f Seeds of Job’s Tears (Coix lachryma-Jobi L. Var. Ma-Yuen) On Nitric Oxide and Superoxide Production in Raw. 264.7 Macrophages.* Pages 545-5547 Published online: 27 Sep 2008. Download citation <http://.org/10.3109/08923970009026011>.
- 28.- Din-Wen Huang†, Yueh-Hsiung Kuo\*‡§, Fang-Yi Lin†, Yun-Lian Lin\*||, and Wenchang Chiang\*† Effect of Adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) Testa and Its Phenolic Components on Cu<sup>2+</sup>-Treated Low-Density Lipoprotein (LDL) Oxidation and Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in RAW 264.7 View Macrophages. Author Information Cite this: *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 6, 2259–2266.
- 29.- Do Thi Ha, Trinh Nam Trung, Nguyen Bich Thu, Tran Van On, Nguyen Hai Nam, Chu Van Men, Tran Thi Phuong, and KiHwan Bae *Journal of Medicinal Food* Vol. 13, No. 6 Full Communications Adlay Seed Extract (*Coix lachryma-jobi* L.) Decreased Adipocyte Differentiation and Increased Glucose Uptake in 3T3-L1 Cells. Published Online: 23 Nov 2010 <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1155>.
- 30.- Aoki Mika, Tsujihara Miko *Bulletin of the Korean Chemical Society* Volume 34 Issue 4 / Pages.1269-1271 / 2013 / 0253-2964(pISSN) / 1229-5949(eISSN) Korean Chemical Society (대한화학회) DOI

<https://doi.org/10.11428/jhej1951.35.89> ハトムギが血圧, コレステロール吸収および血清脂質成分に及ぼす影響

31. – Bull. Korean Chem. Soc. 2013, Vol. 34, No. 4 1269 <http://dx.doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.4.1269>  
Identification of a New Fatty Acid from the Seeds of *Coix lachryma-jobi* var. *ma-yuen* Ah-Reum Han, Yun-Seo Kil, Unwoo Kang, I-Soo Youn, Goeun Choi, Yoo Jin Lee, Joo-Won Nam, Je-Hyun Lee,† Jongki Hong,‡ Sang Kook Lee,§ and Eun-Kyoung Seo\* Identification of a New Fatty Acid from the Seeds of *Coix lachryma-jobi* var. *ma-yuen* -Bulletin of the Korean Chemical Society | Korea Science

# ANEXOS



## XVIII.- Formato Estandarizado de Protocolo de Investigación

### Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. La orientación presente en cada apartado es importante; para aspectos específicos el documento *Información Básica para la Elaboración de Protocolos de Investigación*, ofrece información suficiente para su llenado correcto. Para ingresar información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo del encabezado o instrucción de cada apartado, el documento creará lo necesario abriendo nuevas páginas automáticamente, si es necesario para mejorar su paginación, puede pasar un apartado a otra página insertando un corte de hoja desde el menú de comandos; >insertar; >salto; >de página. Se recomienda mantener el tipo de letra Arial Narrow tamaño 9, con espaciado sencillo y no abusar de las mayúsculas. Para complementar la información puede anexar las hojas que considere necesarias.

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN													
1.1. Título del proyecto de investigación:													
1.2 Investigadores participantes: Nombre				Puesto o cargo:				Firma:					
I. Investigador principal													
II. Investigador titular en la institución (en caso de investigación extra institucional)													
III. Asesor de la investigación o investigador asociado													
Domicilio y teléfono del investigador titular													
Unidad (es) operativa (s) donde se realizará el estudio													
Servicio donde se realizará el estudio:													
<input type="checkbox"/>	Medicina	<input type="checkbox"/>	Odontología	<input type="checkbox"/>	Nutrición	<input type="checkbox"/>	Administración						
<input type="checkbox"/>	Enfermería	<input type="checkbox"/>	Psicología	<input type="checkbox"/>	Trabajo Social	<input type="checkbox"/>	Otra. Especifique: _____						
Área de especialidad donde se realizará el estudio.													
<input type="checkbox"/>	Anestesiología	<input type="checkbox"/>	Medicina Interna	<input type="checkbox"/>	Urgencias. Médico – Quirúrgicas	<input type="checkbox"/>	Dermatopatología						
<input type="checkbox"/>	Cirugía General	<input type="checkbox"/>	Medicina Familiar	<input type="checkbox"/>	Cirugía Pediátrica	<input type="checkbox"/>	Medicina del Enfermo en Estado Crítico						
<input type="checkbox"/>	Ginecología y Obstetricia	<input type="checkbox"/>	Ortopedia	<input type="checkbox"/>	Cirugía Plástica y Reconstructiva	<input type="checkbox"/>	Otra; especifique: _____						
<input type="checkbox"/>	Medicina Legal	<input type="checkbox"/>	Pediatría	<input type="checkbox"/>	Dermatología								
<b>Periodo de estudio:</b>						al							
	Día		Mes		Año		Día		Mes		Año		
1.3 Datos de validación:													
I. Jefe de Enseñanza e Investigación				Nombre				Firma					
II. Director de la Unidad Operativa													
III. En caso de tesis; Profesor Titular de la Especialidad													
<i>(para ser llenado por el Secretario Técnico del Cuerpo Colegiado que corresponda)</i>													
1.4 Aprobación y registro:													
Fecha de recepción				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Fecha de aprobación				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				Día	Mes	Año					Día	Mes	Año
<b>Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Cuerpo Colegiado que se señala, por acuerdo de consenso, firman la evaluación del protocolo que se indica.</b>													
Presidente...				Vocal de Bioética.									
Vicepresidente.				Vocal de Bioseguridad.									
Secretario Técnico.				Vocal de Bioseguridad									
Vocal de Bioética.				Vocal de Investigación.									
Comisión de Ética, Bioseguridad e Investigación								Aprobado (anotar en que número de revisión)					
Subcomisión de Investigación y Bioética								Aprobado con observaciones (en anexo)					
Comité de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética								Hacer correcciones y presentar nuevamente (en anexo)					
Unidad operativa:								Rechazado (ver anexo)					
Fecha de registro:						Código de registro:							
	Día		Mes		Año		Unidad		Clave		Número		
											Año		

