



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA TRES SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN
ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO EN
ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO
ASMÁTICOS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO GÓNGORA MELÉNDEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA
TRES SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO
FORZADO EN UN SEGUNDO EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO GÓNGORA MELÉNDEZ

Director de Tesis:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2010

Asesor:

Dr. Juan José Luis Sierra Monge

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Coordinador del Centro de Enfermedades Respiratorias
Sub-director de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Co-Asesores:

Dr. Arturo Berber Eslava

Asesor Metodológico Externo

Dra. Emilia Hidalgo Castro

Médico Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Dino Pietropaolo Cienfuegos

Médico Adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Lic. en Nut. Sonia Pilar Mondragón Almaraz

Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Maricela Rodríguez Cruz

Unidad de Investigación Médica en Nutrición
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA
TRES SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO
FORZADO EN UN SEGUNDO EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS**

Por

DR. MARCO ANTONIO GÓNGORA MELÉNDEZ

Tesis propuesta para obtener el título en

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

2010

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi Familia por su amor y apoyo incondicional.

A Armando, Eduardo, Jaime, Manuel y Mario por su amistad.

A Sonia por su amor.

A los doctores: Blanca Estela del Río Navarro, Manuel Baeza Bacab y Juan José Luis Sierra

Monge por su apoyo.

A los pacientes del Hospital Infantil de México.

Resumen

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA
TRES SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO
FORZADO EN UN SEGUNDO EN ADOLESCENTES OBESOS
ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS**

por el **Dr. Marco Antonio Góngora Meléndez**

Director:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología
Clínica Pediátrica

INTRODUCCIÓN: La obesidad y el asma son problemas de salud pública. En las últimas décadas estas dos patologías se han asociado estrechamente. La obesidad está asociada con un aumento en factores de riesgo cardiovasculares como la hipertrigliceridemia. Los volúmenes pulmonares como el VEF₁% se han visto alterados cuando hay obesidad y asma.

OBJETIVOS: Determinar el efecto de suplementar AGPIO-3 sobre niveles de triglicéridos y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de investigación clínica, experimental, controlado, aleatorizado, paralelo, longitudinal, comparativo, ciego simple, en 33 adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con triglicéridos por arriba de 150 mg/dL. Cada grupo tendrá, al mismo tiempo, un manejo con EPA-DHA y otro con grenetina. En ambos se determinó el efecto de suplementar AGPIO-3 sobre los niveles de triglicéridos y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁).

RESULTADOS: 33 pacientes fueron admitidos en la visita 1, de los cuales el 45.5% correspondieron al sexo masculino y el restante al sexo femenino. El 36.4% pertenecían al grupo de obesos asmáticos (OA) y 63.6% al grupo de obesos no asmáticos (ONA). De acuerdo al suplemento recibido, los pacientes se dividieron en: AGPIO-3 (51.5%) y grenetina (48.5%). El 41.7% de los que recibieron AGPIO-3 eran OA y un 58.8% ONA. El 31.3% de los que recibieron grenetina eran OA y un 68.8% eran ONA. Entre los grupos de pacientes no existió diferencia estadísticamente significativa respecto a los niveles de triglicéridos séricos y el VEF₁% en la visita inicial. De los 33 pacientes en la visita 1, la media de triglicéridos en el grupo que recibieron AGPIO-3 fue de 220.29 mg/dL (IC 95% 181.52-259.05) comparado con 175 mg/dL (IC 95% 144.33-205.66) del grupo de grenetina. Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 1, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 105% (IC 95% 98.85-111.14) comparado con la media de 100% (IC 95% 94.39-105.60) del grupo con grenetina. Con una p no significativa en los niveles de VEF₁% entre grupos en la visita 1, (p>0.05 entre grupos en la visita 1). De los 33 pacientes de la visita 1, 28 pacientes (84.84%) completaron la visita 2. La media de triglicéridos en el grupo que recibieron AGPIO-3 fue de 160.40 (112.55-208.24) comparado con la media 143.18 (IC 95% 112.60-173.75) del grupo de grenetina. Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 2, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 95.98% (IC 95% 81.86-110.92) comparado con la media de 102% (IC 95% 94.16-109.84) del grupo con grenetina. Con una p no significativa entre grupos en niveles de VEF₁% en la visita 2, (p >0.05 entre grupos en la visita 2). Al comparar ambos grupos entre las visitas 1 y 2 en niveles de triglicéridos y suplemento recibido: el grupo con AGPIO-3 se presentó una reducción de 50 mg/dL (23.76%) en el nivel de triglicéridos a diferencia del grupo con grenetina que presentó una reducción de 39.55 mg/dL (21.64%), (p=0.64). Con respecto al suplemento recibido y el VEF₁%: el grupo con AGPIO-3 presentó una media de 105% (IC 95% 99.15-110.84) en la visita 1 y 95.98% (IC 95% 81.86-110.09) en la visita 2 y el grupo de grenetina presentó en la visita 1 una media de 105% (IC 95% 93.33-106.66) y 102% (IC 95% 94.16-109.84) en la visita 2, (p=0.463).

CONCLUSIONES: El suplementar durante un mes a pacientes adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPIO-3 resulta en una disminución del 23.7% de los niveles basales de triglicéridos, lo cual nos traduce una tendencia de reducción ya que no tuvo significancia estadística, pero sí clínica. Sin efecto significativo en los valores de VEF₁% con respecto al valor basal.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	9
CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN.....	26
CAPÍTULO 4: OBJETIVO.....	28
CAPÍTULO 5: HIPÓTESIS.....	29
CAPÍTULO 6: MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
CAPÍTULO 7: RESULTADOS.....	33
CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN.....	38
CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

La obesidad y el asma son enfermedades crónicas que afectan a millones de individuos alrededor del mundo. En las últimas dos décadas se ha presentado un aumento en la prevalencia del asma y la obesidad a nivel mundial.^{1,2,3,4}

La obesidad es el cúmulo excesivo de grasa corporal que afecta la salud; el asma es un síndrome clínico caracterizado por un desorden complejo, crónico de la vía aérea donde hay obstrucción de ésta, hiperreactividad bronquial e inflamación y se manifiesta por síntomas recurrentes de tos, sibilancias y disnea.⁵

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA)⁶ y a la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT2006)⁷ el sobrepeso y la obesidad en adolescentes aumentó de 28 a 30%.

En el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III A (ISAAC por sus siglas en inglés International Study of Allergy and Asthma in Childhood), en la mayoría de los países, incluido México, hubo un incremento en la prevalencia de asma en las edades de 13 a 14 años.⁸ Este dato es semejante a las cifras encontradas en el norte de la ciudad de México donde la prevalencia fue de 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95%10.3-13.2).^{1,9}

El incremento en la prevalencia de la obesidad ha sido atribuido a factores genéticos influenciados por factores sociales: como cambios en los hábitos alimenticios, aumento del consumo de alimentos hipercalóricos, ricos en grasas saturadas más una disminución de la actividad física.^{10,11} Una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso entre el cuadrado de la talla (kg/m^2). El IMC tiene una correlación alta con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos.¹² La obesidad en niños y adolescentes^{13,14} se detecta cuando el IMC está por encima del percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC).¹⁵

La asociación entre obesidad y asma ha sido particularmente fuerte en mujeres y en jóvenes post-puberales.^{16,17} Cabe aclarar que de acuerdo al grado de

adiposidad, los pacientes que presentarán mayores alteraciones de la función pulmonar son los obesos mórbidos a diferencia de los que no la tienen y pueden incluso tener una función pulmonar sin alteraciones. En general, en el patrón de volúmenes en un paciente con obstrucción de la vía aérea existe un aumento del volumen residual (VR) con escasa variación en la capacidad pulmonar total (CPT) y de la capacidad vital forzada (CVF) con reducción del volumen corriente (VC). Dependiendo del grado de alteración en el patrón restrictivo de la vía aérea, se puede encontrar una disminución de la capacidad funcional residual (CFR), y la CPT. En el adulto obeso predominantemente hay un patrón mixto por la disminución en la distensibilidad y aumento en la elastancia pero con disminución en la CVF y obstructivo por hiperreactividad de la vía aérea. A diferencia de lo observado recientemente, en el niño se ha encontrado un predominio del patrón obstructivo por disminución del índice de Tiffaneau (VEF1/CVF), llamando la atención que incluso se ha reportado un aumento de los volúmenes pulmonares.²⁰ Con respecto al asma en nuestros estudios de seguimiento, los asmáticos obesos adolescentes muestran un predominio de obstrucción, que ha sido demostrada por un índice de Tiffaneau menor al $<70\%$ ¹⁸, sin diferencias de los volúmenes pulmonares con respecto a los obesos sin asma, coincidente con los estudios reportados por Tantisira.²⁰ Además, se ha descrito sobre todo en adultos que la obesidad puede afectar de forma directa el fenotipo del asma por efectos mecánicos^{19,20} e inflamatorios que originan cambios en la vía aérea²¹. Sin embargo este tipo de publicaciones básicamente evalúa el efecto de la obesidad $> 30 \text{ Kg/m}^2$ sobre la función pulmonar e igualmente mide la frecuencia de síntomas y uso de medicamentos^{22,23} con mejoría de síntomas al disminuir de peso (en adultos)²⁴, uso de los broncodilatadores y elevación del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁).^{25,26}

