

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**Modificación de los mediadores inflamatorios: Proteína C reactiva,
adiponectina e Interleucina 6, posterior al tratamiento con metformin en
niños con obesidad y resistencia a la insulina**
(Avances del protocolo)

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dra. Constanza Leños Pérez

Tutor de Tesis:

Dra. Leticia M. García Morales

Asesor de tesis:

Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez
Dra. María Lola Evia Viscarra

México, D.F., agosto 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
“FEDERICO GOMEZ”

**Modificación de los mediadores inflamatorios: Proteína C reactiva,
adiponectina e Interleucina 6, posterior al tratamiento con metformin en
niños con obesidad y resistencia a la insulina**
(Avances del protocolo)

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dra. Constanza Leños Pérez

Tutor de Tesis:

Dra. Leticia M. García Morales

Asesor de tesis:

Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez
Dra. María Lola Evia Viscarra

México, D.F., agosto 2007.

INDICE

I. ANTECEDENTES

- 1.1. Definición de obesidad
- 1.2. Resistencia a la insulina
- 1.3. Resistencia a la insulina en Obesidad
- 1.4. Mediadores Inflamatorios
- 1.5. Progresión obesidad a Diabetes mellitus tipo 2
- 1.6. Tratamientos farmacológicos
- 1.7. Metformin
- 1.8. Uso de metformin en el Síndrome Metabólico

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. JUSTIFICACIÓN

IV. OBJETIVOS

V. HIPÓTESIS

VI. METODOLOGÍA

- 6.1. Diseño del estudio
- 6.2. Fuentes para la obtención de pacientes
- 6.3. Tamaño de la muestra
- 6.4. Instrumentos para la recolección de datos
- 6.5. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes
- 6.6. Definición de la intervención (terapia)
- 6.7. Criterios para la evaluación de la intervención (respuesta del paciente)
- 6.8. Variables
- 6.9. Limitaciones del estudio
- 6.10. Plan de Análisis
- 6.11. Consideraciones éticas

VII. RESULTADOS

VIII. CONCLUSIONES

IX. ANEXOS

X. REFERENCIAS

I. ANTECEDENTES

En los últimos años, la prevalencia de obesidad en adultos y en niños ha aumentado a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 7% de la población mundial tiene obesidad. En Estados Unidos la prevalencia de sobrepeso se duplicó en escolares (6 a 11 años) y se triplicó en adolescentes (12 a 17 años) comparando los estudios realizados entre 1976-1980 y 1999-2000. En este estudio se observa que el grupo racial predominantemente Afroamericano, hispano (sobre todo mexicano y de Puerto Rico), los Indios Pima y otros grupos nativos americanos son los más afectados. (1)

En México, la Encuesta Nacional de Nutrición, ha mostrado un alarmante incremento en la obesidad y sobrepeso, tanto en niños menores de 5 años como en aquellos de edad escolar. (Tabla 1) (2).

			1999	2006
< 5 años	sobrepeso	niños	5.3%	9.4%
		niñas	5.9%	8.7%
Escolares	sobrepeso	niños	12.9%	21.2%
		niñas	12.6%	21.8%
	obesidad	niños	4.8%	11.3%
		niñas	7%	10.3%
Adolescentes	sobrepeso	mujeres	21.6%	23.3%
	obesidad	mujeres	6.9%	9.2%

Tabla 1. Encuesta Nacional de Nutrición

La obesidad se ha convertido en el principal problema de salud en nuestro medio, sobretodo porque incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y produce complicaciones micro y macrovasculares secundarias, incluso a partir de la niñez, aumentando la morbimortalidad de esta población. Por lo tanto, la detección oportuna de resistencia a la insulina en edad pediátrica puede frenar la progresión en la alteración metabólica, evitando o prolongando el tiempo de aparición de diabetes. Además la obesidad y la resistencia a la insulina se acompañan de alteraciones inflamatorias que inducen complicaciones vasculares y dislipidemia que requieren de atención y prevención oportuna.

1.1. Definición de obesidad

La obesidad infantil se define como Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a la percentil 95 para la edad y sexo. (3) La obesidad se desarrolla a partir de la combinación de la disminución en la actividad física y un aporte energético con exceso de calorías (sobre todo dietas ricas en carbohidratos y grasa). Esta

alteración se inicia desde etapas muy tempranas de la vida y debido a que se acompaña de resistencia a la insulina, se produce en forma compensatoria un aumento de la secreción de insulina por el páncreas. Inicialmente ésta hipersecreción es capaz de producir compensación en los niveles de glucosa sanguínea manteniéndola dentro de límites normales, posteriormente la hipersecreción disminuye, lo cual induce el desarrollo de hiperglucemia y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. (4, 5)

Actualmente a la combinación de obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia se denomina Síndrome metabólico, conocido también como Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome Metabólico. (6-8)

A pesar de las múltiples reuniones de evaluación para definir todos los criterios que incluye el Síndrome metabólico, actualmente no hay consenso mundial. En niños no existen criterios claros y algunos artículos sólo han utilizado extrapolaciones de trabajos realizados en adultos. (9,10)

Estas alteraciones metabólicas se asocian a alteraciones cardiovasculares originadas por aterosclerosis. (11) Todo ello predispone al inicio de las complicaciones vasculares, las cuales pueden iniciarse antes de que los pacientes debuten con diabetes mellitus tipo 2.

Existe una clara asociación entre obesidad y grupo familiar. Entre el 70 y 100% de estos niños cuentan con algún familiar de primer o segundo grado con diabetes mellitus tipo 2 (12). Esto nos muestra claramente una asociación con el estilo de vida, pero también una alta predisposición de tipo genético. La herencia en diabetes mellitus tipo 2 es de tipo multigénico, no obstante, se han identificado algunos genes que parecen condicionar mayor riesgo. En el grupo Hispano-Americano se ha identificado mayor susceptibilidad en personas en un locus del cromosoma 2 (13). En los Indios Pima parece ser que un tipo de gen localizado en el cromosoma 4q es el responsable, otros autores sugieren que una mutación en el receptor β_3 adrenérgico está involucrado en el inicio temprano de DM2.

Por todo lo explicado previamente muchos autores hacen hincapié en que la prevención debe ser el papel más importante para evitar la progresión de obesidad a diabetes mellitus tipo 2 (14).

1.2. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es definida como una alteración en la habilidad de la insulina plasmática en concentraciones normales para promover adecuadamente la disposición de la glucosa periférica, suprimir la glucosa hepática e inhibir la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad. (15)

Desde el punto de vista bioquímico la resistencia a la insulina se infiere cuando encontramos niveles de hiperinsulinismo, lo cual se determina cuando la insulina plasmática se encuentra en niveles mayores a 15 $\mu\text{U/ml}$ en ayuno, o un pico mayor a 150 $\mu\text{U/ml}$ en cualquier punto de la curva oral de tolerancia a la glucosa (COTG) y/o más de 75 $\mu\text{U/ml}$ a los 120 minutos de COTG. (16)

Medición de resistencia a la insulina.- Esto se determina en estado basal, midiendo insulina y glucosa en ayuno mayor a 8 horas. La fórmula que se utiliza para este fin es:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glucosa (mmol/L)} \times \text{Insulina (mmol/ml)}}{22.5}$$

Se considerará resistencia a la insulina por encima de 4.5 $\text{mg}/\mu\text{U}$. (17)

1.3. Resistencia a la insulina en Obesidad

En el paciente con obesidad el trastorno inicial de resistencia a la insulina parece tener su origen en el adipocito. En el paciente obeso se llega a un estado de incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos y el tejido adiposo secreta sustancias y hormonas que participan en la génesis de la resistencia a la insulina.

En un estudio previo, realizado por nuestro grupo, (revisado para impresión) encontramos una prevalencia de Síndrome metabólico en el 32% y una prevalencia de resistencia a la insulina medida por 3 diferentes índices de 35%.

En el paciente obeso existen factores que intervienen en la resistencia a la insulina, muchos de estos son de tipo inflamatorio. Entre estos factores se ha descrito el aumento de: Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), Resistina, Leptina, Proteína C reactiva (PCR) e Interleucina 6 (IL-6). También se ha descrito que la disminución de Adiponectina se relaciona con hiperinsulinismo. (18)

A continuación describiremos los mediadores que se estudiarán en este protocolo.

1.4. Mediadores Inflamatorios

Interleucina 6

Los niveles plasmáticos de IL-6 están marcadamente aumentados en pacientes obesos. Es la citocina inflamatoria más abundante; tiene efectos sobre la diferenciación y crecimiento celular, sobre la respuesta de fase aguda y sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos. La IL-6 se expresa en macrófagos y adipocitos. Aunque se ha sugerido que el 20% de la IL-6 circulante está producida

por una variedad de tejidos, incluyendo leucocitos activos y células endoteliales. (19-21)

En modelos animales la IL-6 ha sido implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina a nivel muscular y generar apoptosis de las células β pancreáticas (22).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los niveles de IL-6 están aumentados y correlacionan con la gravedad de la intolerancia a la glucosa (23).

Existe una clara asociación entre el aumento de niveles de proteína C reactiva y los niveles de IL-6, lo cual nos indica que IL-6 se relaciona con el proceso inflamatorio (23).

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) hace referencia a un reactante de la fase aguda de la inflamación y por lo tanto, su concentración está aumentada en las afecciones que implican respuesta inflamatoria. La PCR es producida en el hígado y regulada por citocinas inflamatorias, principalmente de la IL-6 y el FNT- α . La inflamación ha sido demostrada como un componente del Síndrome metabólico y del proceso aterosclerótico, siendo la PCR uno de los indicadores de inflamación más sensibles que refleja este proceso. (24, 25)

Además, la inflamación demostrada por el aumento en las concentraciones de PCR también afecta a las arterias de niños saludables debido a la alteración en la función del endotelio y promueve el engrosamiento de la capa media, esto apoya la hipótesis de que la inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la aterosclerosis en etapas tempranas. Una asociación entre el aumento de PCR con la adiposidad, los niveles de insulina basal, dislipidemia e hipertensión arterial se ha demostrado en niños menores de 10 años. (26-31)

Adiponectina

La adiponectina es una proteína producida por el adipocito. También es conocida como AdipoQ o Acrp30 (Adipocyte complement related protein). Se ha visto que la adiponectina se relaciona con proteínas del complemento e inhibe las células del músculo liso vascular. (32)

La concentración de adiponectina es más baja en obesos que en pacientes con índice de masa corporal adecuado. (33) También se ha visto que son más bajos en mujeres, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad coronaria. Los pacientes obesos que disminuyen 10% del IMC incrementan los valores de adiponectina en forma significativa. (34)

1.5. Progresión obesidad a Diabetes mellitus tipo 2

Actualmente se han reportado casos de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, la población de mayor riesgo se encuentra entre los 10 y 16 años de edad, pero se sabe que este tipo de diabetes se puede presentar en pacientes incluso de 4 años. (12). Entre los factores predisponentes para el aumento de diabetes mellitus tipo 2 el más importante es la coincidencia en el aumento de obesidad (35-37). En el estudio realizado en la población de indios Pima, conocido por su alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, se mostró que el 85% de los pacientes afectados por DM2 tenían índice de masa corporal mayor de la percentila 85 (38).

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante la pubertad pueden progresar a retinopatía, neuropatía y neuropatía en etapas más tempranas, lo cual incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad. (39)

1.6. Tratamientos farmacológicos utilizados en niños y/o adolescentes con obesidad

Los niños con obesidad deben ser tratados inicialmente con modificaciones en el estilo de vida siguiendo plan de alimentación y ejercicio. Si este plan fracasa es recomendable el manejo farmacológico.

En la actualidad están aprobados al uso de Orlistat aprobado por la FDA en mayores de 12 años y Sibutramina en mayores de 16 años. (1)

1.7. Metformin

Metformin, es una dimetilbiguanida que tiene efecto antihiper glucemiante, no es hipoglucemiante. Se absorbe principalmente en el intestino delgado. No se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios por la orina a las 12 horas. Tiene vida media de 1.5 a 4.9 horas

Metformin disminuye la producción hepática de glucosa, mejora la unión de la insulina a sus receptores, aumenta la traslocación de los cotransportadores de glucosa (GLUT 1 y GLUT 4) y aumenta el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS2) (40).