2.1. **Antecedentes** (síntesis de revisión bibliográfica; incluye marco de referencia –delimitación del ámbito epidemiológico, socioeconómico, geográfico, temporal, etc.- y marco teórico-conceptual: definiciones, categorías, indicadores, metodología, resultados previos, etc. Requiere al menos 15 referencias de los últimos 5 años).

2.2. **Planteamiento del problema** (descripción estructurada y en coherencia con los antecedentes, que fundamenta la pregunta de investigación).

2.3. **Justificación** (aspectos que sustentan la necesidad de realizar la investigación; magnitud, trascendencia, vulnerabilidad del problema, factibilidad del estudio, etc.).

2.4 **Hipótesis de trabajo** (respuesta tentativa a la pregunta de investigación -si se requiere-).

2.4.1 **Consecuencias verificables** (aspectos específicos para la verificación de la hipótesis).

2.5. **Objetivos:**

2.5.1. **General** (finalidad por alcanzar con la investigación a partir de la hipótesis de trabajo).

2.5.2. **Específicos** (segmentación de la finalidad en sus fracciones elementales apartir de las consecuencias verificables).

**III. ASPECTOS METODOLÓGICOS.**

3.1. **Características metodológicas del estudio:**

3.1.1 **Área de Investigación**

Biomédica       Clínica       Farmacológica       Epidemiológica       Sociomédica  
 Servicios de Salud       Educativa       Otra; especificar: \_\_\_\_\_

3.1.2. <b>Diseño del estudio:</b>		<b>Cuantitativo:</b>	<b>Cualitativo:</b>
<b>Observacional:</b>		<b>De intervención:</b>	Invest.- Acción Participante
<b>Exploratorio:</b>	<b>Analítico:</b>	<input type="checkbox"/> Experimental	Etno / pseudoetno metod.
<input type="checkbox"/> Estudio de caso(s)	<input type="checkbox"/> Transversal	<input type="checkbox"/> Pre – experimental	Teoría fundamentada
<input type="checkbox"/> Dx. Situacional	<input type="checkbox"/> Longitudinal	<input type="checkbox"/> Cuasi – experimental	Análisis discursivo
<input type="checkbox"/> Metanálisis	<input type="checkbox"/> Descriptivo	<input type="checkbox"/> Ensayo clínico controlado	Otro(s)
<input type="checkbox"/> Inv. Bibliográfica	<input type="checkbox"/> Comparativo	<input type="checkbox"/> Ensayo comunitario	Especificar: _____
		<input type="checkbox"/> Ambispectivo	
		<input type="checkbox"/> Prospectivo	
		<input type="checkbox"/> Retrospectivo	

3.2. **Definición del Universo** (identificación del la población objeto del estudio incluyendo tiempo, lugar y persona).

3.2.1. **Tipo:** Finito  Infinito  (El tipo de universo está relacionado con las pruebas estadísticas aplicables y el alcance de los resultados).

3.2.2. **Definición de unidades de observación** (características definitorias de sujetos de estudio; si hay dos o más grupos (vgr: estudios comparativos), establecer para c/u).

	Grupo de estudio:	Grupo de comparación:
3.2.2.1. Criterios de Inclusión:		
3.2.2.2. Criterios de no inclusión:		
3.2.2.3. Criterios de interrupción:		
3.2.2.4. Criterios de eliminación:		

3.2.3. **Diseño de la muestra:**

3.2.3.1 **Tamaño de la muestra** (Censo vs: Modelos cuantitativos; fórmula, sustitución, resultado. Modelos cualitativos; bola de nieve, saturación de datos; muestra teórica, etc.)