Además de las alteraciones mayores en la función pulmonar en el obeso asmático, las complicaciones inherentes de la obesidad en el asma se pueden ver reflejadas en alteraciones metabólicas de glicemia, presión arterial, lípidos y la resistencia a la insulina¹². En las dislipidemias hay elevación de uno o varios lípidos como: triglicéridos (TG), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) y

lipoproteínas de colesterol de muy baja densidad (VLDL) y una baja de concentración de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL).¹²

Se reconoce que los niveles de colesterol y triglicéridos elevados en la niñez favorecen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y por lo tanto es posible implementar medidas para frenar su progresión y retrasar la aparición de las manifestaciones clínicas en la población susceptible.²⁷ En el estudio de Bogalusa, se mostró que el IMC elevado se relacionó con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad²⁸. En la actualidad se considera que la tríada: niveles altos de TG, de colesterol-LDL y niveles bajos de colesterol-HDL, tienen un alto riesgo cardiovascular.^{29,30}

En 1998, la Organización Mundial de la Salud, fue la primera organización importante en proponer una definición estándar para el síndrome metabólico. En respuesta, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina modificó la definición. Seguido, el Programa Nacional de Educación en Colesterol desarrolló una definición que fue fácilmente implementada en la investigación y la práctica clínica.³¹

El Síndrome Metabólico ha ganado atención en la literatura médica y la prensa después de que las guías del Programa Nacional de Educación en Colesterol en su Tercer Panel de Tratamiento (ATPIII) fueron difundidas en el 2001. El término Síndrome Metabólico se ha usado comúnmente para describir un grupo de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, que típicamente incluyen dislipidemia (altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad e incremento en el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad), presión sanguínea elevada, daño al metabolismo de la glucosa (hiperglucemia, alteración en la tolerancia de la glucosa o diabetes mellitus), adiposidad central y estados pro-inflamatorios y pro-trombóticos. El síndrome también se ha llamado síndrome metabólico múltiple, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X. En adultos este síndrome se asocia con enfermedad cardíaca prematura, diabetes mellitus tipo 2 y mortalidad cardíaca. El primer reporte nacional del fenotipo del síndrome metabólico en población pediátrica fue publicado en el 2003.⁷ El síndrome metabólico se definió con puntos de corte ajustados para la edad de los

criterios de los adultos, afectando al 4% de los adolescentes en Estados Unidos y al 28% de adolescentes con sobrepeso incluidos en la tercera Encuesta Nacional de Exanimación en Salud y Nutrición (NHANES III) de 1988 a 1994.¹⁴ Un número de estudios ha reportado tasas del síndrome de diferentes poblaciones de niños y adolescentes en los Estados Unidos. Cruz y cols.³² mostraron que el 30% de los jóvenes hispanos con sobrepeso tenían ≥ 3 componentes del síndrome metabólico. En una muestra de jóvenes obesos, Weiss y cols.³² demostraron que el 39% de los jóvenes obesos moderados y el 50% de los obesos graves tenían ≥ 3 componentes del síndrome metabólico. Finalmente Goodman y cols. reportaron la prevalencia del síndrome metabólico en adolescentes usando los criterios del NCEP de adultos y encontraron que el 4.2% cumplían con esos criterios.³²

El síndrome metabólico se asocia con incremento del riesgo futuro de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en adultos. Etiquetar esta constelación de factores de riesgo como un síndrome es controversial, debido a que el grupo de factores no incluyen hiperinsulinemia o medición de la resistencia a la insulina, lo cual representa el motor del síndrome metabólico. Si la presencia del grupo de factores de riesgo en niños predice la DMT2 en adultos es desconocido, sin embargo, un número de estudios han reportado que los factores individuales en el síndrome van de la niñez a la edad adulta. El Estudio Cardíaco de Bogalusa identificó a la adiposidad central como un predictor clave de diabetes y otros desórdenes metabólicos, reportando que niveles de insulina elevados persistentemente y el sobrepeso, (identificados con el IMC en vez de la circunferencia de cintura), fueron asociados con altos niveles en los factores que componen el síndrome metabólico más tarde en la vida. Lo que lleva a la hipótesis de que la presencia del síndrome metabólico en la edad temprana puede predecir de manera independiente el síndrome metabólico y la DMT2 en la edad adulta.³³

En adultos, el síndrome metabólico se define como la presencia de al menos 3 de estos factores de riesgo: obesidad abdominal medida por la circunferencia de la cintura, nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión sanguínea $\geq 130/85$ mmHg y niveles de glucosa en suero en ayuno ≥ 100 mg/dL.

Tres variaciones pediátricas (Cook y cols., Cruz y cols. y Weiss y cols.)^{34,35} basadas en la definición del ATP III se han usado. Todas las definiciones del síndrome metabólico incluyen ≥ 3 factores de riesgo, incorporando diferentes puntos de corte dependiendo de edad, sexo y etnia. Los criterios originales se han modificado en 2003 y 2004 y desde esas fechas, se han revisado los puntos de corte para muchos de los factores de riesgo individualmente desde que se emitieron. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Definiciones del síndrome metabólico

Característica	Cook y cols.	Cruz y cols.	Weiss y cols.	ATPIII	De Ferranti y cols.
Nivel de triglicéridos elevados	≥ 110 mg/dL	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Nivel bajo de colesterol HDL	≤ 40 mg/dL	$\leq 10\%$ para edad y sexo	$\leq 10\%$ para edad, sexo y etnia	< 40 (H), < 50 (M)	< 45 (H), < 50 (M)
Adiposidad abdominal	$\geq 90\%$ para edad y sexo	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	IMC-score z ≥ 2	102 cm (H), 8 cm (M)	$> 75\%$ para edad y sexo
Hiperglucemia	≥ 110 mg/dL	≥ 140 mg/dL < 200 mg/dL	≥ 140 mg/dL < 200 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL
Presión sanguínea elevada	$\geq 90\%$ para edad y sexo y talla	$\geq 90\%$ para edad, sexo y etnia	$\geq 95\%$ para edad, sexo y etnia	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 90\%$ para edad y sexo

El tratamiento de la hipertrigliceridemia forma parte del manejo integral de la obesidad.^{36,37,38} Este manejo tiene como objetivos alcanzar metas razonables de reducción de peso o corrección de sobrepeso sin comprometer el crecimiento a través de la modificación de la ingesta, de los hábitos alimentarios y del nivel de actividad física, desafortunadamente la disminución en un 5 % del IMC se ha relacionado con una disminución de los riesgos para enfermedades cardiovasculares,³⁹ las medidas en la dieta, actividad física y modificación del estilo de vida solo producen este cambio en un número reducido de pacientes por que la mayoría de ellos abandonan el manejo a largo plazo. El éxito en el descenso de peso y la mejoría o normalización de los niveles de lípidos se ha

obtenido en un número mayor de adolescentes sometidos a tratamiento farmacológico con sibutramina, el cual mostró una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre los grupos sibutramina y placebo de $25.2 \text{ mg/dL} \pm$ una desviación estándar de 6.40 (IC 95% 37.8-12.7).⁴⁰ Sin embargo, debido a la incidencia de intentos de suicidio y de depresión la FDA recomienda su uso bajo supervisión y solo en mayores de 16 años. Otro fármaco que ha sido utilizado es el orlistat, un inhibidor de la lipasa intestinal, que muestra menor éxito para el descenso de peso y no ayuda en la disminución de TG.⁴¹

En otros estudios el enfoque ha sido tratar la dislipidemia en niños más que el sobrepeso, con orientación alimentaria, actividad física y cambio del estilo de vida. Pero los resultados a largo plazo no son alentadores⁴² e inclusive algunos son desfavorables para descender los lípidos.^{43,44}

Una alternativa para disminuir los triglicéridos es el uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPIO-O3). Los AGPIO-3 (ácido alfa-linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoleico [LA]) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) porque no pueden ser sintetizado por los seres humanos y por lo tanto deben de ser consumidos. Su deficiencia causa disminución de la visión, anomalías en el electroretinograma y cambios en el comportamiento (e.g. hiperactividad) y una reducción de la capacidad cognoscitiva.⁴⁵ (Figura 1)

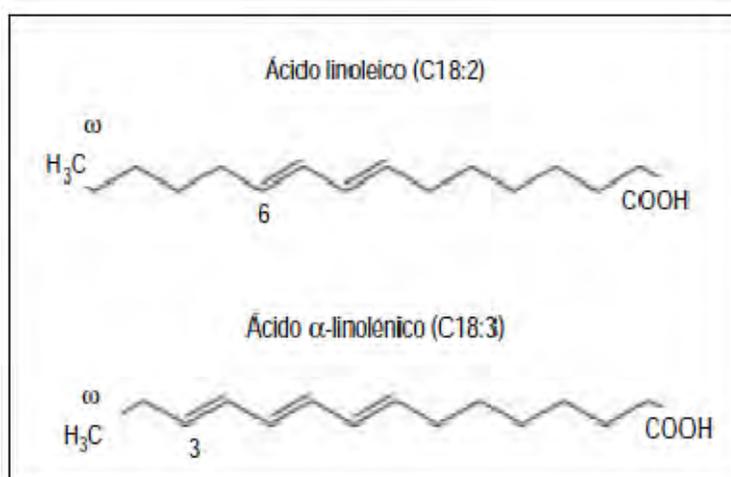


Figura 1. Estructura química de los ácidos grasos indispensables: ácido linoleico y ácido linolénico. C18:2 y C18:3 indican que ambos ácidos grasos contienen 18 carbonos con dos y tres dobles enlaces, respectivamente.⁴⁶

