

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS
RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN
POBLACIÓN AMERINDIA

TESIS PROFESIONAL

P R E S E N T A:

ANDREA VILLALOBOS VILLASEÑOR

Para obtener el grado de:

LICENCIADO EN NUTRICIÓN

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Heriberto Manuel Rivera

SINODALES:

Dra. Berenice Andrade Carrera
Dra. María Alejandra Terrazas Meraz
Dra. Blanca Itzel Taboada Ramírez
Dra. Leonor Pérez Martínez
Mtro. Raúl Dávila Delgado

Cuernavaca, Morelos del 2024

AGRADECIMIENTOS

Después de varios meses, me encuentro hoy redactando los agradecimientos, uno de los últimos apartados de mi tesis, titulada "Mi Pequeña Historia". Al final, estoy convencida de que este camino es el que realmente quería seguir. Desde el sexto semestre, comencé a cuestionarme de qué manera podría titularme. Al enterarme de la posibilidad de realizar una tesis, decidí considerarla como opción. Sin embargo, debido a situaciones externas, no me sentía segura de poder llevarlo a cabo. Fue entonces cuando mi vida dio un giro enorme, al menos así lo sentí. Aunque para algunos podría parecer que no fue nada extraordinario, para mí representó una nueva oportunidad de creer aún más en mí misma. Es en ese punto donde inicié una nueva aventura: la investigación, la cual realicé como parte de mi servicio social.

¿Tenía miedo? Claro que sí. Sin embargo, con la ayuda de mis padres, hermana y Milly volví a confiar en mí misma. Quiero destacar que sin ellos, este logro no hubiera sido posible. Son una pieza fundamental en este proceso. También debo mencionar a mis tutores, el M.C Armando Ocampo y el Dr. Manuel Rivera, quienes con sus enseñanzas hicieron posible todo esto.

Recuerdo vívidamente el primer día de la entrevista. Debo admitir que estaba nerviosa. El doctor presentó a todo el equipo y describió lo que hacían. Me emocioné al conocerlos. Luego, en mi primer día oficial, me presentaron a Armando, mi tutor, quien desde ese día me hizo sentir parte del equipo "Demencia Vascular" y me guió en cada uno de los temas que debía conocer para llegar a lo que hoy presento. Se formó una bonita amistad y equipo, siendo él el creador del apodo "pocket". Por supuesto, no puedo dejar de mencionar a

todos los integrantes del LBSyMT, donde conocí a personas extraordinarias. Cada uno de ellos aportaba un mundo de conocimientos del cual yo quería aprender. Les agradezco porque siempre tuvieron la paciencia de enseñarme cosas nuevas.

Como mencioné anteriormente, agradezco al Dr. Rivera, quien siempre tuvo el tiempo y la dedicación para revisar mis avances y realizar críticas constructivas que me hicieron crecer. Además, agradezco por los consejos sobre la vida fuera de este proyecto. En definitiva, me llevo a todos conmigo, porque son excelentes amigos y compañeros, de los cuales siempre estaré feliz por haberlos conocido.

RESUMEN

La demencia vascular, también conocida como deterioro cognitivo vascular, se caracteriza como un síndrome clínico vinculado a factores de riesgo cardiovasculares y que implica alteraciones en al menos un dominio cognitivo. Esta afección representa la segunda demencia más común, constituyendo aproximadamente el 15% de los diagnósticos de demencia anuales. El diagnóstico actualmente se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, requiriendo la presencia de un cuadro clínico para confirmación.

Ante la necesidad de una detección temprana, se exploran enfoques de medicina de precisión que proponen el empleo de inteligencia artificial (IA) y polimorfismos de un solo nucleótido derivados de estudios de asociación de todo el genoma humano. Estos métodos, enmarcados en un estudio *in-silico*, buscan identificar *loci* de riesgo en la patogénesis de la enfermedad, permitiendo una detección oportuna antes de la manifestación clínica.

En el ámbito de la alimentación, se ha explorado la nutrición de precisión como un factor determinante en el desarrollo o prevención de diversas entidades nosológicas. La IA y el análisis de datos pueden desempeñar un papel crucial en la identificación de patrones alimentarios específicos que contribuyan a la prevención del deterioro cognitivo vascular. Se sugiere que los compuestos bioactivos presentes en la dieta mexicana podrían ser fundamentales en este contexto.

Este enfoque integrador que combina la medicina de precisión, la inteligencia artificial y la nutrición de precisión ofrece perspectivas prometedoras para

comprender y abordar el deterioro cognitivo vascular, subrayando la importancia de enfoques multidisciplinarios en la investigación y el manejo de esta patología.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. ANTECEDENTES.....	15
2.1 Deterioro Cognitivo Vascular	15
2.2 Unidad Neurovascular	18
2.3 Investigación traslacional	21
2.4 Población Amerindia.....	23
2.5 Compuestos bioactivos presentes en alimentos	24
2.6 Ciencia de datos.....	27
3. MARCO TEÓRICO	30
3.1 Matemáticas Discretas	30
3.2 Teoría de Grafos.....	30
3.3 Diferencias entre Matemáticas Discretas y Estudio Estadístico	31
4. JUSTIFICACIÓN.....	32
5. HIPÓTESIS.....	33
6. OBJETIVOS.....	34
a. Objetivo General	34
b. Objetivos específicos	34
7. METODOLOGÍA	35
a) Selección de SNPs relacionados a DCV.....	36

b) Identificación de CBs con DCV.	38
c) Evaluación de la Frecuencia de Consumo de Alimentos e Índice de Alimentación Saludable en la Población Amerindia con Enfoque en una Dieta Saludable, Sostenible y sustentable.	41
8. RESULTADOS	45
a. Identificación de SNPs asociados al desarrollo de Deterioro Cognitivo Vascolar.....	45
b. Compuestos Bioactivos presentes en los alimentos mencionados en el Índice de Alimentación Saludable de variantes asociadas a Deterioro Cognitivo Vascolar.....	48
c. Descripción del papel de los CBs presentes en alimentos, relacionados a variantes localizadas en genes asociados a el DCV.....	50
d. Evaluación de la Frecuencia de Consumo de Alimentos, Índice de Alimentación Saludable y Seguridad Alimentaria derivada de la información presente en Demencia Vascolar.....	58
9. DISCUSIÓN	62
10. CONCLUSIÓN.....	65
11. ANEXOS.....	68
Anexo A.....	68
Anexo B.....	69
Anexo C.....	70
12. REFERENCIAS	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Procesos patológicos en la Enfermedad Vasular.....	15
Figura 2. Categorización de Factores de Riesgo Asociados al DCV.....	16
Figura 3. Estructura de la UNV y Alteraciones en la DCV.....	20
Figura 4. Representación Gráfica de un SNP.....	21
Figura 5. Descripción por Localización en una Región Codificante.....	22
Figura 6. Medicina de Precisión (MP).....	28
Figura 7. Integración de Fenotipo del paciente - Características Relacionadas con la NP.....	28
Figura 8. Esquema representativo del análisis de la alimentación y variantes genéticas relacionadas al DCV en población amerindia en México.....	35
Figura 9. Diagrama de Flujo de Advance Search of Genetics Variants.....	37
Figura 10. Diagrama de Flujo del Procesamiento del Algoritmo SNP-FS.....	41
Figura 11. Diagrama de Flujo de Nutri_plot.....	42
Figura 12. Diagrama de Flujo de Hei_Graph.....	43
Figura 13. Caracterización Detallada de SNPs Asociados a Demencia y Demencia Vasular: Análisis Temporal, Naturaleza de Variantes y Tipificación Estructural.....	46

Figura 14. Localización de SNPs y Frecuencia alélica Menor (MAF) en la Población Amerindia.....	48
Figura 15. Compuestos Bioactivos (CBs) identificados en alimentos señalados tanto en ENSANUT 2018 como EAT-Lancet.....	49
Figura 16. Impacto Funcional de la Variante Missense SNP rs429358 (Control Positivo).....	51
Figura 17. Impacto del SNP rs34624984 en el Transporte de Hierro y su Interacción con el CB Kaempferol.....	53
Figura 18. Impacto de la Variante Intrónica SNP rs72786098 en la Corriente Máxima de Calcio y sus Consecuencias en la Presión Sistólica y Diastólica.....	54
Figura 19. Efectos de la Variante Intrónica Tipo Donante en el Gen CACNB2 y su Asociación con el Síndrome de Brugada.....	55
Figura 20. Impacto de la Interacción con Taurina en la Expresión de Canales de Calcio y Permeabilidad de la Barrera Hematoencefálica.....	56
Figura 21. Características de la Variante Intrónica rs4558964 y sus Implicaciones en la Adhesión Celular, Síndrome de Wagner y su Interacción con el Colesterol.....	57
Figura 22. Compuestos Bioactivos Presentes en los Alimentos Consumidos por la Población en la República Mexicana.....	59
Figura 23. Concentración de Compuestos Bioactivos (mg/100 g) por Alimento y su Equivalente.....	61

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Métodos de diagnóstico para la detección del DCV.....	18
Tabla 2. Principales diferencias entre estudios donde se aplican MD y estadística clásica.....	31
Tabla 3. Procesos de Identificación de Variantes Relacionadas con Demencia Vascular.....	68
Tabla 4. Proceso de Identificación de Compuestos Bioactivos (CBs) en Alimentos Relacionados con SNPs Asociados a Demencia Vascular mediante el Uso del Algoritmo SNP-Food Search v0.2 y Programación en R.....	69
Tabla 5. Proceso de Análisis de Consumo Alimentario (FCA), Índice de Alimentación Saludable (IAS), y Porcentaje de Consumo por Grupo de Alimento con Condiciones Sostenibles, Sustentables, Saludables y Seguridad Alimentaria (SA) mediante los Algoritmos Nutri_plot y HEI_graph.....	70

ABREVIATURAS

ECD: Enfermedades Crónicas Degenerativas

DCV: Deterioro Cognitivo Vascular

DC: Deterioro Cognitivo

DV: Demencia Vascular

ACV: Accidente Cerebrovascular

MUFA: *Mono-Unsaturated Fatty Acids*. En español, “Ácidos Grasos Monoinsaturados”

PUFA: *Poly-Unsaturated Fatty Acids*. En español, “Ácidos Grasos Poliinsaturados”

BHE: Barrera hematoencefálica

UNV: Unidad Neurovascular

SNC: Sistema Nervioso Central

MP: Medicina de precisión

NP: Nutrición de precisión

ISNV: *International Society of Nutrigenetics/ Nutrigenomics*, en español “Sociedad Internacional de Nutrigenética/ Nutrigenómica”

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*, en español “Polimorfismos de un Solo Nucleótido”

GWAS: *Genome-Wide Association Study*, en español “Estudio de Asociación de Genoma Completo”

FCA: Frecuencia de Consumo de Alimentos

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

IA: Inteligencia Artificial

ML: *Machine Learning*, en español “Aprendizaje Automático”

CB: Compuestos Bioactivos

ASGV: Búsqueda Avanzada de Variantes Genéticas

FDA: *Food and Drug Administration*, en español “Administración de Alimentos y Medicamentos”

MeSH: *Medical Subject Heading*, en español “Encabezamiento de Temas Médicos”

NCBI: *National Center of Biotechnology Information*, en español “Centro Nacional para la Información Biotecnológica”

NIH: *National Institutes of Health*, en español “Institutos Nacionales de la Salud”

lncRNA: *Intronic Long Non-Coding RNA*, en español “ARN No Codificante Intrónico Larga”

ARNs: Ácidos Ribonucleicos”

FF: *Foundation Foods*, en español “Alimentos Fundamentales”

EF: *Experimental Foods*, en español “Alimentos Experimentales”

APP: Proteína Precursora de Beta Amiloide

nAChR: acetilcolina nicotínica

GPI: Glicosilfosfatidilinositol

FPN1: Ferroportina

GlyR: Receptores de glicina

VUS: Variante con significado desconocido

BrS: Síndrome de Brugada

1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Crónicas Degenerativas (ECD) desencadenan extensas alteraciones fisiológicas, donde la predisposición genética y los factores ambientales convergen en el desarrollo de patologías, provocando modificaciones en diversas biomoléculas y alteraciones en las vías moleculares y la comunicación biológica intra e intercelular (1). Entre estas ECD destaca el Deterioro Cognitivo Vascular (DCV), originado por un accidente cerebrovascular que puede dar lugar al deterioro cognitivo (DC). El DCV, identificada tras un Accidente Cerebrovascular (ACV), constituye la segunda causa de declive cognitivo (2).

Los estudios epidemiológicos vinculados al diagnóstico del DCV, que incluyen la evaluación del paciente y su definición, revelan una prevalencia que se incrementa de manera lineal, representando del 15 al 20% de los casos en América del Norte y Europa (3). En México, la incidencia reportada es de 16.9 por 1000 personas/año en áreas urbanas y 34.2 en zonas rurales, con un promedio de 25.55 por 1000 personas/año y una prevalencia significativa del 7.9% (4). Los factores de riesgo, como la edad, hipertensión, tabaquismo, ACV, aumento de colesterol, diabetes y obesidad, abarcan este panorama (5).

Dada la detección tardía del diagnóstico y la complejidad de la enfermedad, en este trabajo proponemos la aplicación de la nutrición de precisión, la cual se basa en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) o variantes genéticas derivados de estudios de asociación del genoma completo (GWAS por

sus siglas en inglés) para identificar variantes de riesgo en la patogénesis del DCV.

Por otra parte, la alimentación desempeña un papel clave, ya que una alta ingesta de Ácidos Grasos Monoinsaturados (MUFA) y Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA) provenientes de verduras, frutas, cereales integrales y frutos secos, junto con una menor proporción de carnes rojas, contribuyen a la prevención y mejora del deterioro cognitivo. Esta estrategia busca contrarrestar la "fragilidad cognitiva", evitando la pérdida del estado funcional y promoviendo una salud cognitiva óptima (6). Sin embargo, las bases moleculares de esta relación no está clara todavía.

La comprensión profunda de las interrelaciones entre la nutrición y la salud cognitiva se vuelve esencial para el nutriólogo. En el contexto de las ECD, con especial énfasis en el DCV, el nutriólogo debería desempeñar un papel crucial al aplicar estrategias de nutrición de precisión. La identificación precisa de SNPs, derivados de GWAS, emerge como un recurso valioso para discernir variantes genéticas de riesgo en la patogénesis de cualquier enfermedad tal como el DCV. Este enfoque personalizado no solo mejora la capacidad del diagnóstico del nutriólogo, sino que también allana el camino para la creación de planes de alimentación diseñados específicamente para abordar las necesidades genéticas individuales. En este escenario, la aplicación de la nutrición de precisión se rige como una herramienta esencial para optimizar la salud cognitiva y gestionar de manera eficaz el impacto de las ECD, resaltando la importancia de la nutrición para mejorar la calidad de vida de cada individuo.

2. ANTECEDENTES

2.1 Deterioro Cognitivo Vascular

Azmil H y colaboradores definen el deterioro cognitivo vascular como una gama de declives cognitivos originados por la enfermedad cerebrovascular, abarcando desde el deterioro cognitivo leve hasta la pérdida total de las capacidades cognitivas (7). En contraste, se concibe este fenómeno como un síndrome clínico caracterizado por alteraciones en al menos un dominio cognitivo, asociado a un ACV y relacionado con una perturbación en el flujo sanguíneo cerebral. A pesar

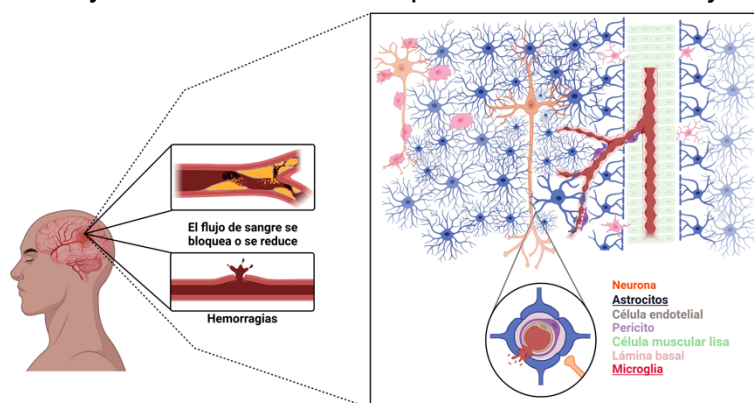


Figura 1. Procesos patológicos en la Enfermedad Vascular.

Representación del proceso patológico en el que la acumulación de placas de ateroma en las arterias puede resaltar en la formación y liberación de coágulos, obstruyendo vasos sanguíneos pequeños. Este fenómeno afecta las funciones neurovasculares al comprometer la BHE y desencadenar disfunciones en el acoplamiento neurovascular, acompañadas de un proceso inflamatorio. Estas alteraciones contribuyen al deterioro neurovascular subyacente a la función cognitiva asociada a la enfermedad vascular. Creado con Biorender.com

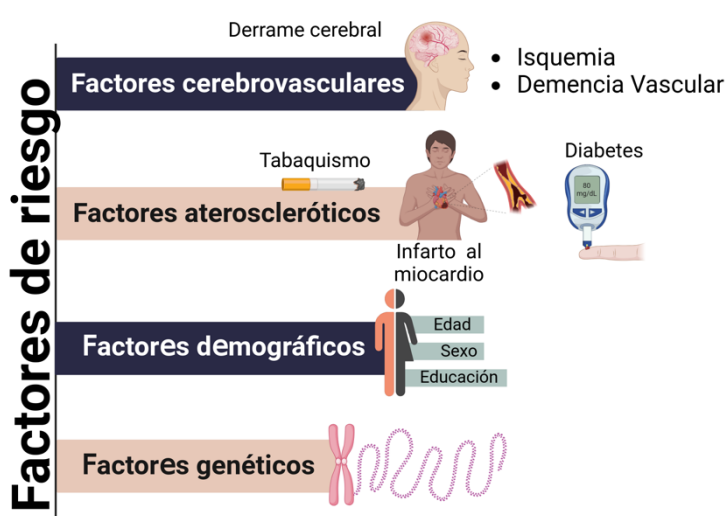
de la controversia en torno al término "demencia vascular", surge la interrogante sobre si "demencia vascular" es la

denominación adecuada o si debiera preferirse "deterioro cognitivo vascular". Siendo este último el término recomendado tomando en consideración la

relación entre enfermedad cerebrovascular y deterioro cognitivo, así como aspectos patológicos y degenerativos (4). Para comprender estos dilemas, es esencial examinar el contexto histórico. Hasta finales de la década de 1960, se

atribuía la demencia senil, como se conocía entonces, a la arteriosclerosis cerebral. Esta etiología vascular fue delineada por los estudios de Blessed, Tomilson y Roth, quienes designaron a la enfermedad de Alzheimer, en lugar de la patología vascular, como la principal causa de demencia en la vida, ver figura 1 (4).

En el contexto de la relación entre el DCV y los factores de riesgo, es fundamental considerar cómo ciertos elementos pueden influir en el desarrollo y



la progresión de esta condición, ver figura 2.

Estudios epidemiológicos han demostrado que condiciones como enfermedades cerebrovasculares y ateroscleróticos, como

infarto al miocardio, diabetes mellitus e

Figura 2. Categorización de Factores de Riesgo Asociados al DCV.

Los factores de riesgo asociados a la DCV, se clasifican en dos grupos: factores vinculados a la enfermedad cerebrovascular y factores ateroscleróticos, como el tabaquismo, infarto al miocardio, diabetes mellitus e hiperlipidemia. En la categoría de no modificables se incluyen factores demográficos como la edad, sexo biológico y nivel educativo. Creado con Biorender.com





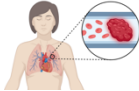

hiperlipidemia, o los modificables tales como edad, sexo y educación (8,9) tienen un impacto

significativo. La comprensión de estos factores proporciona una perspectiva más completa en el contexto de la salud cognitiva y vascular. Integrar estos elementos en la evaluación diagnóstica, mediante pruebas cognitivas y de neuroimagen

(10), ofrece una visión más completa de los factores que pueden estar contribuyendo al DCV.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que actualmente más de 55 millones de personas en todo el mundo sufren de DC, con más del 60% de los casos concentrados en países de ingresos medio y bajo, donde el desarrollo socioeconómico desempeña un papel crucial en la epidemiología de la enfermedad. Cada año, se registran casi diez millones de nuevos casos, siendo el DC el resultado de diversas enfermedades y lesiones cerebrales(11). El DCV afecta a aproximadamente 50 millones de personas a nivel global, con proyecciones que sugieren una triplicación para el 2050 (12). En América Latina (LATAM), la prevalencia se estima en un 8.5% en la población en general, situándola entre las más altas a nivel mundial. Sin embargo, la región se caracteriza por carecer de suficientes investigaciones sobre esta enfermedad (13). La validación de las ideas propuestas podría basarse en la falta de consenso claro sobre los criterios patológicos para el DCV. Los estudios de validación patológica han revelado conjuntos de criterios divergentes. Por ejemplo, los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares y los criterios de la Asociación Internacional para la Investigación y Enseñanza en Neurociencias (NIDS-AIREN) son posiblemente los más específicos, no obstante, menos sensibles. En contraste, los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM5) y los Centros de Diagnóstico y Tratamientos de la Enfermedad de Alzheimer (ADDTTC) son más sensibles, pero menos específicos, ver tabla 1 (14).