3.2.3.2 **Tipo de muestreo** (procedimiento para seleccionar a los sujetos, en estudios comparativos especificar procedimiento de asignación a los diferentes grupos de estudio)

*Probabilístico:* Aleatorio simple  Sistemático  Estratificado  Por conglomerado  Polietápico   
*Determinístico* Intencional  Por cuota  Accidental   
:  
*Cualitativo:* Por conveniencia  Por avalancha  Teórico  Otro  Especifique: \_\_\_\_\_

3.3. **Determinación de variables** (propiedades específicas de los sujetos u objetos de estudio, que se van a medir)

3.3.1. **Operacionalización de variables** (según modelo: cuantitativos; dependiente, independiente, de control: o compleja y de contexto. Cualitativos; categorías teóricas, etc.).

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice-indicador/criterio-construco)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN

3.4. **Estrategias para la recolección de datos:**

3.4.1. **Fuentes, técnicas e instrumentos para recolección de datos:** (según diseño del estudio, en modelos cualitativos; observación participante, entrevista en profundidad, técnicas grupales, métodos no intrusivos, etc., anexas copia de instrumentos).

3.4.2. Técnicas e instrumentos de validación: Sí  No  No aplica  Especificar: (vgr: triangulación cualitativa)

3.4.3. Prueba piloto: Sí  No  No aplica  Especificar:

3.5. Procesamiento estadístico y análisis:

3.5.1. Plan de tabulación. (procedimiento para recuento de datos, esquemas de tabulación y gráficos)

3.5.2. Plan de análisis:

3.5.2.1. Estadística descriptiva: (medidas de resumen, según tipo de variable y escala de medición)

3.5.2.2. Estadística analítica o Inferencial: (pruebas que se aplicarán según tipo de variable: en su caso, hipótesis estadísticas y procedimientos de prueba)

3.5.2.3. Análisis cualitativo: (reducción de datos, disposición/transformación, obtención de resultados, verificación de conclusiones).

#### IV. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

4.1. Riesgo de la Investigación: Sin riesgo  Riesgo mínimo  Riesgo mayor al mínimo

4.2. Cobertura de aspectos éticos (procedimiento para la observancia de principios éticos (invitación a participar en la introducción del instrumento) y justificación para su clasificación de riesgo. En estudios de riesgo mínimo o mayor, debe haber **Carta de consentimiento informado**).

4.3. Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio.

4.4. Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante.

4.5. Otras medidas de bioseguridad necesarias; (ambientales, etc.).

#### V. ASPECTOS LOGÍSTICOS.

5.1. Etapas del estudio (Diseño de la maniobra: procedimientos; describir en forma genérica las actividades, según etapa y orden cronológico).

5.1.1. Cronograma (anexar esquema de las actividades por fechas en que se habrán de desarrollar).

5.2. Recursos humanos (personas que van a participar en el estudio y sus actividades).

5.3. Recursos materiales (listado de material y equipo con la cantidad que será empleada en el estudio).

5.4. Recursos físicos (descripción de las instalaciones donde se llevará a cabo la investigación).

5.5. Financiamiento: Autofinanciado  Interno  Externo  Mixto  (Anexar lista detallada de costos y patrocinador)

#### VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Relación de la bibliografía consultada y acotada en el protocolo, en orden de presentación de acuerdo con la Norma Internacional de Índices)

#### VII. ANEXOS

(Relación y presentación de documentos que acompañan al protocolo; Carta de Consentimiento Informado, Cronograma, Instrumento de medición, instructivos, etc.)

(Información manuscrita y autógrafa)

Nombre y firma del Investigador:

Fecha de entrega a la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado:

Sello y firma de recibo en la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado:

ANEXO 2 FORMATO DE HISTORIA CLÍNICA

HISTORIA CLÍNICA

FICHA DE IDENTIFICACIÓN.

NÚM. EXP. \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Religión: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

SOMATOMETRÍA BASAL

PESO:      TALLA:      TA:      IMC:      CC:      GLUCOSA:      HDL:      TG:

TGO:      TGP:      CREATININA:

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

ANTECEDENTES GINECO OBSTÉTRICOS Y UROLÓGICOS

MOTIVO DE CONSULTA Y PADECIMIENTO ACTUAL

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

EXPLORACIÓN FÍSICA

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

FIRMA Y CÉDULA:

ANEXO 3 TARJETA DE CONCENTRADO INDIVIDUAL DE VARIABLES

TARJETA DE SEGUIMIENTO MENSUAL DEL PACIENTE

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ GÉNERO: \_\_\_\_\_ NÚM. EXP. \_\_\_\_\_

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
PESO								
TALLA								
IMC								
TA								
CC								
GLUCOSA								
HDL								
TG								
CREATININA								
TGO								
TGP								

ANEXO 4 TARJETA DE CONCENTRADO MENSUAL GRUPO A

TARJETA DE CONCENTRACIÓN MENSUAL DE DATOS

Resultados de laboratorio mes de febrero grupo A.