Está contraindicada en pacientes con deterioro renal (creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dL en varones o $\geq 1,4$ mg/dL en mujeres), insuficiencia cardiaca o pulmonar que disminuya la perfusión tisular, historia de acidosis láctica (de cualquier origen), infecciones graves que alteren la perfusión tisular, enfermedades hepáticas o abuso con el alcohol y el uso de agentes de contraste intravenosos (41-43)

Frecuencia de efectos adversos

La frecuencia de los efectos adversos puede presentarse hasta en un 20% de los casos. Estos incluyen diarrea, molestias abdominales, náusea, sabor metálico y anorexia. En general, éstos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas. 5% de los pacientes no tolera el medicamento.

En caso de presentarse cualquiera de estas alteraciones se suspenderá el medicamento y se dará el tratamiento requerido: hidratación, utilización de omeprazol o ranitidina en caso necesario. Generalmente estos síntomas desaparecen al suspender el medicamento (41,44).

- *Disminución de los niveles de vitamina B₁₂.*- Se puede presentar en 7 a 9% de los casos a partir de las 29 semanas de la toma de metformin. Esto sucede debido a una interferencia de la absorción de la vitamina B₁₂. Es muy raro que se asocie a anemia y es rápidamente reversible cuando se descontinúa el medicamento o suplemento de vitamina B₁₂ (42).

- *Acidosis láctica.*- Se presenta en 0.01 a 0.08 casos por 1000 pacientes al año y se debe a la acumulación crónica del medicamento que ocurre generalmente en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática, enfermedad cardiovascular, infecciones graves o alcoholismo. Los síntomas son molestias estomacales, dolor muscular y respiración agitada, Por este motivo el tratamiento se debe suspender si la concentración de lactato excede de 2.2 mmol/L.

Es la complicación más grave y cuando se produce existe 50% de mortalidad. El tratamiento se realiza en base a la corrección de la acidosis con bicarbonato y supervisión cuidadosa del estado hemodinámica del paciente.

No hay evidencia de que metformin produzcan hepatopatía o daño renal. Durante la ingesta del medicamento se controlan la funcionalidad de hígado y riñones debido a que el daño en estos órganos condiciona mayor riesgo para desarrollar acidosis láctica (40-44).

- *Metformin y embarazo.*- Estudios preclínicos utilizando dosis altas del medicamento no producen efectos teratogénicos. Las recomendaciones en pacientes con diabetes mellitus y embarazo se limitaron al uso de insulina debido a la falta de experiencia en el uso de metformin.

Recientemente, metformin se utiliza en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, debido a que se comprobó que el reducir el hiperinsulinismo durante el embarazo evita abortos que son comunes en este grupo de pacientes. No se han registrado efectos teratogénicos en estas pacientes y está siendo un tratamiento favorable incluso durante el embarazo (45-46).

Nosotros, recomendaremos a nuestras pacientes evitar el embarazo durante el tratamiento.

1.8. Uso de metformin en el Síndrome Metabólico

El año 2002 se publicó un estudio realizado por Diabetes Prevention Program Research Group en adultos. Ellos evaluaron a 3224 personas con índice de masa igual o mayor a 24 Kg/m^2 e intolerancia a la glucosa en ayuno o posterior a COTG. De este grupo, 1073 pacientes recibieron metformin 850mg, dos veces al día, en 1079 pacientes sólo se modificó el estilo de vida (150 minutos de actividad física al día y modificación de la dieta) y en 1082 pacientes sólo se realizó seguimiento sin ninguna maniobra de intervención.

Posterior al seguimiento durante 2.8 años, en el grupo placebo se desarrollo diabetes mellitus tipo 2 con una incidencia de 11 por 100 personas por año, el grupo que recibió metformin tuvo una incidencia de 7.8/100 personas/año y el grupo con cambio de estilo de vida de 4.8 casos por 100 persona al año. Este estudio demuestra que las maniobras de intervención en estos pacientes redujeron la progresión la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2. (47)

El uso de metformin en niños con obesidad ha sido poco estudiada. Freemk M. y Bursey D. publicaron un estudio el año 2001 donde evaluaron a 29 adolescentes (12 a 19 años) con IMC mayor a 30 kg/m^2 , insulina mayor a 15 uU/ml en ayuno, glucosa en ayuno menor a 110 mgdL, hemoglobina glucosilada A1C menor o igual a 6% y uno o más familiares de primer grado con diabetes mellitus tipo 2. 14 adolescentes recibieron metformin (500 mg dos veces al día) y 15 permanecieron en un grupo placebo durante 6 meses. Metformin produjo una disminución del IMC de menos 1.3% desde el valor inicial y redujo los niveles de glucosa en ayuno (de una media de 84.9 a 75.1 mg%) y de la insulina en ayuno (de 31.3 a 19.3 $\mu\text{U/ml}$), además de reducción en los niveles de leptina en un 5,5% en las mujeres. El grupo placebo aumento o mantuvo el mismo nivel de insulina y aumento discretamente los niveles de glucosa (77.2 a 82.3 mg%). (48)

Kay JP y colaboradores publicaron el 2001 administraron metformin (850mg dos veces al día por 8 semanas) a 12 adolescentes con obesidad (IMC igual o mayor a 30 kg/m^2) e incluyeron un grupo control de 12 adolescentes con las mismas características. Los dos grupos recibieron dietas hipocalóricas de 1500 a 1800 Kcal/día. La reducción de peso en el grupo que recibió metformin fue de 6.5% vs 3.8% con el grupo placebo ($p < 0.01$), disminución de la grasa corporal ($p < 0.01$) y disminución de la de la respuesta de la insulina a la CTOG ($p < 0.01$). Además de la reducción de leptina, colesterol, triglicéridos, nivel de ácidos grasos libres con una $p < 0.05$. (49)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niños con síndrome metabólico (obesidad y resistencia a la insulina) tienen un alto de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Esto está relacionado con la presencia de factores inflamatorios (proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y adiponectina) que favorecen los cambios microvasculares (ateromas) secundarios a la resistencia a la insulina.

Pregunta de investigación

¿Metformin es útil para modificar la concentración de las citocinas inflamatorias en niños con obesidad y resistencia a la insulina, disminuyendo IL-6 y proteína C reactiva y aumentando los niveles de adiponectina?

III. JUSTIFICACIÓN

Mertformin aumenta la sensibilidad de insulina en tejido hepático y en tejidos periféricos disminuyendo el hiperinsulinismo por lo cual será un medicamento adecuado para disminuir la resistencia a la insulina en el grupo de pacientes que estudiaremos: obesos con resistencia a la insulina. Este mecanismo de acción ha demostrado eficacia en reducir la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2. Sabemos que las citocinas inflamatorias están implicadas en el desarrollo de resistencia a la insulina y de complicaciones vasculares en los pacientes con obesidad, por lo tanto es importante encontrar alternativas de tratamiento para reducir ambos factores.

Los ensayos sobre tratamiento en obesidad en niños son escasos a nivel mundial, por lo que la información del uso y beneficios de metformin no han sido ampliamente evaluados en la población pediátrica. No hay trabajos al respecto en la población mexicana, a pesar de la alta incidencia de este padecimiento en nuestro medio.

En la literatura no hay trabajos que hayan evaluado si metformin modifica los niveles de interleucina 6.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Comparar los niveles en suero de interleucina 6, proteína C reactiva y adiponectina antes y después de 3 meses de recibir metformin en niños con obesidad y resistencia a la insulina que presentan resistencia a la insulina.

2. Objetivos secundarios

a.- Comparar el índice de resistencia a la insulina (HOMA), antes y después de 3 meses de tratamiento con metformin en niños con obesidad y resistencia a la insulina.

b.- Comparar el peso, IMC, índice de cintura/cadera, tensión arterial e impedanciometría antes y 3 meses después del tratamiento con metformin en niños con obesidad y resistencia a la insulina.

V. HIPÓTESIS

La administración de metformin en niños con obesidad y resistencia a la insulina, disminuye los niveles de interleucina 6, proteína C reactiva y aumenta los niveles de adiponectina.

VI. METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio

El estudio es de tipo prospectivo, longitudinal y comparativo, el diseño corresponde a Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado y doble ciego. Debido a que se desea dar una nueva indicación para un medicamento aceptado por la FDA, corresponde a un estudio en Fase IV. (HIM/2006/033 SSa 689)

Una vez cumplidos los criterios de inclusión, y los pacientes acepten su participación en el protocolo con la firma del consentimiento informado, se realizarán estudios basales (con ayuno de 8 horas) mediante punción venosa, de vena periférica. Se determinará: glucemia e insulina de ayuno (para medir HOMA y verificar resistencia a la insulina), glucemia e insulina 2 horas después de administrar una carga de glucosa adecuada para peso y edad (con el objetivo de descartar la presencia de diabetes mellitus tipo 2). Antes de iniciar el tratamiento se obtendrá muestra para determinar IL-6, PCR y adiponectina, así como laboratorios basales de pruebas de función hepática (PFH), pruebas de función renal (PFR), biometría hemática (BH) y lactato.

La distribución por grupos se realizará mediante el método de aleatorización simple utilizando tabla de números aleatorios.

A todos los pacientes se dará un plan de alimentación caracterizado por ajuste de dieta en relación al peso ideal que corresponda a su estatura, además se implementará programa de de ejercicio aeróbico (30 minutos diarios durante 4 días a la semana). Posteriormente se iniciará el medicamento a dosis de 500 mg/día para incrementarlo después de una semana a 500 mg cada 12 horas, a partir de este momento se completarán los 3 meses de tratamiento.

La citas de revisión se realizarán primero a las 3 semanas de iniciado el tratamiento, posteriormente a las 2 semanas y luego se citará a los pacientes mensualmente, vigilando somatometría, impedanciometría, cumplimiento de dosis establecida (conteo de tabletas), cumplimiento de ejercicio y dieta, además de laboratorios de control (PFH, PFR, lactato y BH), para descartar efectos adversos relacionados al uso de metformin. (Anexo 4 y 6)

Al concluir el estudio se volverá a determinar somatometría, impedanciometría, HOMA, IL-6, adiponectina y PCR.

6.2. Fuentes para la obtención de pacientes

Los pacientes incluidos en este estudio serán pacientes que acudan al Hospital Infantil de México y que sean diagnosticados con Obesidad y resistencia

a la insulina en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

6.3. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se realizó utilizando la comparación de dos medias con la siguiente fórmula.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

6.4. Instrumentos para la recolección de datos

Los antecedentes relacionados al inicio de la enfermedad y tipo de control metabólico se obtendrán de los datos registrados en el expediente clínico y a través de interrogar al paciente y sus tutores una vez incluidos en el estudio. La información inicial (Anexo 1) y la información del seguimiento clínico (Anexo 2) se registrará en un formato creado exclusivamente para la investigación, además se registrará los laboratorios (Anexo 5)

Para la organización de tiempo contamos con la gráfica de Gantt en el Anexo 4.

6.5. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con obesidad (IMC mayor a percentila 95).
2. Pacientes con diagnóstico de obesidad y resistencia a la insulina (nivel de insulina basal >15 µU/ml o >75 µU/ml después de la CTOG y/o HOMA mayor a 4.5 mg/µU).
3. Pacientes del sexo femenino o masculino mayores de 10 años con desarrollo sexual. (Tanner 2-5)
4. Sin criterios diagnósticos de diabetes mellitus (glucemia menor a 100 mg/dl en ayuno o menor de 140 mg/dl a las 2 horas de realizar prueba de tolerancia oral a la glucosa).
5. El paciente debe estar de acuerdo en participar en el estudio.
6. El Papá y/o mamá responsable del paciente debe dar su consentimiento para que el paciente pueda participar en la investigación, para lo cual debe firmar la carta de consentimiento bajo información.