Tabla 1. Métodos de diagnóstico para la detección del DCV.

National Institute of Neurological Neurosciences (NIMDS-AIRES)	American Heart Association-American Stroke DSM-5	Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG)
 a) Diagnóstico de DC	Evaluación de DCV Examen clínico de deterioro	Preocupación del paciente relacionado con la medición del déficit.
a.1) Inferido en la memoria de al menos dos o más dominios. a.2) Déficit cognitivos para inferir con la independencia.	Neuroimagen 	-Preocupación del paciente relacionado con la medición objetiva del déficit
b) Evidencia Enfermedad Cardiovascular	Lesiones Cerebrovasculares 	-Relación temporal entre el DC y antecedentes de un ACV
b.1) Examen neurológico b.2) Deficit sensorial b.3) Deficit facial b.4) Distracción b.5) Imaginología de lesión vascular -Infarto de gran vaso  -Infarto lacunar -Infarto de ganglios vasales		  -Comportamiento de personalidad -Cambios de estudio de neuroimagen
Relacionar a y b		

2.2 Unidad Neurovascular

La Unidad Neurovascular (UNV), representada por una compleja red de neuronas, células gliales (incluyendo astrocitos, oligodendrocitos y microglía), y células vasculares cerebrales (como células del músculo liso vascular, pericitos y células endoteliales), constituye una entidad anatómica fundamental en el sistema nervioso central. Entre sus funciones clave, los astrocitos emergen como un componente primordial al facilitar el acoplamiento neurovascular, permitiendo el transporte selectivo de sustancias desde el espacio intravascular hacia el tejido cerebral, proceso vital para la integridad funcional del cerebro (15).

La comprensión de la relación entre la DCV y la Unidad Neurovascular (UNV), que incluye la Barrera Hematoencefálica (BHE), constituye un componente esencial para abordar la patofisiología y el desarrollo de esta condición. Stackhouse T y Mishra A proporcionan un contexto significativo al ilustrar las lesiones y enfermedades neurológicas. Su descripción detalla qué en presencia de degeneración neuronal, las neuronas afectadas se separan físicamente del tejido neuronal sano mediante una cicatriz glial compuesta por astrocitos en proliferación, que pierden sus propiedades regionales. De manera simultánea, la microglía se activa y se transforma en fagocito en el sitio del daño tisular. Las puntas de los astrocitos experimentan un engrosamiento debido al aumento de la expresión de GFAP y pueden retraerse de la lámina basal, generando una disminución en la integridad de la BHE. Este fenómeno interfiere con el acoplamiento neurovascular y el flujo paravascular. La comprensión detallada de estos procesos contribuye a esclarecer los mecanismos subyacentes a la relación entre la DCV y la UNV. Además ofrece perspectivas valiosas para la investigación y el abordaje clínico de esta compleja condición, ver figura 3 (16).

Existe la comparación de modelos que involucran el ACV (oclusión de la arteria cerebral media, MCAO), donde se evidencian cambios transcripcionales en los astrocitos. Este análisis reveló aumentos significativos en las proteínas de filamentos intermedios, como GFAP, que exhiben un incremento notable (17).

Posterior a un ACV, se observan cambios drásticos en las células gliales, incluyendo la vasculatura, lo que contribuye de manera significativa a la neurodegeneración y al DC a largo plazo inducidas por el ACV (18). La microglía responde de manera activa al ACV isquémico mediante la acumulación dentro

de las lesiones, persistiendo durante un periodo de al menos 7 días (19). Además, se ha observado que la microglía puede mejorar la integridad de la BHE después de un ACV al agruparse alrededor de los vasos sanguíneos (20,21).

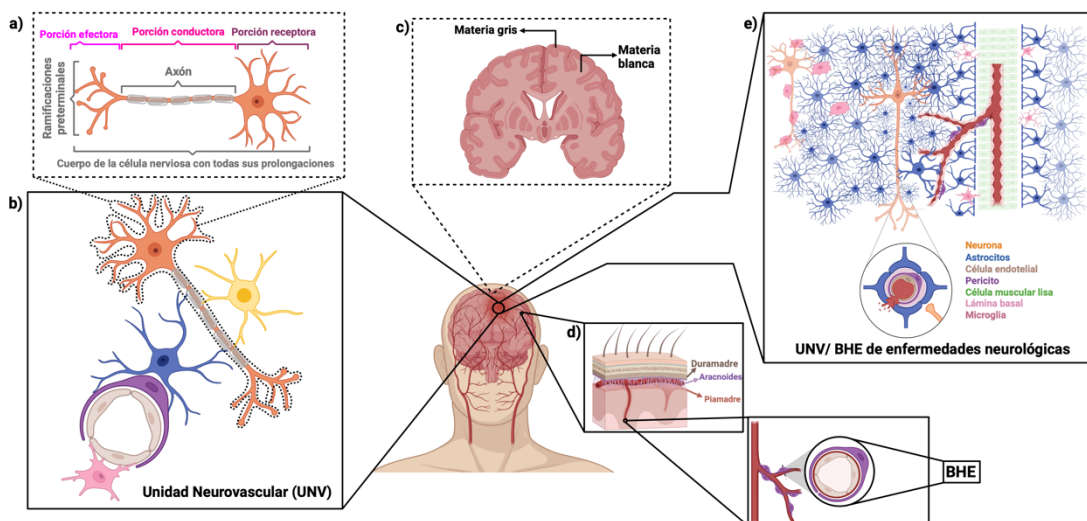


Figura 3. Estructura de la UNV y Alteraciones en la DCV.

a) Estructura del cuerpo de una neurona: Representación del soma de la neurona, con el núcleo y su centro y regiones citoplasmáticas denominadas pericarion. Se observan dendritas cortas y axones largos con capacidad de extensión superior a un metro. **b)** Estructura de la UNV y alteraciones en la DCV: Composición de la UNV destacando la importancia de los astrocitos en el acoplamiento neurovascular y la formación de la BHE. **c)** Corte coronal con señalización de materia blanca y gris: Ilustración que destaca la diferenciación de la materia blanca y gris en la estructura anatómica cerebral. **d)** Capas constitutivas de la BHE: Esquema que muestra las capas de la BHE, incluyendo en endotelio vascular cerebral, la membrana basal, los pies de los astrocitos y las células murales. Estas capas colaboran para formar una barrera altamente selectiva regulando el intercambio de sustancias entre la sangre y el SNC, manteniendo la homeostasis cerebral. **e)** BHE en el Cerebro con Enfermedades Neurodegenerativas. La figura representa las uniones inter-endoteliales en la BHE y la interacción entre astrocitos perivasculares y la membrana basal. Se destaca que cada neurona en el cerebro tiene su propio capilar. Notablemente, en personas con enfermedades neurodegenerativas como la DCV, se observa una disminución significativa en el número de estas interacciones. Creado con Biorender.com

2.3 Investigación traslacional

La investigación traslacional se refiere a la aplicación de conocimientos básicos para desarrollar intervenciones y tratamientos clínicos efectivos. En contexto de los hallazgos mencionados sobre las respuestas celulares y moleculares después de un ACV, la investigación traslacional jugará un papel clave en convertir estos descubrimientos en estrategias clínicas concretas.

Dado que se ha destacado la complejidad de las respuestas celulares y moleculares *post-* ACV, la investigación traslacional podría implicar la relación de ensayos clínicos basados en estos descubrimientos, la identificación de biomarcadores para la detección temprana o el diseño de terapias personalizadas (22). Concentrándose de manera significativa con áreas emergentes como la nutrición y medicina de precisión, especialmente a través del estudio de SNPs (23). Los SNPs representan variaciones localizadas a lo

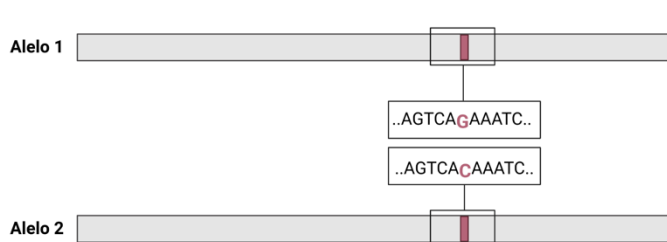


Figura 4. Representación Gráfica de un SNP.

Creado con Biorender.com

largo de la secuencia del genoma, donde una considerable fracción de la población humana exhibe un nucleótido específico en una

posición determinada, mientras que otra parte sustancial presenta otro nucleótido, ver figura 4 (24). Estas variaciones genéticas se distribuyen a lo largo de todo el genoma y se estima que en cada 300 nucleótidos existe un SNP (25). Existen SNPs reguladores que pueden localizarse en secuencias específicas de los intrones (ver figura 5). Los intrones son segmentos no codificantes del ADN

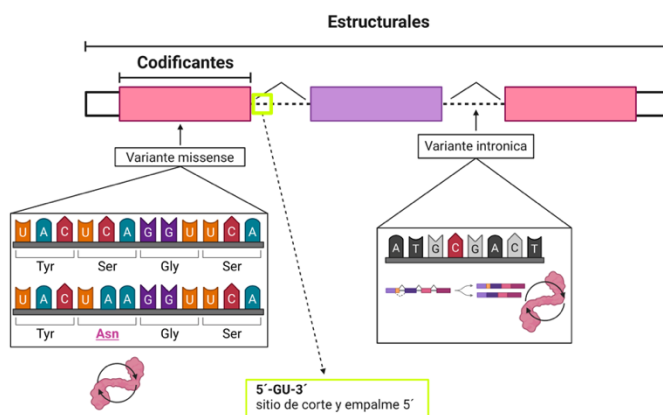


Figura 5. Descripción por Localización en una Región Codificante.

En primer lugar, las variantes estructurales, como las variantes de sentido erróneo (missense), que provocan cambios en un aminoácido específico, afectando la secuencia, estructura y función de una proteína. En un segundo lugar, encontramos las variantes no codificantes, polimorfismos ubicados en regiones intrónicas entre los exones de genes codificantes. Estas variantes, que representan el 24% del genoma humano, pueden abarcar longitudes variables, desde cientos hasta miles nucleótidos. Creado con Biorender.

presentes en los genes, se reconocen siete tipos diferentes, siendo notables los intrones GU-AG y AU-AC. Los primeros nucleótidos en la secuencia del intrón se denominan 5'-GU-3', mientras que los últimos son 5'-AG-3', estableciendo el sitio de corte y empalme 5' como el conocido sitio donante (26). Los SNPs y los GWAS están intrínsecamente relacionados

en la investigación genética. Los GWAS son un enfoque que busca identificar asociaciones experimentales muy costosas entre SNPs, y los rasgos fenotípicos o enfermedades en una población (24).

La Frecuencia Alélica Menor (MAF, por sus siglas en inglés) se vuelve relevante en el contexto de los estudios genéticos y está directamente relacionada con los SNPs y los GWAS. La MAF representa la frecuencia menos común con la que aparece el alelo en el genoma de un individuo que pertenece a una población dada. Los GWAS calculan la MAF de SNPs que se seleccionaron como marcadores genéticos. Estas métricas de frecuencia de las variantes genéticas o SNPs son importantes para evaluar su utilidad como marcador blanco porque es específica para cada individuo (27,28), ver ecuación 1.

Ecuación 1.
$$f(A) = \frac{\text{númerodealelos.observados}}{\text{totaldenumerodealelos}}$$

En un estudio GWAS realizado por Mishra A, Malik R y colaboradores se realizó un análisis de ascendencia cruzada, evaluando alrededor de 7,588,359 de SNPs con MAF de ≥ 0.01 con un fenotipo asociado a un ACV. Como resultado, se identificaron variantes asociadas con el ACV en 60 *loci*, de los cuales 33 eran previamente desconocidos, proporcionando valiosa información sobre la patogénesis del ACV y resaltando la importancia de la MAF en la identificación de asociaciones genéticas significativas en todo el genoma (29).

2.4 Población Amerindia

En el marco de estudios genéticos enfocados en poblaciones amerindias, se destaca la importancia de prestar atención a la Frecuencia Alélica Menor (MAF). Este enfoque adquiere relevancia en investigaciones que exploran la asociación genética con enfermedades específicas en comunidades amerindias, revelando patrones genéticos distintivos que contribuyen a una comprensión más precisa de las bases genéticas de dichas condiciones.

A lo largo de la extensa historia del hombre con los amerindios, que se remonta a miles de años, estas poblaciones se establecieron en todo el continente americano, adaptándose a diversos entornos hace aproximadamente 15 mil años. En los últimos 600 años, la mezcla genética o ancestría entre poblaciones europeas, africanas y amerindias ha moldeado aún más la ascendencia genética de las poblaciones contemporáneas en el continente americano. Se destaca la influencia significativa de la mezcla con la población indígena. Este proceso cosmopolita de los amerindios ancestrales inició en el siglo XVI con la

colonización española (30). La atención a la MAF en estudios genéticos en estas poblaciones proporcionó una perspectiva valiosa para comprender la diversidad genética única y la evolución histórica de las poblaciones amerindias en el contexto de la colonización y mezcla de ancestros.

La historia detalla que en América, los nahuas eran amerindios que inicialmente llegaban a México, siendo genéticamente más cercanos a los amerindios chichimecas del norte de México. El papel de la ascendencia de la población en el fenotipo facial está asociado con trastornos genéticos y raros en poblaciones mixtas con diversas contribuciones de componentes (31,32). El conocimiento del perfil molecular de una población es un punto clave para inferencias sobre la historia evolutiva humana.

2.5 Compuestos bioactivos presentes en alimentos

La relación entre la alimentación y el fenotipo del DCV es objeto de investigación recurrente, focalizándose frecuentemente en la influencia de CBs inherentes a los alimentos. Estos CBs, definidos como sustancias que conferirían efectos beneficiosos para la salud más allá de su valor nutricional intrínseco(33), han captado la atención de la comunidad científica en la búsqueda de estrategias preventivas y terapéuticas para el DV.

Un ejemplo concreto de esta interacción se halla en el estudio llevado a cabo por Selvaraji S. y colaboradores en 2022 que aborda la temática de la alimentación restringida en el tiempo, la cual evidenció impactos positivos en el aprendizaje cognitivo, la memoria y las alteraciones neuropatológicas asociadas a la DCV (34).

Adicionalmente, resulta esclarecedor considerar la investigación conducida por Xie C, Tang H y colaboradores en 2022. Este estudio destaca el papel de CBs obtenidos de la extracción de la hoja de una planta del género *Epimedium sp.* Estos CBs demostraron un efecto neuroprotector al mejorar la función cognitiva en el contexto de la demencia vascular. De manera específica la quercetina, la luteolina y el kaempferol fueron identificados como elementos clave en este proceso, abordando distintos aspectos como la hiperfusión cerebral, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, el daño endotelial y la ruptura de la barrera hematoencefálica (35).

La relación entre la alimentación, el DCV y la seguridad alimentaria (SA) puede estar intrínsecamente vinculada a la frecuencia de consumo de alimentos (FCA). La regularidad con la que se consumen ciertos alimentos puede ejercer una notable influencia sobre la calidad de la dieta y, por consiguiente, sobre la salud cerebral. La SA, expresada a través de factores culturales, disponibilidad y poder adquisitivo en una región, es decir, aspectos económicos y sociales (36), modifica la representación de la alimentación en todo el mundo.

En el marco de México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) emerge como una herramienta de gran relevancia destinada a describir las condiciones de salud y nutrición, utilizando una muestra representativa de la población mexicana. Al considerar la FCA como una métrica que cuantifica la repetición de un fenómeno en una unidad de tiempo, con el objetivo de evaluar el consumo y las porciones ingeridas por individuo, se llevó a cabo una clasificación detallada de 140 alimentos específicos en 14 grupos, vinculados a un porcentaje de consumo específico (37). Este enfoque meticuloso busca

comprender la dinámica de la alimentación en el ámbito local, incorporando elementos clave de la SA, la FCA y sus posibles implicaciones para la salud cerebral, especialmente en relación con el DCV.

Sin embargo, esta iniciativa se vincula con la propuesta de la comisión EAT-Lancet que subraya la importancia fundamental de la calidad de la dieta. Para evaluar dicha calidad, se introduce el Índice de Alimentación Saludable (IAS), conocido por sus siglas en inglés como HEI. Este índice se configura como un método de validación que examina la calidad global de la dieta al considerar el conjunto de alimentos consumidos diariamente (38). El IAS no se limita únicamente a la evaluación de componentes dietéticos individuales como la FCA, sino que también toma en cuenta la posible interacción entre estos elementos. Además, se fundamenta en las recomendaciones de paneles de expertos científicos internacionales, con el propósito de fomentar patrones alimenticios optimizados para una población y reducir la predisposición a ECD (39). Este enfoque evalúa tanto la cantidad consumida de un alimento o conjunto de alimentos como la conformidad con las recomendaciones dietéticas. El objetivo principal del IAS es obtener una comprensión detallada de la ingesta en calorías, que representa la obtención de energía, la presencia de nutrientes específicos y la inclusión de grupos alimenticios. Todo esto con el fin de determinar si se encuentran dentro de un intervalo saludable(40).

Como ejemplo adicional, en el estudio de Aurima O, Hausman S y colaboradores en 2019, se describe el campo de la nutrigenómica en relación con los efectos de los alimentos y nutrientes en la expresión genética y cómo la dieta puede influir en la salud humana al identificar las variantes genéticas asociadas con el

metabolismo y las enfermedades. Este enfoque busca optimizar la nutrición y personalizar las recomendaciones dietéticas para mejorar la salud individual (41).

2.6 Ciencia de datos

En el pasado, se han adoptado en gran medida un enfoque humanista, confiando en el instinto, el pensamiento, las opiniones y las expresiones para guiar nuestras decisiones. Sin embargo, nos encontramos ahora inmersos en la era del "dataísmo", donde los datos son organizados y descifrados mediante modelos de matemáticas discretas y probabilidad que nos asisten en la toma de decisiones.

El surgimiento de la ciencia de datos como disciplina es el resultado de avances significativos en la informática moderna, que nos permiten recopilar y gestionar información en cantidades antes inimaginables. Esta información se acumula a una velocidad sin precedentes en diversas y extensas bases de datos. Las herramientas estadísticas tradicionales resultan insuficientes, y es necesario recurrir a esta disciplina para abrir paso a un nuevo universo de análisis de información (42).

La inteligencia artificial (IA) representa un campo en constante evolución, aunque no es nuevo el concepto y fue explotado desde 1950 por Turing. Los principios del aprendizaje automatizado se aplican para construir algoritmos que respaldan modelos predictivos de riesgo para diversas patologías, permitiendo una monitorización continua y sin carga de síntomas mediante el descubrimiento de biomarcadores. La IA está introduciendo un cambio paradigmático en diversas

nosologías, desde estrategias convencionales hasta la creación de atención de precisión (MP y NP) basada en datos específicos, ver figura 6 y 7 (43).



Figura 6. Medicina de Precisión (MP).

Enfoque centrado en el paciente y cambio radical en la investigación médica mediante la consideración de diferencias individuales. Destaca opciones terapéuticas basadas en biomarcadores. Creado con Biorender.com

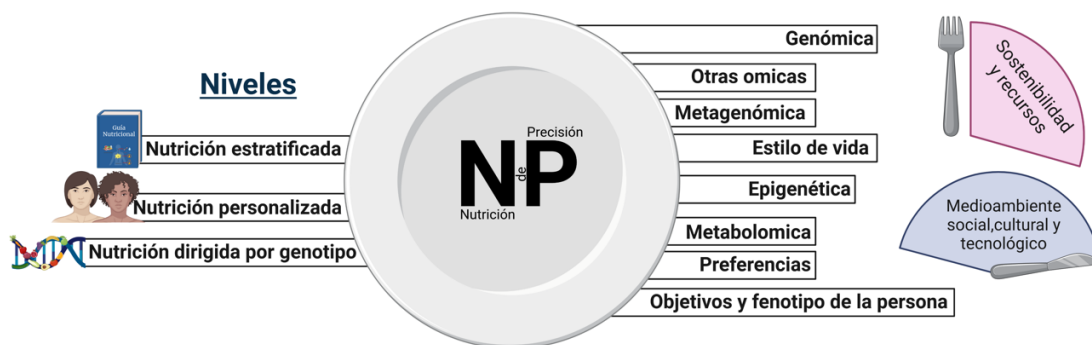


Figura 7. Integración de Fenotipo del paciente - Características Relacionadas con la NP.

La nutrición de precisión se propone individualizar la alimentación, trascendiendo las recomendaciones generales de dieta. La combinación estratégica de datos genéticos, biométricos, información sobre el estilo de vida y tecnología ofrece una aproximación precisa y personalizada. Este enfoque tiene como objetivo optimizar la salud y el bienestar de cada individuo de manera específica a sus características únicas. Creado con Biorender.com

Las técnicas de aprendizaje de máquina (ML), una parte integral de la IA, han dado origen a algoritmos informáticos altamente efectivos para identificar patrones en extensos conjuntos de datos con una multitud de variables, facilitando así la creación de modelos predictivos a partir de bases de datos (44). La evidencia en aumento respalda la idea de que el ML se ha convertido en una herramienta potencial para impulsar la medicina y la nutrición individualizadas, ya que los algoritmos de ML ofrecen precisión en el manejo clínico y en el cuidado de la salud (45,46).