Grupos de edad	25 a 35 años		36 a 45 años		46 a 55 años		56 a 65 años	
	% fem	% masc						
Análisis clínicos								
Glucemia 60 a 90								
91 a 100								
101 a 125								
125 y más								

TARJETA DE CONCENTRACIÓN MENSUAL DE DATOS

Resultados de somatometría mes de febrero grupo A

Grupos de edad	25 a 35 años		36 a 45 años		46 a 55 años		56 a 65 años	
	% fem	% masc						
Presión arterial								
90/60 – 110/80								
111/ 82 – 129/89								
130/90 y más								
IMC 30 y más								
Cintura < a 80cm.								
Cintura 80-85								
86-89 cm.								
90 y más								

## TARJETA DE CONCENTRACIÓN DE DATOS

Resultados de laboratorio mes de febrero grupo A.

Grupos de edad	25 a 35 años		36 a 45 años		46 a 55 años		56 a 65 años	
	% fem	% masc	% fem	% masc	% fem	%masc	% fem	% masc
Cifras normales								
Creatinina								
Ácido úrico								
Urea								
Colesterol HDL								
Triglicéridos								
TGO								
TGP								

### ANEXO 5 TARJETA DE CONCENTRADO MENSUAL GRUPO B

(Igual a la que se realice para el grupo A)

### ANEXO 6 TABLA COMPARATIVA DE AMBOS GRUPOS

(Con el programa estadístico se realizarán los gráficos y tablas comparativas)

ANEXO 7 FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

FECHA: \_\_\_\_\_.

Yo, \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales y habiendo sido informado del propósito de este estudio de investigación para el tratamiento del síndrome metabólico, el cual he padecido, doy mi consentimiento para tomar durante los próximos seis meses el compuesto medicinal herbolario llamado Abalys 18, que está avalado y registrado ante COFEPRIS y con Número de patente: \_\_\_\_\_ ante el Instituto de la Propiedad Industrial, el extracto estandarizado está compuesto por tres plantas medicinales que de acuerdo con otras investigaciones, no causarán daño a mi organismo. A sí mismo, me reservo el derecho de tener la libertad de suspender el tratamiento si así conviniera a mis intereses, en el entendido de que no tendré que sufragar ningún gasto por el medicamento ni por los análisis de laboratorio que me estarán realizando una vez al mes.

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del voluntario y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del médico y firma

TESTIGO 1

TESTIGO 2

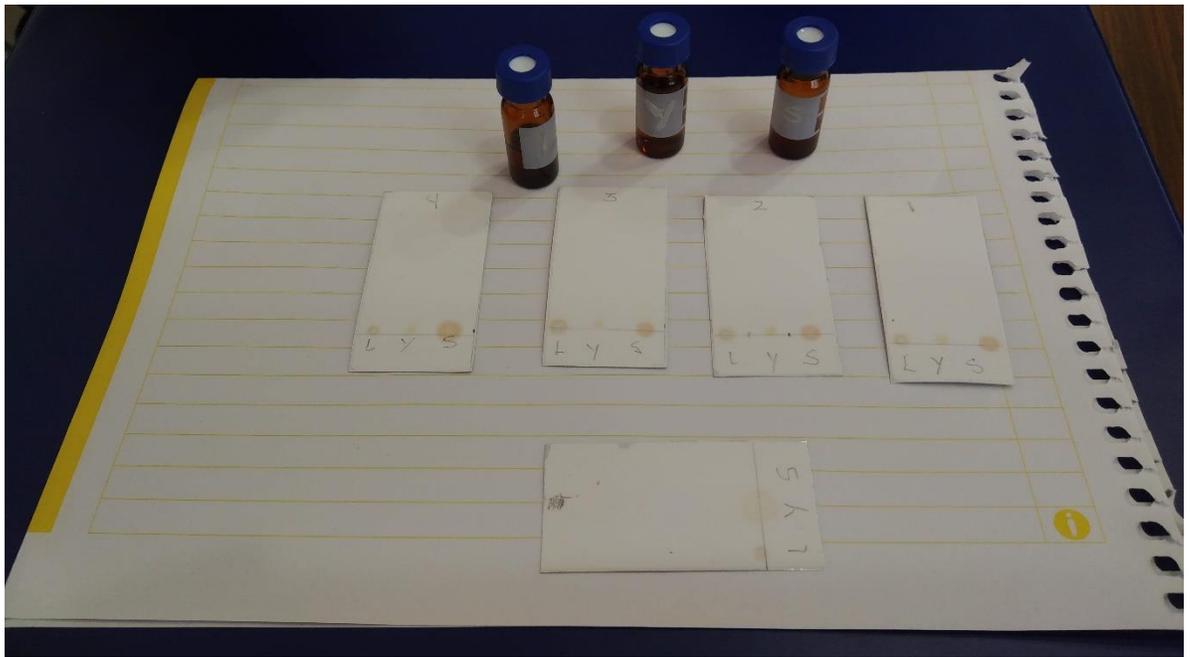
\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma

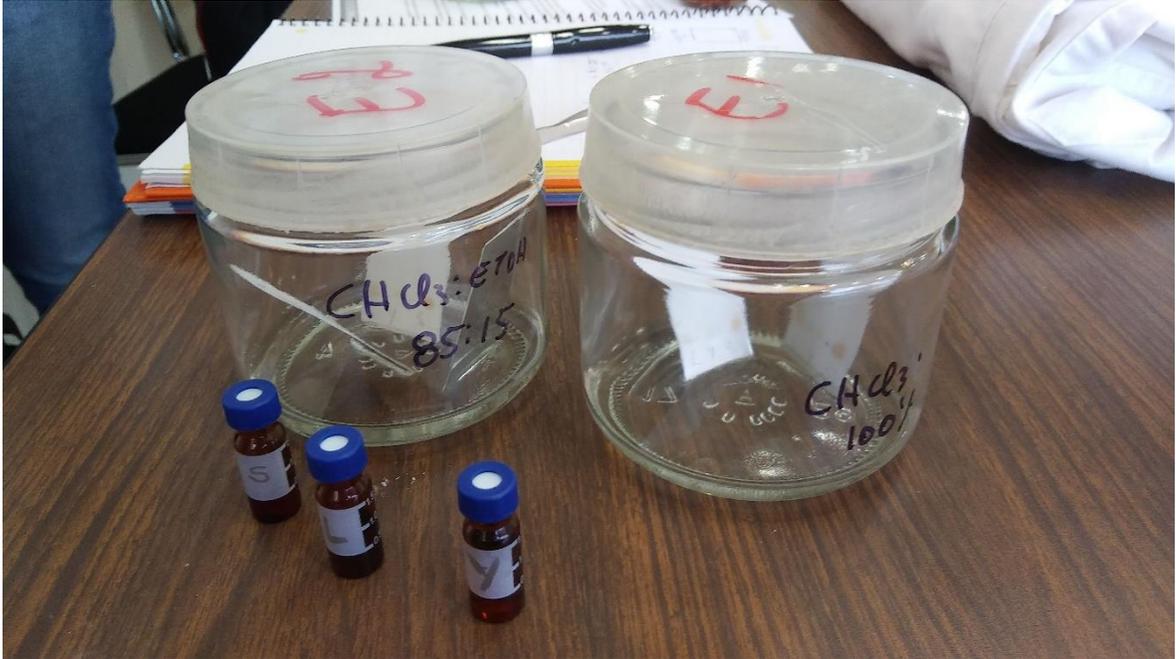


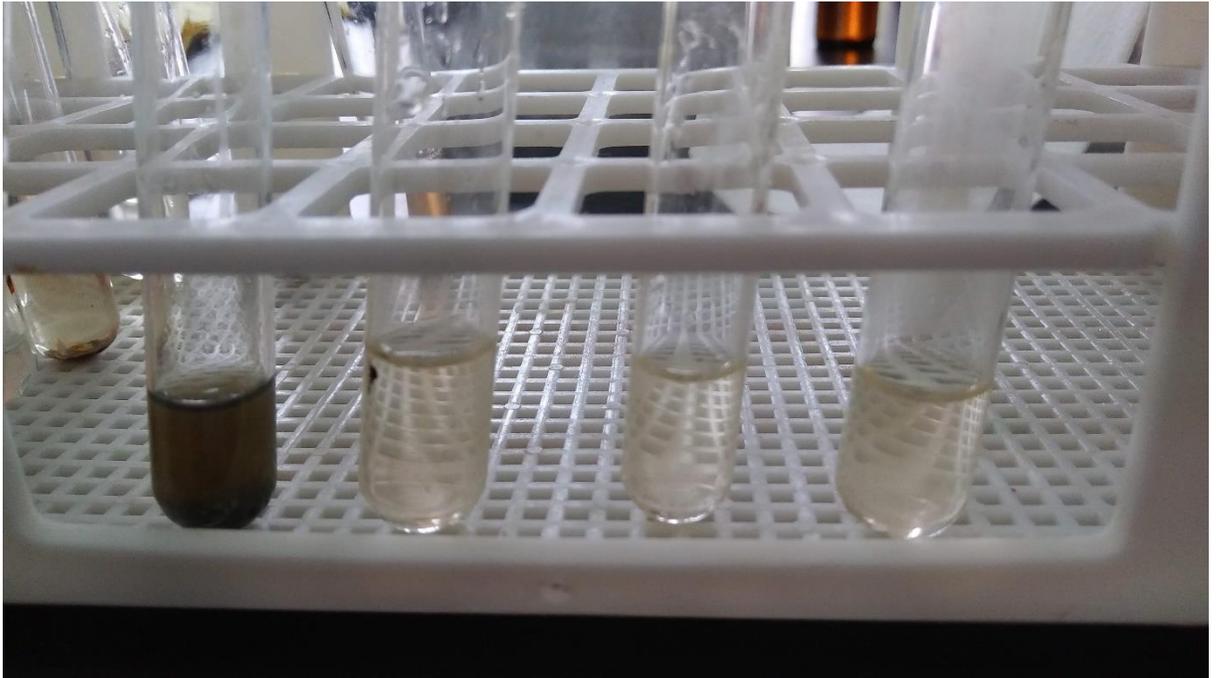