Los ácidos grasos omega-6 se obtienen de productos como aceites vegetales (aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de girasol, y aceite de frijol de soya) y carne, mientras que los AGPIO-3 se pueden obtener de aceites vegetales (linaza, canola) en forma de ácido alfa-linolénico exclusivamente o en forma de dos derivados más activos como el ácido eicosapentaenóico (EPA) y ácido docosahexaenóico (DHA) provenientes de los peces principalmente de piel azul como atún, sardina, trucha, sierra, macarela o salmón.^{47,48}

Las recomendaciones de los requerimientos de LA en niños y niñas de 8 a 18 años es de 5 a 16 g/día correspondiendo al 1 a 2 % de las calorías totales de la dieta y de LNA 0.6 a 1.2 g/día y 0.4% de las calorías totales de la dieta.⁴⁹ La proporción ideal que deben tener el consumo de omega-6/omega-3 es de 4:1. Con respecto a la ingesta de los metabolitos del LNA esto es EPA más DHA es de 0.8 g/día con relación DHA y EPA de 2:1 a 4:1.⁵⁰ Desafortunadamente, esto no se cumple ya que la dieta occidental tiene una relación de ingesta de omega 6: omega 3 que va de 10:1 hasta 15:1.

El principal ácido graso de la familia de los omega 6 es el ácido linoléico (LA), y de la familia de los AGPIO-3, es el ácido α -linoléico (LNA). Esta familia de ácidos grasos no es convertible y tienen papeles bioquímicos muy diferentes. Del ácido linoléico omega 6, el cuerpo puede producir ácido gama-linoléico (GLA), ácido dihomogama-linoléico (DGLA) y ácido araquidónico (AA); y del ácido alfa-linolénico omega 3, se produce ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Cada uno de ellos tiene funciones específicas en el organismo y dependen del consumo de sus precursores.⁵¹

En el caso de los AGPIO-3, el ácido alfa-linolénico es concentrado en el retículo endoplásmico liso en donde entrarán en acción un conjunto de enzimas llamadas desaturasas y elongasas que serán las encargadas de aumentar el número de dobles enlaces y el largo de la cadena de carbonos del ácido alfa-linolénico. De esta forma, tras sucesivas desaturaciones y elongaciones, se transforma en un ácido graso de 20 carbonos y 5 dobles enlaces EPA, y de ahí en 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual puede abandonar el retículo endoplasmático y es transportado al peroxisoma. En este organelo, el ácido graso sufre una beta

oxidación parcial que lo transforma en C22:6 omega-3 (DHA). El DHA así formado, puede abandonar el peroxisoma retornando al retículo endoplasmático para ser incorporado a los fosfolípidos que más tarde formarán parte de las membranas celulares. Una pequeña fracción de DHA puede ser nuevamente beta oxidada para transformarse en EPA, el que estará también disponible para funciones celulares⁵¹. De los productos finales del LNA: EPA y DHA sirven como precursores para la serie tres de eicosanoides, importantes mediadores antiinflamatorios que compiten con la formación de eicosanoide 2 que son proinflamatorios y derivan del LA. (Figura 2)

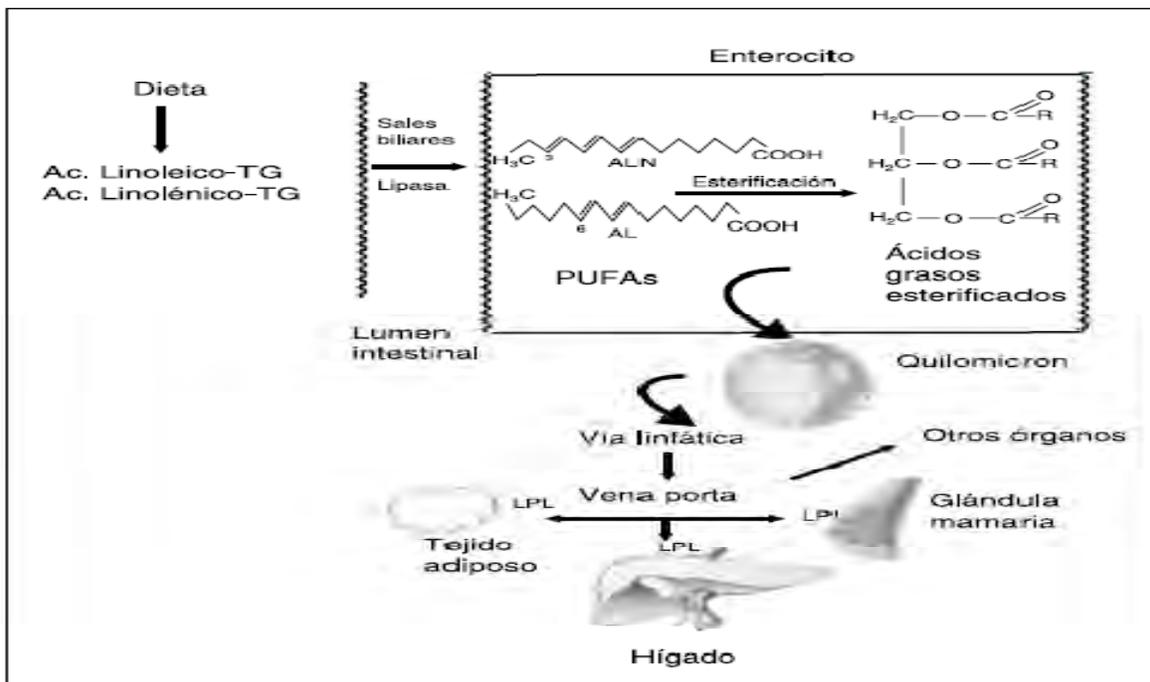


Figura 2. Metabolismo de los ácidos grasos indispensables indicando los principales destinos metabólicos de estos ácidos grasos.⁴⁶

El ácido araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido de la dieta. En particular, este AA es el sustrato para las prostaglandinas de la serie 2 (PGE₂), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos (TX₂) y leucotrienos de la serie 4 (uno de los más importantes es el leucotrieno B₄). Los metabolitos de EPA, DHA y el AA tienen funciones competitivas. Debido a la cantidad incrementada de ácidos grasos n-6 en la dieta occidental, los productos metabólicos de eicosanoides de AA son formados en cantidades más grandes que los formados por ácidos grasos

n-3⁵². Los eicosanoides de AA son biológicamente activos en cantidades pequeñas y, si se forman en grandes cantidades, colaboran en la formación de trombos y ateromas, en el desarrollo de los trastornos alérgicos e inflamatorios, y en la proliferación celular.⁵¹

La acción benéfica del ácido eicosapentaenoico (EPA) más ácido graso docosahexaenoico (DHA) en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación^{53,54,55} y cuestionada en otros como lo muestra una revisión que analiza estudios no concluyentes con dosis bajas de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA).⁵⁶ La evidencia científica más fuerte está en el meta-análisis sobre el efecto del aceite de pescado (rico en omega-3) en factores de riesgo cardiovascular.⁶⁷ Se consideraron 17 estudios controlados con 7803 pacientes (adultos). Ahí se encontró una reducción en los niveles de triglicéridos de 27 mg/dL (95% IC 20-33), con mayores dosis hasta 5.4g por día.⁵⁷ Los mecanismos para disminuir los triglicéridos son: que los ácidos grasos AGPIO-3 son un substrato pobre para la síntesis de triglicéridos, inhiben la Acyl CoA: 1,2 acetiltransferasa de diacilglicerol que sintetiza triglicéridos (TG) e incrementan la oxidación de ácidos grasos mediante la mayor activación de la β -oxidación peroxisomal en el hígado, así como también intervienen en la interacción con factores de transcripción a nivel de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria.⁵⁸ Esto implica una inhibición de la lipogénesis hepática, ya que interfieren en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma.⁵⁹ (Figura 3)

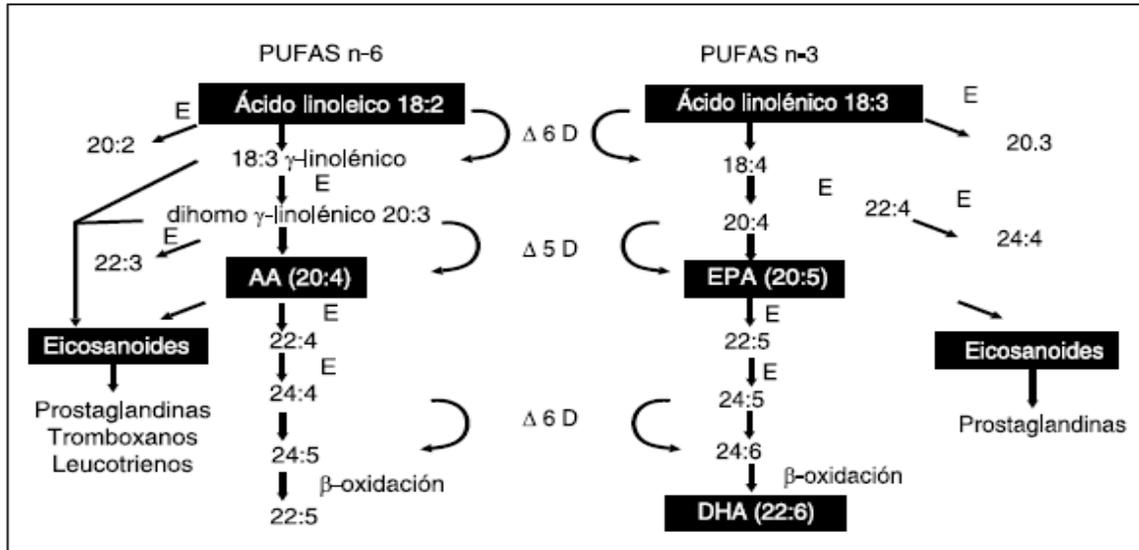


Figura 3. Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir del ácido linoleico o α -linolénico, mostrando los pasos catalizados por la Δ^5 y Δ^6 desaturasas. AEP, ácido eicosapentaenoico; ADH, ácido docosahexaenoico, y AA, ácido araquidónico.⁴⁶