Criterios de no inclusión:

1. Anemia en la biometría hemática (Hb menor a 10 g/dL).
2. Creatinina plasmática ≥ 1,5 mg/dL en varones o ≥1,4 mg/dL en mujeres.
3. Alteración en las pruebas de función hepática.

4. Enfermedad asociada: pulmonar, infecciosa, enfermedades autoinmunes, renal o hepática.
5. Historia de acidosis láctica.

Criterios de salida

Criterios de exclusión:

1. Alteración en pruebas de laboratorio de control: anemia, creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dL en varones o $\geq 1,4$ mg/dL en mujeres, pruebas hepáticas anormales o lactato mayor de 2.2 mmol/L.
2. Alteración metabólica importante durante la toma del metformin, caracterizada por presencia por debut de diabetes mellitus, coma hiperosmolar o cetoacidosis diabética.
3. Uso de medicamentos en el momento de inclusión al estudio.
4. Falta de apego al tratamiento indicado.

Criterios de eliminación:

1. Dificultad técnica para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa.
2. Alteración de las pruebas de función renal o hepática durante el tratamiento.
3. Embarazo en pacientes adolescentes.
4. Si el paciente presenta durante el protocolo eventos o enfermedades que aumenten los mediadores inflamatorios como ser enfermedades inmunológicas, del colágeno o procesos infecciosos crónicos.

Criterios de falla

1. Falla al cumplimiento del tratamiento se considerará cuando un paciente demuestre pobre apego al tratamiento mediante la pérdida de más de 10% de las dosis recibidas en los 3 meses o que no tome el medicamento por más de 7 días consecutivos. (52)
2. Falla en la respuesta esperada sobre las citocinas estudiadas se considerará cuando metformin no sea capaz de reducir más de 40% de adiponectina, más de 15% de IL-6 y más de 30% de PRC.

Es importante mencionar que si algún paciente presenta algún proceso infeccioso leve en la última visita terminando el tratamiento se tomará 1 semana para que el proceso infeccioso resuelva y no eliminarlo del estudio.

6.6. Definición de la intervención (terapia)

Se utilizará tratamiento con metformin o placebo asociado al tratamiento dietético y al de ejercicio que será indicado a cada paciente. La dosis de metformin que se utilizará será 500 mg al día durante la primera semana y luego 500 mg cada 12 horas por 3 meses.

Además se llevará a cabo control estricto sobre la repartición de tabletas, número de tabletas que el paciente referirá haber tomado y número de tabletas

que regresará en citas mensuales. Esto nos ayudará a tener control sobre la cantidad de medicamento que será administrada a cada paciente.

6.7. Criterios para la evaluación de la intervención (respuesta del paciente)

-Evaluaremos el peso, el índice de masa corporal, relación cintura/cadera y una impedanciometría de los pacientes antes y después del tratamiento.

-Evaluaremos en muestra sanguínea en ayuno antes y después de 3 meses de tratamiento para evaluar:

- a) La proteína C reactiva se determinará utilizando el Ensayo de alta sensibilidad basado en aumento de partículas por inmunofelometría. (53)
- b) La Interleucina 6 se mediará a través de ELISA ultrasensible. (51)
- c) Adiponectina se evaluará mediante ELISA. (50)
- d) Se medirá la resistencia a la insulina a través de la prueba de HOMA. (17)

Todos estos estudios se compararán en estado basal. Luego se administrará metformin o placebo durante 3 meses. Posteriormente se reevaluara los mismos factores en una muestra de sangre.

6.8. Variables

A continuación realizaremos la descripción operativa de cada variable.

1. Variable independiente:

Metformin.- Medicamento utilizado por vía oral que disminuye la resistencia a la insulina.

2. Variables dependientes:

- a. **Interleucina 6.**- Citocina inflamatoria con niveles incrementados en pacientes con obesidad.

Consideramos que metformin sería eficaz si lográramos una disminución de 0.6 pg/ml. Considerando que con plan de alimentación Balagopal y colaboradores obtuvieron en adolescentes una disminución de 4.42 ± 0.42 a 3.96 ± 0.31 pg/ml, (51) es decir disminuyó 0.46 que equivale un 10% del valor basal, aumentaremos a 15% con metformin.

$$n = \frac{2 (1.645 + 0.842)^2 (0.6)^2}{(0.42)^2} = \frac{12.37 \times 0.36}{0.176} = \frac{4.453}{0.176} = 25.3$$

- b. Proteína C reactiva .-** Reactante de la fase aguda de la inflamación que se encuentra elevada en pacientes con obesidad.

Consideramos que metformin sería eficaz si lográramos una disminución de proteína C reactiva de 1.18 mg/dl (Considerando que con modificaciones en el estilo de vida estudiados por Balagopal. (51) Se obtuvo una reducción de 3.95 ± 1.16 a 3.11 ± 0.72 , es decir un 21%, con metformin pretendemos llegar a un 30%). La desviación típica de Proteína C reactiva en pacientes que reciben tratamiento es de 1.16 ug/ml. Aceptamos un riesgo de 0.05 y deseamos un poder estadístico del 80%.

$$n = \frac{2 (1.645 + 0.842)^2 (1.16)^2}{(1.18)^2} = \frac{12.37 \times 1.34}{1.39} = \frac{16.57}{1.39} = 11.92$$

- c. Adiponectina.-** Adiponectina es una proteína producida por el adipocito y que está disminuida en pacientes con obesidad.

Consideramos que metformin sería eficaz si lográramos un incremento de 1.76 mg/L esperando aumente un 40% los niveles de adiponectina (el artículo de Balagpal y colaboradores obtuvo un aumento de 34% respecto a la diferencia de valor inicial en obesos y después de 3 meses de cambio de estilo de vida y ejercicio (4.4 ± 0.47 mg/L vs. 5.95 ± 0.49 mg/L). (50) La desviación típica de adiponectina en pacientes con obesidad es de 2.0 mg/L. Aceptamos un riesgo de 0.05 y deseamos un poder estadístico del 80%.

$$n = \frac{2 (1.645 + 0.842)^2 (2)^2}{(1.76)^2} = \frac{12.37 \times 4}{3.09} = \frac{49.48}{3.09} = 16$$

- d. Índice de masa corporal.-** Peso sobre la talla al cuadrado. Refleja el si el paciente es normal, tiene sobrepeso (IMC mayor a percentila 85) u obesidad (IMC mayor a percentila 95).
- e. Impedanciometría.-** La impedanciometría bioeléctrica es una técnica no invasiva e indolora de fácil realización, que es utilizada para la determinación de la composición corporal. Este método ha demostrado buena correlación con las técnicas clásicas para el estudio de la composición corporal como la densitometría por inmersión, la dilución isotópica, y la determinación de pliegues cutáneos, y ha sido ampliamente validada en individuos sanos. Se realiza mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna de bajo voltaje al cuerpo del individuo, el cual actúa como conductor, así podemos medir la resistencia y la reactancia

que son los dos componentes de la impedancia, y que está fuertemente correlacionada con el volumen de agua total corporal, y por lo tanto también con la masa libre de grasa, que es la que contiene principalmente el agua y los electrólitos. Una vez determinada la masa libre de grasa podemos conocer por diferencia respecto del peso total corporal la masa grasa. (54)

El aumento de adiposidad, sobre todo intraabdominal es causa de resistencia a la insulina y dislipidemia. Por lo tanto, es importante medir la porción corporal de masa grasa en nuestros pacientes antes y después de iniciar las medidas terapéuticas propuestas. Esto nos ayudará a medir objetivamente si existen cambios en la proporción de masa grasa. (55)

Z_{α} = Valor de Z correspondiente a riesgo deseado. Consideramos a α con 0.05, lo cual considerando un test bilateral nos da un valor de 1.960.

Z_{β} = Valor de Z correspondiente al riesgo deseado. Consideramos a β en 0.20, lo cual nos da un test bilateral con un valor de 0.842.

El tamaño de muestra por grupo corresponde a 26 en grupo control y 26 en grupo placebo.

6.9. Limitaciones del estudio

Dificultad técnica para realizar la prueba de HOMA en niños pequeños con poco acceso venoso.

6.10. Plan de Análisis

Realizaremos la prueba de T de Student para comparar los efectos en IMC, peso, relación cintura cadera, impedanciometría, interleucina 6, proteína C reactiva y adiponectina. Se considerará diferencias estadísticas cuando la p sea menor de 0.05.

6.11. Consideraciones éticas

Seguiremos las normas establecidas en la ley general de salud en materia de investigación en salud.

El riesgo que tienen los pacientes en este estudio corresponde a mínimo, debido a que metformin es un medicamento de uso común, autorizado por la FDA para su venta y que se empleará para mejorar la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos mediante el uso de dosis ya establecidas. Su uso ya ha sido

aprobado por la FDA en niños mayores de 10 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. No obstante se tomará biometría hemática, pruebas de función renal, hepática y lactato para realizar monitoreo de efectos adversos que se podrían producir con la administración de metformin.

La extracción de muestras de sangre será de 10 ml antes y después del estudio por lo que la cantidad de sangre no será mayor a 450 ml en dos meses (Artículo 17-II).

Se informará en forma minuciosa los propósitos de este estudio, los beneficios y riesgos, así como la posibilidad de que el paciente reciba placebo o el medicamento que tiene acción activa. En caso de que los pacientes y sus padres estén de acuerdo se firmará la carta de consentimiento informado (Anexo 3) y podrán retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención posterior del paciente.

Para obtener el consentimiento informado nos reuniremos con el paciente y sus tutores (papá y mamá). Se explicará cuidadosamente el objetivo, los procedimientos, los riesgos y beneficios del estudio. Se leerá cuidadosamente el consentimiento informado aclarando cualquier duda.

Antes de firmar el consentimiento informado verificaremos que los pacientes y sus tutores conozcan todos los procedimientos que se desarrollarán en el protocolo de estudio, los riesgos y beneficios del mismo.

No es necesario realizar prueba de embarazo, debido a que metformin se puede utilizar durante el mismo. No obstante, recomendaremos a las pacientes no embarazarse durante el estudio debido a todos los procedimientos que implica el estudio. En caso de que alguna paciente se embarace deberá abandonar el protocolo.

VII. RESULTADOS

En la presente tesis se exponen los avances hasta el momento del protocolo antes establecido. Actualmente se han ingresado un total de 15 pacientes, de los cuales hay 9 mujeres y 6 hombres, con edades comprendidas entre 11.11 y 14.6. En los cuadros 1 y 2 se muestra el avance de cada paciente, dividido por grupo y el número de visitas en las que se encuentra cada paciente. El número de paciente es consecutivo en estos cuadros, para ejemplificar mejor los resultados.