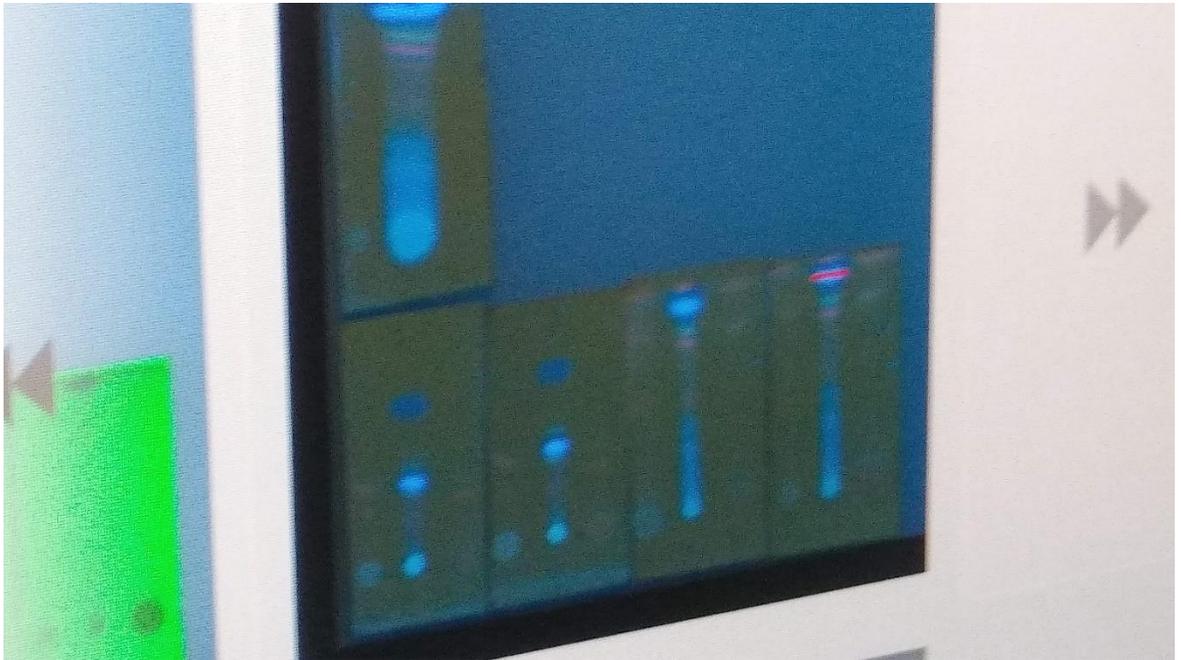
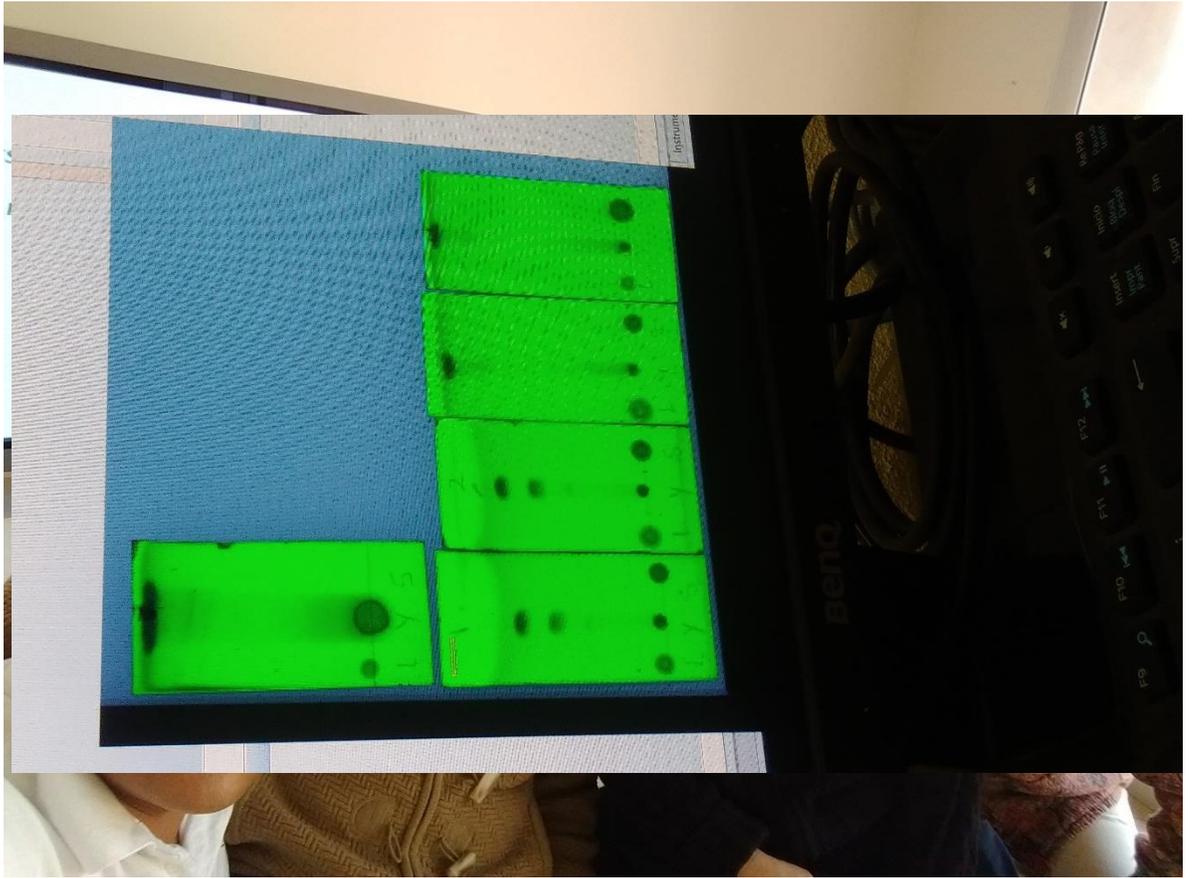














UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**CEIB**  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN BIOTECNOLOGÍA

Cuernavaca, Mor., a 06 de agosto de 2020.

Programa:

**Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales**

Título de la tesis: **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS -18**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Patricia del Carmen Espinosa Ochoa**

Comité de revisión de tesis:

**Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo (Director de tesis)**

**Dra. Verónica Rodríguez López (Co-director de tesis)**

**Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa**

**Dra. Laura Patricia Álvarez Berber**

**Dr. Rodolfo Pinal Calvillo**

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

---

Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**SYLVIA ADRIANA PINAL CALVILLO** | Fecha:2020-08-11 19:51:52 | Firmante

UWOx7bHVSillmQAb/+lENa1qzefgEr/4m0Br4IHZvvT5Gy4+dfsaKJGWr13g7dCkzWqCFASN+yP7Jrd1a0yKoQj7FG8Z+akwmQEhQCwcugllelcNydNBkrTji/Ft4Mwvmmn11SuG0wP47AUJ7spbjRgYDrhRueeLOnkcQqfoYx2vqhJvUm3txrKS1HgZDCtaNrUQ+dFSf6NZo52KGkMsobv0YBXRhT5N+apYwGKqM8Fk2sj7s6l9EnYQicQy7y+nZufrwwLytGNxDkJB0BfrO4i/gGixsTqYQa1bj1vvlf2OIXGYrpG4F8OrDONxl4DMpWIM6GXhi6/0XfB2ANw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



t4Sxsg

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/!Ua5VqgLqzqOCTfkJDxAxzoQwLYPdbzw>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**CEIB**  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN BIOTECNOLOGÍA

Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 06 de agosto de 2020.

Programa:

**Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales**

Título de la tesis: **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS -18**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Patricia del Carmen Espinosa Ochoa**

Comité de revisión de tesis:

**Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo (Director de tesis)**

**Dra. Verónica Rodríguez López (Co-director de tesis)**

**Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa**

**Dra. Laura Patricia Álvarez Berber**

**Dr. Rodolfo Pinal Calvillo**

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

\_\_\_\_\_  
Dra. Verónica Rodríguez López



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**VERONICA RODRIGUEZ LOPEZ** | Fecha:2020-08-11 19:30:44 | Firmante

W/GS6USNnS9YqDOYpE12wf1eLXdH2ebFECZP2LSdMcz5ARxwsP19hs7fmzcho1KBbAZeM8Wd/LIzrawwroIhsCRc8ErZKA1Z2B0RUpj9lssFogKsvwVaLidcTCEw0IWvK2D5/50/OEy7h2cTixlmFZAH9PIE0doNyNP219HPnOVFGXTC5HnLsx8CajqXUDgsdHgRlmqzSjHA5khoVoBNLkxeGYI+7D/2z4n4QMIZY6eMgGSs3f7B83yJ0x8BOW2xJ6IU+I/dDIOo29aKkF5Eldtkj7JWavBHyfdJYsn9ikzVWrOiLNrepzRaufGNLW5l2+Cs2y+Ii5TioD04Mw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



a0dDy1

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hlaZfNixLkgckTRMyQss5V4grC9acW4j>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**CEIB**  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN BIOTECNOLOGÍA

Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 06 de agosto de 2020.