Un ejemplo ilustrativo de este potencial se encuentra en el estudio de Miyazawa T, Hiratsuka Y y colaboradores realizado en 2022, donde se describe cómo la IA puede mejorar la seguridad alimentaria al prever y prevenir enfermedades transmitidas por los alimentos mediante el análisis y monitoreo de datos. Esto se logra mediante la producción de alimentos y la gestión de la cadena de suministros, mediante el análisis de datos del rendimiento en los cultivos, los patrones climáticos y la demanda del mercado. Los resultados concluyen que, en general, la implicación de la IA en la ciencia de los alimentos y la nutrición es vasta, abarcando desde la nutrición personalizada hasta la seguridad alimentaria y la optimización de la producción(47).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Matemáticas Discretas

Las matemáticas discretas (MD) constituyen una rama fundamental de las matemáticas que abarca disciplinas como la teoría de grafos, la combinatoria y la lógica. Esta área se caracteriza por su enfoque en el estudio de entidades compuestas por partes distintas y a menudo finitas (48,49). En diversos campos, las matemáticas discretas desempeñan un papel crucial, destacándose su aplicación en medicina clínica. En este ámbito, son especialmente útiles para analizar los patrones de datos de pacientes y optimizar los métodos de tratamiento, lo que contribuye significativamente a mejorar una evaluación de riesgo (50,51).

Uno de los aspectos relevantes de las MD es la variabilidad en el número de variables que pueden abordarse. Estas variables, que pueden ser finitas o infinitas, se encuentran en conjuntos discretos, compuestos por elementos individuales que no pueden subdividirse infinitamente. Ejemplos comunes de estas variables incluyen las de conteo, las booleanas, las de índice y las de estado, sin que exista un límite específico en su número debido a la versatilidad inherente a este campo (52).

3.2 Teoría de Grafos

La teoría de grafos ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años, destacando por su representación gráfica mediante diagramas de puntos y líneas, lo cual facilita la comprensión y resolución de una amplia gama de problemas reales y científicos. Esta representación gráfica permite abordar

algorítmicamente diversas situaciones y resolver problemas en áreas como las ómicas, arquitectura genética, sociología y diferentes ramas de las matemáticas, como la teoría de grupos, la optimización y el álgebra lineal y de matrices (53).

3.3 Diferencias entre Matemáticas Discretas y Estudio Estadístico

Las matemáticas discretas y el estudio estadístico son áreas distintas de las matemáticas que se emplean en contextos diferentes y abordan problemas distintos.

Mientras que las matemáticas discretas se enfocan en conceptos teóricos (54), la estadística se centra en la recopilación y análisis de datos numéricos en el contexto de la incertidumbre (55). Ver tabla 2 donde se resumen las principales diferencias entre estas dos áreas.

Tabla 2. Principales diferencias entre estudios donde se aplican MD y estadística clásica.

Aspecto	MD	Estadística Clásica
Enfoque	Centradas en objetos y estructuras matemáticas discretas que se cuentan o enumeran individualmente.	Se ocupa de la recopilación, organización, interpretación y presentación de datos numéricos.
Conceptos Principales	Conjunto, funciones, relaciones, álgebra booleana, teoría de grafos, teoría de números, combinatoria, lógica.	Muestras, variables aleatorias, distribuciones, pruebas de hipótesis, correlación y regresión de variantes lineales.
Aplicaciones	Informática, ingeniería de software, criptografía, teoría de la información, diseño de algoritmos, etc.	Ciencias sociales y naturales, negocios, medicina, economía, ingeniería, entre otros.
Objetivo Principal	Proporcionar herramientas para resolver problemas específicos en áreas técnicas y científicas.	Facilita la obtención de conclusiones basadas en comparativas de datos como varianzas, promedio y correlaciones binarias.

4. JUSTIFICACIÓN

El DC es una patología que afecta a aproximadamente 50 millones de individuos a nivel global y presenta una prevalencia notablemente elevada en naciones con ingresos bajos y medios, abarcando el 60% de los casos. Anualmente, se documentan 10 millones de nuevos casos (56). En el contexto específico de la DCV, esta se manifiesta primordialmente tras episodios cerebrovasculares (ACV), donde la alteración del flujo sanguíneo en el cerebro genera placas o coágulos que obstruyen el sistema vascular, inclusive afectando capilares específicos. En México, se estima una incidencia de 25.55 por cada 1000 personas por año, con una prevalencia del 7.9%. El DCV se erige como la segunda demencia más común en el país, siendo reportada en 2020 con una tasa de 5.7 por cada 1000 personas por año mayores de 65 años a nivel mundial (57).

Como antecedente, en el laboratorio de Biología de Sistemas y Medicina Traslacional (BSyMT lab) de la UAEM se identificaron SNPs relacionados al DCV. Ocampo y colaboradores en 2022 seleccionaron variantes candidatas de naturaleza codificantes localizadas en diferentes genes (58). No obstante no existe una conexión crítica entre la alimentación, sus compuestos bioactivos (CBs), y la influencia de la variación genética en individuos de una población específica.

Se reconoce que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA), junto con aportes elevados de polifenoles, antioxidantes, flavonoides, carotenoides y vitaminas, mejora la memoria y reduce el daño cognitivo, vinculándose directamente y favorablemente con una

disminución en el DC (59). La información derivada de la alimentación resulta esencial para el desarrollo o prevención de diversas enfermedades, así como la disponibilidad y naturaleza de los CBs que interactúan y se adaptan a cada individuo que pertenece a una población.

La población Amerindia, desde el sur de Arizona/Nuevo México hasta el centro de nuestro país, constituye uno de los grupos de pobladores más antiguos en América(60). El estudio comparativo de genomas de pobladores originarios amerindios con grupos actuales ha revelado información crucial sobre nuestra historia y su mezcla genética. Ha destacado la susceptibilidad a enfermedades crónicas degenerativas, como diabetes, obesidad, aterosclerosis y, por supuesto, el DCV como aportación de este trabajo. Este avance es significativo, ya que el DCV se diagnostica en etapas tardías, subrayando la importancia de comprender los componentes genéticos que contribuyen a la enfermedad y proponer estrategias de detección temprana basadas en variantes genéticas asociadas al desarrollo temprano de la DCV.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre la alimentación, las variantes genéticas y el desarrollo del deterioro cognitivo vascular en la población Amerindia en México?

5. HIPÓTESIS

Se postula que los compuestos bioactivos presentes en la dieta de la población Amerindia en México tienen un efecto significativo en el desarrollo del deterioro cognitivo vascular, el cual está influenciado por variantes genéticas específicas dentro de esta población.

6. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Analizar la asociación de variantes genéticas relacionadas al deterioro cognitivo vascular con compuestos bioactivos presentes en alimentos de mayor consumo con población Amerindia de México.

b. Objetivos específicos

1. Seleccionar polimorfismos candidatos involucrados en el desarrollo de deterioro cognitivo vascular en la población Amerindia en México.
2. Identificar los compuestos bioactivos presentes en los alimentos señalados con mayor frecuencia de consumo y establecer la relación funcional con las variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de deterioro cognitivo vascular en la población Amerindia en México.
3. Describir el papel funcional de los compuestos bioactivos presentes en los alimentos evaluados sobre las variantes genéticas relacionadas al deterioro cognitivo vascular.
4. Describir la frecuencia de consumo de alimentos, índice de alimentación saludable y seguridad alimentaria derivada del análisis de los compuestos bioactivos y su relación con las variantes genéticas de la población amerindia en México en términos del deterioro cognitivo vascular.

7. METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo mediante análisis *in-silico*, aplicando algoritmos basados en principios de matemáticas discretas. A continuación, se presenta un esquema que describe los algoritmos utilizados y sus respectivas aplicaciones en este estudio (ver Figura 8).

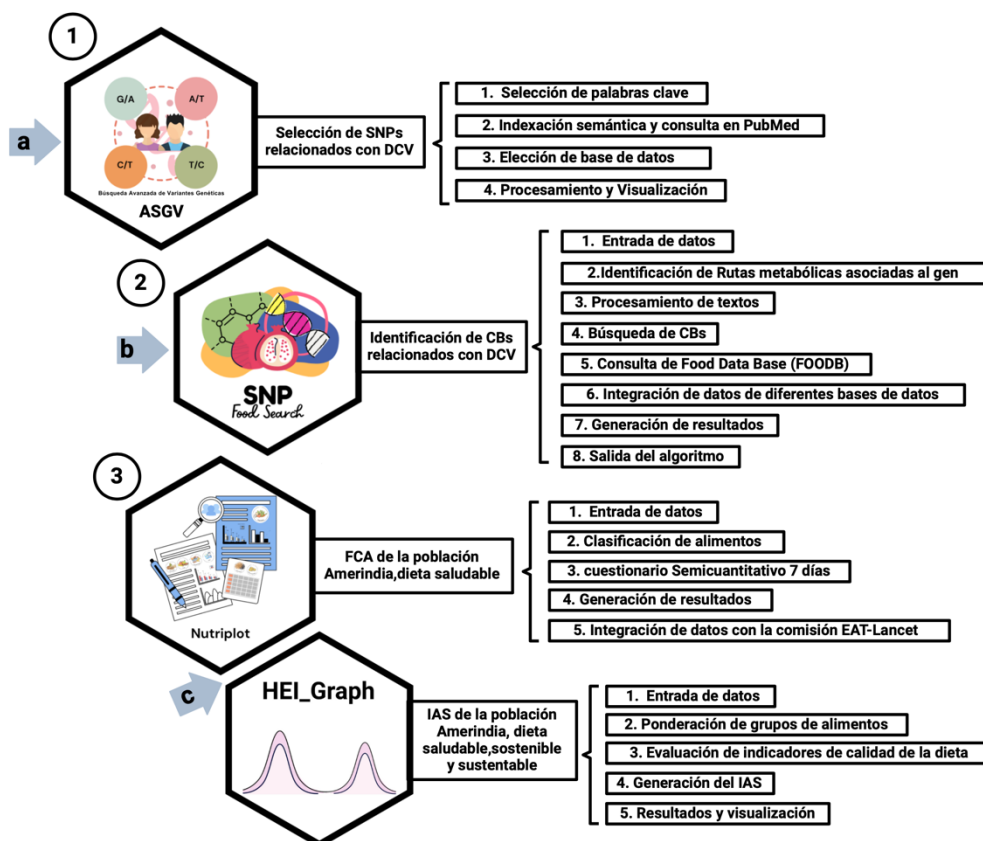


Figura 8. Esquema representativo del análisis de la alimentación y variantes genéticas relacionadas al DCV en población amerindia en México.

Representación general de la metodología para analizar los CBs presentes en los alimentos de mayor consumo en términos de variantes genéticas relacionadas al DCV en la población Amerindia en México. **1)** representa la selección de SNPs mediante el algoritmo ASGV así como sus pasos lógicos. **2)** Identificación de CBs a través del algoritmo SNP-food-search y **3)** Algoritmo Nutriplot y paquetería HEI_Graph para la descripción de la FCA, IAS y el SA. Las letras **a), b) y c)** señaladas dentro de una flecha azul representan el apartado descrito en el texto. Este esquema proporciona una visión estructurada de las etapas y procesos involucrados en el estudio, destacando la secuencia lógica y las herramientas utilizadas. Creado con Biorender.com

Después de esbozar gráficamente la metodología, se presenta un minucioso análisis de cada uno de los algoritmos mencionados. Este desglose detallado brinda una visión más profunda de la implementación de cada algoritmo, ofreciendo una comprensión clara de su funcionamiento individual y su contribución específica en el proceso metodológico global. La metodología adoptada se caracteriza como multidisciplinaria, ya que amalga enfoques de diversas disciplinas, como la genética, la nutrición y la búsqueda de información, para abordar de manera integral preguntas de investigación específicas. Este enfoque integral permite aprovechar los conocimientos y métodos provenientes de diferentes campos, optimizando así la capacidad para resolver cuestionamientos complejos que requieren una perspectiva interdisciplinaria.

a) Selección de SNPs relacionados a DCV.

La identificación de variantes relacionadas con DCV se llevó a cabo mediante minería de datos utilizando ASGV v.04 (61), previamente diseñado en nuestro laboratorio. El proceso se dividió en las siguientes etapas: 1) selección, 2) procesamiento y 3) transformación de datos en bases de datos especializadas. ASGV utiliza lenguaje de programación R, conocido por su capacidad para realizar procesos estadísticos y gráficos (62).

La información de entrada se derivó de palabras clave asociadas con DCV, seleccionadas tras una revisión exhaustiva de literatura y representadas en un diagrama de flujo con elementos alfanuméricos, depositados en el Medical Subject Heading (MeSH). Se emplearon operadores booleanos (AND, OR, NOT) para la minería de datos, y las palabras clave se definieron tras un proceso de indexación semántica (63,64), consultando artículos científicos en PubMed

(65,66) a través de la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (67).

Posteriormente, ASGV v.04 utilizó distintas bases de datos para cada palabra clave.

Inicialmente, identificó relaciones genotipo-fenotipo mediante la base de datos de OMIM, reconocida por su integridad y confiabilidad en información sobre genes humanos y genética clínica (68). Posteriormente, realizó una búsqueda de proteínas asociadas a genes en la base de datos UNIPROT, que alberga secuencias experimentales y computacionales de más de 120 millones de proteínas (UniProtKB/Swiss-Prot) (69). Paralelamente, relacionó variantes genéticas con importancia clínica en ClinVar, un recurso del consorcio NIH que presenta información sobre estudios de variantes genéticas humanas asociadas a diversas condiciones (70,71).

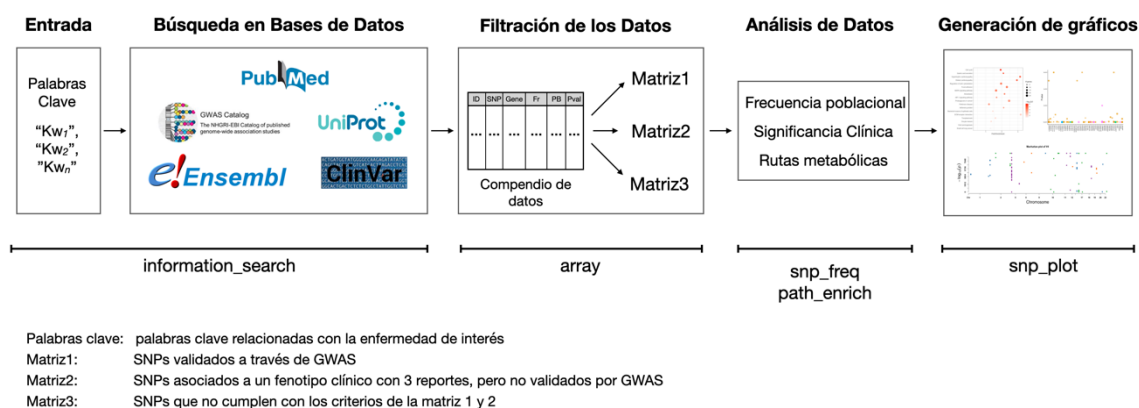


Figura 9 . Diagrama de Flujo de Advance Search of Genetics Variants.

La figura presenta un detallado diagrama de flujo que ilustra el proceso de identificación de variantes genéticas utilizando el algoritmo ASGV. Este diagrama guía a través de las distintas etapas de la metodología, desde la selección de palabras claves asociadas con la DCV hasta la visualización de asociaciones gráficas.

ASGV también utilizó datos crudos e información contenida en GWAS catalog. También se utilizó Ensembl, una base de datos que proporciona datos de referencia para la interpretación del genoma, incluyendo información específica de genes, transcriptoma y proteoma (72,73).

Además, se aprovechó Reactome knowledgebase para obtener detalles moleculares sobre procesos biológicos, fisiológicos y patológicos, vinculando proteínas humanas con funciones moleculares (74).

El algoritmo ASGV posibilitó la representación gráfica de asociaciones a través de diversos gráficos. Los resultados obtenidos fueron presentados en una tabla en formato .csv y .txt, facilitando el análisis de datos (ver figura 9 y Anexo A).

b) Identificación de CBs con DCV.

Para la identificación de CBs presentes en alimentos relacionados con SNPs relacionados a DCV, se empleó el algoritmo SNP-Food Search v.02 (SNP-FS v0.2)(75), ver Figura 10.

Brevemente, SNP-FS v.02, se desarrolló en el entorno de programación R (62), requiere como dato de entrada el identificador de variante ID-SNP (por ejemplo, rs000000). Posteriormente, obtiene información a través de la base de datos GENCODE, que contiene anotaciones detalladas de genes, ARN largos no codificantes (lncRNA), ARN pequeños no codificantes (miARNs), y transcritos de alta calidad presentes en genomas de referencia (76).

Realiza también la identificación de rutas metabólicas asociadas al gen a través de REACTOME knowledgebase. Esta base de datos metabólica proporciona

información sobre procesos biológicos, fisiológicos y patológicos, incluyendo procesos metabólicos relacionados con enfermedades en Homo sapiens (77).

Posteriormente, se utiliza aprendizaje de máquina y de lenguaje natural (NLP) para analizar y extraer información útil de grandes cantidades de datos de texto no estructurados a través del análisis de textos mediante técnicas de aprendizaje automático (ML) y el cálculo de la frecuencia de términos (TF) y su inverso IDF.

La frecuencia f de la palabra “ i ” en el documento “ j ” se calcula dividiendo el número de ocurrencias de la palabra “ i ” por el número máximo de ocurrencias de cualquier palabra en el documento. Este ajuste es necesario para comparar las frecuencias de términos entre documentos de diferentes longitudes. Como resultado, las palabras con mayor frecuencia en el documento siempre obtienen el valor de la frecuencia de términos de 1, mientras que otras palabras tienen valores fraccionarios según sus respectivas frecuencias de término, dándoles un peso específico.

La frecuencia inversa del documento de la palabra “ i ” se define con la ecuación 2:

$$\text{Ecuación 2: } TF_{ij} = f_{ij} / \frac{\max}{k} f_{kj}$$

Donde TF_{ij} se refiere a la frecuencia del término o palabra “ i ” en el documento “ j ” y “ f_{ij} ” a las frecuencias de términos entre documentos de diferentes longitudes k y máxima.

La frecuencia inversa del documento “ IDF ” de la palabra “ i ” se define mediante la ecuación 3, donde el número de documentos que contiene la palabra “ i ” entre los N documentos seleccionados. Ver ecuación 3.

Ecuación 3: $IDF_i = \log_2(N/n_i)$

Finalmente, el término TF-IDF para la palabra “i” en el documento “j” se define como el producto de la frecuencia de término (TF_{ij}) y la frecuencia inversa del documento (IDF_i) (78) ver ecuación 4.

Ecuación 4: $(TF_{ij})(IDF_i)$

La búsqueda de CBs se realiza en la base de datos de PubChem, que forma parte de la colección de información química de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de los Institutos Nacionales de Salud de USA (NIH)(79–97). Además, se emplea la base de datos Food Data Base (FOODB) del Centro de Información sobre la Composición de Alimentos basada en USDA, que proporciona información integral sobre perfiles de alimentos y nutrientes (98). Se integran también base de datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), responsables de la seguridad alimentaria y la calidad de medicamentos (99), y del National Institute of Health (NIH), la biblioteca biomédica más grande del mundo(100,101).

Finalmente, las inteligencias artificiales (IAs) procesas la información disponible en base de datos especializadas, permitiendo que SNP-FS genere una matriz de salida con 20 atributos distintivos, en formato .csv o .txt.

Para obtener más detalles sobre el proceso de identificación de CBs en DV, se proporciona una descripción de detallada en el Anexo B.

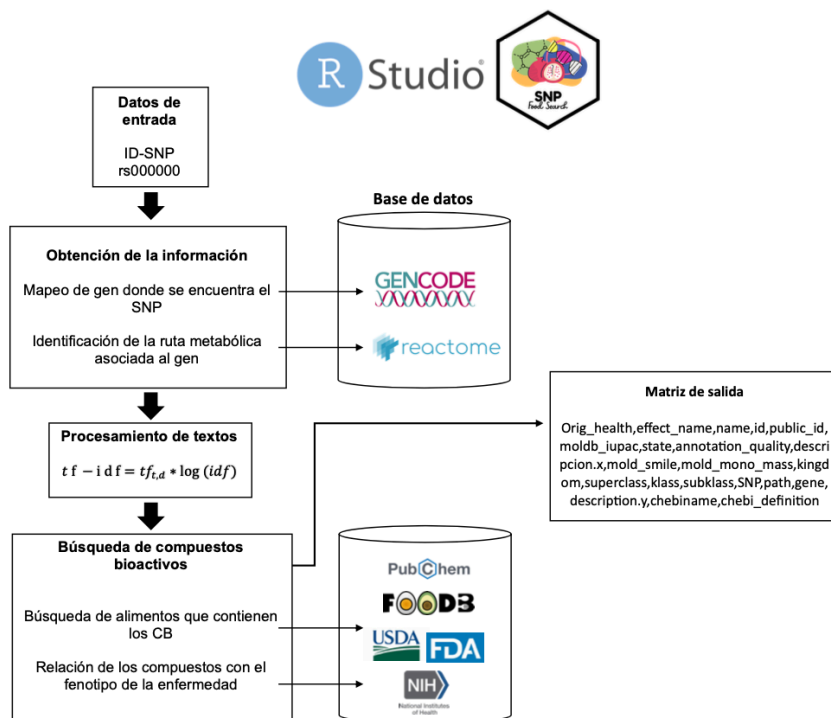


Figura 10. Diagrama de Flujo del Procesamiento del Algoritmo SNP-FS.