Cuadro 1. Avance de revisiones por pacientes del grupo A

Paciente	1	2	3	4	5	6
1	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X		27-Sep
3	X	X	X	X	X	06-Ago
4	X	X	X	X		30-Ago
5	X	X	X	X		13-Sep
6	X	X				23-Oct
7	X	X				23-Oct
8	X					Eliminado

Cuadro 2. Avance de revisiones por pacientes del grupo B

Paciente	1	2	3	4	5	6
1	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X		25-Ago
3	X	X	X	X	X	20-Ago
4	X	X	X	X		30-Ago
5	X	X				23-Oct
6	X	X				Eliminado
7	X	X				Eliminado

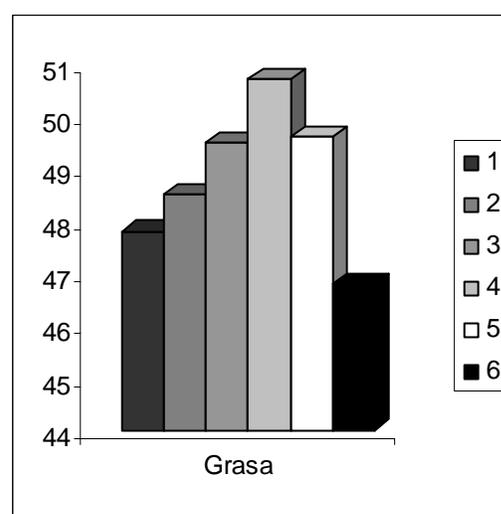
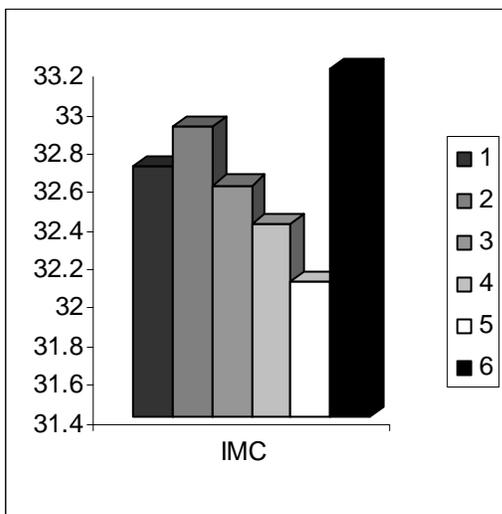
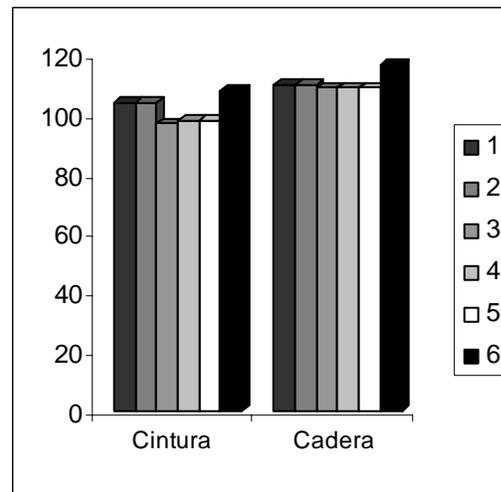
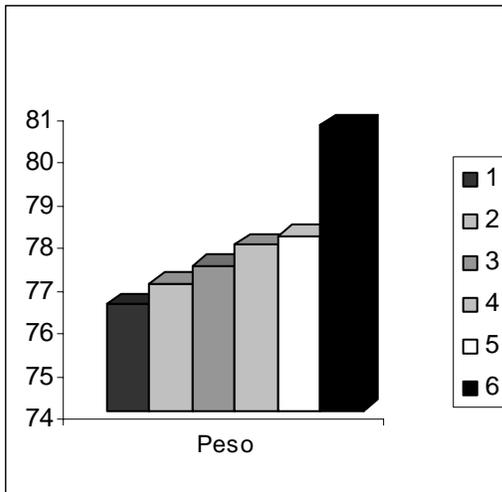
La visita 6 corresponde a la última revisión de cada paciente (ver Anexo 4) y se presenta la fecha en la que terminan el protocolo cada uno de los pacientes hasta el momento ingresados. También se puede observar que hay 3 pacientes hasta el momento eliminados, (ver criterios de eliminación).

A continuación se muestra la evolución de cada paciente en los diferentes parámetros hasta el momento aplicados a cada uno de ellos, incluimos únicamente aquellos donde se tiene seguimiento, no se presentan los que fueron eliminados antes de contar con el primer control.

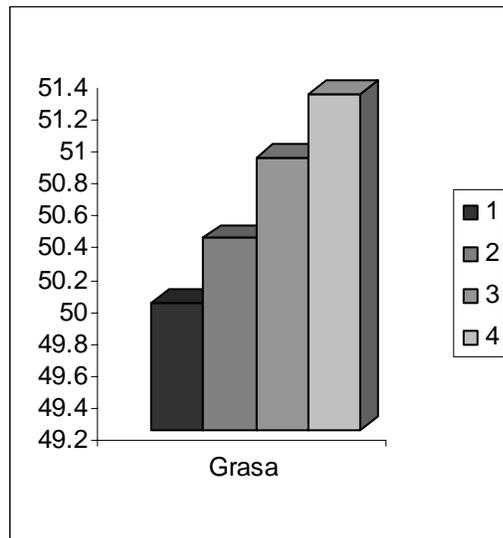
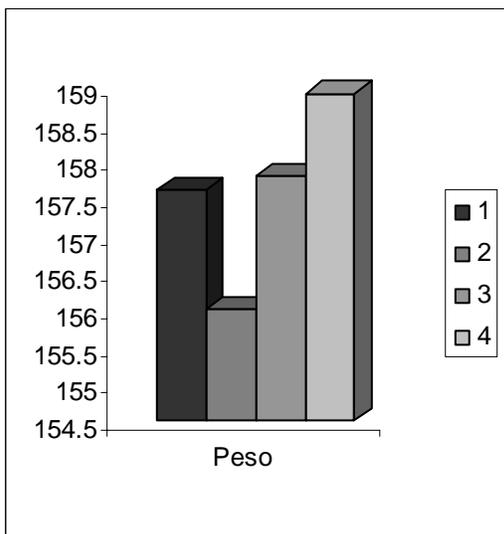
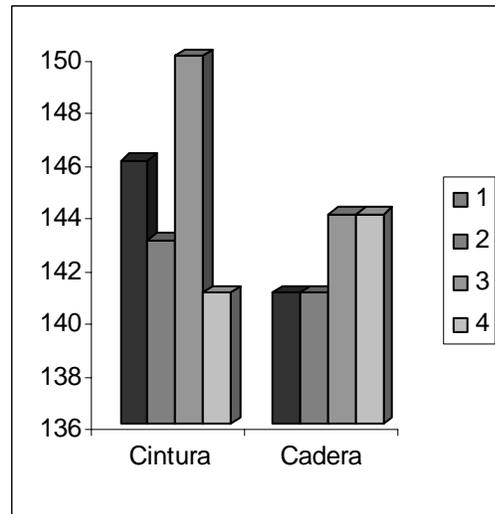
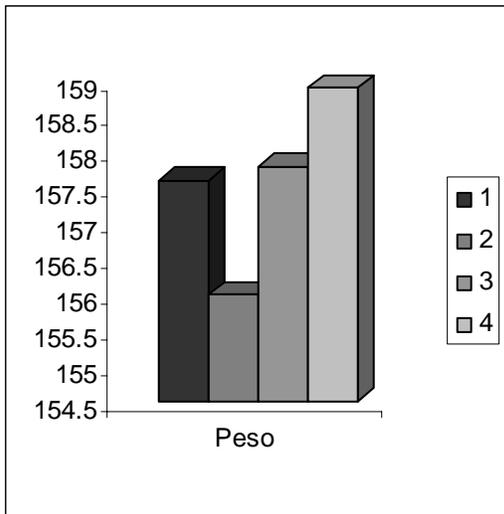
Hasta el momento en ambos grupos, no se han reportado ninguna sintomatología adversa secundaria al uso de metformin, ni se ha corroborado bioquímicamente durante las revisiones.

7.1. Grupo A

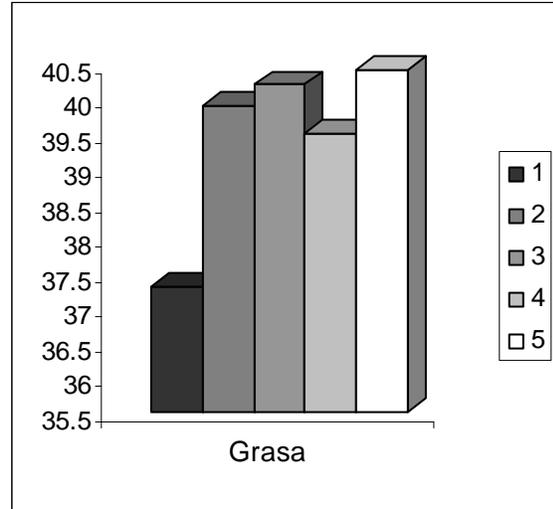
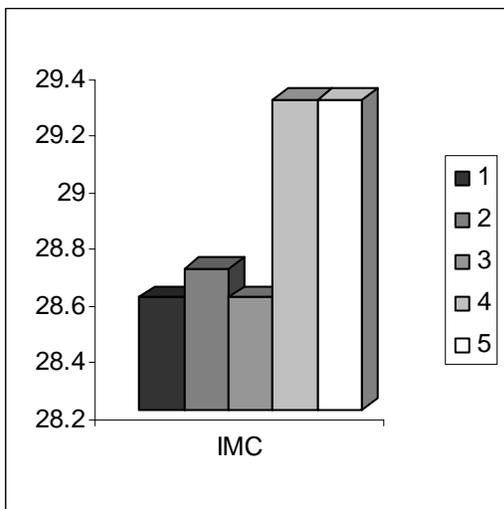
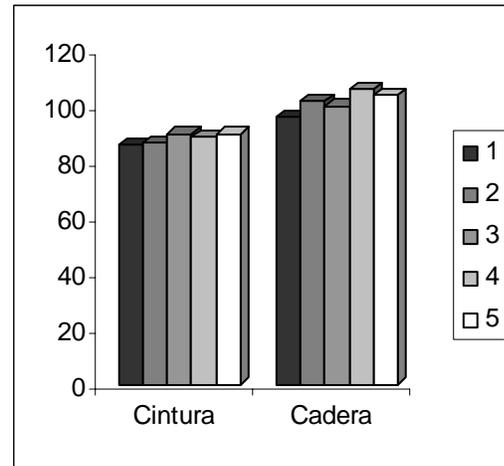
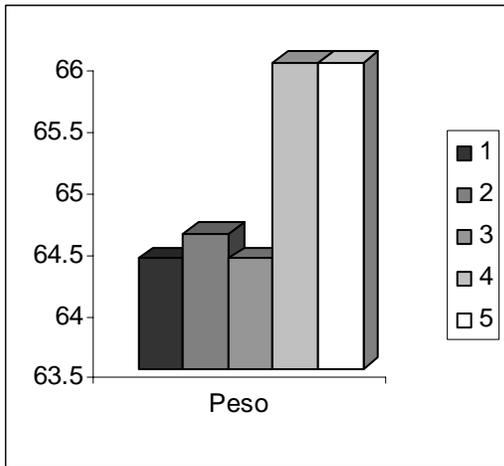
Paciente 1



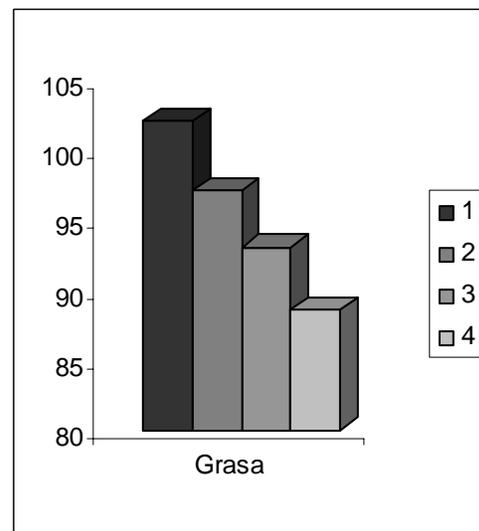
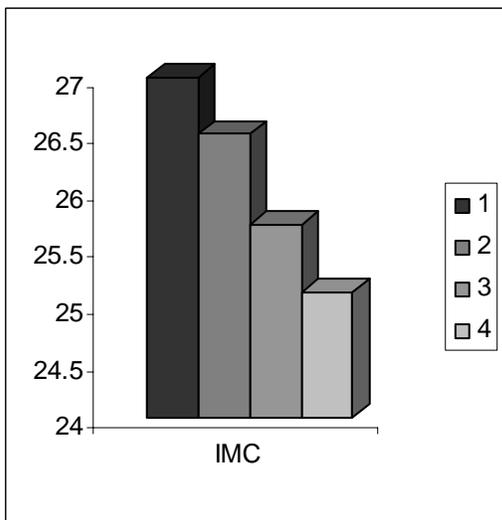
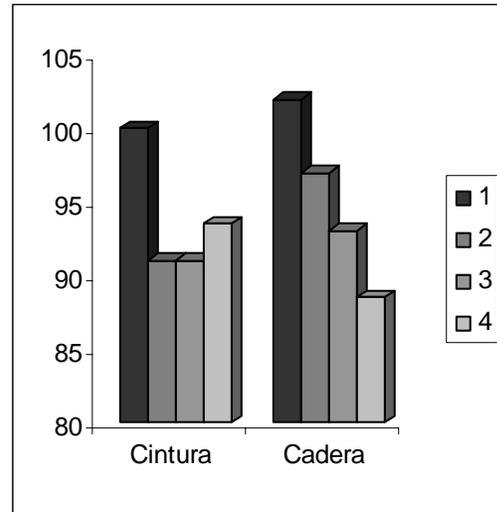
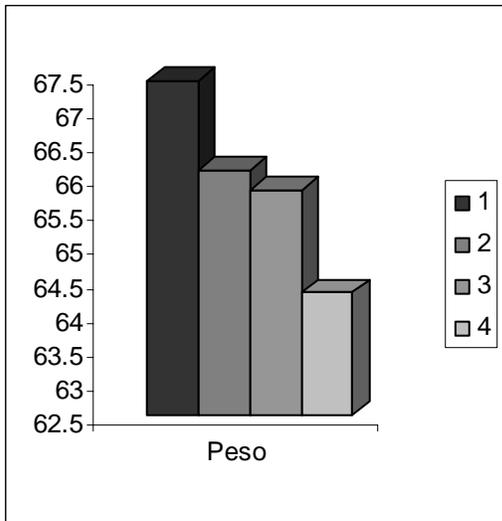
Paciente 2