No hay recomendaciones específicas de AGPIO-3 en niños y adolescentes hipertriglicéridémicos. La Asociación Americana del Corazón recomienda para adultos hipertriglicéridémicos de 2 a 4 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) de origen marino en cápsulas.⁶⁰

Los PUFA de cadena corta (n-3) tales como ácido α -linolénico de aceites vegetales son ineficientes para convertirse a EPA y DHA y no poseen las propiedades hipotriglicéridémicas atribuidas al aceite de pescado.⁶¹

Considerando al asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas,⁶² donde la respuesta inflamatoria es compleja, e involucra a una variedad de células inflamatorias como células cebadas, macrófagos alveolares, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas, y una variedad de mediadores inflamatorios, la suplementación de omega tres podría disminuir el proceso inflamatorio, porque existe la evidencia de que el EPA y el DHA, inhiben competitivamente la vía metabólica de los n-6 del ácido araquidónico, de esta manera reducen la generación de las vías proinflamatorias, no predominando la serie 4 de leucotrienos (LT) y la serie 2 de prostanoides (prostaglandinas y tromboxanos). Así, los metabolitos derivados de los EPA de la serie 5 de leucotrienos y serie 3 de prostanoides tienen la ventaja de una baja actividad inflamatoria comparados con

los análogos de los AA (serie 4 y 2 respectivamente). De esta manera, se disminuye la potencia broncoconstrictiva y quimiotáctica de los LTB-4 que es dos veces más potente en relación a la actividad de los LTB-5. Se ha visto que a nivel celular la suplementación en la dieta con n-3 ha mostrado reducción de la concentración de AA en neutrófilos y de la quimiotaxis de estas células. El significado funcional de esto es que éstos mediadores formados de EPA son menos potentes que aquellos formados del ácido araquidónico. Por ejemplo, LTB5 es 10 a 100 veces menos potente como agente quimiotáctico de neutrófilos que LTB4. Estudios recientes han comparado los efectos de PGE2 y PGE3 sobre la producción de citocinas.⁶³ Otros estudios han identificado un nuevo grupo de mediadores, llamados resolvinas de la serie E, formados por EPA y COX-2 que parece ejercen efectos anti-inflamatorios. Además, los mediadores derivados de DHA llamados resolvinas de la serie D, docosatrienos y neuroprotectinas, también producidas por COX-2, han sido identificados, y parecen tener efectos anti-inflamatorios.⁶⁴ Otros efectos anti-inflamatorios se han mostrado en la disminución de la quimiotaxis de leucocitos, disminuye la producción de especies de reactivos de oxígeno y citocinas pro-inflamatorias y disminuye la expresión de moléculas de adhesión.⁶³

La evidencia acumulada en modelos animales y humanos que claramente indica que el grupo de ácidos grasos poli-insaturados de cadena muy larga, los AGPIO-3, tienen propiedades bioactivas importantes y distintas comparadas con otros grupos de ácidos grasos. Los mecanismos mediante los cuales los ácidos grasos n-3 afectan la expresión genética son complejos e involucran múltiples procesos. Por ejemplo los ácidos grasos n-3 regulan 2 grupos de factores de transcripción, tales como proteínas unidas a elementos reguladores de esteroles y receptores activadores de proliferación peroxisomal, que son críticos en la modulación de la expresión de genes que controlan tanto genes tejido-específicos como sistémicos de la homeostasis lipídica.⁶⁵

La eficacia de los AGPIO-3 en asma surgió de las observaciones de un estudio australiano donde una población de niños preescolares con consumo elevado de n-6 PUFA y bajo n-3 PUFA se asoció al incremento de factores de riesgo para

asma. Sin embargo, la evidencia actual tiene resultados controversiales^{66,67,68} ya que algunos de los estudios que están en contra tienen que analizarse con cautela por el número pequeño de pacientes, la mala calidad metodológica y las dosis menores de tres gramos al día.⁶⁶ En una revisión sistemática⁶⁹ de la Biblioteca Cochrane⁶⁶ de los 26 estudios controlados aleatorizados analizados, solo dos fueron en niños.⁶⁶ Dada la inconsistencia entre los resultados, fue imposible concluir si los AGPIO-3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos. De esta manera, en el asma, aun no ha habido evidencia clínica contundente de su efecto sobre la función pulmonar, específicamente evaluada en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) o en la frecuencia de síntomas, uso de beta dos, recaídas, etc. Así mismo, algunos estudios han tratado de valorar el efecto de los AGPIO-3 sobre la hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos, obteniendo resultados controversiales. Arm y cols.⁷⁰ evaluaron en 1988 el efecto de la suplementación de aceite de pescado (AGPIO-3) en la respuesta de la vía aérea al ejercicio en pacientes asmáticos, usando el reto al ejercicio y a la histamina, no encontrando cambios después de 10 semanas de suplementación. Otro estudio realizado por Mickleborough y cols.⁶⁸ en el 2003 mostró que posterior a 3 semanas de suplementos con aceite de pescado en un grupo de atletas con disminución de la función pulmonar después de ejercicio, se redujo la gravedad del broncoespasmo inducido por ejercicio. Debido a los pocos estudios que han valorado este punto y a los resultados controversiales, consideramos importante valorar el efecto en la hiperreactividad bronquial en nuestro grupo de pacientes. No existe evidencia publicada sobre la relación entre consumo de oxígeno (VO₂) y sus relaciones metabólicas (MET), con la producción de CO₂ (VCO₂) para obtener el umbral anaeróbico. Con respecto a la seguridad de la suplementación de los AGPIO-3 en esta revisión, seis de ocho ensayos clínicos de adultos y dos de los pediátricos la reportaron positiva. La reacción más grave reportada fue un número indefinido de episodios de náusea y vómito después de la ingesta del aceite, lo que llevó al abandono del estudio en dos pacientes.

Con respecto a la disminución de triglicéridos en un estudio de de Vogel y cols.⁶¹ con seguimiento de 11 sujetos por 4 semanas se observó una disminución de triglicéridos séricos en un 30%, con incremento de PUFA, incluyendo EPA en plasma y neutrófilos cuando los sujetos consumieron aceite con PUFA de cadena larga (n-3), por lo que estos aceites parecen poseer propiedades hipotrigliceridémicas.

El mecanismo de acción de los AGPIO-3 a nivel genético y transcripcional no se ha elucidado completamente, pero las investigaciones hechas se centran en ciertos receptores de activación de proliferación de peroxisomas (PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta), los cuales son sensores fisiológicos de glucosa y homeostasis de lípidos. Estos son blancos de drogas sistémicas como fibratos y son antagonistas de PPARalfa, los cuales disminuyen los niveles de lípidos y las glitazonas como agonistas de PPARgamma, que disminuye niveles de glucosa. Debido a que las enfermedades metabólicas están asociadas muchas veces con altos niveles de glucosa sanguínea y niveles de lípidos, las drogas que activan tanto PPARalfa/gamma pueden ser una aproximación lógica. Sin embargo, compuestos naturales y sus derivados cercanos se enfocan como drogas futuras en función de agonistas de enfermedades metabólicas.