Diagrama de flujo detallado que ilustra la entrada y salida de datos, así como los procesos del algoritmo SNP-Food Search (SNP-FS).

c) Evaluación de la Frecuencia de Consumo de Alimentos e Índice de Alimentación Saludable en la Población Amerindia con Enfoque en una Dieta Saludable, Sostenible y sustentable.

La evaluación de la FCA y IAS, junto con su clasificación en términos de sostenibilidad, sustentabilidad y salud, se llevó a cabo mediante el empleo del algoritmo Nutri_plot (102), como se ilustra en la Figura 11.

Este algoritmo se desarrolló en el lenguaje de programación R(62). La FCA se utilizó como una métrica para cuantificar el número de veces que se repite el fenómeno en una unidad de tiempo, adicionalmente y con el propósito de

establecer el consumo calórico y la porción consumida por la población en estudio se estableció el IAS.

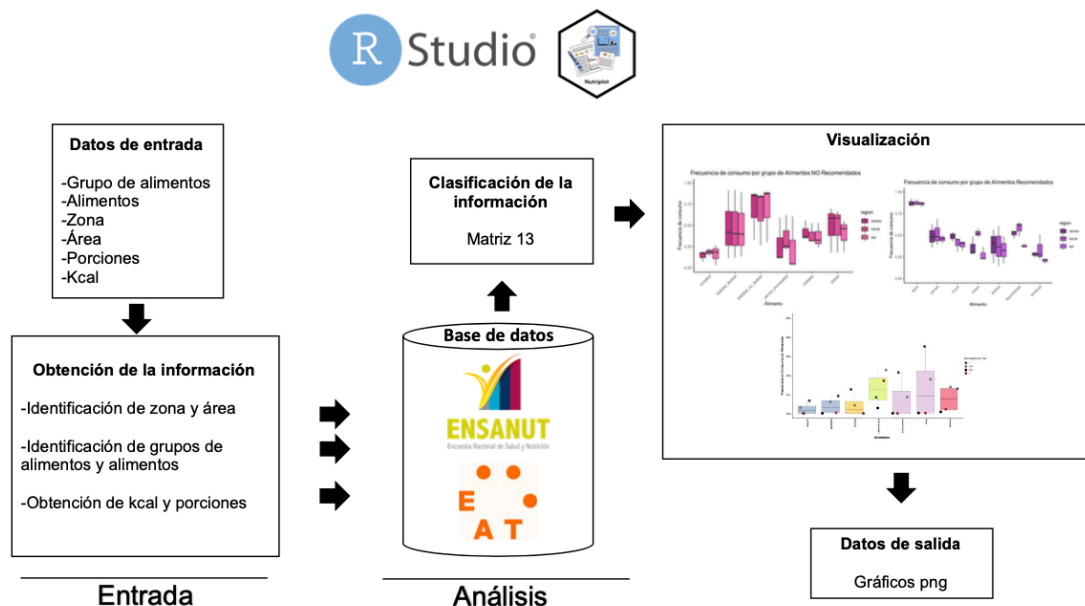


Figura 11. Diagrama de Flujo de Nutri_plot.

Diagrama de Flujo que ilustra de manera detallada el algorítmico utilizado para la evaluación de la FCA. La estructura del diagrama refleja la secuencia lógica de las operaciones ejecutadas por el algoritmo Nutri_plot, facilitando la comprensión del flujo de datos y las decisiones fundamentales tomadas durante el procesamiento. Este esquema ofrece una valiosa herramienta con la intención de facilitar el entendimiento y el funcionamiento interno del algoritmo, así como su impacto en la evaluación nutricional a través de la salida de datos en forma de gráficos amigables y de formato universal.

Para lograr esto, se tomó la clasificación de la ENSANUT-2018 que define 140 alimentos en 14 grupos, cada uno relacionado con un porcentaje de consumo (37). En 100% representa el total de los días de consumo, obtenido mediante un cuestionario semicuantitativo de siete días, dando los pesos (103,104) definido en la ecuación 5:

Ecuación 5:

$$f = \sum_{i=1}^k n_1 + n_2 + n_3 \dots n_k = FR = \frac{nu}{f} =$$

$$f = \left(\sum \text{total de días de consumo de los grupos de alimentos} \right) \times \left(\frac{100}{\text{total de días}} \right)$$

Donde f es la FCA, obtenida mediante la suma de total de días de consumo de los grupos de alimentos, dividido por el total de días (7 días) y multiplicado por 100, representando así el porcentaje del consumo por población.

Nutri_plot extrae información relevante sobre FCA, seguridad e inseguridad alimentaria, además de considerar la clasificación de los alimentos. Esta clasificación distingue entre alimentos recomendados y no recomendados, tomando en cuenta datos extraídos de cuestionarios semicuantitativos aplicados a individuos seleccionados y reportados por ENSANUT-2018. Nutri_plot genera salidas en forma de gráficos con extensión .png derivado de conjunto de datos o matrices en formato .csv (105,106).

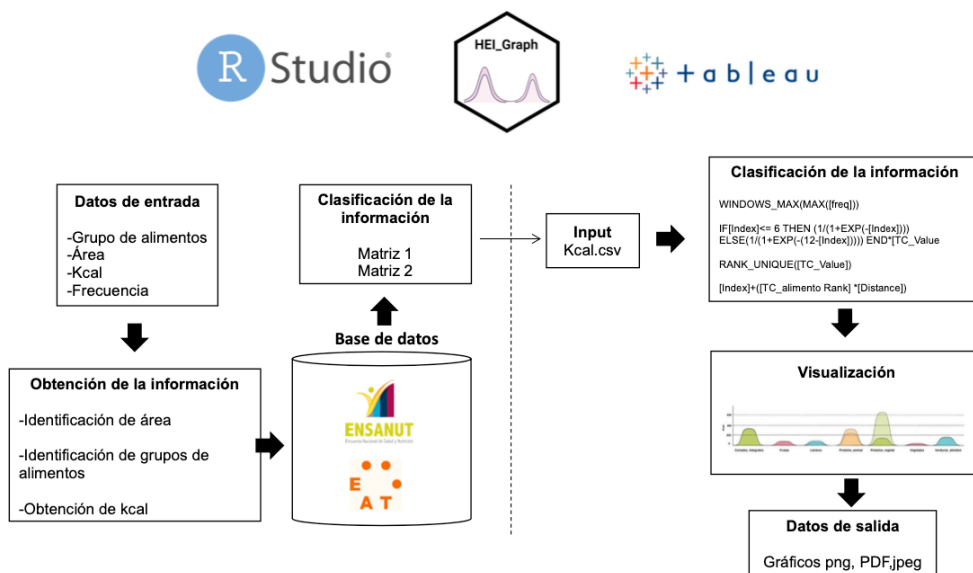


Figura 12. Diagrama de Flujo de Hei_Graph.

Se resalta la integración de datos provenientes de Nutri_plot y como estos son procesados para generar el IAS. El diagrama proporciona una herramienta visual esencial para comprender las etapas del algoritmo del programa Hei_Graph y su contribución al análisis de la calidad de la dieta y la sostenibilidad alimentaria.

Previamente a la segunda fase del procesamiento de datos, se lleva a cabo la integración de dos matrices cruciales: la primera, proveniente de ENSANUT 2018 y que contiene información detallada sobre los alimentos consumidos por la población en estudio, y la segunda, relacionada con los grupos de alimentos propuestos por la comisión EAT-Lancet. Esta fusión es esencial, ya que proporciona datos fundamentales sobre las calorías consumidas por el grupo poblacional bajo investigación, en comparación con las recomendaciones para una “dieta planetaria”, alineada con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

La combinación de estas matrices tiene como objetivo generar una única matriz consolidada, que posteriormente será sometida al análisis del algoritmo HEI_graph (106)(Figura 12). Este algoritmo, integrado en Nutri_plot, extrae datos esenciales para evaluar la calidad de la dieta, considerando tanto la ingesta calórica como la composición de alimentos conforme a los estándares de la comisión EAT-Lancet. La matriz resultante se introduce en Tableau Public (Versión 2022.2.0), un software especializado en visualización de datos(105).

Las salidas generadas por Nutri_plot comprenden gráficos y matrices, disponibles en formatos con extensiones .png y .csv, respectivamente. Este proceso integrado y visualmente orientado facilita la interpretación y comprensión de los resultados obtenidos, permitiendo un análisis detallado de la relación entre la composición de la dieta, la ingesta calórica y los objetivos de sostenibilidad alimentaria delineados por comisión EAT-Lancet.

Para obtener más detalles sobre los procesos de identificación de FCA, IAS, dieta saludable, sostenible y sustentable en la población Amerindia, se proporciona una descripción detallada en el Anexo C y D.

8. RESULTADOS

a. Identificación de SNPs asociados al desarrollo de Deterioro Cognitivo Vascular.

Se examinó el conjunto completo de SNPs, abarcando un total de 328 millones de SNPs provenientes de la base de datos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPDB) (107). Dentro de este conjunto, 1.5 millones de SNPs fueron vinculados a fenotipos específicos según la base de datos ClinVar (108). Además, de los GWAS, se identificaron 143 mil SNPs, de los cuales únicamente 1,727 están asociados con DC, y de estos, 64 están específicamente relacionados con DCV.

En una investigación previa llevada a cabo por el BSyMT-Lab, Ocampo, A. y colaboradores en el 2022(58), identificaron 42 SNPs estructurales vinculados a la DCV. Estos SNPs fueron posteriormente sometidos a procedimientos mediante el algoritmo SNP-FS.

En el presente estudio, se aplicó el algoritmo SNP-FS para seleccionar un conjunto de 10 SNPs estructurales, de los cuales se enfocó la caracterización en 4 de ellos (ver figura 13 a y c).

Un objetivo central de esta investigación fue la identificación de SNPs asociados a la DC en estudios GWAS (ver figura 13 b). Se presenta una visualización temporal de los SNPs reportados por GWAS, destacando el año 2005 que marca los SNPs del primer estudio GWAS publicado. Hasta el 2022, donde se han

reportado un total de 26,433 publicaciones, evidenciando un incremento exponencial que resalta la importancia de la información acumulada sobre variantes asociadas a fenotipos y, particularmente, a enfermedades.

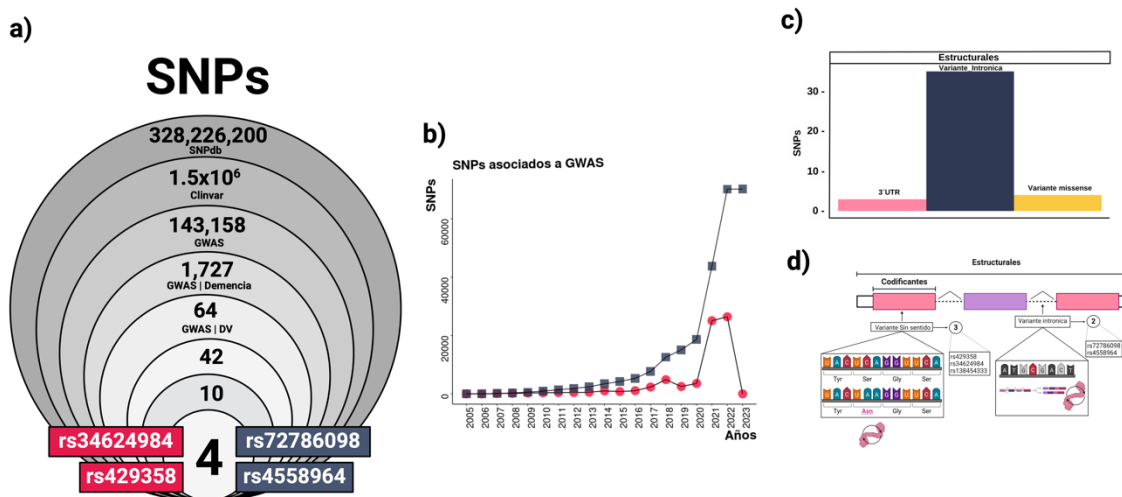


Figura 13. Caracterización Detallada de SNPs Asociados a Demencia y Demencia Vascular: Análisis Temporal, Naturaleza de Variantes y Tipificación Estructural.

a) Representación global del universo de SNPs, incluyendo aquellos asociados a DC y DCV. **b)** Gráfica exponencial que ilustra la evolución temporal de los SNPs asociados a estudios GWAS, destacando un marcado aumento a lo largo del tiempo. **c)** Gráfica de barras que detalla la naturaleza de los 42 SNPs identificados, resaltando la distribución de las variantes 3'UTR, intrónicas y missense. **d)** Identificación de los 4 tipos de SNPs seleccionados, clasificados como estructurales (intrón) y codificantes (missense), con potencial impacto en el DC y el DCV. El análisis fue realizado mediante el programa de RStudio. Creado con Biorender.com

Posterior a la identificación de los SNPs relacionados con DC y DCV se procesó según su naturaleza. Se distinguieron tres tipos de variantes: 1) 3'UTR (rosa) (no codificantes), 2) variantes intrónicas (no codificantes) (azul) con mayor número de variantes reportadas, y 3) las variantes sin sentido (missense)(codificantes) en amarillo (ver figura 13 c).

Los 5 SNPs seleccionados fueron identificados como rs34624984, rs429358, rs138454333, rs72786098 y rs4558964, de los cuales los tres primeros son

variantes sin sentido, lo que indica un cambio en la base y un cambio correspondiente en el aminoácido (31). rs429358 se utilizó como control positivo debido a que esta publicada su asociación a DCV, mientras que rs138454333 se estableció como control negativo, correspondiente a un gen (GLDS) que codifica para la proteína en la enfermedad de osteosarcoma aparentemente sin relación con algún tipo de DC.

Las variantes problema (rs72786098, rs4558964) están ubicadas en regiones intrónicas, es decir, no codifican para ninguna secuencia de aminoácidos y podrían desempeñar un papel regulatorio significativo (ver figura 13 d) (25).

Se procedió al análisis de la MAF en la población Amerindia. Este análisis se centró en la expresión de las variantes rs72786098 y rs429358 en los tipos celulares que componen la UNV. La influencia de estos SNPs se ha documentado en la regulación de genes en el sistema de neuronas, específicamente en las células gliales conocidas como astrocitos (azul) (58,109). Por otro lado, la acción del SNP rs34624984 se relaciona con los oligodendrocitos (110)(amarillo) (ver figura 14 a). La vinculación con las células de la UNV se realizó mediante el algoritmo SCRAD v0.9(111), mostrando la probabilidad de expresión en pericitos (morado), oligodendrocitos (amarillo), neuronas (naranja), microglía (rosa), astrocitos (azul) y células endoteliales (café), destacando sus relaciones predominantes (figura 14 b).

Se llevo a cabo una comparación de la MAF de diversos polimorfismos asociado a DC en subpoblaciones cosmopolitas: CLM (colombiano en Medellín), MXL (México americano), PEL (peruanos en Lima), PUR (puertorriqueños), reportadas del proyecto 1000 genomas fase 3. Este análisis reveló la variabilidad

genética en cuanto a la distribución geográfica de las poblaciones que obedecieron a eventos migratorios previos. Además, señalo la ocurrencia de eventos de recombinación y distribución alélica para cada grupo étnico. Por ejemplo, el rs4558964 presenta una mayor diferencia entre las subpoblaciones (Colombia, México, Perú, Puerto Rico) al compararse con las tres variables correspondientes. Este panorama detallado se ilustra en la figura 14 c.

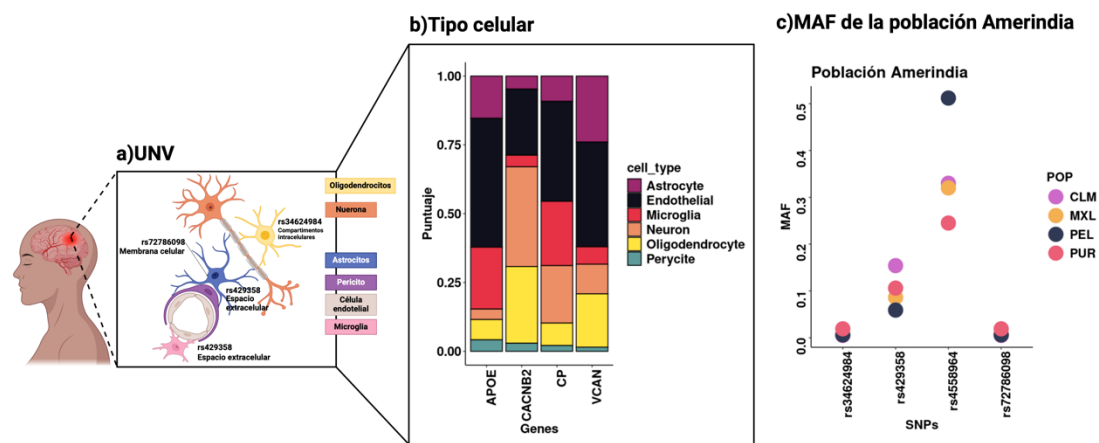


Figura 14. Localización de SNPs y Frecuencia alélica Menor (MAF) en la Población Amerindia.

a) Representación de SNPs ubicados en la UNV y en diversas células neuronales. **b)** Probabilidad de asociación de cada variante a un tipo celular de la UNV, evaluada a través del algoritmo SCRAD v0.9. **c)** Distribución de la MAF de variantes en diferentes subpoblaciones asociadas a DCV, donde cada punto representa una subpoblación. Creado con RStudio y Biorender.com

- b. Compuestos Bioactivos presentes en los alimentos mencionados en el Índice de Alimentación Saludable de variantes asociadas a Deterioro Cognitivo Vascular.

Se realizó una clasificación de los alimentos en siete categorías principales: 1) frutas, 2) verduras, 3) proteína animal, 4) cereales, 5) leguminosas, 6) lácteos, y 7) proteína vegetal.

Estos grupos se organizaron según el número de CBs presentes en cada alimento extraídos por SNP-FoodSearch. Se observa que el pollo contiene 42,520 CBs, mientras que el huevo reporta 95 (ver figura 15 a). Al analizar la relación entre los CBs y los SNPs, se destaca que la variante rs34624984 está asociada con aproximadamente 60 CBs, mientras que el SNP rs429358 muestra menos de 20 CBs relacionados (ver figura 15 b).

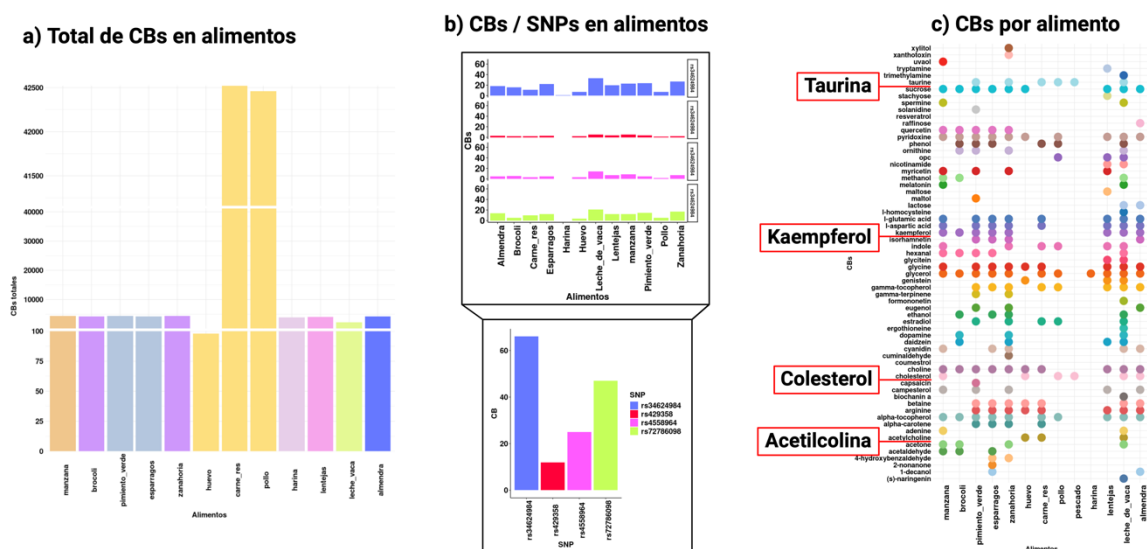


Figura 15. Compuestos Bioactivos (CBs) identificados en alimentos señalados tanto en ENSANUT 2018 como EAT-Lancet.

a) Clasificación de grupos de alimentos y su total de CBs. **b)** Polimorfismos y total de CBs presentes en alimentos, destacando el SNP rs72786098 en color rosa. **c)** Relación entre variantes y CBs, resaltando en líneas rojas los compuestos de interés para este proyecto. Creado con RStudio.