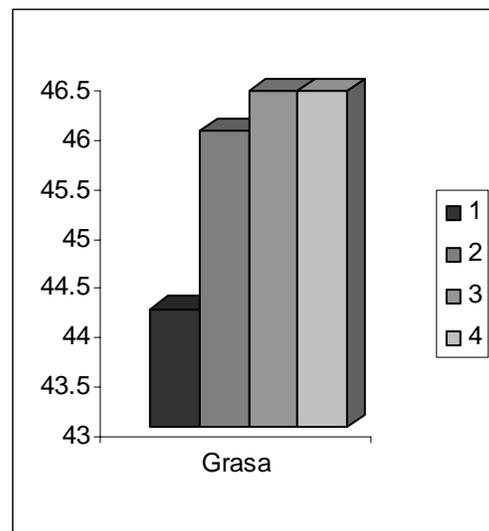
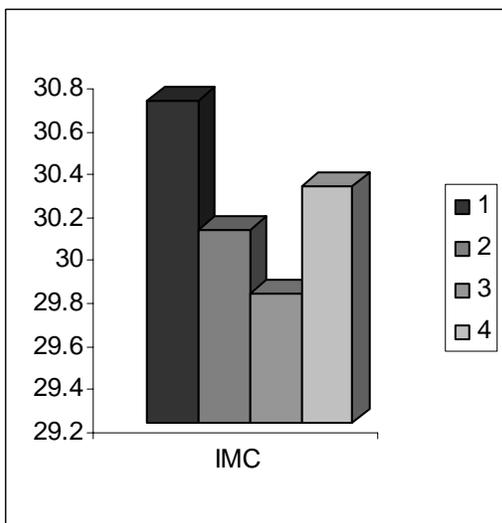
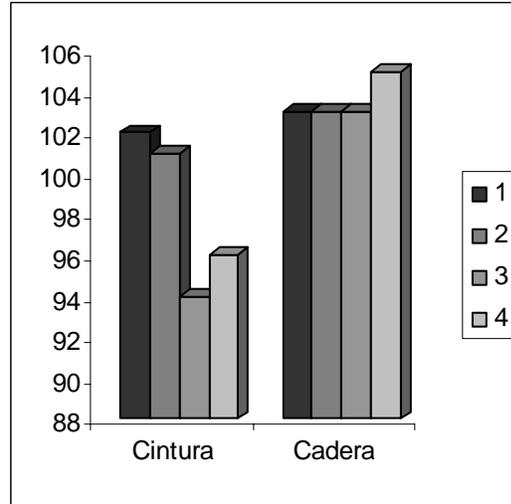
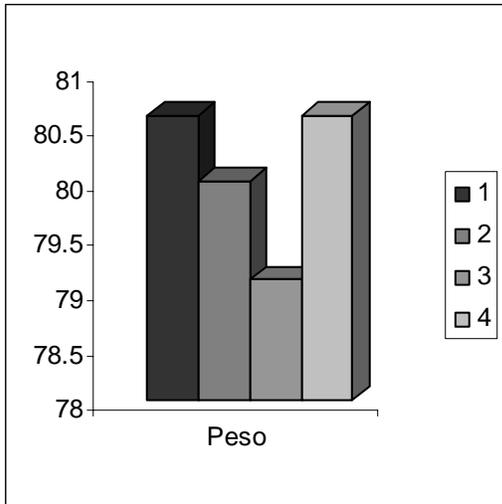
Paciente 3



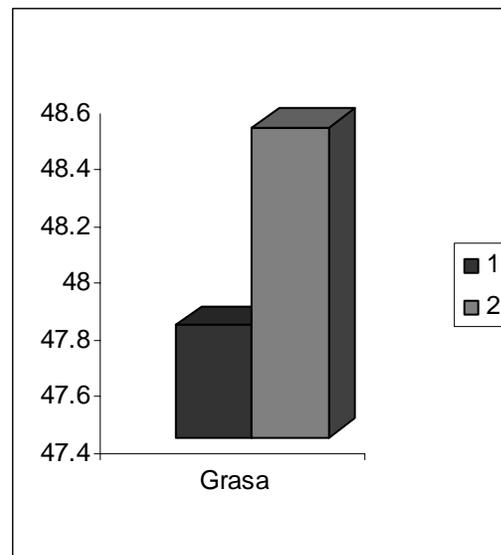
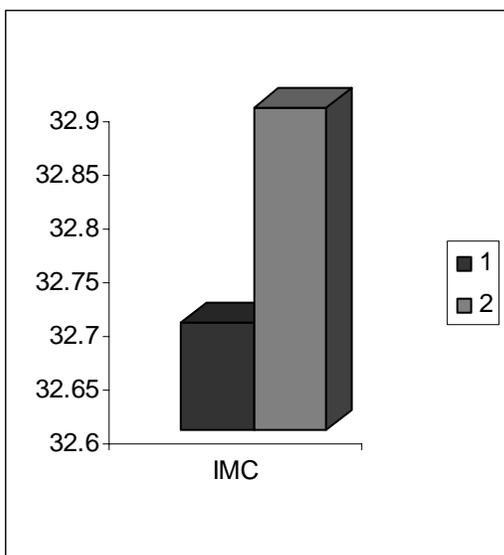
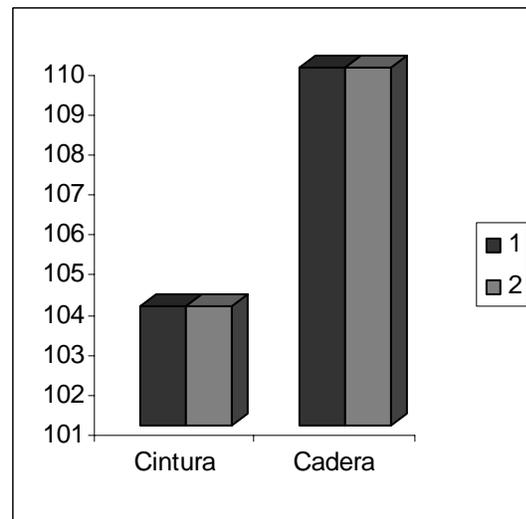
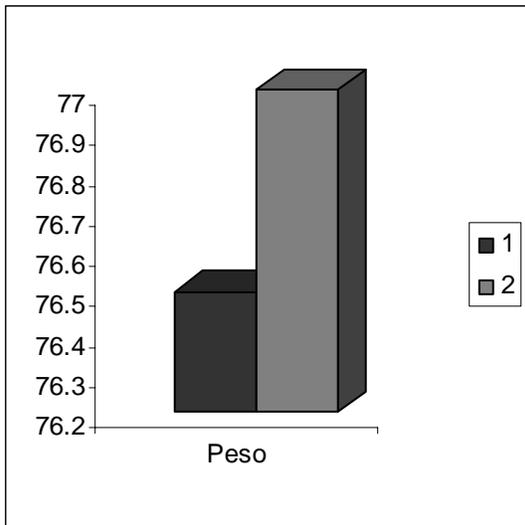
Paciente 4



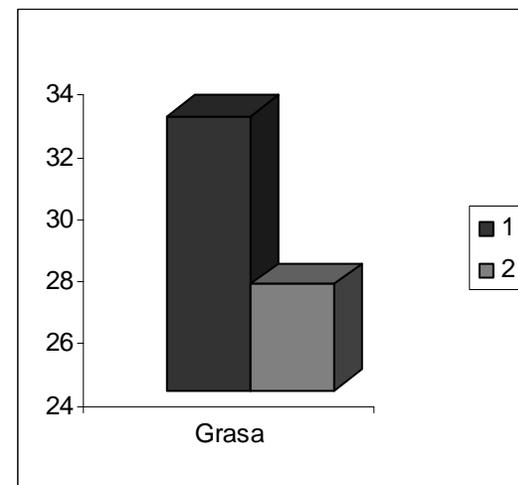
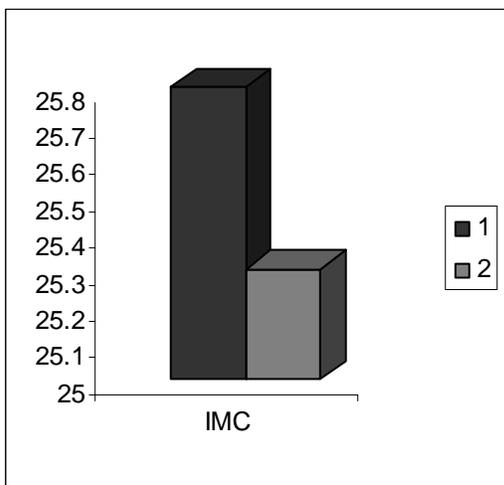
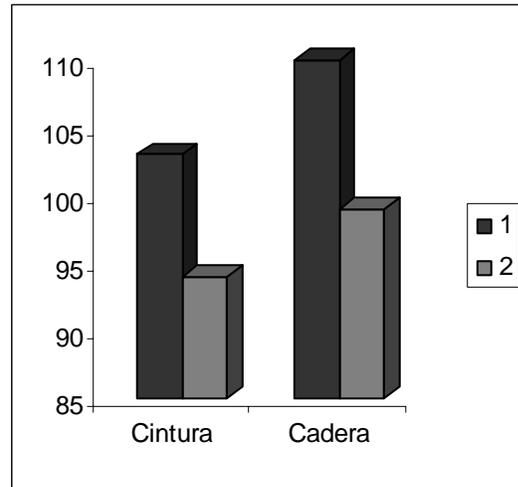
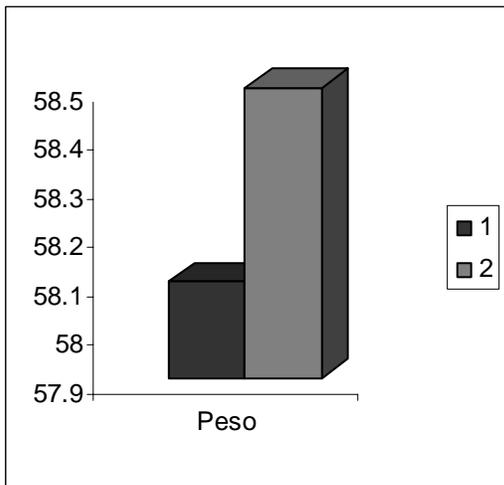
Paciente 5