El EPA y DHA son usados tradicionalmente como agonistas en enfermedades metabólicas. Estos ácidos grasos actúan como agonistas de PPAR que transcribe los genes involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Por lo que se sostiene la hipótesis que estos ácidos grasos son agonistas fuertes de PPAR. Con estudio de su estructura se indica que los derivados alfa y beta de los ácidos grasos pueden encajar en los PPAR alfa/gamma.⁷¹

Se ha demostrado usando la prueba de ELISA, que tanto DHA y EPA oxidados inhiben la expresión endotelial de citocinas inducidas de la proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP-1) y en menor proporción de IL-8. En ensayos de cambios de movilidad electroforéticos, el EPA oxidado inhibió potencialmente el factor nuclear- κ B (NF- κ B). Por medio de Western blot, se mostró que la inhibición de la activación de NF- κ B no fue causada por la prevención de la fosforilación de I- κ B α debido a que el EPA oxidado no inhibe la fosforilación y ubiquitinización de I-

κ B α . Sin embargo, el EPA oxidado inhibe la activación de NF- κ B estando presente PPAR α para su efecto inhibitorio.⁷²

El pescado de la dieta o el aceite de pescado rico en AGPIO-3, e.g. DHA y EPA, mejoran las reacciones inflamatorias por varios mecanismos. Al incrementarse las concentraciones en plasma de DHA y EPA se evidenció una disminución significativa de IL-6, IL-1 β y del factor estimulante de colonias de granulocitos. Las concentraciones de DHA y EPA fueron negativamente asociadas con cambios en la liberación de IL-1 β e IL-6. La reducción de IL-1 β e IL-6 también se correlacionó significativamente con cada una. En contraste, el tratamiento con ácidos grasos n-3 no disminuyó el factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, IL-10 y GM-CSF.⁷³

El mecanismo mediante el cual se explica el efecto hipotriglicéridémico de los AGPIO-3 en humanos no ha sido clarificado. En un modelo de trabajo desarrollado a nivel transcripcional genético se observó que están involucrados los receptores: hepático X, el factor nuclear 4- α de hepatocitos (HNF-4 α), receptor de farnesol X y el receptor activador de proliferación peroxisomal (PPARs). Todos estos receptores son regulados por proteínas 1-c de unión a elementos de receptores de esterol (SREPB-1c), el principal interruptor que regula la lipogénesis. Los ácidos omega-3 tienen su efecto hipotriglicéridémico debido a la supresión coordinada de la lipogénesis hepática a través de la reducción de SREPB-1c, sobre estimulando la oxidación de grasas en el hígado y músculo esquelético a través de la activación de PPAR y permitiendo el flujo de glucosa a glucógeno a través de la sub expresión de HNF-4 α . Esta red resulta en la repartición metabólica de combustible desde los triglicéridos almacenados hacia la oxidación, con disminución del sustrato disponible para síntesis de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Con sub expresión simultánea de genes que codifican proteínas que estimulan la oxidación de ácidos grasos, los ácidos grasos omega-3 son potentes agentes hipotriglicéridémicos de lo que son los ácidos grasos omega-6. Adicionalmente la peroxidación de los AGPIO-3 puede reducir la secreción de VLDL a través de la estimulación de la degradación de apolipoproteínas B. Los ácidos grasos omega-3 pueden actuar promoviendo el aclaramiento postprandial de quilomicrones a través de la reducción de la secreción de VLDL y por estimular

directamente la actividad de la lipoproteína lipasa. Estos efectos combinados apoyan el uso de ácidos grasos omega-3 como una herramienta clínica de mucho valor para el tratamiento de hipertrigliceridemia.⁷⁴ (Figura 4)

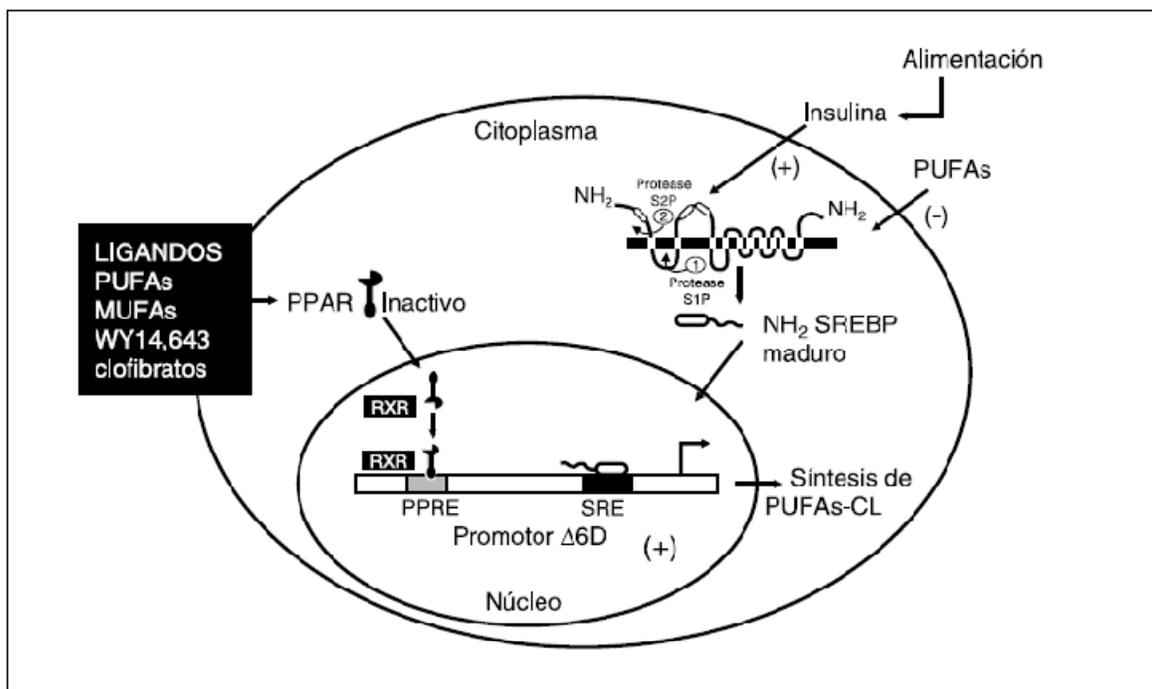


Figura 4. Regulación del promotor de los genes de la $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas por AGPIs y por otros ligandos. SREBP-1, proteínas de unión a elementos de respuesta de esteroides; PPAR, receptor activado por proliferadores de peroxisomas; RXR, receptor X del hígado; AGMIs, ácidos grasos monoinsaturados; AGPIs, ácidos grasos poliinsaturados; RXR, receptor nuclear para el ácido retinoico. PPRE, elemento de respuesta para PPAR, SER, elemento de respuesta para SREBP.⁴⁶

El Programa Nacional de Educación en Colesterol Paso II (NCEP-II) recomienda la suplementación en la dieta de DHA, lo cual afecta la función endotelial en niños con hipercolesterolemia familiar. Se ha demostrado que suplementar con DHA restaura la dilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio en niños con hipertrigliceridemia, por lo que el endotelio puede ser un blanco para el DHA, lo cual es consistente con la hipótesis de incremento de la biodisponibilidad de ON con el potencial de prevenir la progresión de la enfermedad coronaria en niños con riesgo.⁷⁵

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo con la suplementación de cuatro gramos de EPA y DHA en individuos adultos con enfermedad coronaria y no encontrándose alteraciones. En períodos de suplementación moderada de dos a cinco gramos por día, no existe evidencia

clínica de aumento en el sangrado o bien de modificaciones de las variables homeostáticas. En otros estudios con dosis $\geq 7-10$ g/día de ácidos grasos poli-insaturados se han visto pequeñas alteraciones del tiempo de sangrado y la peroxidación de lípidos, y los tiempos de coagulación se ven alterados cuando se utilizan dosis de 12 gramos por día por más de ocho semanas.⁷⁶

En un trabajo realizado en nuestro medio⁷⁷, los efectos secundarios de la suplementación con AGPIO-3 a niños, en el grupo experimental 18.9% eructaba alrededor de 20 minutos después de ingerir las cápsulas, lo que cesaba al desayunar o cenar, 2.2% presentó dolor estomacal y 1.8% náusea; comparado con el Grupo Control con aceite de soya en el que 5.8% eructaba, 2.1% presentó dolor estomacal, 1.5% náusea, y 1.1% presentó diarrea. Sin embargo no hubo alteraciones importantes y no hubo deserción por éstas.

CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud pública que se ha sobrepuesto a otras patologías como el asma y el síndrome metabólico. En nuestra experiencia, hemos visto en el estudio de una cohorte de 250 adolescentes obesos con y sin asma, que la hipertrigliceridemia se presenta en más de 40% de los casos, independientemente sean o no asmáticos.⁷⁸⁷⁹ Preocupados más por la hipertigliceridemia que por el asma, ya que en esta cohorte con asma ha predominado la forma leve (intermitente a persistente) y que ha llamado la atención su control de esta a pesar de la obesidad, se insiste en ofrecer un manejo específico con la suplementación de ácidos grasos omega tres además del establecido con manejo de la actividad física y orientación alimentaria que se ofrece en la Clínica de Obesidad del presente hospital.

En vista de que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 y las alteraciones cardiovasculares, el manejo de la hipertrigliceridemia en niños obesos forma parte integral del tratamiento para reducir de peso. De las medidas no farmacológicas, las estrategias para bajar de peso y reducir triglicéridos tienen una eficacia limitada y no duradera (combinación de dieta y actividad física), y la falta de apego y el abandono de ellas, las hace poco prácticas. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) para manejar las dislipidemias solo están indicadas en las formas familiares y aún faltan más estudios de seguridad y eficacia al respecto para usarlas en este grupo etario.⁸⁰ Una alternativa para el manejo no farmacológico de la hipertrigliceridemia es la suplementación de AGPIO-3, que no ha sido aún probada en población pediátrica y cuyos efectos en el asma pediátrica no han sido adecuadamente convenidos.

PREGUNTA

¿Cuál es el efecto de la suplementar tres gramos diarios de aceite de salmón que contienen 2000 mg de EPA y 1000 mg DHA vs tres gramos diarios de grenetina durante cuatro semanas sobre los niveles de triglicéridos y en el VEF₁ en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos?