La distribución de los CBs se relaciona directamente con el número de alimentos que representan. Este patrón explica la mayor presencia de CBs en alimentos que se encuentran en múltiples categorías, lo que sugiere una posible conexión entre el metabolismo celular y los efectos de las variantes genéticas (ver figura 15 b). Al evaluar el total de CBs presentes en alimentos vinculados a los SNPs, se observa que algunos alimentos, como la leche de vaca, contiene más de 5

CBs, mientras que la harina de trigo incluye glicerol como CB relacionado con el metabolismo, vinculado a un solo SNP (ver figura 15 c). Entre los CBs presentes en estos alimentos, destaca compuestos como la acetilcolina, colesterol, kaempferol y taurina, los cuales cumplen con las características establecidas por la comisión EAT-Lancet y ENSANUT 2018 (indicadas por rectángulos y líneas rojas en la figura 15 c).

c. Descripción del papel de los CBs presentes en alimentos, relacionados a variantes localizadas en genes asociados a el DCV.

El SNP rs429358, designado como control positivo, está ubicado en la posición 457 del gen APOE; en el primer nucleótido del codón, provocando el cambio de una timina por una citosina (112). El gen APOE con una longitud de 1,166 pares de base (pb), codifica para la proteína ApoE, una molécula de 317 aminoácidos (aa) cuya función canónica está asociada con el transporte de lípidos. La ApoE se expresa de manera característica en astrocitos y experimenta diversas modificaciones postranscripcionales y postraduccionales antes de su intercambio con la β -amiloides en el espacio extracelular.

En las neuronas, la expresión del receptor LRP-1 en la membrana induce la producción y exportación de APOE desde los astrocitos hacia el espacio extracelular. Este proceso estimula la producción de Beta-amiloide ($A\beta$), desencadenando el proceso de degradación y conversión de moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (ver figura 16 a) (113–115). En la variante específica de APOE, en la posición 130 de los 317 aminoácidos, se observa un cambio de cisteína (C) a arginina (R). Esta modificación afecta el transporte de

colesterol, generando alteraciones en la oxidación de LDL. La carga de colesterol en las membranas neuronales regula la producción de $A\beta$ y aumenta la concentración de la proteína precursora de beta amiloide (APP) con β y α secretase. En condiciones de bajo consumo de colesterol, la APP interactúa con α secretase, generando una forma soluble de APP. Por otro lado, en presencia de un exceso de colesterol en las membranas neuronales, la APP interactúa con β secretase, lo que resulta en la acumulación de péptidos de $A\beta$ y la formación de placas cerebrales (ver figura 16 b) (116).

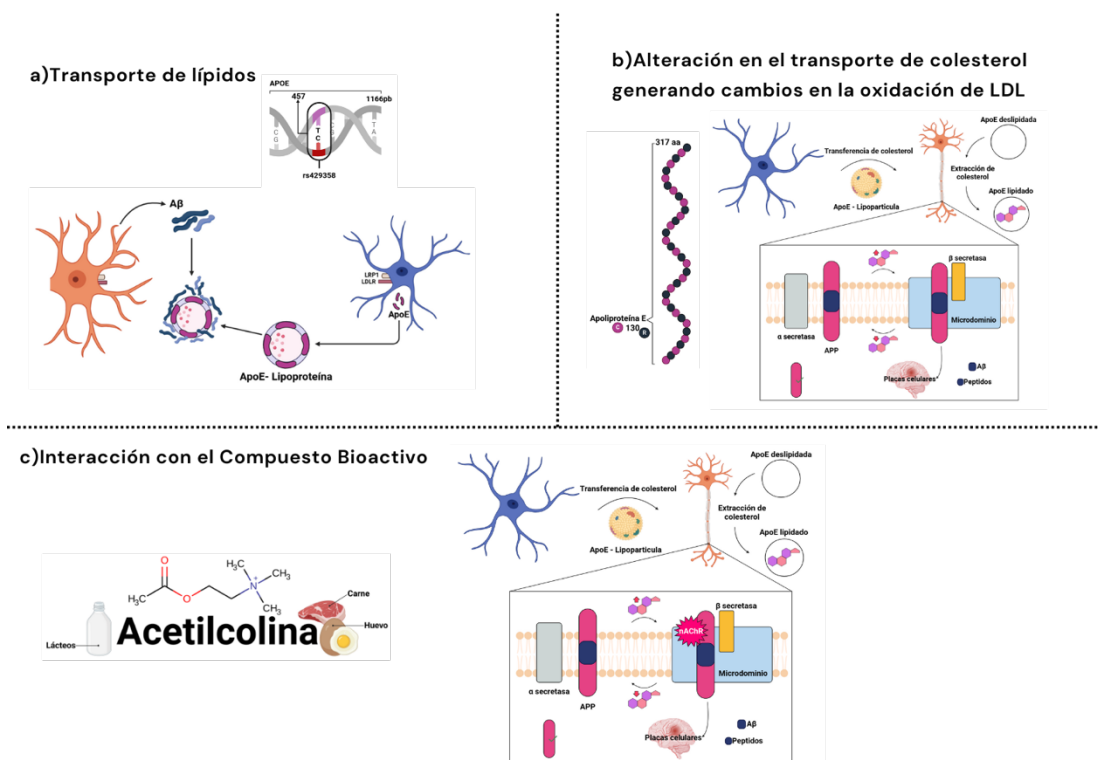


Figura16. Impacto Funcional de la Variante Missense SNP rs429358 (Control Positivo).

a) Desempeño de la función canónica de la variante, generando el transporte de lípidos. **b)** Modificación de la variante y su impacto en la función canónica, generando alteraciones en la oxidación de LDL. **c)** Interacción de la variante con acetilcolina y su receptor nAChR, bloqueando la señalización de $A\beta$. Creado con Biorender.com

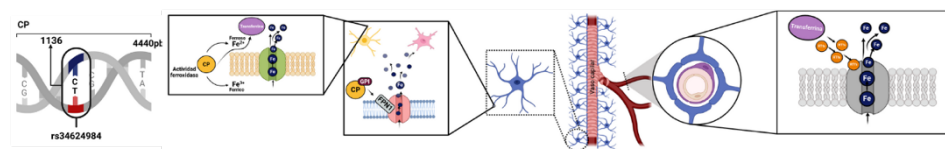
En el contexto de la señalización, se destaca que la acetilcolina nicotínica (nAChR), receptor de acetilcolina, bloquea e interrumpe la señalización de A β , mejorando el rendimiento y mitigando el deterioro cognitivo (ver figura 16 c) (117).

La variante rs34624984 se localiza en el gen CP (Ceruloplasmina) en la posición 1,136 de 4,440 pb, induciendo un cambio de cisteína por timina. La función canónica de este gen es el transporte de hierro a través de la membrana, una función realizada por diversos tipos celulares en la UNV. En las células endoteliales de los capilares cerebrales, la Ceruloplasmina (CP) se activa por la transferrina y promueve la liberación de hierro, influyendo así en el metabolismo de hierro dentro del Sistema Nervioso Central (SNC). La proteína Glicosilfosfatidilinositol (GPI) plegada adecuadamente se une a la membrana de la superficie de los astrocitos y se asocia con la Ferroportina (FPN1), siendo esencial para la exportación de hierro a otras células, como los oligodendrocitos y la microglía (ver figura 17 a) (118,119).

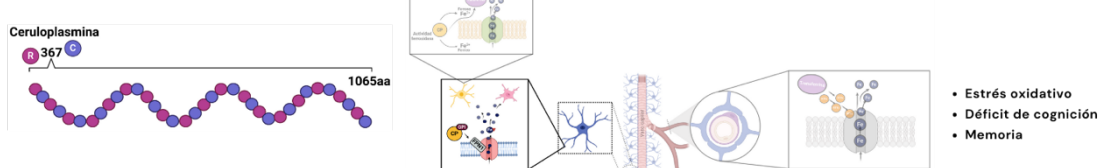
La CP, presenta una variante localizada en la posición 367 de 10,665 aminoácidos (aa). El cambio en esta posición es de una arginina por una cisteína (R367C), generando una deficiencia en el metabolismo de hierro. Esto se debe a una desregularización de la expresión de ceruloplasmina, con un incremento en la expresión que resulta en el desarrollo de DC (120)(ver figura 17 b). No obstante, la interacción del kaempferol, CB presente en alimentos como brócoli, manzana, pimiento verde, harina y espárragos, suprime la expresión de ceruloplasmina. Un aspecto poco estudiado del kaempferol es su transporte a través de la BHE. Estudios e interpretaciones teóricas de sus propiedades

biofísicas sugieren que presenta una interacción no positiva con la BHE (ver figura 17 c) (121).

a) Transporte de hierro por la membrana



b) Deficiencia en el metabolismo de hierro



c) Interacción con el Compuesto Bioactivo

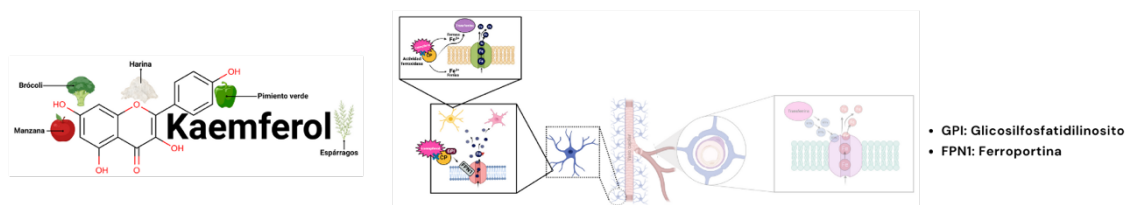


Figura 17. Impacto del SNP rs34624984 en el Transporte de Hierro y su Interacción con el CB Kaempferol.

a) Función canónica del gen CP (Ceruloplasmina): Transporte de hierro a través de la membrana. **b)** Efectos de la variante rs34624984 en el metabolismo de hierro, generando deficiencia. **c)** Interacción con el Compuesto Bioactivo Kaempferol en el contexto del SNP rs34624984. El kaempferol actúa como inmunosupresor.

La tercera variante, rs72786098, se encuentra en el intrón número 8 y actúa como donante (posición 32). Esta variante está localizada en el gen CACNB2, específicamente en la subunidad beta-2 del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje, asociado al aumento de corrientes de calcio. Se ha observado que cambios en la activación e inactivación de este canal dependiente de voltaje están influenciados por la subunidad beta-2, y esta actividad se asocia al aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, dando lugar a la hipertensión

arterial. La prevalencia de este padecimiento en individuos mestizos mexicano-americanos es del 42.5% (véase figura 18, (122–124)).

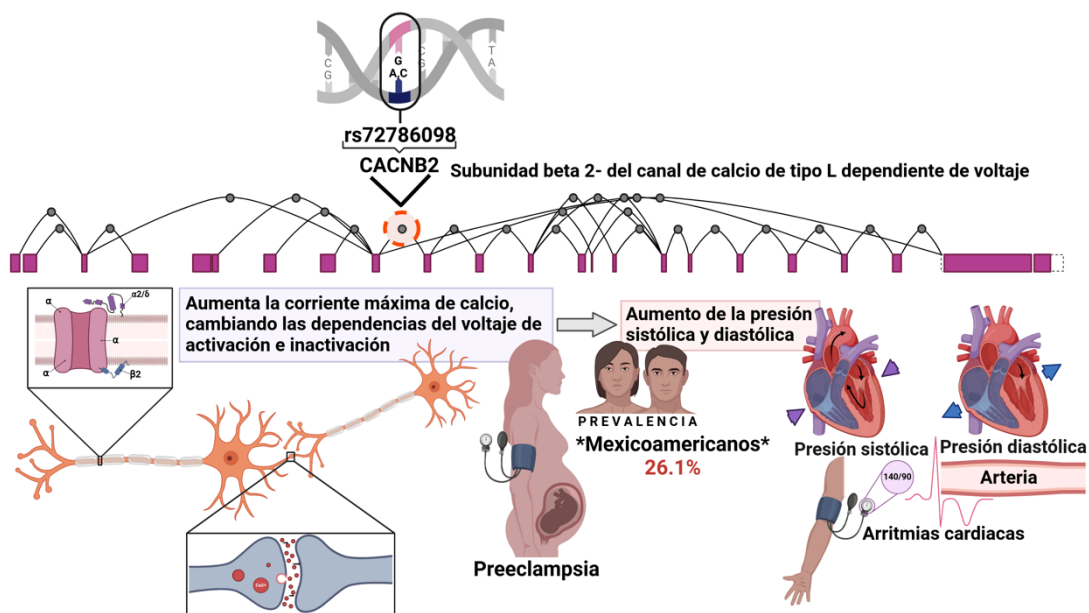


Figura 18. Impacto de la Variante Intrónica SNP rs72786098 en la Corriente Máxima de Calcio y sus Consecuencias en la Presión Sistólica y Diastólica.

Representación esquemática del transcrito del gene CACNB2 con sus exones e intrónes. Se muestra la localización del SNP rs72786098 en el intrón 8. Se muestra también la función canónica: aumento de la corriente máxima de calcio como resultado de la comunicación sináptica entre dos neuronas con modificaciones en las dependencias de voltaje. Como resultado, se observa un incremento en la presión sistólica y diastólica. Creado con Biorender.com

Dado que esta variante es intrónica y de tipo donante, se ha asociado al Síndrome de Brugada, también conocido como “Síndrome del bloqueo de rama derecha”, descrito por primera vez en 1992 por Pedro y Josep Brugada. Este síndrome se caracteriza por la elevación persistente del segmento ST y puede manifestarse con fibrilación ventricular, fibrilación auricular, síncope, arritmias y taquicardia. Existe incluso un fenotipo asintomático, lo que hace particularmente peligroso. La incidencia de muerte en la etapa adulta ocurre principalmente entre

los 36 y 40 años. Se estima que la prevalencia global del síndrome es del 0.05%, afectando a 5 de cada 10,000 habitantes.

Las primeras mutaciones se identificaron en 1998 en el gen SCN5A, que codifica el canal de sodio NaV1.5, resultando en una reducción de las corrientes de sodio (Na) en solo el 18-30% de los pacientes diagnosticados. Este descubrimiento inicial señaló una heterogeneidad genética, identificando dos nuevos genes: GPD1-L (glicerol-3-fosfato deshidrogenasa) en 2002, que afecta indirectamente la función normal del canal de sodio dificultando su transporte a través de la membrana celular; y el más reciente hallazgo de mutaciones en el gen CACNB2, que codifica la subunidad beta-2 asociadas al canal de calcio, provocando una reducción de corriente de calcio debido a su inactivación acelerada.

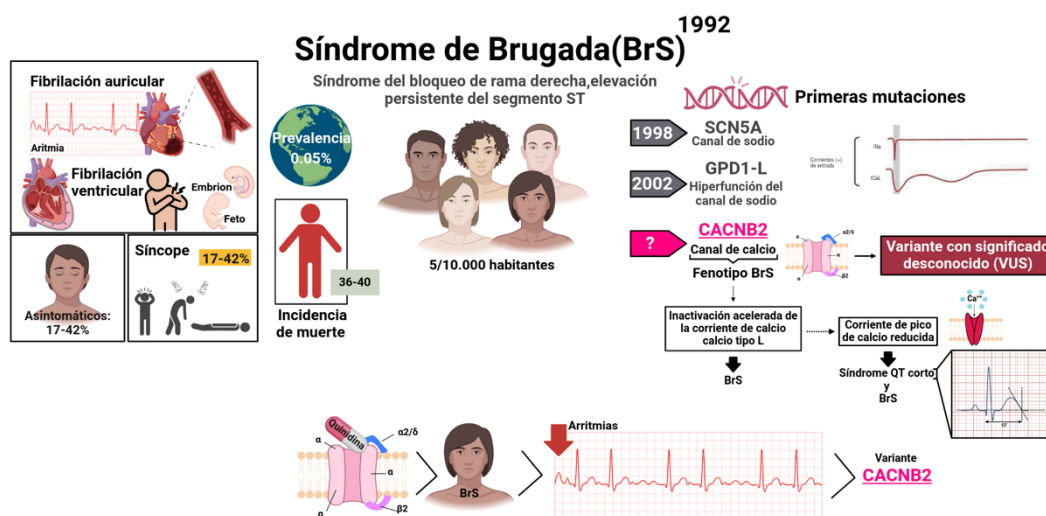


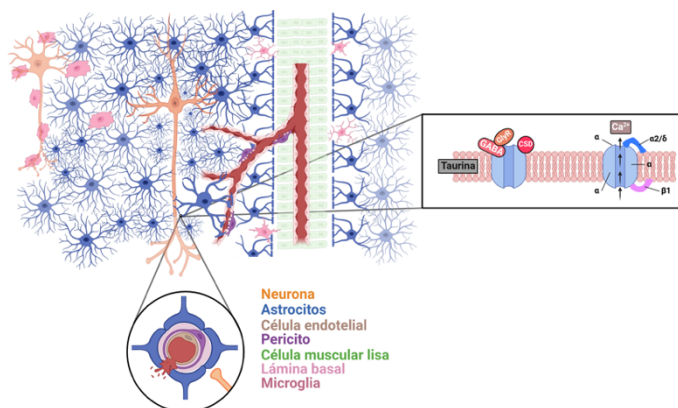
Figura 19. Efectos de la Variante Intrónica Tipo Donante en el Gen CACNB2 y su Asociación con el Síndrome de Brugada.

La variante intrónica, de tipo donante, provoca una mutación que puede desencadenar el síndrome de Brugada (BrS). Este cambio afecta el gen CACNB2, clasificándolo como una Variante de Significación Desconocida (VUS). La figura ilustra los posibles efectos de esta variante en la patogénesis del síndrome de Brugada. Creado con Biorender.com

El desarrollo del Síndrome de Brugada (BrS) se manifiesta en patrones característicos en los electrocardiogramas, como: bI) Potencial de acción normal de corazón; bII) Potencial de acción del patrón tipo 2 y bIII) Potencial de acción relacionada al patrón tipo 1. El uso de quinidina, un fármaco antiarrítmico con actividad bloqueadora de corrientes ha mostrado reducir la incidencia de arritmias en pacientes con BrS

(véase Figura 19, (125,126)).

Por otro lado, la taurina, un CB, que modifica la expresión de los canales de calcio, tiene baja permeabilidad a través de



la BHE gracias a la enzima CSD (cisteína de sulfúrica

descarboxilasa) ver figura 20. Su consumo promueve la protección de las neuronas

expuestas a daño celular al inhibir, en el SNC, al activador de los receptores de glicina (GlyR) y GABA, lo que a su vez induce la actividad de los canales de tipo P/Q (127–129).

El cuarto SNP rs4558964 se encuentra ubicado en el gen VCAN. El producto de la expresión de este gen es una proteína ligada a la matriz extracelular que degrada complejos de proteinglucanos, desempeña un papel crucial en la adhesión celular. La presencia de la proteína VCAN (versican) en la materia blanca, incluyendo astrocitos, oligodendrocitos y microcitos, así como en las

Figura 20. Impacto de la Interacción con Taurina en la Expresión de Canales de Calcio y Permeabilidad de la Barrera Hematoencefálica.

Efecto de la Interacción con el Compuesto Bioactivo Taurina en la Modificación de la Expresión de los Canales de Calcio y en la Permeabilidad de la BHE. Creado con Biorender.

arterias cerebrales, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DCV. Este riesgo está vinculado a la acumulación de VCAN en las paredes arteriales, lo que puede resultar en la rigidez de los vasos sanguíneos, dificultando el flujo sanguíneo cerebral y aumentando la susceptibilidad a un ACV y DCV. Además, la presencia de VCAN influye en la generación de una mayor cantidad de células gliales y su proliferación, como se ilustra en la figura 21 a) (130,131).

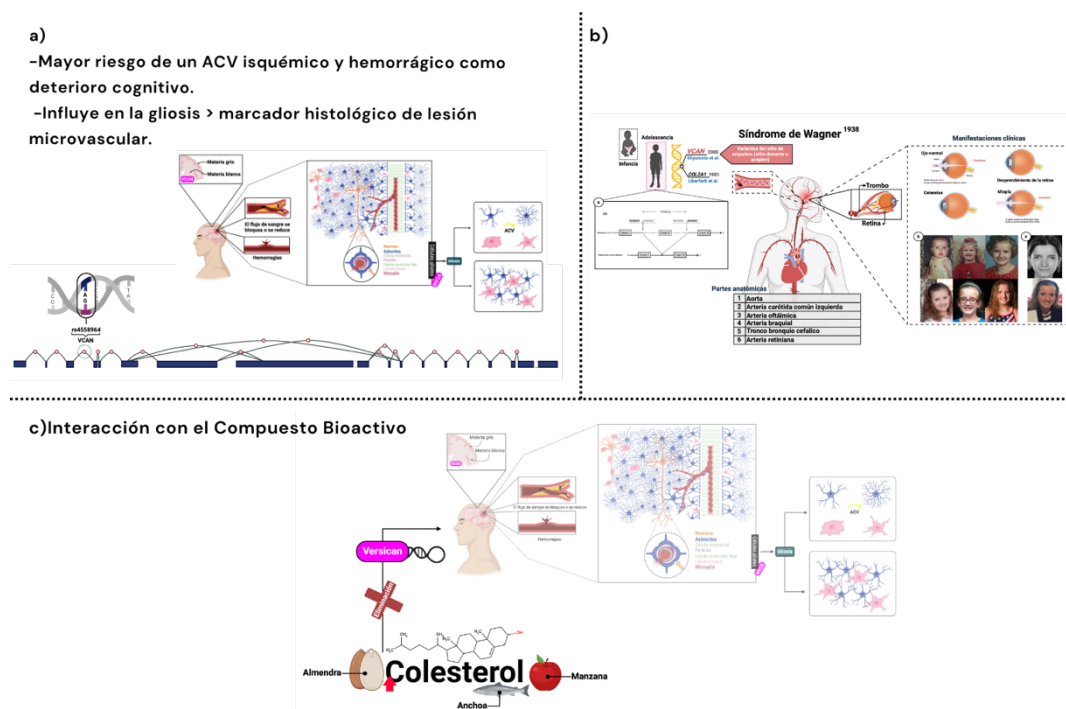


Figura 21. Características de la Variante Intrónica rs4558964 y sus Implicaciones en la Adhesión Celular, Síndrome de Wagner y su Interacción con el Colesterol.

a) Función canónica: Implicación en la adhesión y angiogénesis celular. **b)** Variante intrónica, desencadena el síndrome de Wagner, manifestando diversos signos desde una edad temprana. **c)** Interacción con el colesterol: La presencia de este CB se revela un efecto de pérdida de función con un potenciales efecto benéfico para la salud de quien padece esta enfermedad. Creado con Biorender.com

Se ha comprobado que las variantes heterocigotas dirigidas al exón 8 de VCAN causa la enfermedad de Wagner. Este trastorno vitreoretiniano, inicialmente asociado con el gen COL2A1, fue finalmente vinculado a VCAN en 2005. VCAN se ha caracterizado como una variante intrónica de corte y empalme 5',

demostrando un empalme alternativo de los exones 7 y/u 8 en las transcripciones maduras de VCAN, expresando V0 (que incluye exón 7 y 8) y V1 (sin exón). Las manifestaciones clínicas incluyen cataratas fenotípicas y trastornos de la retina y coroides, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. La figura 21 b) proporciona una representación esquemática de la detección en el gen VCAN, destacando la región eliminada, la región intacta, los puntos de interrupción de la eliminación.