Paciente 6

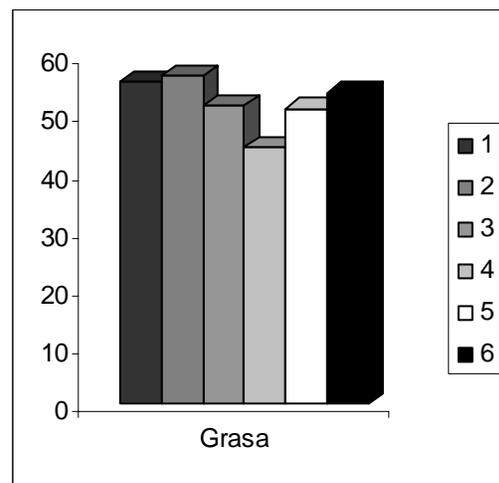
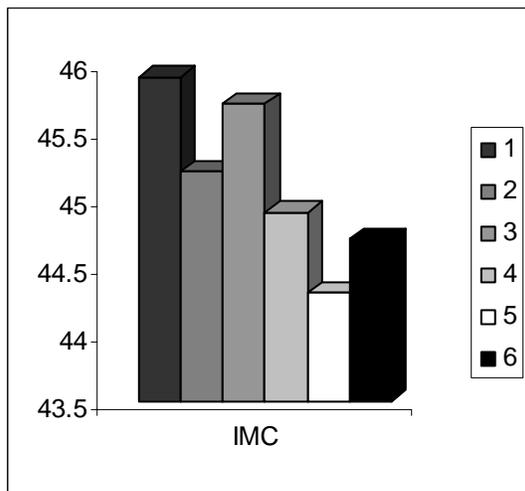
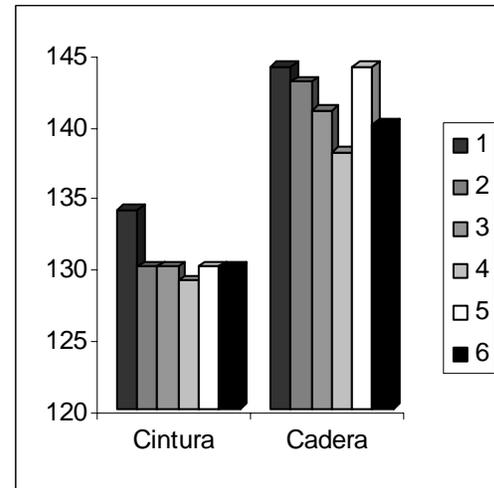
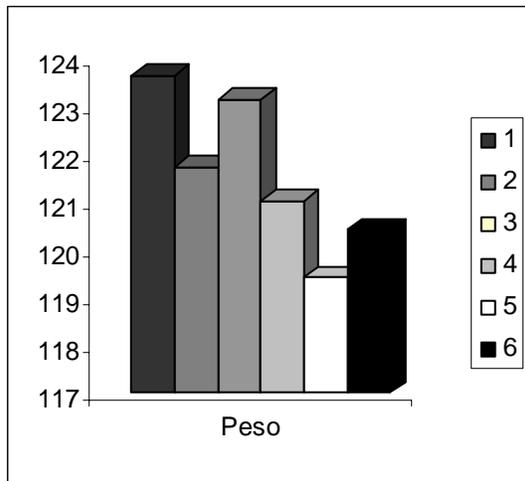


Paciente 7

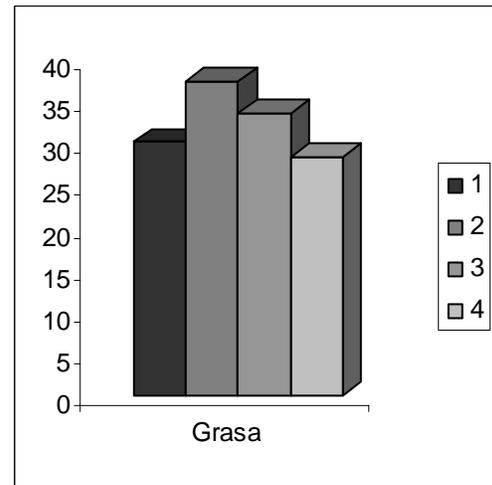
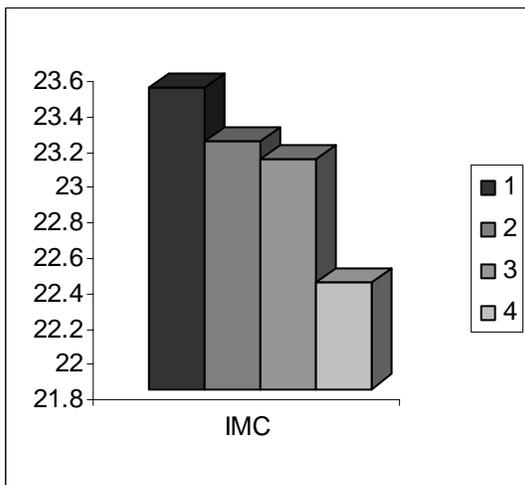
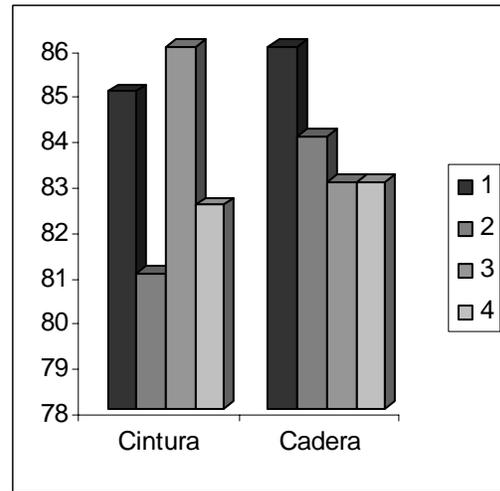
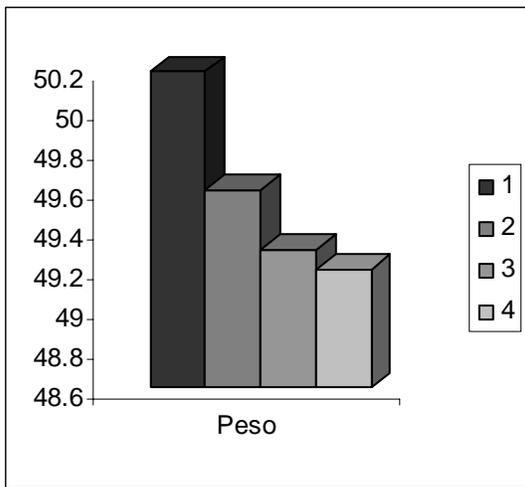


7.2. Grupo B

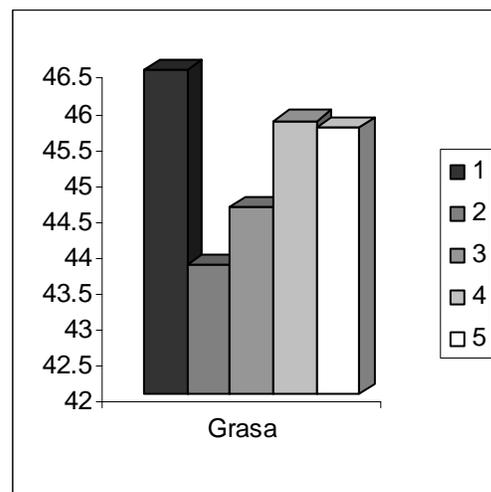
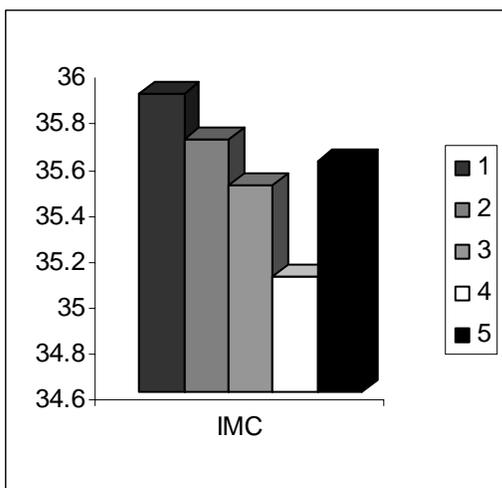
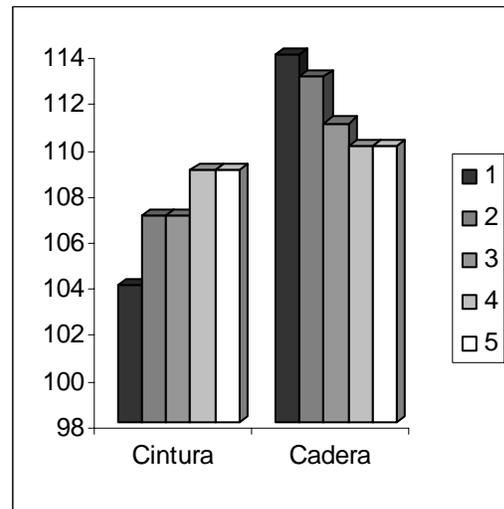
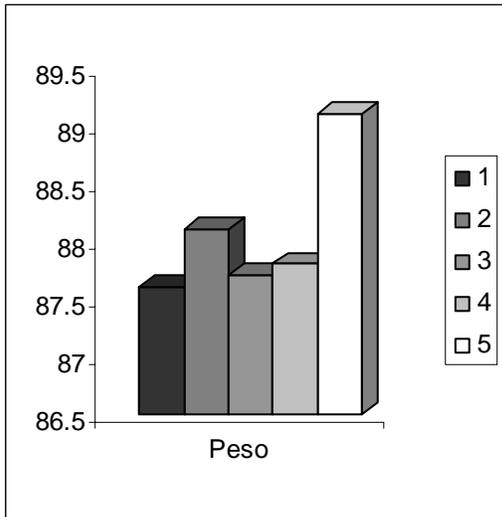
Paciente 1



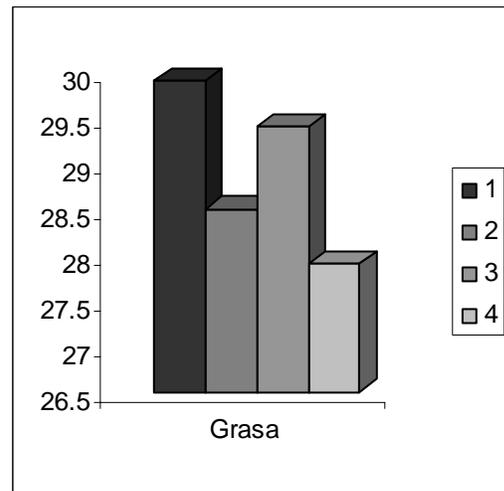
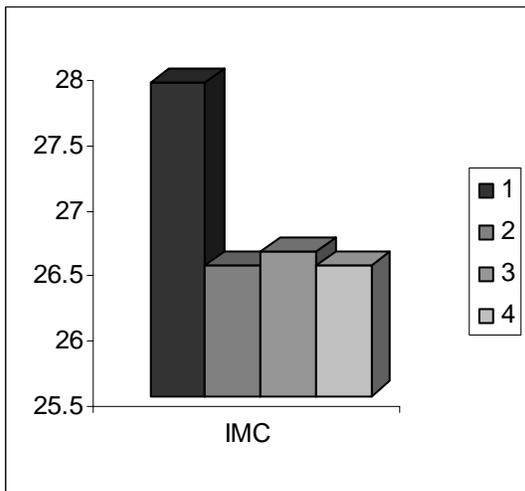
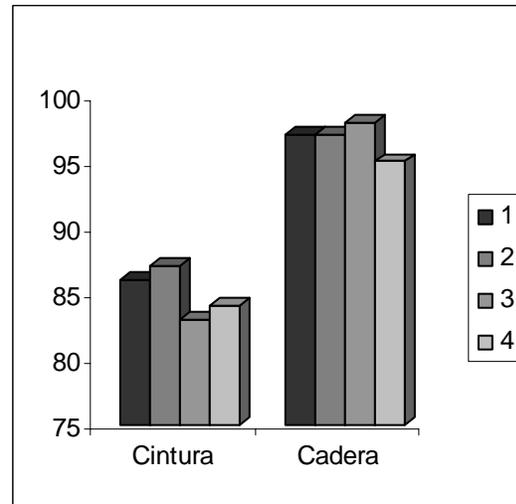
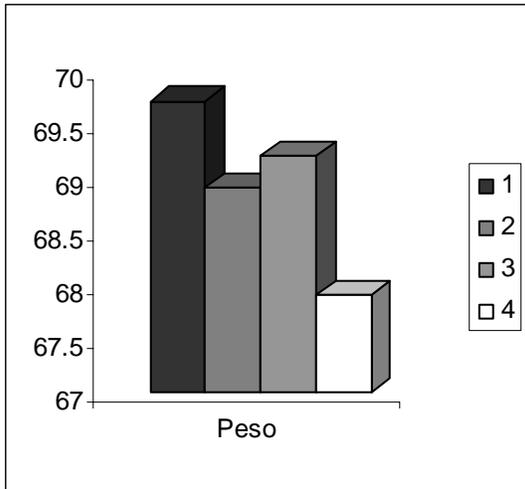
Paciente 2