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN

Desafortunadamente, el manejo de la obesidad no es sencillo y a pesar de que las recomendaciones alimentarias y de actividad física son mejores juntas que cada una por separado, no tienen a largo plazo la eficacia en el descenso de peso y sobretodo en la normalización del perfil de lípidos. Además existe una tasa tan alta de abandono con este manejo que resulta una limitante para descender los triglicéridos y otros lípidos.⁸⁰ Esto resulta frustrante y preocupante por el efecto dañino a nivel cardiovascular que tienen las alteraciones metabólicas.⁸¹ Es necesario hacer énfasis en que la obesidad per se incrementa la intensidad del asma y origina mayor uso de medicamentos. **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.** Una alternativa terapéutica para disminuir los niveles de triglicéridos es la suplementación de EPA y DHA que ha demostrado su eficacia en el perfil de lípidos en los adultos. Hay resultados contradictorios en asma **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.** y aún no contamos con experiencia del efecto de la administración de EPA y DHA en niños que tengan obesidad y asma al mismo tiempo.

Como se ha mencionado, el estudio de los ácidos grasos omega-3 en especial el EPA y el DHA, ha sido tema de investigación a partir de 1936 y desde entonces han habido un gran número de estudios que han concluido que la suplementación tiene efecto en una recuperación de patologías secundarias como: hipertrigliceridemia, hipertensión e hipercolesterolemia.

A pesar del manejo del estilo de vida, los niños con alto riesgo de hiperlipidemia pueden presentar sobrepeso y esto puede en el futuro impactar adversamente su perfil lipídico, con un incremento significativo en el colesterol total y niveles de triglicéridos y disminución de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad durante el tiempo. Adversamente la adiposidad es prevalente en niños con hiperlipidemia y afecta su perfil de lípidos y riesgo cardiovascular.⁸²

Los ácidos AGPIO-3: EPA y DHA han mostrado disminuir triglicéridos en muchos estudios clínicos.^{83,84,85} La prescripción de ácidos AGPIO-3 se indican en individuos con niveles altos de triglicéridos (>500 mg/dL). Las guías actúales recomiendan que los triglicéridos deben ser menores de 150 mg/dL. Se han hecho

revisiones que dan una visión del uso de concentrados de AGPIO-3 para disminuir triglicéridos en personas con hipertrigliceridemia moderada (150-500 mg/dL), encontrándose que los ácidos omega-3 son efectivos en reducir triglicéridos en aproximadamente el 30% de la población y pueden ser combinados con otras drogas para tratar dislipidemia combinada.⁸³

De acuerdo a los estudios que muestran la eficacia sobre los niveles de triglicéridos en obesos y a las controversias vertidas de su efecto en el asma, consideramos necesario seguir investigando el efecto que tendría esta terapia de suplementación. Así, se evaluará el efecto que tiene la suplementación de ácidos grasos omega-3 en un grupo de sujetos con una patología inflamatoria local a nivel pulmonar como es el asma y sistémica de bajo grado como es la obesidad.

El promover que en los niños obesos con hipertrigliceridemia disminuyan significativamente los niveles de triglicéridos por medio de la suplementación con omega-3, en especial EPA y DHA, dará al paciente una herramienta más en su tratamiento con la cual tendrá un mejor control de su enfermedad.

CAPÍTULO 4: OBJETIVO

Determinar el efecto de suplementar AGPIO-3 sobre niveles de triglicéridos y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁%) en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos.

CAPÍTULO 5: HIPÓTESIS

- El suplementar por un mes con AGPIO-3 a adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos disminuirá los niveles de TG de 22% a 24% (20-33 mg/dL).; **Error! Marcador no definido.**
- El suplementar por un mes con AGPIO-3 a adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos elevarán un 10% los valores del VEF₁.

CAPÍTULO 6: MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Diseño: estudio de investigación clínica, experimental, controlado, aleatorizado, paralelo, longitudinal, comparativo, ciego simple, en dos grupos de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con triglicéridos por arriba de 150 mg/dL.
- Un grupo tendrá manejo con EPA-DHA y otro con grenetina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 10 a 16 años.
- Sexo femenino o masculino.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL.
- Con Obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas de los CDC \geq 95 percentil.
- Sin asma (para un grupo).
- Otro grupo: con diagnóstico de asma de acuerdo a (GINA 2006) (NAEPP 2007).
 - Con una evolución del asma \geq de 6 meses.
 - Con una intensidad del asma de leve intermitente y persistente sin esteroides inhalados.
 - Con reversibilidad con beta dos \geq 12% o 200 mL en el VEF₁ obtenido con el broncodilatador inhalado respecto a su valor basal.
- Procedentes del área metropolitana.
- Consentimiento y asentimiento informado firmado por el paciente y padres o tutores.
- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).

- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, tuberculosis pulmonar).
- Pacientes con cardiopatías.
- Pacientes con reflujo gastro-esofágico.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, diabetes mellitus Tipo 1 o 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dL e historia familiar de esta).
- Hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl).
- Tratamiento con esteroide sistémico ciclo corto o continuo tres meses antes.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes.
- Uso de anticonceptivos.
- Uso de vitaminas.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2006.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Con hipersensibilidad al aceite pescado.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Inasistencia a una cita.
- Ingesta menor del 90% del número de capsulas con el suplemento.
- Retiro del consentimiento informado.
- Uso de esteroide sistémico e inhalado durante el estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tipo de suplemento.
 - 3 gramos diarios de EPA y DHA durante 1 mes.
- Tipo de control.
 - 3 gramos diarios de grenetina durante 1 mes.

- Orientación alimentaria.
- Actividad física.

VARIABLES CONFUSORAS

- Consumo de alimentos con alto contenido de AGPIO-3.
- Descenso de peso.

TAMAÑO DE MUESTRA

- Alfa de 0.05, error Beta de 20%, Poder 80%.
- De acuerdo a Balk y cols.⁸⁴⁸⁵ se reclutarán 30 pacientes por cada grupo de tratamiento omega vs grenetina (120 pacientes), tomando en cuenta pérdidas del 20% (22+20%).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Medidas de tendencia central (media, DE, IC95%).
- T de Students para muestras pareadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se podrán generalizar los resultados, ya que este estudio se realizará en una población específica, con características muy precisas imposibilitando la descripción de manera general de todos los niños que tienen obesidad y alteraciones metabólicas.

METAS

Obtener información sobre el efecto de tres gramos de AGPIO-3 en el nivel de triglicéridos y VEF₁% durante un mes.

CAPÍTULO 7: RESULTADOS

Durante el periodo de 1 mes, 33 pacientes fueron admitidos en la visita 1, de los cuales: el 45.5% (15 pacientes) correspondieron al sexo masculino y el restante 54.5% (18 pacientes) al sexo femenino. La mediana para la edad fue 12 años, con intervalo de 10 a 16 años.

De los 33 pacientes, el 36.4% (12 pacientes) pertenecían al grupo de obesos asmáticos (OA) y 63.6% (21 pacientes) al grupo de obesos no asmáticos (ONA).

De acuerdo al suplemento recibido, los pacientes se dividieron en AGPIO-3 el 51.5% (17 pacientes) y grenetina el 48.5% (16 pacientes).

De los pacientes OA (12 pacientes) el 66.7% (8 pacientes) fueron del sexo masculino y el 33.3% (4 pacientes) del sexo femenino. De los ONA (21 pacientes) el 33.3% (7 pacientes) fueron del sexo masculino y el 66.7% (14 pacientes) de sexo femenino.

De los pacientes con AGPIO-3 el 52.9% (9 pacientes) pertenecían al sexo masculino y el 47.1% (8 pacientes) al sexo femenino. De los pacientes con grenetina el 37.5% (6 pacientes) eran del sexo masculino y el 62.5% (10 pacientes al sexo femenino).

El 41.7% (7 pacientes) de los que recibieron AGPIO-3 eran OA y un 58.8% (10 pacientes) ONA.

El 31.3% (5 pacientes) de los que recibieron grenetina eran OA y un 68.8% (11 pacientes) eran ONA.

Entre los diferentes grupos de pacientes no existió diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos y VEF₁% en la visita inicial.

Los datos anteriores se presentan con detalle en los cuadros 1, 2 y 3.

Cuadro 1. Características de género, asma y suplemento de los 33 pacientes

	No. casos	(%)
Genero		
Hombres	15	45.5
Mujeres	18	54.5
Asma		
OA	12	36.4
ONA	21	63.6
Suplemento		
AGPIO-3	17	51.5%
Grenetina	16	48.5%

Cuadro 2. División por asma y suplemento de acuerdo al género de los 33 pacientes

	Hombre/Mujer	(%)
Asma		
OA	12/4	66.7/33.3
ONA	7/14	33.3/66.7
Suplemento		
AGPIO-3	9/8	52.9/47.1
Grenetina	6/10	37.5/62.5

Cuadro 3. División por suplemento y asma de los 33 pacientes

	OA n (%)	ONA n (%)
AGPIO-3	7 (41.7)	10 (58.8)
Grenetina	5 (31.3)	11 (68.8)

De los 33 pacientes en la visita 1, la media de triglicéridos en el grupo que recibieron AGPIO-3 fue de 220.29 mg/dL (IC 95% 181.52-259.05) comparado con 175 mg/dL (IC 95% 144.33-205.66) del grupo de grenetina.

Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 1, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 105% (IC 95% 98.85-111.14) comparado con la media de 100% (IC 95% 94.39-105.60) del grupo con grenetina.

Con una p no significativa entre grupos en niveles de VEF₁% en la visita 1, (>0.05).