También se presenta un análisis de los rasgos faciales en diferentes etapas de vida, observando una frente ancha, hipertelorismo leve y mentón puntiagudo con la edad. La figura c) muestra que el enriquecimiento de colesterol resulta en una eliminación total de la expresión del ARNm para versican o a nivel de la transcripción (132,133).

d. Evaluación de la Frecuencia de Consumo de Alimentos, Índice de Alimentación Saludable y Seguridad Alimentaria derivada de la información presente en Demencia Vascular.

Los polimorfismos previamente seleccionados tienen asociaciones específicas con CBs y alimentos correspondientes. El SNP rs72786098, por ejemplo, está vinculado con la taurina, un CB presente en la carne de puerco, pescado, pollo y lentejas.

En el caso del rs4558964, se asocia con el colesterol, encontrado en alimentos como manzanas, almendras y anchoas. Cabe señalar que las anchoas no están representadas en los alimentos de mayor consumo entre mexicanos, según datos de ENSANUT 2018. Se considera el

rs429358 relacionado con la acetilcolina, presente en huevo, carne y leche de vaca. Por último, para la variante rs34624984, se ha identificado una asociación con el kaempferol y los alimentos como brócoli, manzana, pimienta verde, harina y espárragos; sin embargo, el pimienta verde y los espárragos no figuran en el listado de alimentos de ENSANUT. Estos hallazgos se presentan en la Figura 22, inciso a).

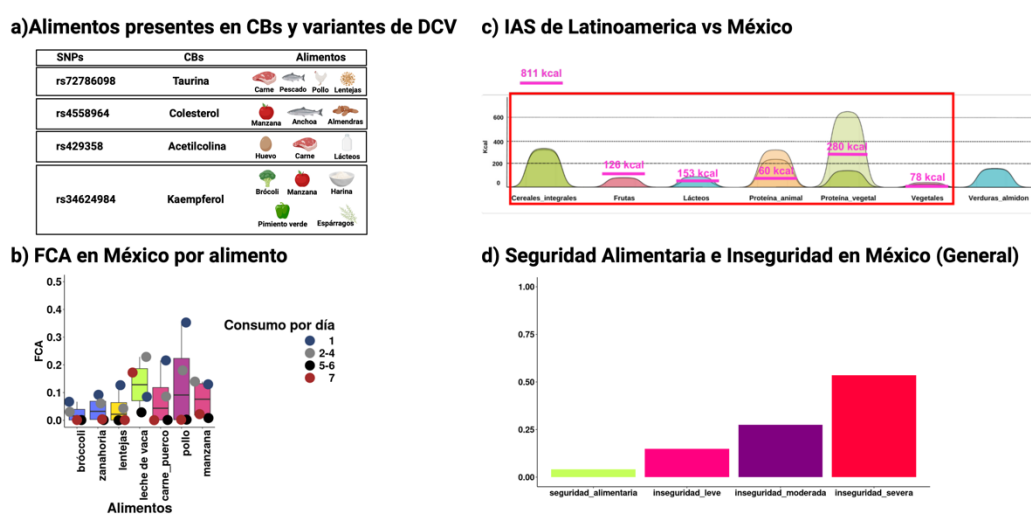


Figura 22. Compuestos Bioactivos Presentes en los Alimentos Consumidos por la Población en la República Mexicana.

a) Tabla que muestra los alimentos ricos en Compuestos bioactivos y su relación con variantes asociadas a la demencia vascular. **b)** Gráfico de bigotes de la FCA a lo largo de la semana en México. **c)** Comparación de Índice de Alimentación Saludable entre Latinoamérica y México, con las calorías requeridas para una “dieta de salud planetaria” indicadas por líneas rosadas. México está representado en tono más claro y Latinoamérica en tono más oscuro. Siendo México representado de color más claro y Latinoamérica en tono más oscuro **d)** Niveles de Seguridad e Inseguridad Alimentaria (leve, moderada y severa) en todo México. Creado con RStudio y Tableau.

Se llevó a cabo la representación gráfica mediante un diagrama de bigotes, dividido en el primer cuartil, la media y el tercer cuartil (líneas grises), con la Frecuencia de Consumo de Alimentos en el Y en el eje X se identificaron los alimentos (véase inciso a), mostrando el consumo a lo largo de los 7 días de la

semana mediante puntos coloreados: 1 día (azul), 2 a 4 días (gris), 5 a 6 (negro) y toda la semana (rojo). Destacando que el pollo y la leche de vaca registraron el mayor consumo, alcanzando un 17% durante toda la semana (7 días), como se aprecia en la Figura 22, inciso b.

En la Figura 22, inciso c, se presenta la comparación entre México y Latinoamérica, evaluando las calorías consumidas en relación con las recomendadas por la comisión EAT-Lancet para cada grupo de alimentos (véase inciso a). La comparación muestra que tanto México como Latinoamérica exceden significativamente las recomendaciones en lácteos, vegetales, proteína vegetal y proteína animal, llegando a consumir 4 y 5 veces más respectivamente, mientras que hay una deficiencia en cereales integrales y frutas.

Dichos datos nos permiten comprender las razones detrás del bajo porcentaje de seguridad alimentaria en la población, como se refleja en la figura 22, inciso d. La inseguridad alimentaria en México es notablemente elevada, con un 50% de la población experimentando inseguridad severa (marcada en rojo), lo que significa que han padecido hambre en sus hogares. En contraste, solo 10% de la población se encuentra en seguridad alimentaria (marcada en verde), indicando que tiene acceso y disponibilidad de alimentos en cantidad y calidad. Finalmente, tras analizar la presencia los CBs en los alimentos, se calculó la concentración por cada 100g/mg de estos, con la finalidad de entender su contribución equivalente en diferentes alimentos, como se ilustra en la Figura 23 b.

La concentración de CBs se expresa en miligramos por cada 100 gramos del alimento (87). En este contexto, las manzanas destacan por su mayor contenido

de colesterol (color naranja), alcanzando los 3.0 mg, en comparación con el kaempferol (color verde), que registra solo 0.14 mg. Asimismo, la carne de res exhibe una concentración de 103 mg de taurina (color verde), mientras que la acetilcolina (color azul) presenta 200 mg (véase figura 23, inciso a).

En términos de equivalentes, se observa que las lentejas, al cubrir un consumo de porción (equivalente a 99 g), satisfacen los 60 mg de taurina. En el caso de los equivalentes en la carne (30 g), se necesitan 3 ½ porciones correspondientes para alcanzar los 103 mg de taurina. Respecto al colesterol, una ración manzana de 1 equivalente (138 g) cubre los 3.0 mg, como se ilustra en el inciso b. Vale la pena señalar que, aunque algunos alimentos marcados en rojo son consumidos por la población mexicana, no están incluidos en el listado de ENSANUT 2018.

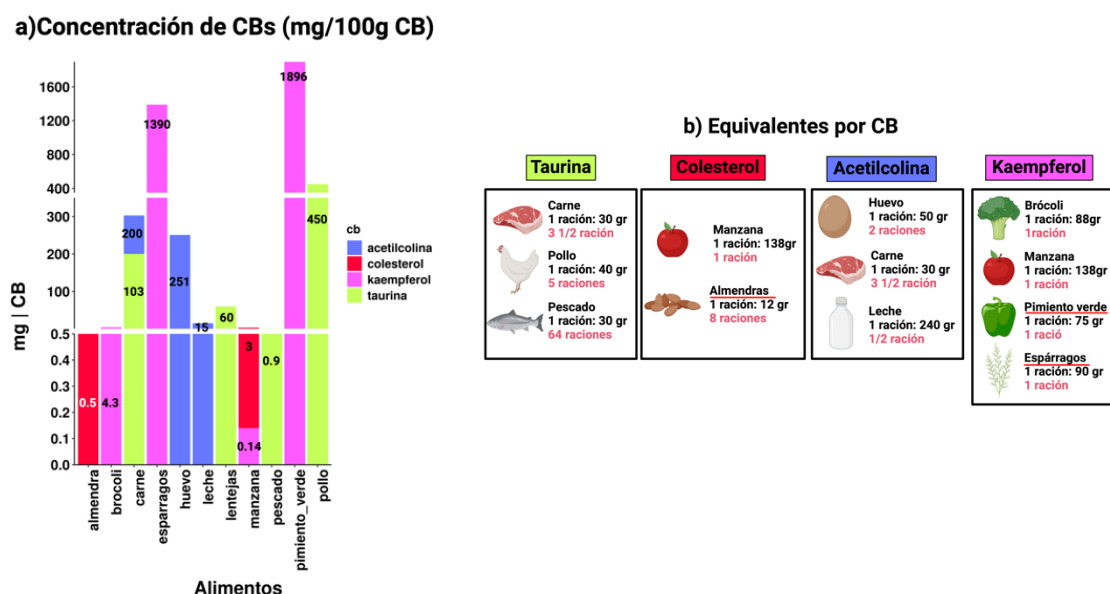


Figura 23. Concentración de Compuestos Bioactivos (mg/100 g) por Alimento y su Equivalente.

A) Concentración de los Compuestos Bioactivos por alimento (mg/100g). B) Cuadros de Equivalentes de Alimentos con Compuestos Bioactivos Seleccionados. Creado con RStudio.

9. DISCUSIÓN

Se tienen identificados un total de 64 SNPs relacionados con DCV, de los cuales 42 fueron sometidos al motor de búsqueda de SNP-Food Search. Este análisis produjo 10 SNPs estructurales, incluyendo los intrónicos rs72786098 y rs4558964, así como los codificantes rs34624984 y rs429358, este último utilizado como control positivo. La localización de los genes de estos polimorfismos fue revelada a nivel celular, situándolos en la UNV, con el control positivo en los astrocitos en el espacio extracelular y el rs72786098 en la membrana celular, según se observa en la Figura 14.

La identificación de los estripes celulares involucrados en el desarrollo de la enfermedad, junto con la asociación de genes afectados en cada variable, contribuye a la comprensión del mecanismo nosológico. El algoritmo SCRAD(111) v0.9 mostró que la mayoría de las variantes están asociadas con células endoteliales, astrocitos y microglía, cada una con funciones específicas dentro de la UNV.

Los astrocitos, derivados de la glía radial, desempeñan un papel crucial en la formación y función de las sinapsis, interactuando con las neuronas durante los primeros años de vida hasta la edad adulta. Por otro lado, la microglía, descrita como un macrófago resistente del SNC, juega un papel esencial en las respuestas inflamatorias, particularmente después de episodios de isquemia o reperfusión cerebrales. Las células endoteliales, presentes en la microvasculatura, son fundamentales para mantener la BHE y facilita el movimiento de sustancias a través de ella. La evaluación de MAF proporciona información sobre la prevalencia de alelos en una población específica o

ancestría, siendo un componente clave en este proyecto, como se evidencia en la figura 14, inciso c).

Comprender el efecto de las variantes genéticas y su interacción con el metabolismo es esencial para comprender el cuadro clínico de la DCV. en conjunto con la UNV, como describe Shaeffer y Ladecola en 2021(134), este enfoque proporciona un marco de investigación sólido. Se seleccionaron CBs presentes en los alimentos descritos en ENSANUT 2018 y la comisión EAT-Lancet, relacionados a variantes genéticas, encontrándose particularmente interesantes el SNP rs3462984 que contiene más CBs relacionados, aproximadamente 60 en total. Este análisis destaca cuatro CBs (taurina, kaempferol, colesterol y acetilcolina), presentes en alimentos como manzanas, carne de puerco y brócoli, alguno de los cuales pueden atravesar la BHE. La implicación de estos compuestos en las variantes identificadas sugiere respuestas preventivas para la enfermedad.

Al considerar el consumo de alimentos según IAS propuesto por la comisión EAT-Lancet, se observa que México duplica las calorías recomendadas en comparación con Latinoamérica, ya que consume la mitad de lo recomendado para proteína vegetal. La FCA y la SA son aspectos destacados. Las FCA seleccionadas no supera el 50%, mientras que, aproximadamente el 50% de la población mexicana presenta inseguridad alimentaria severa (135). Esto se relaciona con el ingreso promedio de los hogares mexicanos y destaca la importancia de considerar y abordar aspectos socioeconómicos en nutrición y salud.

Finalmente, se evaluó la accesibilidad económica de los alimentos seleccionados basándose en los costos de la canasta básica. Los resultados indican que la mayoría de los alimentos cubren el costo monetario de la canasta básica (\$822.05) (136), con excepción de aquellos subrayados en rojo. Este análisis se alinea con la nosología del DCV de manera específica dirigida a miembros de una población con variantes genéticas heredadas, destacando la importancia de abordar aspectos económicos y nutricionales en conjunto para promover la salud cognitiva. Se plantea también prevenir enfermedades asociadas al DC a través de la alimentación con protocolos basados en ciencia y no desde la perspectiva empírica y general como se realiza actualmente alcanzando únicamente un aspecto de tratamiento en personas con estados avanzados de la enfermedad cuando ya no son independientes.

10. CONCLUSIÓN.

La interpretación de información masiva mediante la aplicación de matemáticas discretas y protocolos de aprendizaje de máquina hizo visible el fenómeno discreto de la diversidad a través de la generación, acumulación y dispersión de variantes genéticas en el ser humano. Estos datos se encuentran depositados en bases de datos especializadas de distintas áreas del conocimiento. Una de las consecuencias de este fenómeno de diversidad biológica es la manifestación múltiple de condiciones denominadas enfermedades. Abordarlas desde la perspectiva genética no es nuevo y el resultado de este enfoque es el conocimiento de la vasta gama de enfermedades monogénicas. Sin embargo, existen padecimientos cuyo origen no es atribuible a una condición genética única. Agregando un componente confuso que se oculta en misterios no discernibles para los profesionales de la salud sin el entrenamiento adecuado. Encontrar las pistas que manifiesten su verdadera raíz de causales es todo un reto. Muchas veces parte del misterio radica en que son enfermedades progresivas, silenciosas y sistémicas. El DC es un ejemplo de estas enfermedades crónico-degenerativas. En general es detonada por muchos factores y uno de ellos es el genético. El enfoque de integración de sistemas celulares de nuestro cuerpo, observables como una red compleja de interacción, puede ser estudiada y analizada para identificar variantes genéticas y CBs a través de minería de datos y estrategias de IA. Otra alternativa es invertir en proyectos de recursos económicos exorbitantes y muchas horas/trabajo/hombre. La promoción del DC, específicamente la DCV, es detonada por factores genéticos que se ven reflejados en las variantes descritas asociadas a la enfermedad. Las 4 variantes

estudiadas en el presente trabajo están representadas de manera diferencial en poblaciones, tal como lo refieren sus MAF. La diversidad de estas variantes se refleja no solo a nivel de individuos pertenecientes a una población, sino también en el metabolismo de los tipos celulares pertenecientes a la UNV y la BHE donde se expresan estas variantes. Sin dejar de lado que la interpretación es aplicable para individuos que pertenecen a poblaciones amerindias específicas que habitan ciertas regiones de México. En este sentido, el flujo de información que se rastreó a través de CBs presentes en alimentos de mayor FCA mostró un efecto particular con el producto de la expresión de los genes que contienen las variantes descritas. También planteó la posibilidad de modificar el efecto asociado a DCV a través de la alimentación. En términos de mega diversidad biológica presente en México, también se manifiesta en la cantidad de alimentos disponibles de muy alto valor en salud y bienestar para quien los consume, con la ventaja adicional de que son de bajo costo, como lo mostró el análisis de seguridad e inseguridad alimentaria. Desafortunadamente, la occidentalización de la alimentación en nuestra cultura deja de lado estas ventajas. El resultado evidente es la alimentación regida a través de alimentos procesados. La ENSANUT 2018 puso de manifiesto lo anterior y obedece, desde la particularidad de los alimentos seleccionados en la encuesta, lo limitado del alcance al solo incluir una lista de 140 alimentos disponibles en cadenas de tiendas comerciales expresado en FCA. Este sesgo es notorio en el análisis realizado en el presente trabajo donde se proponen tanto alimentos disponibles en ENSANUT como los que no. Por esta razón, se contempló poner en la mesa de discusión la alimentación planetaria sugerida por la comisión EAT LANCET, así como utilizar

un IAS como método de evaluación que no genere un sesgo local sino una condición de comparación geopolítica, cultural y económica. El crecimiento de la pobreza en nuestro país es alarmante y la implementación del conocimiento como el que se plantea en este trabajo en políticas públicas de salud quedaran restringidas a productos de importación realizada en otros países, al menos que pongamos manos a la obra tal como lo promueve el presente trabajo.

11. ANEXOS

Anexo A.

Tabla 3. Procesos de Identificación de Variantes Relacionadas con Demencia Vascular.

Proceso de Identificación de Variantes Relacionadas con Demencia Vascular	
1. Selección de palabra clave.	<ul style="list-style-type: none"> - Realiza revisión exhaustiva de literatura para identificar palabras clave asociadas con Demencia Vascular. - Representar las palabras clave en un diagrama de flujo con elementos alfanuméricos. - Medical Subject Heading (MeSH)
2. Minería de datos	<ul style="list-style-type: none"> - Derivar la información de entrada de las palabras clave seleccionadas. - Emplear operadores booleanos (AND, OR, NOT) para definir la búsqueda. - Realizar indexación semántica de palabras claves consultando artículos científicos en PubMed a través de NCBI.
3. Procesamiento y Transformación de Datos	<ul style="list-style-type: none"> - Dividir el proceso en etapas: selección, procesamiento y transformación de datos. - Utilizar el lenguaje de programación R en ASGB v0.4 para realizar procesos estadísticos y gráficos. - Seleccionar distintas bases de datos para cada palabra clave identificada.
4. Identificación de Relaciones Genotipo-Fenotipo	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar la base de datos OMIN para identificar relaciones genotipo-fenotipo. - Validar la integridad y confiabilidad de la información sobre genes humanos y genética clínica.
5. Búsqueda de Proteínas Asociadas a Genes	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliza la base de datos UNIPROT para buscar proteínas asociadas a genes. - Acceder a secuencias experimentales y computacionales de mas de 120 millones de proteínas.
6. Relación de Variantes Genéticas con Importancia Clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar la base de datos ClinVar para reaccionar variantes genéticas con importancia clínica. - Acceder a información sobre estudios de variantes genéticas humanas asociadas a diversas condiciones.
7. Utilización de Otras Bases de Datos	<ul style="list-style-type: none"> - Emplear GWAS catalog para obtener datos de calidad sobre estudios de asociación del genoma - Utilizar Ensembl para obtener datos de referencia para la interpretación del genoma.
8. Incorporación de Reactome knowledgebase	<ul style="list-style-type: none"> - Aprovechar Reactome para obtener detalles moleculares sobre procesos biológicos, fisiológicos y patológicos. - Vincular proteínas humanas con funciones moleculares.
9. Visualización de Asociaciones y Presentación de Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar el algoritmo ASGB para visualizar asociaciones mediante diversos gráficos. - Presentar los resultados en tablas en formato .csv y .txt para facilitar la manipulación y análisis de datos.

Anexo B.

Tabla 4. Proceso de Identificación de Compuestos Bioactivos (CBs) en Alimentos Relacionados con SNPs Asociados a Demencia Vascular mediante el Uso del Algoritmo SNP-Food Search v0.2 y Programación en R.