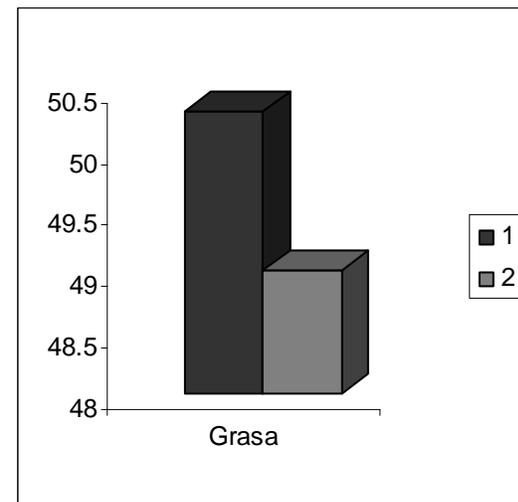
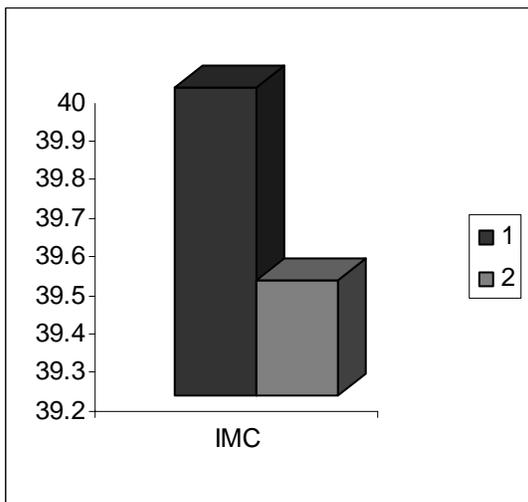
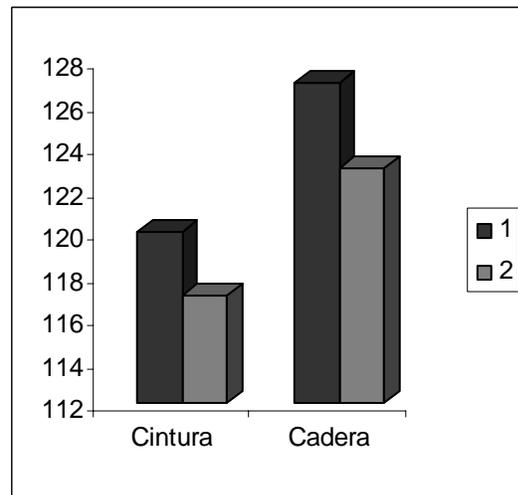
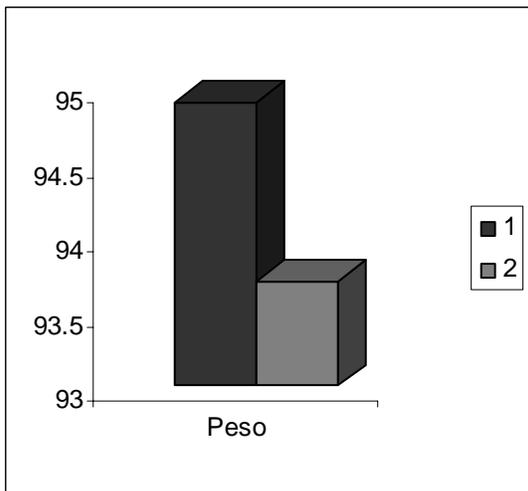
Paciente 3



Paciente 4



Paciente 5



En el grupo A se observó que 1/8 disminuyó peso, 3/8 disminuyeron IMC, 3/8 mejoran circunferencia de cintura o cadera, 3/8 mejoran en porcentaje de grasa. En el grupo B 4/5 presentan disminución en peso y 5/5 mejoran en el resto de los parámetros.

VIII. CONCLUSIONES

Con base en los resultados antes descritos, se puede observar claramente que los pacientes del grupo A presentan una tendencia al incremento de todas las variables estudiadas, a comparación con el grupo B en donde la mayoría presentan mejoría en todos los parámetros estudiados. Estos resultados sugieren que el grupo B es probablemente el grupo que esté recibiendo metformin, aunque aún no contamos con un número considerable de pacientes para poder afirmarlo clínicamente. Si esto fuera así, el grupo B debería mostrar mejoría en los niveles de citocinas inflamatorias lo que permitiría corroborar nuestra hipótesis.

Llama la atención que en ambos grupos, algunos pacientes muestran mejoría en cuanto a porcentaje de grasa e IMC, a pesar del incremento en el peso, esto puede sugerir el incremento en la masa magra, relacionado con el aumento de la actividad física.

Hasta el momento, y con base a los criterios clínicos estudiados no se ha observado ningún evento adverso relacionado con metformin en ninguno de los casos.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Información inicial

HISTORIA CLINICA RESUMIDA	
Edad del paciente:	_____
Sexo del paciente:	F M
ANTECEDENTES FAMILIARES DE IMPORTANCIA:	
Familiares con obesidad o diabetes mellitus tipo 2 (apuntar parentesco con el paciente y edad del diagnóstico): _____	
ANTECEDENTES PERINATALES:	
Número de embarazo:	_____
Peso al nacer:	_____ Talla al nacer: _____
Antecedentes de importancia para el escrutinio:	
Patologías previas:	Pulmonares: _____ Renales: _____
Hepáticas:	_____ Acidosis metabólica crónica de cualquier etiología: _____
Medicamentos que recibe:	_____
Alimentación actual (apuntar lo que comió un día antes de la consulta):	
Padecimiento actual: Obesidad	
Inicio:	_____
Examen Físico:	
Peso:	_____ Talla: _____ IMC: _____
Tensión arterial:	_____ FC: _____ FR: _____
Estadio Tanner:	I II III IV V
Acantosis:	
Observaciones sobre examen físico:	_____

ANEXO 2. Hoja de recolección en visitas de seguimiento

VISITA NÚMERO:

FECHA: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

TA: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Impedanciometría: _____

EJERCICIO: Cumplimiento _____

Bueno más de 80% de cumplimiento.

Regular entre 60 y 80% de cumplimiento.

Malo entre 40 y 60% de cumplimiento.

Pésimo: menos de 40 % de cumplimiento.

DIETA: Cumplimiento _____

Bueno más de 80% de cumplimiento.

Regular entre 60 y 80% de cumplimiento.

Malo entre 40 y 60% de cumplimiento.

Pésimo: menos de 40 % de cumplimiento.

RECORD DE TABLETAS

Fecha del inicio del tratamiento. _____

INDICACIÓN PREVIA

Semana de tratamiento	Código del frasco entregado	Número de cápsulas tomadas al día	Unidades de sustancia.
			500 mg
			500 mg
			500 mg

CUENTA DE TABLETAS

Número de tabletas entregadas	Número de tabletas que regresa	Número de tabletas tomadas	Días transcurridos desde la última visita

Número de tabletas que debía tomar: _____

Porcentaje de tabletas que regresó: _____

Porcentaje de tabletas que refiere haber tomado: _____

Cumplimiento del tratamiento: (tabletas entregadas – tabletas devueltas)/ tabletas que debía tomar)
= _____**EFFECTOS ADVERSOS:**

Apuntar la fecha en que se presentó y el tiempo posterior al inicio del tratamiento

Llenar hoja de efectos adversos si se presentaron.

ANEXO 3. Hoja de consentimiento informado

Modificación de los mediadores inflamatorios: Proteína C reactiva, adiponectina e Interleucina 6 posterior al tratamiento con metformin en niños con obesidad y resistencia a la insulina.

Su hijo (a) ha sido considerado para participar en una investigación para pacientes con obesidad.

El propósito de este estudio es disminuir la resistencia a la insulina y de elementos inflamatorios (Interleucina 6, factor necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva), aumentar factores protectores como adiponectina que están presentes en el paciente con obesidad y cooperan en el daño vascular. Esto se realizará mediante el uso de un medicamento tomado llamado metformin.

metformin se utiliza en diabetes mellitus tipo 2 porque mejora la respuesta de la insulina en las células y algunos estudios han mostrado que pueden disminuir algunos factores inflamatorios, por este motivo creemos que si utilizamos metformin en los pacientes con obesidad mejorarán los niveles de los factores inflamatorios y además ayudará a disminuir de peso.

Para poder evaluar la efectividad de este medicamento será necesario dividir a todos los participantes en dos grupos; el primer grupo utilizará el medicamento y el otro grupo sólo utilizará pastillas similares pero sin metformin (sustancia inactiva). La forma de distribución se realizará por medio de un sorteo sin que el médico o el paciente sepan hasta el final del estudio que es lo que cada paciente está recibiendo. Por lo tanto su hijo o hija podrán estar en cualquiera de los dos grupos.

Este estudio durará 4 meses. El paciente deberá acudir cada 2 semanas durante el primer mes y luego en forma mensual. Inicialmente realizaremos una prueba llamada "curva de tolerancia oral a la glucosa", en la que se toma muestras por vena y se les pide tomen agua con azúcar. Durante esta prueba (que dura 2 horas) se toman 2 muestras de sangre de 5 ml. cada una, en el antebrazo, a través de dos piquetes diferentes con agujas desechables. Este estudio se repetirá 3 meses después de haber realizado el tratamiento con las pastillas. Servirá para evaluar si el medicamento mejora la función de la insulina en los tejidos y los niveles de los factores inflamatorios mencionados. Además se tomarán muestras de sangre a las 2 semanas de iniciado el medicamento para medir una sustancia denominada lactato y al mes para realizar pruebas de función renal, hepática, lactato y biometría hemática.

Es importante mencionar que este medicamento ya ha sido aprobado y se utiliza en niños mayores de 10 años, adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 2. Como cualquier medicamento, metformin tiene efectos adversos que se ven en

20% de los pacientes y la mayoría son leves y no ponen en peligro la vida de los pacientes. Los más frecuentes son: sabor metálico, dolor abdominal, ardor en el estómago y vómitos. El efecto más grave es acidosis láctica que se presenta en 0.01 a 0.08 por cada 1000 pacientes y generalmente se presenta en pacientes con alteración en las pruebas de funcionamiento renal o hepático. El proyecto vigilará a los pacientes mediante pruebas de sangre. En caso de que se observen alteración en las pruebas de laboratorio o el paciente manifieste alteraciones se suspenderá el medicamento, además el proyecto de investigación cubrirá los daños siempre y cuando estos sean causados por el tratamiento o procedimientos realizados durante la investigación.

Los estudios de laboratorio estarán a cargo del protocolo de investigación y no tendrá que pagarlos excepto aquellos que no se consideren para la investigación y que durante el control médico del paciente se consideren necesarios. Todos los resultados de estos estudios se los haremos conocer en cada consulta médica.

Todos los pacientes que ingresen a este estudio requerirán acudir en forma periódica al hospital para revisión médica, vigilancia y para la realización de los estudios de laboratorio mencionados. En caso de que el paciente no realice este procedimiento en la forma indicada el proyecto podrá retirarlo del estudio debido a que esto puede afectar los resultados de la investigación.