De los 33 pacientes de la visita 1, 28 pacientes (84.84%) completaron la visita 2. La media de triglicéridos en el grupo que recibieron AGPIO-3 fue de 160.40 (112.55-208.24) comparado con la media 143.18 (IC 95% 112.60-173.75) del grupo de grenetina.

Con respecto a la medición del VEF₁% en la visita 2, en el grupo que recibió AGPIO-3 la media fue de 95.98% (IC 95% 81.86-110.92) comparado con la media de 102% (IC 95% 94.16-109.84) del grupo con grenetina.

Con una p no significativa en niveles de VEF₁% entre grupos en la visita 2, (>0.05).

Al comparar ambos grupos entre las visitas 1 y 2 en niveles de triglicéridos y suplemento recibido: el grupo con AGPIO-3 presento una media de 210 mg/dL (IC 95% 172.74-248.05) en la visita 1 y 160.40 mg/dL (IC 95% 112.55-208.24) en la visita 2, con reducción de 50 mg/dL (23.76%) en el nivel de triglicéridos a diferencia del grupo con grenetina que presento en la visita 1 una media de 182.73 mg/dL (IC 95% 142.73-223.34) y 143.18 mg/dL (IC 95% 112.58-173.77) en la visita 2, con una reducción de 39.55 mg/dL (21.64%), (p=0.064).

Con respecto al suplemento recibido y el VEF₁%: el grupo con AGPIO-3 presentó una media de 105% (IC 95% 99.15-110.84) en la visita 1 y 95.98% (IC 95% 81.86-110.09) en la visita 2 y el grupo de grenetina presento en la visita 1 una media de 100% (IC 95% 93.33-106.66) y 102% (IC 95% 94.16-109.84) en la visita 2. (p=0.463)

Los datos anteriores se presentan con detalle en los cuadros 4 a 7 y en los gráficos 1 y 2.

Cuadro 4. Comparación de nivel de TG entre visita 1 y 2 en pacientes con AGPIO-3

	TG	IC 95%	p
Visita 1	210.4 mg/dL	172.74-248.05	0.064
Visita 2	160.4 mg/dL	112.55-208.24	0.064

Cuadro 5. Comparación de nivel de TG entre visita 1 y 2 en pacientes con grenetina

	TG	IC 95%	p
Visita 1	182.73 mg/dL	142.73-222.34	0.14
Visita 2	143.18 mg/dL	112.58-173.77	0.14

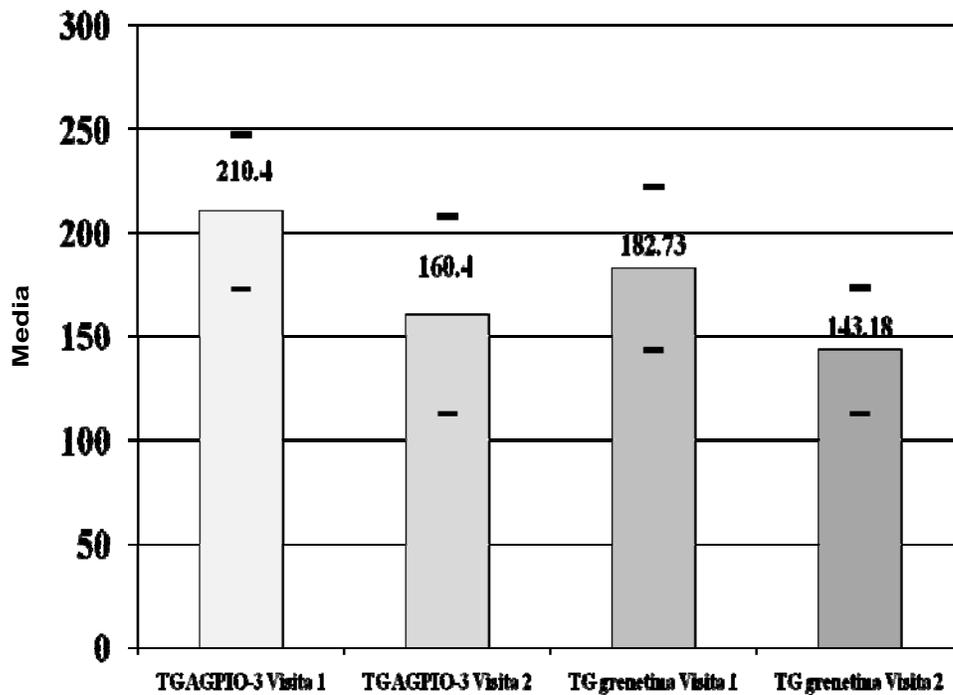
Cuadro 6. Comparación del VEF₁% entre visita 1 y 2 en pacientes con AGPIO-3

	VEF₁%	IC 95%	p
Visita 1	105	99.15-110.84	0.2
Visita 2	98.98	81.86-110.09	0.2

Cuadro 7. Comparación del VEF₁% entre visita 1 y 2 en pacientes con grenetina

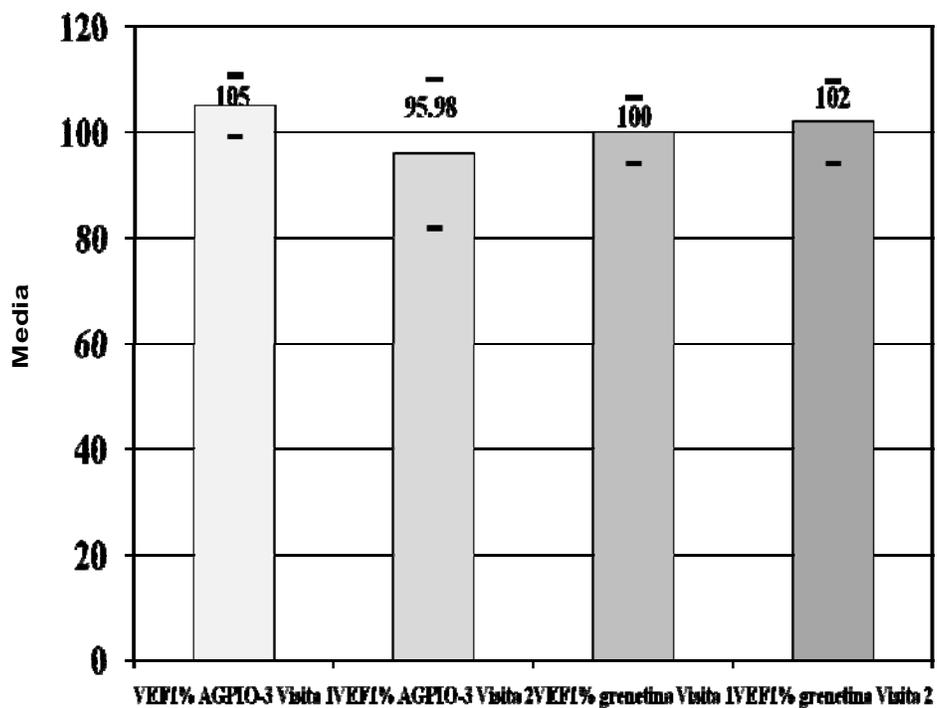
	VEF₁%	IC 95%	p
Visita 1	100%	93.33-106.66	0.46
Visita 2	102%	94.16-109.84	0.46

Grafica 1. Comparación de valores de media e intervalo de confianza de triglicéridos entre adolescentes obesos asmático y no asmáticos con AGPIO-3 y grenetina entre visita 1 y 2



* $p=0.064$ T de Students de muestras independientes

Grafica 2. Comparación de valores de media e intervalo de confianza del VEF₁% entre adolescentes obesos asmático y no asmáticos con AGPIO-3 y grenetina entre visita 1 y 2



* $p=0.20$ T de Students de muestras independientes

CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN

La hipertrigliceridemia en la edad pediátrica es un desorden raro y heterogéneo. Consecuentemente los estudios clínicos realizados para obtener evidencia firme acerca del tratamiento óptimo de estos pacientes es un reto. Con el incremento de la obesidad y el incremento de la evaluación de anomalías lipídicas en niños, hace probable que el tamaño de la población identificada pueda incrementarse en el futuro. Debido a que el manejo de las dislipidemias en pediatría idealmente no debe basarse en guías de adultos, una aproximación específica en los pacientes pediátricos debe ser desarrollada. Antes se deben de realizar estudios clínicos con un poder apropiado y si es necesario revisar sistemáticamente los datos de la experiencia clínica, para ayudar en las decisiones de tratamiento, lo cual es el propósito de este trabajo.

Muchos estudios han demostrado que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria.¹ Satoh y cols. encontraron un riesgo de 3.1 veces mayor en enfermedad coronaria con niveles mayores de 80 mg/dL, confirmando que los niveles de triglicéridos es un factor de riesgo importante aún con elevaciones menores.² El tratamiento de estos pacientes se debe basar en intervenciones en el estilo de vida y manejo de peso antes de terapia farmacológica. La obesidad se ha convertido en una causa secundaria importante de hipertrigliceridemia. Los reportes sugieren que entre el 10% y 20% de niños obesos tienen niveles de triglicéridos elevados. Las guías actuales para el manejo pediátrico de los desordenes de lípidos, recomiendan los cambios en el estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta. Debido a que no hay datos disponibles en la población pediátrica, se extrapolan las recomendaciones de las guías de adultos para el manejo de la hipertrigliceridemia en pediatría. Como lo reportado en el apartado de resultados de esta tesis donde se observó una disminución del 23.7% (50 mg/dL) en los niveles de triglicéridos, lo cual concuerda con lo reportado por Jonkers y cols.³ quienes reportan que los ácidos grasos AGPIO-3 son efectivos en disminuir los niveles de triglicéridos, así como Balk y cols. **¡Error! Marcador no definido.**, sin embargo los resultados de esta tesis deben ser observados con

algunas limitaciones ($p=0.064$), ya que la población de estudio fue pequeña y el periodo de seguimiento limitado, con consumo de AGPIO-3 por solo un mes. Debido a esto, una respuesta definitiva acerca del manejo es difícil de determinar, por lo que sólo se puede concluir que con respecto al nivel de triglicéridos se presentó una tendencia hacia la disminución.