Proceso de Identificación de Compuestos Bioactivos (CBs) en Alimentos Relacionados con SNPs asociados a Demencia Vascular. Utilización de Algoritmo SNP-Food Search v0.2. Utilizar R como lenguaje de programación en algoritmos.	
1. Datos de Entrada y Obtención de Información del SNP	<ul style="list-style-type: none"> - Requerir el identificador de variantes ID-SNP (rs000000) como datos de entrada. - Obtener información del gen donde se localiza el SNP a través de la base de datos GENCODE → proporciona anotaciones de genes, ARN largos no codificantes (lncRNA), ARN pequeños no codificantes (miRNAs) y transcritos de alta calidad presentes en los genomas de referencia.
2. Identificación de Ruta Metabólica Asociada al Gen.	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar la ruta metabólica asociada al gen utilizando REACTOME knowledgebase. - Describir los procesos metabólicos representados por identificadores de reacciones químicas en procesos como transducción de señales, transporte, replicación del ADN, síntesis de proteínas y metabolismo intermediario.
3. Procesamiento de Textos	<ul style="list-style-type: none"> - Llevar a cabo el procesamiento de textos para analizar o extraer información útil de grandes cantidades de datos de texto no estructurados. - Utilizar técnicas de procesamiento de aprendizaje automático y análisis estadístico. - Realizar identificación de patrones mediante ML y NLP.
4. Extracción de Información mediante TF-IDF	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar la función de frecuencia inversa del documento y la frecuencia del término (TF-IDF) para la extracción de información. - Dividir los textos en subconjuntos de datos (artículo 1, artículo 2, artículo 3). - Calcular la frecuencia de términos y la frecuencia inversa del documento con parámetros específicos (max_df, min_df, ngrams). - Definir la TF en función de la frecuencia de términos y la IDF considerando el aumento del término informativo para el entrenamiento.
5. Búsqueda de Compuestos Bioactivos en Bases de Datos	<ul style="list-style-type: none"> - Procesar las palabras más relevantes en la búsqueda de SBs en PubChem → parte de la colección de información química de la NLM de los NIH. - Organizar datos químicos, compuestos, estructuras químicas únicas, y proporcionar información sobre medicamentos, predicción de toxicidad, efectos secundarios e información de metabolitos.
6. Utilización de Food Data Base (FOODB)	<ul style="list-style-type: none"> - Buscar CBS en FOODB, la base de datos del Centro de Información sobre Composición de Alimentos basada en USDA. - Acceder a información sobre perfiles de alimentos, nutrientes, alimentos complejos, y compuestos nutricionalmente importantes. - Considerar la variabilidad de la composición de alimentos debido a factores como genotipo y condiciones de producción.
7. Uso de Base de Datos FDA y NIH	<ul style="list-style-type: none"> - Incorporar la base de datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para obtener información sobre seguridad alimentaria y medicamentos. - Utilizar la base de datos de NIH para acceder a información biomédica y apoyar la investigación en información de salud computacional.
8. Generación de Matriz de salida	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir que el algoritmo SNP-Fs genera una matriz de salida con 20 atributos con características distintivas. - Formato de salida en csv o txt para su posterior análisis. - Integrar la información de los CBs identificados en alimentos relacionados con SNPs asociados a DV.

Este proceso combina la información genética, la ruta metabólica, el procesamiento de textos y la búsqueda en base de datos especializadas para identificar CBs relevantes para

Anexo C.

Tabla 5. Proceso de Análisis de Consumo Alimentario (FCA), Índice de Alimentación Saludable (IAS), y Porcentaje de Consumo por Grupo de Alimento con Condiciones Sostenibles, Sustentables, Saludables y Seguridad Alimentaria (SA) mediante los Algoritmos Nutri_plot y HEI_graph.

Proceso de Análisis de Consumo Alimentario (FCA), Índice de Alimentación Saludable (IAS), y Porcentaje de Consumo por Grupo de Alimento con Condiciones Sostenible, Sustentable, Saludables y Seguridad Alimentaria (SA) utilizando los algoritmos Nutri_plot, HEI_graph.	
Utilización de Nutri_plot:	
<ul style="list-style-type: none"> · Emplear el algoritmo para analizar la FCA y el porcentaje de consumo de ciertos alimentos en la población Amerindia. · Utiliza el lenguaje R como base. 	
1. Entrada de Datos	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar como entrada la información contenida en ENSANUT 2018 e EAT-Lancet. - ENSANUT 2018 proporciona datos sobre la salud y nutrición de la población mexicana por etapa de vida con características socio-demográficas. - Extraer información sobre FCA, seguridad alimentaria e inseguridad alimentaria, así como la clasificación de los 140 alimentos.
2. Procesamiento de Datos por Nutri_plot	<ul style="list-style-type: none"> - Obtener información de variables como FCA, seguridad e inseguridad alimentaria. - Clasificar los 140 alimentos en recomendados y no, considerando los datos extraídos de FCA,SA e IA mediante cuestionarios semicuantitativos.
3. Utilización de EAT-Lancet	- Incorporar información publicada por la comisión LANCET sobre dietas saludables y sostenibilidad ambiental en el sistema alimentario mundial.
4. Generación de Datos de Salida	- Generar datos de salida en forma de gráficos png o matrices csv utilizando Nutri_plot.
5. Seguridad Alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye la fase de Seguridad Alimentaria en Nutri_plot. - Tomar datos de entrada relacionados con la zona geográfica y área. - Obtener información de la base de datos de ENSANUT 2018 sobre seguridad o inseguridad alimentaria mediante cuestionarios.
6. Generación de Datos de Salida para Seguridad Alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> - Producir una clasificación de la información en una matriz de salida. - Generar visualización de gráficos png para representar la seguridad alimentaria.
Proceso de HEI_graph:	
<ul style="list-style-type: none"> · Utiliza HEI_graph como segunda fase de procesamiento de la información generada por Nutri_plot. · Extrae una matriz de datos de Nutri_plot para ser ingresados en Tableau Public (v2022.2.0), un software de visualización de datos. 	
7. Generación de Datos de Salida por HEI_graph	- Generar gráficos y matrices png,pdf y csv utilizando HEI_graph.

Este proceso integral combina información de salud, nutrición, sostenibilidad y seguridad alimentaria utilizando algoritmos especializados, generando salidas visuales y matrices que facilitan la interpretación y toma de decisiones en el ámbito alimentario y de salud.

12. REFERENCIAS

1. González RG, Hernández AD, Santana Portillo JA. Visión panorámica de las enfermedades crónico-degenerativas. *Revista Internacional de Acupuntura* [Internet]. el 1 de abril de 2015 [citado el 21 de noviembre de 2023];9(2):57–69. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-acupuntura-279-articulo-vision-panoramica-enfermedades-cronico-degenerativas-S1887836915000058>
2. Liaison O of C and P. LAS DEMENCIAS Esperanza en la Investigación. Vasculares, Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Accidentes (NINDS). 2002;(02–75):70.
3. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. agosto de 2019;39(8):1542–9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
4. Juan Pablo Gutiérrez, Juan Rivera, Teresa Shamah, Carlos Oropeza MHÁ. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Resultados Nacionales 2012. 2012. p. 722.
5. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. el 24 de octubre de 2015;386(10004):1698–706.
6. Zapico SC. Frailty , Cognitive Decline , Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. 2019;
7. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst*

- Rev [Internet]. el 22 de febrero de 2021 [citado el 21 de noviembre de 2023];2021(2). Disponible en: /pmc/articles/PMC8407366/
8. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* [Internet]. el 30 de noviembre de 2002 [citado el 21 de noviembre de 2023];360(9347):1759–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12480441/>
 9. Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia.
 10. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. el 1 de marzo de 2018 [citado el 21 de noviembre de 2023];14(3):280–92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2017.09.007>
 11. OMS. Demencia [Internet]. 2023 [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
 12. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019 Actitudes hacia la demencia. [citado el 22 de noviembre de 2023]; Disponible en: www.daviddesigns.co.uk
 13. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. el 1 de noviembre de 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];54(6):346–55. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-prevalencia-demencia-adultos-mayores-america-S0211139X19300113>

14. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. el 20 de noviembre de 2013;80(4):844–66.
15. Jaime Toro Gómez, Manuel Yepes Sanz, Sánchez EP. *Neurología Jaime Toro Gómez*. 1377;68–70.
16. Stackhouse TL, Mishra A. Neurovascular Coupling in Development and Disease: Focus on Astrocytes. *Front Cell Dev Biol*. el 12 de julio de 2021;9:702832.
17. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, Ottersen OP. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia* [Internet]. julio de 2010 [citado el 22 de noviembre de 2023];58(9):1094–103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20468051/>
18. Braun M, Iloff JJ. The impact of neurovascular, blood-brain barrier, and lymphatic dysfunction in neurodegenerative and metabolic diseases. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];154:413–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739013/>
19. McConnell HL, Li Z, Woltjer RL, Mishra A. Astrocyte dysfunction and neurovascular impairment in neurological disorders: Correlation or causation? *Neurochem Int* [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el

- 22 de noviembre de 2023];128:70–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986503/>
20. Welser J V., Li L, Milner R. Microglial activation state exerts a biphasic influence on brain endothelial cell proliferation by regulating the balance of TNF and TGF- β 1. *J Neuroinflammation* [Internet]. el 6 de diciembre de 2010 [citado el 22 de noviembre de 2023];7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134289/>
 21. Zhao X, Eyo UB, Murugan M, Wu LJ. Microglial interactions with the neurovascular system in physiology and pathology. *Dev Neurobiol* [Internet]. el 1 de junio de 2018 [citado el 22 de noviembre de 2023];78(6):604–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318762/>
 22. De Maria Marchiano R, Di Sante G, Piro G, Carbone C, Tortora G, Boldrini L, et al. Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go. *Journal of Personalized Medicine* 2021, Vol 11, Page 216 [Internet]. el 18 de marzo de 2021 [citado el 22 de noviembre de 2023];11(3):216. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/3/216/htm>
 23. Campbell-Salome G. Communication in genomic and precision medicine: Editorial – PEC Innovation. *PEC Innovation*. el 1 de diciembre de 2023;2:100126.
 24. Albert Bruce, Johnson Alexander, Morgan David, Raff Martin, Roberts Keith, Walter Peter. *THE CELL Molecular Biology of Sixth Edition*. United States of America; 2016.

25. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. [Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases]. *Gac Med Mex.* el 30 de marzo de 2017;153(2):238–50.
26. Brown Terence A. *Genomes 3* [Internet]. 2007 [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5286455/mod_resource/content/1/Genomes_3%20-%20T.A.%20Brown_.pdf
27. Hernández Rodríguez Alejandra Wendoly, Trejo Medinilla Flor de María. Genetic population study of allelic frequencies on 15 STR's markers in the Estate of Zacatecas applied on forensics practice. *Archivos de Medicina.* 2014;10(1):1698–9465.
28. Kido T, Sikora-Wohlfeld W, Kawashima M, Kikuchi S, Kamatani N, Patwardhan A, et al. Are minor alleles more likely to be risk alleles? *BMC Med Genomics* [Internet]. el 19 de enero de 2018 [citado el 22 de noviembre de 2023];11(1):1–11. Disponible en: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-018-0322-5>
29. Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature* 2022 611:7934 [Internet]. el 30 de septiembre de 2022 [citado el 22 de noviembre de 2023];611(7934):115–23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-05165-3>

30. Incremento a los Salarios Mínimos para 2022 | Comisión Nacional de los Salarios Mínimos | Gobierno | gob.mx [Internet]. [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/conasami/es/articulos/incremento-a-los-salarios-minimos-para-2022?idiom=es>
31. Echeverry-Quiceno LM, Candelo E, Gómez E, Solís P, Ramírez D, Ortiz D, et al. Population-specific facial traits and diagnosis accuracy of genetic and rare diseases in an admixed Colombian population. *Scientific Reports* 2023 13:1 [Internet]. el 27 de abril de 2023 [citado el 22 de noviembre de 2023];13(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-33374-x>
32. Suarez-Trujillo F, Vargas-Alarcon G, Juarez I, Gil-Martin R, Granados J, Vaquero-Yuste C, et al. HLA study in Mexico Nahua/Aztec Amerindians: Close relatedness to the ancient Central America ethnic groups. *Hum Immunol.* el 1 de mayo de 2023;84(5–7):313–4.
33. Kussmann M, Abe Cunha DH, Berciano S. Bioactive compounds for human and planetary health. *Front Nutr* [Internet]. 2023 [citado el 22 de noviembre de 2023];10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37545571/>
34. Selvaraji S, Efthymios M, Foo RSY, Fann DY, Lai MKP, Chen CLH, et al. Time-restricted feeding modulates the DNA methylation landscape, attenuates hallmark neuropathology and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Theranostics* [Internet]. 2022 [citado el 22 de noviembre de 2023];12(7):3007–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35547760/>

35. Xie C, Tang H, Liu G, Li C. Molecular mechanism of Epimedium in the treatment of vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking. *Front Aging Neurosci* [Internet]. el 16 de agosto de 2022 [citado el 22 de noviembre de 2023];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051307/>
36. Conceptos Básicos | Programa Especial para la Seguridad Alimentaria (PESA) Centroamérica | Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fao.org/in-action/pesa-centroamerica/temas/conceptos-basicos/es/>
37. INEGI, Instituto Nacional de Salud Pública, SALUD SECRETARIA DE SALUD. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019. Resultados nacionales [Internet]. Cuernavaca, Morelos, México; 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
38. Oficial N. Procedimiento Administrativo; 3, fracción XII; 17 Bis, fracción III; 115, fracciones IV y VI; 194, fracción I.
39. Curi-Quinto K, Unar-Munguia M, Rodriguez-Ramirez S, Rööös E, Willett W, Rivera J. Diet cost and quality using the Healthy Eating Index-2015 in adults from urban and rural areas of Mexico. *Public Health Nutr.* 2021;25(9):2554–65.
40. Kirkpatrick SI, Dodd KW, Potischman N, Zimmerman TP, Douglass D, Guenther PM, et al. Healthy Eating Index-2015 Scores Among Adults

- Based on Observed vs Recalled Dietary Intake. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 22 de noviembre de 2023];121(11):2233-2241.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34366116/>
41. Aruoma OI, Hausman-Cohen S, Pizano J, Schmidt MA, Minich DM, Joffe Y, et al. Personalized Nutrition: Translating the Science of NutriGenomics Into Practice: Proceedings From the 2018 American College of Nutrition Meeting. *J Am Coll Nutr* [Internet]. el 19 de mayo de 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];38(4):287–301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099726/>
 42. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. *Am J Med.* el 1 de agosto de 2020;133(8):895–900.
 43. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* el 12 de junio de 2018;71(23):2668–79.
 44. Vittert L, Ahmed M, Rawlings S. 50 principios de la ciencia de datos : innovaciones fundamentales [Internet]. Blume; 2021 [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.marcialpons.es/libros/50-principios-de-la-ciencia-de-datos/9788418459078/>
 45. Lin Z, Cheng YT, Cheung BMY. Machine learning algorithms identify hypokalaemia risk in people with hypertension in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018. *Ann Med* [Internet]. 2023 [citado el 22 de noviembre de 2023];55(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37162442/>

46. Maestre GE, Mena LJ, Melgarejo JD, Aguirre-Acevedo DC, Pino-Ramírez G, Urribarrí M, et al. Incidence of dementia in elderly Latin Americans: Results of the Maracaibo Aging Study. *Alzheimers Dement* [Internet]. el 1 de febrero de 2018 [citado el 22 de noviembre de 2023];14(2):140–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943198/>
47. Miyazawa T, Hiratsuka Y, Toda M, Hatakeyama N, Ozawa H, Abe C, et al. Artificial intelligence in food science and nutrition: a narrative review. *Nutr Rev* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 22 de noviembre de 2023];80(12):2288–300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35640275/>
48. Okui N. A Discrete Mathematics Approach for Understanding Risk Factors in Overactive Bladder Treatment. *Cureus* [Internet]. el 30 de enero de 2024 [citado el 14 de abril de 2024];16(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC10904023/>
49. Lehmann TH. Making Sense of Algorithms in Discrete Mathematics. *Int J Sci Math Educ* [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 15 de abril de 2024];20(5):1057. Disponible en: </pmc/articles/PMC8118110/>
50. Huang Z, Lu X, Duan H. Latent treatment pattern discovery for clinical processes. *J Med Syst* [Internet]. abril de 2013 [citado el 15 de abril de 2024];37(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389419/>
51. Tannenbaum SJ, Holford NHG, Lee H, Peck CC, Mould DR. Simulation of correlated continuous and categorical variables using a single multivariate distribution. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. diciembre de 2006

- [citado el 15 de abril de 2024];33(6):773–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053984/>
52. Okui N. A Discrete Mathematics Approach for Understanding Risk Factors in Overactive Bladder Treatment. *Cureus* [Internet]. el 30 de enero de 2024 [citado el 15 de abril de 2024];16(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC10904023/>
53. Jordán C. Teoría de grafos y modelización: Problemas resueltos. 2022 [citado el 15 de abril de 2024]; Disponible en: https://www.google.com.mx/books/edition/Teoría_de_grafos_y_modelización_Proble/L9mIEAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=teoria+de+grafos&printsec=frontcover
54. Greefrath G, Siller HS, Vorhölter K, Kaiser G. Mathematical modelling and discrete mathematics: opportunities for modern mathematics teaching. *ZDM* [Internet]. el 1 de agosto de 2022 [citado el 15 de abril de 2024];54(4):865–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291444/>
55. Sosa Escudero Walter. Qué es (y qué no es) la estadística: cómo se construyen las predicciones y los datos que más influyen en nuestras vidas (en medio de la revolución de big data). 2022;
56. Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de junio de 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];20(11). Disponible en: </pmc/articles/PMC6600148/>

57. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=La demencia afecta a nivel,demencia en un determinado momento.>
58. Ocampo del Valle Armando, Dr. Rivera Manuel Heriberto, Dra. Ramirez Taboada Itzelt Blanca, Dra. Martinez Perez Leonor. Análisis del papel emergente de redes de interacción de variantes genéticas que explican la asociación entre la aterosclerosis y el desarrollo de demencia vascular . [Cuernavaca]: Instituto de Biotecnología, UNAM; 2022.
59. Corella D, Ordovás JM, Corella D, Ordovás JM. Papel de las ómicas en la nutrición de precisión: fortalezas y debilidades. Nutr Hosp [Internet]. 2018 [citado el 22 de noviembre de 2023];35(SPE4):10–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000700003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
60. Echeverry-Quiceno LM, Candelo E, Gómez E, Solís P, Ramírez D, Ortiz D, et al. Population-specific facial traits and diagnosis accuracy of genetic and rare diseases in an admixed Colombian population. Scientific Reports 2023 13:1 [Internet]. el 27 de abril de 2023 [citado el 22 de noviembre de 2023];13(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-33374-x>
61. Rivera M, Paniagua-Meza D, Loredó Guillen M, Beltrán Nidia, Cuevas Erick, Ocampo Armando, et al. Advance Search Genetics Variants. Cuernavaca,Morelos; 2017.