Debido a que la vigilancia será estrecha, su hijo o hija tendrá mayor oportunidad para llevar mejor control de la obesidad, tendrán a disposición a un médico con quien se podrán comunicar en caso necesario. Todos los estudios que se lleven a cabo ayudarán a dirigir mejor el tratamiento del o la paciente. Durante el estudio, el médico responsable dará información actualizada de los resultados del paciente, aunque estos puedan afectar

su voluntad de continuar en el estudio, además responderá a cualquier duda que usted tenga acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios o resultados del estudio.

Por lo tanto los beneficios obtenidos para el paciente se relacionan con el control médico y las medidas terapéuticas instaladas, que independientemente al grupo que pertenezcan (con toma o no de metformin) estarán bajo tratamiento. Por otro lado, la sociedad se beneficiará de los resultados del estudio porque podremos conocer si metformin será o no un tratamiento para niños con obesidad y resistencia a la insulina, lo cual podría disminuir las complicaciones cardiovasculares y su evolución hacia diabetes mellitus tipo 2.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud de México en Materia de Investigación para la Salud, su participación es totalmente voluntaria, libre de cualquier coacción e inclusive una vez aceptada su participación, está se puede cancelar en cualquier momento sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

Por medio de la presente, yo:

_____ madre/padre del
paciente _____ con registro hospitalario
del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" N. _____, acepto en forma voluntaria que mi
hijo (a) participen en el este estudio de investigación, además doy testimonio de que mi hijo (a) está de
acuerdo en su participación.

He leído cuidadosamente este documento y he entendido todo lo que implica este estudio, además se me ha asegurado que las muestras de sangre que se tomen serán utilizadas únicamente con los fines propuestos en esta investigación y que los resultados me serán notificados.

Durante la presentación del trabajo de investigación a la comunidad científica el nombre de mi hijo o hija y sus datos personales, así como el número de expediente clínico será completamente confidencial.

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma del papá o mamá responsable del paciente: _____

*En caso de que el paciente o sus tutores no sepan firmar se deberá imprimir la huella digital.

Nombre y firma del testigo 1: _____

Dirección y teléfono: _____

Relación con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2: _____

Dirección y teléfono: _____

Relación con el paciente: _____

Investigador responsable: Dra. Leticia Margarita García Morales Firma: _____

Investigador suplente: Dr. Luis Miguel Dorantes Álvarez

Firma: _____

Para resolver cualquier duda usted podrá dirigirse con cualquiera de los investigadores mencionados en este documento o con la Dra. María Lola Evia Viscarra al teléfono 52289917 extensión 1500.

Recibí copia de la carta de consentimiento informado y hoja de cronograma con las fechas en que debo acudir. Firma: _____

ANEXO 4. CRONOGRAMA DEL SEGUIMIENTO PARA CADA EL PACIENTE

Visita N.	Escrutinio	Inclusión e inicio tratamiento Meformin o placebo a 500 mg/día	Periodo de tratamiento				Vigilancia
			1	2	3	4	
Fecha							
Tiempo entre cada visita		0	3 sem.	2 sem.	1 mes	1 mes	1 mes
Tiempo durante la investigación		0	3 sem.	1 mes 1 sem.	2 meses 1 sem	3 meses 1 sem	4 meses 1 sem
Firma de consentimiento		X					
Historia clínica	X						
Examen físico, peso y signos vitales	X	X	X	X	X	X	X
Impedanciometría		X	X	X	X	X	X
LAB: BH, PFH, PFR Lactate	X		X	X		X	
CTOG	X					X	
IL-6, PCR, FNT α , adiponectina		X				X	
Toma de medicamento		Inicia dosis	X	X	X	X	
Revisión de efectos adversos			X	X	X	X	X
Plan de dieta		X	X	X	X	X	X
Ejercicio		X	X	X	X	X	X

ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCION DE LABORATORIOS

RESULTADOS DE LABORATORIO

	Estudios iniciales	3 semanas de iniciado tratamiento	1 mes de iniciado tratamiento con 1000 mg/día	Finalizada la toma de medicamento
Fecha				
Hb				
Hto				
Leucocitos				
Neutrófilos Totales				
Bandas (%) totales				
Plaquetas				
LACTATO				
Creatinina				
BUN				
TGO				
TGO				
BD				
BI				
Albúmina				
Globulina				
Glucemia basal				
Glucemia 2hrs				
Insulina basal				
Insulina 2 hrs				
HOMA				
Adiponectina				
FNT- α				
IL-6				
PCR				

ANEXO 6. HOJA DE EFECTOS COLATERALES AL USO DE METFORMINA

EFECTOS COLATERALES*(Utilizar una hoja por evento adverso)*

Nombre del efecto adverso: _____

Descripción del cuadro: _____

Fecha de aparición: día _____ mes _____ año _____

Fecha de notificación: día _____ mes _____ año _____

Intensidad

_____ Leve; la molestia se percibe pero se tolera fácilmente.

_____ Moderado; interfiere con las actividades normales.

_____ Intenso; no permite la realización de las actividades normales.

Causalidad: ¿Fue el medicamento causante del evento adverso?

_____ Definitivamente NO.

_____ Probablemente NO.

_____ Posiblemente SI.

_____ Probablemente SI.

_____ Definitivamente SI.

Anote sus elementos de juicio para lo anterior.
_____**Acciones tomadas**

_____ Ninguna.

_____ Reducción de la dosis.

_____ Suspensión temporal.

_____ Suspensión permanente.

_____ Requirió tratamiento adicional, anote cuál.
_____**Evolución del paciente**

_____ Recuperado totalmente.

_____ Evento adverso aún presente; **Continuar el seguimiento en la próxima hoja.**

Sin tratamiento _____.

Con tratamiento _____, anote cuál _____

_____ Efectos residuales presentes;

Sin tratamiento _____.

Con tratamiento _____, anote cuál _____

Nombre del investigador: _____

ANEXO 7. HOJA DE RECORD TOTAL DE MEDICAMENTO

RECOR TOTAL DE MEDICAMENTO*Se llena al terminar el estudio*

Nombre completo: _____

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Peso		
Talla		
IMC		
TA		
Cintura		
Cadera		
Impedanciometría		

RECORD DE TABLETAS

Fecha del inicio del tratamiento: _____

Fecha de finalización del tratamiento: _____

CUENTA DE TABLETAS TOTALES

Número de tabletas entregadas	Número de tabletas que regresa	Número de tabletas que debía tomar	Número de tabletas tomadas

Porcentaje de tabletas que regresó:

Porcentaje de tabletas que refiere haber tomado:

Cumplimiento del tratamiento: (tabletas entregadas – tabletas devueltas)/ tabletas que debía tomar)
= _____

X. REFERENCIAS

- 1.- Consensus Statement: Childhood Obesity, J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1871–87.
- 2.- Encuesta de Salud, México 1999.
- 3.- Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. Pediatrics 1998; 102: E29.
- 4.- Rowell H, Evans B, Quarry-Horn J, Kerrigan J. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. Adolesc Med 2002; 13:1-1.
- 5.- DeFronzo RA et al. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989; 38:387–95
- 6.- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-607.
- 7.-Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Programs (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol In Adults Human (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
- 8.- American Association of Clinical Endocrinologist. Disponible en: www.aace.com.
- 9.- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:821–827.
- 10.- The Metabolic Syndrome in overweight Hispanic Youth and the role of insulin sensitivity. Cruz M, Weigenserg M, Ball G, Shaibi G, Goran M. J Clin Endocrinol & Metab 2004; 89: 108-113.
- 11.-Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. Pediatrics 1998; 102:E29
- 12.- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescent's. Pediatrics 2000; 105: 671-80.

- 13.- Libman I, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus: no longer just adults. *Pediatric Ann* 1999; 43: 359-96.
- 14.- van Dam. The epidemiology of lifestyle and risk for type 2 diabetes. *Eur J Epidemiol* 2003;18 (12):1115-25.
- 15.- Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance syndrome in Children. *J. Clin Endocrinolol Metab* 2004; 89: 2526-39.
- 16.- Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sep WH, Ostrera D, Polonsky KS. Plasma insulin, C peptide and proinsulin concentration in obese and non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinolo Metab* 1993; 76: 44-48.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment. *Diabetologia* 1985; 28:412–419
- 18.- BE Martínez de Moretón, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr* 2003;50:324-33.
- 19.- Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries S, et al. Adrenergic Regulation od IL-6. Release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5864-69.
- 20.- Stouthard JML, Romijn JA, Van der Poll T, Endert E, Klein S, Bakker PJ, Veenhof CH, Sauerwein HP. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995; 268:E813–E819
- 21.- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196–200.
- 22.- Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid induced β cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2498–502.
23. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM 2001 C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327–334.
- 24.-Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 291–300
- 25.- Koenig W., Sund M., Frohlich M., Fischer H.G., Lowel H., Doring A., C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the

MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 . *Circulation* 1999; 99:237-42

26.- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003;108:1917–23.

27.- Desideri G, De Simone M, Iughetti I, Rosato T, Iezzi M, Marinucci M, Cofini V, Croce G, Passacquale G, Necozone S, Ferri C. Early Activation of Vascular Endothelial Cells and Platelets in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3145-52.

28.-Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–5

29.- Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris J.B., Low-grade systemic inflammation in overweight children . *Pediatrics* 2001;107E-13:1-6 .

30.- Ford E.S., Galuska D.A., Gillespie C., Will J.C., Giles W.H., Dietz W.H., C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 . *J Pediatr* 2001;138:486-92.

31.- Hiura M., Kikuchi T., Nagasaki K., Uchiyama M., Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys . *Hypertens Res* 2003; 26: 541-46.

32.- Ouchi N, Aichaud G, Negrel R. Novel modulator for endothelial adhesion molecular. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-76.

33.- Weiss R, Sziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S et al. Obesity and the Metabolic Síndrome in children and adolescents. *N Engl Med* 2004; 350:2362-74.

34.- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinolol Metab* 2001; 86:1930-5.

35.- Jessup A, Harrell J. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents, too! *Clinical diabetes* 2005; 23:26-32.

36.- Glaser N, Jones KL. Non-insulin depedent diabetes mellitus in children and adolescents. *Adv Pediatric* 43:359-396.

37.- Pihans –Hamiel o, Dolan LM, Daniel SR, et al. Incresease incidence of non insulin dependents diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;28:608-15.

- 38.- Nesmith JD. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents *Pediatric Rev* 2001;22:147-52.
- 39.- Rowell H, Evans B, Quarry-Horn J, Kerrigan J. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. *Adolesc Med* 2002; 13:1-13
- 40.- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002 ; 137:25-33.
- 41.- Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-79
- 42.- Nisbet J, Sturtevant M, Prins J. Metformin and serious adverse effects. *MJA* 2004; 180: 53-54.
- 43.- Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology, toxicity and treatment. *Ann Emerg Med.* 2001; 38:68-78.
- 44.- Ferguson A, Harpe P, Farquhar J. Dimethyldiguanida in the treatment of diabetic children. *The Lancet* 1961;1:1367-9.
- 45.-Jakubowicz D, Iuorno I, Jakubowicz S, Roberts K, Nestler J. Effects of metformin on early pregnancy loss in the Polycystic Ovary Síndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 2: 524-29.
- 46.- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary síndrome treatment with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858-64.
- 47.- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduccion in the incidente of type 2 diabetes with lifestyle lintervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- 48.- Freemark M, Bursley D. The effects of metformin on body mass index and glucosa tolerante in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E55.
- 49.- Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'AngeloL, Smith P, Holshouser S. Benefical effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50:1457-61.
50. Balagopal P, George D, Yarandi H, Funanage V, Bayne E. Reversal of Obesity-Related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: A controlled, randomized study in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6192-97.

51.- Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts W, et al. Lifestyle-only intervention attenuated the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 342-8.

52.- Sarnblad S, Kroon, AmanJ. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Europ J Endocrinol* 2003; 149: 323-29.

53.- Ledue T, Weiner D, Sipe J, Poulin S, Collins M, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 : 745-53.

54.- Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk W, Lykken G. Assessment of fat-free using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 810-7.

55.- Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, Bailey JG, Bean MH, Brown SP, McDaniel JB. Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: a comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. *J Sports Med Phys Fitness* 1991; 31:565–70.