Programa:

**Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales**

Título de la tesis: **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS -18**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Patricia del Carmen Espinosa Ochoa**

Comité de revisión de tesis:

**Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo (Director de tesis)**

**Dra. Verónica Rodríguez López (Co-director de tesis)**

**Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa**

**Dra. Laura Patricia Álvarez Berber**

**Dr. Rodolfo Pinal Calvillo**

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

\_\_\_\_\_  
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2020-08-11 20:43:42 | Firmante**

kLwpp3DIHfrf6ezBt10N+Ciz6hDhf8PhVBvPALtj0NjPJDj3fZSm1J3+26ApB5VITCR3pqYXgiuX0GwSEo4hOV3qWLV8T3t9QojQ/z3HlxLdAgyvnWXXdeF74y4/Z/09ACTp9kMV/7BQ/cceN3iHjgHYcYBgF5YAw+8jcb7y5HAUCKX2Y2/Zo4FJ+btPfqGRIBWGuujNDGhS1LnQ4uC5KtlzCuitCTyy7ACruNYvzAEP1sDBEUnytLeFwKyzX+BmFBXcc+T6fGFGrRfkBtX1MiLT0y6xcuBhzyw51nZkN+i8YMekGwRQtE4m0i1bauxVb1qdVVC5kFUjQP6CYoa8g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[oe5jOW](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/0JHOEjUzqd2cLynrhWfdMM2uVIBg9y9z>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**CEIB**  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN BIOTECNOLOGÍA

Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 06 de agosto de 2020.

Programa:

**Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales**

Título de la tesis: **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS -18**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Patricia del Carmen Espinosa Ochoa**

Comité de revisión de tesis:

**Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo (Director de tesis)**

**Dra. Verónica Rodríguez López (Co-director de tesis)**

**Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa**

**Dra. Laura Patricia Álvarez Berber**

**Dr. Rodolfo Pinal Calvillo**

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

\_\_\_\_\_  
Dra. Laura Patricia Álvarez Berber



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER** | Fecha:2020-08-12 11:17:21 | Firmante

bcXrB9BJOp3afF1OXhm6kHCkNk+CoratsWE3f/6zu2llz8U6VmFvBBFTWik7IDHh3g8kriUPUKh/GgbdIryVdeMTiMnF5RbMqa6oISE3P+Jjsbdqp+EU/Ty+TOUfqFjwcn8qpOTJS3MyCH6RaACKBnd/inPE5O9Affc+bd14YcntwZZX+JJyT1JSyTCLcvuvNFuxUVfqz0S9sE7ffl0NcuHwBxT9Z3Att7F1UEckK5i4S3beA18Ee4EJKyqVBBevd4cTsnt3U2B31xMEzGZ2ZZ8tXalyi55oUEt3Pjnfz1mqpzG/iNJg9PrSVfzN//ieqcTsXq4otlVa1cAvXyxrAQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[CQ0uyD](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/cxgMcm8xIjvgAsabkAE4GKkqWTTT158C>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**CEIB**  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN BIOTECNOLOGÍA

Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 06 de agosto de 2020.

Programa:

**Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales**

Título de la tesis: **Protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes mexicanos con síndrome metabólico con el tratamiento herbolario ABALYS -18**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Patricia del Carmen Espinosa Ochoa**

Comité de revisión de tesis:

**Dra. Sylvia Adriana Pinal Calvillo (Director de tesis)**

**Dra. Verónica Rodríguez López (Co-director de tesis)**

**Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa**

**Dra. Laura Patricia Álvarez Berber**

**Dr. Rodolfo Pinal Calvillo**

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

---

Dr. Rodolfo Pinal Calvillo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**RODOLFO PINAL CALVILLO** | Fecha:2020-08-12 20:23:22 | Firmante

Z9WZXFY+oxop5O+XtQTeONapNEzMroxnRwuMQFI7L3bAQpfg8P8G0Yr19jP0S9HGN0hmJGm4IK68XULCQTTUKNRHQjG0p2v1HFKI9nW/S6IrvuJo9g+2LNnDgBCqu0+fa0+XIRtAGsr1cVICEKtq9Vh3slPewB/LKEmbds1h4lxG9is0wM3xwla8IshiraF/D/ZIfVEhT+ItRziLZf785hy9Cd/xDJN40DDfnO7jv4iKySmhqpkdUNEVcE/XIb1x0OT2MFd8kokVQg+ygPq2UkJWuXAqaJQj+6B+BCMAJaLUOemIKW+rIIMEVYQ8KC1r8zCqAwtlJUnmHCEzOTICog==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**H5SiCK**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/pOGIVYKK1qWUELIYE0tRefrOSslw5jbQ>