62. Stander J, Dalla Valle L. On Enthusing Students About Big Data and Social Media Visualization and Analysis Using R, RStudio, and RMarkdown. *Journal of Statistics Education* [Internet]. 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];25(2):60–7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10691898.2017.1322474>
63. Cañedo Andalia R, Roberto I, Labrada R, Yaimeé Vázquez II. Centro Nacional para la Información Biotecnológica de los Estados Unidos: un palacio de la información para la medicina molecular. *ACIMED* [Internet]. 2009 [citado el 26 de noviembre de 2023];19(4):0–0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
64. Lipscomb CE. Medical Subject Headings (MeSH). *Bull Med Libr Assoc* [Internet]. 2000 [citado el 26 de noviembre de 2023];88(3):265. Disponible en: [/pmc/articles/PMC35238/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11111111/)
65. Gu J, Xiang R, Wang X, Li J, Li W, Qian L, et al. Multi-probe attention neural network for COVID-19 semantic indexing. *BMC Bioinformatics* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 26 de noviembre de 2023];23(1):1–27. Disponible en: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-022-04803-x>
66. Mork J, Aronson A, Demner-Fushman D. 12 years on - Is the NLM medical text indexer still useful and relevant? *J Biomed Semantics* [Internet]. el 23 de febrero de 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];8(1):1–10. Disponible en:

- <https://jbiomedsem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13326-017-0113-5>
67. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 1 de enero de 2005 [citado el 26 de noviembre de 2023];33(suppl_1):D514–7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gki033>
 68. Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Ahmad S, Alpi E, et al. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 6 de enero de 2023 [citado el 26 de noviembre de 2023];51(D1):D523–31. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
 69. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 4 de enero de 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023];46(D1):D1062–7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
 70. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 8 de enero de 2020 [citado el 26 de noviembre de 2023];48(D1):D835–44. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkz972>
 71. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic*

- Acids Res [Internet]. el 8 de enero de 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];47(D1):D1005–12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gky1120>
72. Gillespie M, Jassal B, Stephan R, Milacic M, Rothfels K, Senff-Ribeiro A, et al. The reactome pathway knowledgebase 2022. Nucleic Acids Res [Internet]. el 7 de enero de 2022 [citado el 26 de noviembre de 2023];50(D1):D687–92. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkab1028>
73. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. Nucleic Acids Res [Internet]. el 7 de enero de 2022 [citado el 26 de noviembre de 2023];50(D1):D988–95. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkab1049>
74. Frankish A, Carbonell-Sala S, Diekhans M, Jungreis I, Loveland JE, Mudge JM, et al. GENCODE: reference annotation for the human and mouse genomes in 2023. Nucleic Acids Res [Internet]. el 6 de enero de 2023 [citado el 26 de noviembre de 2023];51(D1):D942–9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkac1071>
75. Cuevas Erick, Rivera M. SNP-Food Search. Cuernavaca,Morelos; 2022.
76. Abbasi A, Javed AR, Iqbal F, Jalil Z, Gadekallu TR, Kryvinska N. Authorship identification using ensemble learning. Scientific Reports 2022 12:1 [Internet]. el 9 de junio de 2022 [citado el 26 de noviembre de 2023];12(1):1–16. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13690-4>

77. Frankish A, Carbonell-Sala S, Diekhans M, Jungreis I, Loveland JE, Mudge JM, et al. GENCODE: reference annotation for the human and mouse genomes in 2023. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 6 de enero de 2023 [citado el 26 de noviembre de 2023];51(D1):D942–9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkac1071>
78. Moussa M, Măndoiu II. Single cell RNA-seq data clustering using TF-IDF based methods. *BMC Genomics* [Internet]. el 13 de agosto de 2018 [citado el 15 de abril de 2024];19(6):31–45. Disponible en: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-018-4922-4>
79. Pasupa K, Kudisthalert W. Virtual screening by a new Clustering-based Weighted Similarity Extreme Learning Machine approach. *PLoS One* [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023];13(4):e0195478. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195478>
80. Pasupa K, Kudisthalert W. Virtual screening by a new Clustering-based Weighted Similarity Extreme Learning Machine approach. *PLoS One* [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023];13(4):e0195478. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195478>
81. Xiao T, Qi X, Chen Y, Jiang Y. Development of Ligand-based Big Data Deep Neural Network Models for Virtual Screening of Large Compound Libraries. *Mol Inform* [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 26 de noviembre

- de 2023];37(11):1800031. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/minf.201800031>
82. Huang H, Nguyen T, Ibrahim S, Shantharam S, Yue Z, Chen JY. DMAP: A connectivity map database to enable identification of novel drug repositioning candidates. *BMC Bioinformatics* [Internet]. el 25 de septiembre de 2015 [citado el 26 de noviembre de 2023];16(13):1–11. Disponible en:
<https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-16-S13-S4>
83. Deshmukh AL, Chandra S, Singh DK, Siddiqi MI, Banerjee D. Identification of human flap endonuclease 1 (FEN1) inhibitors using a machine learning based consensus virtual screening. *Mol Biosyst* [Internet]. el 25 de julio de 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];13(8):1630–9. Disponible en:
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/mb/c7mb00118e>
84. Crisan L, Avram S, Pacureanu L. Pharmacophore-based screening and drug repurposing exemplified on glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Molecular Diversity* 2017 21:2 [Internet]. el 21 de enero de 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];21(2):385–405. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-016-9724-5>
85. Gad A, Manuel AT, K. R. J, John L, Sajeev R, Shanmuga SP, et al. Virtual screening and repositioning of inconclusive molecules of beta-lactamase Bioassays—A data mining approach. *Comput Biol Chem*. el 1 de octubre de 2017;70:65–88.

86. Wang J. Fast Identification of Possible Drug Treatment of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) through Computational Drug Repurposing Study. *J Chem Inf Model* [Internet]. el 22 de junio de 2020 [citado el 26 de noviembre de 2023];60(6):3277–86. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jcim.0c00179>
87. Lee JH, Basith S, Cui M, Kim B, Choi S. In silico prediction of multiple-category classification model for cytochrome P450 inhibitors and non-inhibitors using machine-learning method\$. *SAR QSAR Environ Res* [Internet]. el 3 de octubre de 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];28(10):863–74. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1062936X.2017.1399925>
88. Ciallella HL, Zhu H. Advancing Computational Toxicology in the Big Data Era by Artificial Intelligence: Data-Driven and Mechanism-Driven Modeling for Chemical Toxicity. *Chem Res Toxicol* [Internet]. el 15 de abril de 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];32(4):536–47. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrestox.8b00393>
89. Zhu X, Ho CH, Wang X. Application of Life Cycle Assessment and Machine Learning for High-Throughput Screening of Green Chemical Substitutes. *ACS Sustain Chem Eng* [Internet]. el 3 de agosto de 2020 [citado el 26 de noviembre de 2023];8(30):11141–51. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acssuschemeng.0c02211>
90. Zhang W, Zou H, Luo L, Liu Q, Wu W, Xiao W. Predicting potential side effects of drugs by recommender methods and ensemble learning. *Neurocomputing*. el 15 de enero de 2016;173:979–87.

91. Zhang W, Liu X, Chen Y, Wu W, Wang W, Li X. Feature-derived graph regularized matrix factorization for predicting drug side effects. *Neurocomputing*. el 26 de abril de 2018;287:154–62.
92. Fukagawa NK, McKillop K, Pehrsson PR, Moshfegh A, Harnly J, Finley J. USDA's FoodData Central: what is it and why is it needed today? *Am J Clin Nutr*. el 1 de marzo de 2022;115(3):619–24.
93. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res* [Internet]. el 8 de enero de 2021 [citado el 26 de noviembre de 2023];49(D1):D1388–95. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
94. Ludwig M, Dührkop K, Böcker S. Bayesian networks for mass spectrometric metabolite identification via molecular fingerprints. *Bioinformatics* [Internet]. el 1 de julio de 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023];34(13):i333–40. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/bty245>
95. Allen F, Greiner R, Wishart D. Competitive fragmentation modeling of ESI-MS/MS spectra for putative metabolite identification. *Metabolomics* [Internet]. el 1 de febrero de 2015 [citado el 26 de noviembre de 2023];11(1):98–110. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11306-014-0676-4>
96. Heinonen M, Shen H, Zamboni N, Rousu J. Metabolite identification and molecular fingerprint prediction through machine learning. *Bioinformatics* [Internet]. el 15 de septiembre de 2012 [citado el 26 de noviembre de

- 2023];28(18):2333–41. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/bts437>
97. Shen H, Zamboni N, Heinonen M, Rousu J. Metabolite Identification through Machine Learning— Tackling CASMI Challenge Using FingerID. *Metabolites* 2013, Vol 3, Pages 484-505 [Internet]. el 6 de junio de 2013 [citado el 26 de noviembre de 2023];3(2):484–505. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/3/2/484/htm>
98. About the U.S. Department of Agriculture | USDA [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.usda.gov/our-agency/about-usda>
99. National Library of Medicine (NLM) | National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-library-medicine-nlm>
100. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. el 24 de octubre de 2015;386(10004):1698–706.
101. Dialnet Métricas - Documento La Educación encierra un tesoro [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/metricas/documentos/LIB/702284>
102. Ocampo del Valle Armando, Rivera Manuel. *Nutri_plot*. Cuernavaca,Morelos; 2022.
103. Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Valenzuela-Bravo D, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, et al. Consumo de grupos

- de alimentos y factores sociodemográficos en población mexicana. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3, may-jun):272.
104. Rodríguez-Ramírez S, Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Kim-Herrera EY, Valdez-Sánchez A, et al. Consumo de grupos de alimentos y su asociación con características sociodemográficas en población mexicana. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex.* 2020;62(6):693–703.
 105. Tableau Public [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.tableau.com/es-es/community/public>
 106. Ocampo del Valle Armando, Rivera Manuel. *HEI_graph.* Cuernavaca, Morelos; 2022.
 107. Home - SNP - NCBI [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
 108. vascular dementia - ClinVar - NCBI [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=vascular+dementia>
 109. Chen Z, Jiang R, Chen M, Zheng J, Chen M, Braidly N, et al. Multi-copper ferroxidase deficiency leads to iron accumulation and oxidative damage in astrocytes and oligodendrocytes. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];9(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46019-9>
 110. Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and A β in Alzheimer's Disease: Accidental Encounters or Partners? *Neuron* [Internet]. el 19 de febrero de 2014 [citado

- el 26 de noviembre de 2023];81(4):740–54. Disponible en:
<http://www.cell.com/article/S0896627314000993/fulltext>
111. Cuevas Erick, Rivera Manuel. SCRAD. Cuernavaca, Morelos; 2021.
112. rs429358 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs429358>
113. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature Reviews Neurology* 2019 15:9 [Internet]. el 31 de julio de 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];15(9):501–18. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41582-019-0228-7>
114. Wang H, Kulas JA, Wang C, Holtzman DM, Ferris HA, Hansen SB. Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. el 17 de agosto de 2021 [citado el 26 de noviembre de 2023];118(33):e2102191118. Disponible en:
<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2102191118>
115. Gay EA, Klein RC, Yakel JL. Apolipoprotein E-Derived Peptides Block $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. el 1 de febrero de 2006 [citado el 26 de noviembre de 2023];316(2):835–42. Disponible en:
<https://jpet.aspetjournals.org/content/316/2/835>
116. Abdul Wahab SM, Husain K, Jantan I, Arshad L, Haque MdA, Mohd Fauzi N, et al. Immunosuppressive Effects of *Annona muricata* L. Leaf Extract on

- Cellular and Humoral Immune Responses in Male Wistar Rats. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. el 22 de diciembre de 2023 [citado el 26 de noviembre de 2023];24(11):1465–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36545731/>
117. Chen Z, Jiang R, Chen M, Zheng J, Chen M, Braidy N, et al. Multi-copper ferroxidase deficiency leads to iron accumulation and oxidative damage in astrocytes and oligodendrocytes. *Sci Rep* [Internet]. el 1 de diciembre de 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];9(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263155/>
118. Zhang Q, Chen J, Qin Y, Wang J, Zhou L. Mutations in voltage-gated L-type calcium channel: implications in cardiac arrhythmia. *Channels* [Internet]. el 1 de enero de 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023];12(1):201–18. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19336950.2018.1499368>
119. Xin Q, Xin G, Li L, Sun W, Jiang W, Wang J, et al. Association study of hypertension susceptibility genes ITGA9, MOV10, and CACNB2 with preeclampsia in Chinese Han population. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2022 [citado el 26 de noviembre de 2023];35(25):5227–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491517/>
120. Connor JR, Benkovic SA. Iron regulation in the brain: histochemical, biochemical, and molecular considerations. *Ann Neurol* [Internet]. 1992 [citado el 26 de noviembre de 2023];32 Suppl(1 S):S51–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1510381/>

121. Ceruloplasmina: determinación de su actividad ferroxidasa [Internet]. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000300008&lng=es.
122. De las Fuentes L, Sung YJ, Schwander KL, Kalathiveetil S, Hunt SC, Arnett DK, et al. The role of SNP-loop diuretic interactions in hypertension across ethnic groups in HyperGEN. *Front Genet* [Internet]. 2013 [citado el 27 de noviembre de 2023];4(DEC). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400021/>
123. Brugada P. Brugada Syndrome: 30 Years of Scientific Ventures. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2023 [citado el 27 de noviembre de 2023];120(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36946855/>
124. Zhong R, Schimanski T, Zhang F, Lan H, Hohn A, Xu Q, et al. A Preclinical Study on Brugada Syndrome with a CACNB2 Variant Using Human Cardiomyocytes from Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de agosto de 2022 [citado el 27 de noviembre de 2023];23(15). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955449/>
125. Nimmrich V, Gross G. P/Q-type calcium channel modulators. *Br J Pharmacol* [Internet]. octubre de 2012 [citado el 27 de noviembre de 2023];167(4):741–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670568/>
126. Chen C, Xia SF, He J, Lu G, Xie Z, Han H. Roles of taurine in cognitive function of physiology, pathologies and toxication. *Life Sci* [Internet]. el 15

- de agosto de 2019 [citado el 27 de noviembre de 2023];231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220527/>
127. Markus HS, Erik de Leeuw F. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke* [Internet]. el 1 de enero de 2023 [citado el 27 de noviembre de 2023];18(1):4–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36575578/>
128. Wang GH, Jiang ZL, Fan XJ, Zhang L, Li X, Ke KF. Neuroprotective effect of taurine against focal cerebral ischemia in rats possibly mediated by activation of both GABAA and glycine receptors. *Neuropharmacology* [Internet]. abril de 2007 [citado el 27 de noviembre de 2023];52(5):1199–209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386936/>
129. Karunasekara Y, Dulhunty AF, Casarotto MG. The voltage-gated calcium-channel beta subunit: more than just an accessory. *Eur Biophys J* [Internet]. enero de 2009 [citado el 27 de noviembre de 2023];39(1):75–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455319/>
130. Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J, Magyar I, Plauchu H, Zech JC, Morlé L, et al. Novel VCAN mutations and evidence for unbalanced alternative splicing in the pathogenesis of Wagner syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. marzo de 2013 [citado el 27 de noviembre de 2023];21(3):352–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22739342/>
131. Lee CS, Lee ML, Gibbons LE, Yanagihara RT, Blazes M, Kam JP, et al. Associations Between Retinal Artery/Vein Occlusions and Risk of Vascular Dementia. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre de

- 2023];81(1):245–53. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33749651/>
132. Meredith SP, Richards AJ, Flanagan DW, Scott JD, Poulson A V., Snead MP. Clinical characterisation and molecular analysis of Wagner syndrome. *Br J Ophthalmol* [Internet]. mayo de 2007 [citado el 27 de noviembre de 2023];91(5):655–9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17035272/>
133. Qiu J, Guo J, Liu L, Liu X, Sun X, Chen H. Vav1 promotes inflammation and neuronal apoptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury by upregulating microglial and NLRP3 inflammasome activation. *Neural Regen Res* [Internet]. el 1 de noviembre de 2023 [citado el 27 de noviembre de 2023];18(11):2436–42. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37282474/>
134. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* [Internet]. el 20 de noviembre de 2013 [citado el 28 de noviembre de 2023];80(4):844–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267647/>
135. Alimentos Planeta Salud Dietas saludables a partir de sistemas alimentarios sostenibles Informe Resumido de la Comisión EAT-Lancet.
136. Metodológico D. Índice de precios al consumidor de la canasta de consumo mínimo. [citado el 21 de abril de 2024]; Disponible en: www.inegi.org.mx



Cuernavaca, Morelos. Junio 05 del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO.

MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **Andrea Villalobos Villaseñor**. He leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN POBLACIÓN AMERINDIA**, y considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi VOTO APROBATORIO para que realice la réplica oral.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA

Mtro. Raúl Dávila Delgado





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

RAUL DAVILA DELGADO | Fecha:2024-06-05 09:14:10 | FIRMANTE

D7Gqd72CKXdlzPjeNxykYkZk3cz/h7eziXQCnHZVWFo4fGQmRX+kkqLlef6TXWxrpGduMOCaFa7RjOeFxY9/QpmR5ImCq+RsJY0IPLSsh3LYE/5PcJzM+sT6ljAd6j1KaCryTafjG
UZc4G5I3QYMIU48vP7/b0DREpB3KqKrcYAv8OFxCwi7vylKEUVhKdk4MPFDK0HwCmZv0vZYDsjMfvtWcx2qzx8uhk/6v6WZOalQwb1mH4IAyua7hbZzpCJuCTqHSeAH9NYe3Z
A+oclGkiLbDTaFZON5fs2BIP3oUrxHLA0pfgwhTwjEiNACpqy6w0HSeD4Ms6x8nHW8FZWNPA==

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



[jfw3cdMNV](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/W9VO4aw8wyCVJhW4FuHg86QkCjdXTcF>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, a 29 de enero del 2024.

Asunto: Voto aprobatorio.

MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **Andrea Villalobos Villaseñor**, he leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN POBLACIÓN AMERINDIA**, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, la estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Berenice Andrade Carrera
Profesora Investigadora de Tiempo Completo
Facultad de Nutrición, UAEM





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

BERENICE ANDRADE CARRERA | Fecha:2024-01-29 14:36:32 | Firmante

f6WwB0X53Q8UPeXMNpiNI92+OTtpxV9mKGCqW4lQlXPArCq2Hryqcqlux5luJ3q+McJPDxca5xt1A30dCGGgwAsJ51TzVJ5mB25lcrzNoyv/fiN3F+BbTYaMdS6/yRiA0+SWx4VACKwyM4ktw4BGW2eNH5LnLdpG0nfg9XbZ5NU9fHdHt+X+/x2M0DUHKp+NS7aRbmhKAx8WefQ+J6GcQB4QwsTeRuS+DQ+IQPRFTCQnrNxOj+uDpU6rwApbhpg1CU4RbbRqZ+FpDmmvUeslSZMGuD8zt8G9s8ptwmy1QSSlqVi0or5/05gEEW6RHKZPHBsooo4Qxx/V04Cwvtcn9Q==

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



[GvlhRudsA](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/tp4elkKXKx8JFBEfzMeesmdDzkyQXF92>





Instituto de Biotecnología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Cuernavaca, Morelos, a 16 de mayo del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO

**MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICION
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
P R E S E N T E**

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **ANDREA VILLALOBOS VILLASEÑOR**. He leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN POBLACIÓN AMERINDIA** y considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que realice la réplica oral.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Leonor Pérez Martínez
Investigadora Titular "C" T.C.
Instituto de Biotecnología, UNAM



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

LEONOR PÉREZ MARTÍNEZ | Fecha:2024-06-05 14:52:41 | FIRMANTE

xFn2lps8cUdhhd15rZadZnQQ4nxZCyZ+LK/qLvrqM0qMHi40d/FgRKozHhssKZdxu9PIa40DWjrgOlaVG+SirMAAUUDZURzAHB9Ou3fwCyLsJhkgk6bM44r6dxWmidR4oM1P4KI8WmGrrg5IV8JKL0JerV0qYsDdRM8poocp1pxzyEGJ1CnHISnM9leFaxeI0tsY7qsvZvgNxAcBwcjmmxTfEd6yde2kgyY11SLiwGNZuRWFsAaAfdBel6LvOdCACHoTQIg4YYGaeD6DjDwql/bqUELXfZ2cyKiah0XmLtXTuHX55j5q/pQhcN+ntZGctrC3jjlPEJ0qTBD1VftXw==

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



[QMrxoOmzY](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/GjQVC5eJNgMyiJft98sv1Ld7aWEyat7i>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029

Cuernavaca, Morelos, a 13 de mayo del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO

MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición Andrea Villalobos Villaseñor. He leído y revisado la tesis titulada ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN POBLACIÓN AMERINDIA y considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que realice la réplica oral.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Blanca Itzelt Taboada Ramírez
Investigador Titular "B" T.C
Instituto de Biotecnología-UNAM



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

BLANCA ITZELT TABOADA RAMÍREZ | Fecha:2024-06-06 09:28:49 | FIRMANTE

oFKTSVJTaLP7IX7Y2Tj21JZvUDDazC7XDiwMX0yVJRSH3ISOi17Dk1iMKNUdYf/hugbsIBNHf03KA20VyWZg5xODcFRKMfPUIwZ783UVIYHBuUA8O3qLy4SIn70UqCxsJvLXvP
OrWpMTrmNWnPE3PYdgth5xGqfe5C2dUkCzafHNPBNqpM634VHlgMTCOOgQq0f0BftlbZIEqItxkUEFsE+Yt1kyYZ/SU/x48Zy5LocupuxQUULtMfwh2I+jxAgmE7bVYzaJrpnZCGf
mKNNRj/4X7C4e4eSyn1CouRUynSZN4Mb+5LLhKbU8p1/w1G3FK5tHRcv8T/oAzXRUPsD7jA==

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



[sx5IX9WPi](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/XIk3jWiak1UPfH4W5EsVjR9Lo0lINAdKj>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, a 3 de mayo del 2024

Asunto: VOTO APROBATORIO

MTRA. JESICA LOPEZ BUCIO FABIAN.
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición **ANDREA VILLALOBOS VILLASEÑOR**. He leído y revisado la tesis titulada **ANÁLISIS DE ALIMENTACIÓN Y VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS A DETERIORO COGNITIVO VASCULAR EN POBLACIÓN AMERINDIA**, y considero que ésta reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente, por lo que con esta fecha otorgo mi VOTO APROBATORIO.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

FIRMA ELECTRÓNICA
DRA. MARÍA ALEJANDRA TERRAZAS MERAZ
PROF. INV. DE TIEMPO COMPLETO





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

MARIA ALEJANDRA TERRAZAS MERAZ | Fecha:2024-05-03 06:54:22 | FIRMANTE

gk8Y9nDbGpbF+F5vQjRgGyC1fpq1z9nrryOTVapTYlyE1JEEK9NJ5wlfGAE7b4LCPg8AjGRegDbtkThp+haxUN27B3FMKZth+tXwXmDYs7dlbDhNd7+PX9Fb9jEpx7F2wumXAbJL
FMnhOxZCOd/cRtcNw+23jr9RxyWLjGyYpTBDicHUd7kr0t0nM3OKUJjvvgZBkMd4PVeS+7EnhI+h8BKqd68jouJ6ZlWlpRul3YsXfYzZ006JOGbBWUebRSStBHhx+0aLiL9D1voQM
tS+up7iY01AHFvA4NtJq+OlrRPBcFL4Vaz1ghaJAmhCJrSa8gnqzHdNb8UNO4PvgQARYA==

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



JOBonQw7N

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/jtEFVatqoietyvmwDI5IEeF5AUHA6QEyi>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029