Con respecto a los cambios observados en el VEF_1 con el consumo de AGPIO-3, no se observó efecto significativo comparado con los pacientes que recibieron grenetina ($p=0.20$). Lo cual, al comparar los resultados de esta tesis con los obtenidos en una revisión Cochrane; **Error! Marcador no definido.** en la que se incluyeron 2 estudios en niños, contamos con pocas pruebas para recomendar que los pacientes obesos asmáticos complementen o modifiquen su ingesta dietética con AGPIO-3 para mejorar el VEF_1 . Igualmente, no existen pruebas de que tendrían algún riesgo si lo hacen.

Los pacientes con hipertrigliceridemia secundaria a factores de estilo de vida se benefician con manejo del peso intensivo y cambios apropiados en la dieta. Sin embargo, las opciones no farmacológicas se necesitan considerar en pacientes en los que no se logran cambios adecuados en los niveles de triglicéridos. Debido a que la prevalencia de la obesidad ha aumentado, los médicos serán confrontados con este problema. Ya que no se pueden aplicar las recomendaciones de los adultos en la población pediátrica, esta tesis provee una tendencia para el tratamiento directo no farmacológico con AGPIO-3 hasta que estudios clínicos apropiados sean realizados.

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

- El suplementar durante un mes a pacientes adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPIO-3 resulta en una disminución del 23.7% (50 mg/dL) con respecto a los niveles basales de triglicéridos, lo cual nos traduce una tendencia de reducción ya que no tuvo significancia estadística, pero si clínica.
- El suplementar durante un mes a adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPIO-3 no tiene impacto significativo en los valores de VEF₁% con respecto al valor basal.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹Asher M., Montefort S., Bjorksten B., Lai C., Strachan D., Weiland S., Williams H., et al. Worldwide timw trends in the prevalence of symptoms of asthma allergic Rhinoconjuntivitis, and eczema in Chilhood: ISAAC phase one and threee repeat multicountry cross sectional survey . Lancet 2006;368:733-43.
- ²Parvez H., Bisher K., Seguid E., et al. Obesity and Diabetes in the Developing World- A Growing Challenge. N Engl J Med 2007; 356: 213- 215.
- ³Ford E.S., et al. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909. Earl S. Ford. Md. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909.
- ⁴Brisbon N., Pluma J., Brawer R. y Paxman D. The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment- a public health perspectiva. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1014-1028.
- ⁵National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 3. Section 2:11-34 2007 <http://www.aarc.org/headlines>.
- ⁶Del Río-BE, Velásquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. Obes res 2004; 12: 215-33.
- ⁷Olaiz F.G., Rivera D.J., Rojas S.L.T., Villalpando H.S., Hernandez Avila., et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- ⁸Del Rio-Navarro B., Baeza M., García A.R., Merida V., Carbajal S., Romero S., Linares F., Sienna-Monge J., Berber A., Prevalence of astma in nine cities of Mexico in the ISAAC survey, Allergy European journal of allergy and clinical immunology, XXVI Congress of the european academy of allergology and clinical Immunology Abstract Book, Göteborg, Sweden, Vol 62 Pag 425, June 2007.
- ⁹Del-Rio-Navarro B., Del Rio-Chivardi J.M., Berber A., Sienna-Monge J.J., Rosas-Vargas M.A., Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico

City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:334-340.

¹⁰Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (suppl. 1): S35-S44.

¹¹Schneider M.B., Brill S.R. Obesity in childhood and adolescents. *Pediatric in Review* 2006; 26 (5);155-62.

¹²Engeland A., Bjorge T., Sogaard A.J., Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to mortality: 32 year follow-up of 227,000 Norwegian body and girls. *A J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.

¹³Committee on Nutrition. Prevention of Pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424-430.

¹⁴Barlow S.E., Dietz W.H., Klish W.J., et al. Medical Evaluation of Overweight Children and Adolescents: Reports From Pediatricians, Pediatric Nurse Practitioners and Registered Dietitians. *Pediatrics* 2002. 110: 222-28.

¹⁵CDC/NCHS (2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.

¹⁶R. Von Kries, M. Hermann, V.P. Grunert, E. Von Mutius. et al. Is Obesity a risk factor for childhood asthma?. *Allergy* 2001; 56: 318-322.

¹⁷Schachter L.M., Salome C.M., Peat J.K., Woolcock A.J., et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56: 4-8.

¹⁸Zepeda O.B., Ito T.F.M., Espinola R.G.A., Adell G.A., Del Río N.B. Determinación y comparación de la función pulmonar con índices antropométricos en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos. *Alergia Rev Mex* 2008;55(3):92-102.

¹⁹Shore S.A., Fredberg J.J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.

²⁰Tantisira K.G. et al. Association of body mass with pulmonary functions in the Childhood Asthma Management Program. *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.

²¹Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *JACI*;2005;1:5.

-
- ²²Luder E, Melnik T.A., DiMaio A. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998; 132: 699-703.
- ²³Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, Crain EF. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than non-obese children with asthma. *Pediatrics* 2000; 106: 1436-41.
- ²⁴Cheng J., Pan T., Ye G.H., Liu Q. Calorie controlled diet for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004674.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004674.pub2.
- ²⁵Stenius-Aarniala B. y cols. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. Morag A Taylor, David Reilly, Robert H Llewellyn-Jones, Charles McSharry, Tom C Aitchison. *BMJ* 2000: 321471-476.
- ²⁶Hakala K. Stenius-Aarniala B. and Sovijrvi A. Effects of weight loss on Peak Flow variability Airways obstruction, and lung volumes in Obese patients with asthma. *Chest*.2000;118:1315-1321.
- ²⁷Mahoney L.T., Burns T.L., SAtanford W. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults. *The Muscatine Study. J Am Coll Cardiol*.1996; 27: 277-284.
- ²⁸Freedman D.S., Kettel K.L., Dietz W.H., Srinivasan S.R., et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18.
- ²⁹Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.D., Pi-Sunyer X., Eckel R.H., Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*.2006; 113: 898-918.
- ³⁰American Association of Clinical Endocrinologist. Lipid Guidelines. *Endocr Pract* 2000;6 (2):164-213.
- ³¹Ford E.S.y Li C. Defining de metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152:164-4.

³²Cook S., Auinger P., Li C., Ford E.S., y cols. Metabolic syndrome rates in united states, from the national examination survey, 1999-2002 J Pediatr 2008;152:165-70.

³³Morrison J.A., Friedman L.S., Wang P., Glueck C.J. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later J Pediatr 2008;152:201-6.

³⁴Shaibi G.Q. y Goran M.I. Examining metabolic síndrome definitions on overweight hispanic youth: a focus on insulin resistance J pediatr 2008;152:171-6.

³⁵ Amemiya S., Dobashi K., Urakami T., Sugihara S., Ohzeki T., Tajima N. Metabolic syndrome in youths. Pediatr Diabetes. 2007 Dec;8 Suppl 9:48-54.

³⁶Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2005;116:205-209.

³⁷Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.

³⁸The American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. r e v i e w s / c o m m e n t a r i e s / p o s i t i o n s t a t e m e n t s Diabetes Care,.2003;26:2194-2196.

³⁹Garcia M.L., Berber A., Macias L.C., Lucio O.C., Del Rio Navarro B.E., Dorantes A.L.M. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial Clinical Therapeutics 2006;28(5):770-82.

⁴⁰Berkowitz R.I., Fujioka K., Daniels S.R., Hoppin A.G., Owen S., Perry A.C., y cols. Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;145:81-90.

⁴¹Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C., Boldrin M., Hauptman J.. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293:2873-83.

⁴²Obarzanek E., Kimm S.Y., Barton B.A., Van Horn L.L., Kwiterovich P.O., Simons-Morton D.G. y cols. Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein

cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):256-64.

⁴³Gidding S.S. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006 Summer;1(4):282-5.

⁴⁴Back Giuliano Ide C., Caramelli B., Pellanda L., Duncan B., Mattos S., Fonseca F.H. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence] *Arq Bras Cardiol*. 2005 Dec;85 Suppl 6:4-36.

⁴⁵Lichtenstein A.H., Kennedy E., Barrier P., Danford D., Ernst N.D., Grundy S.M., et al. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 2):S3-19; discussion S19-28.

⁴⁶Rodríguez-Cruz M., R. Tovar A., del Prado M., Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57(3):457-472.

⁴⁷Rivellese A., De Natale C. and Lilli S. type of dietary fat and insulin resistance *annals of the new york academy of sciences*. 2002 967:329-335.

⁴⁸Vessby B., Gustafsson I., Tengblad S., Boberg M. and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Annals of the new york academy of sciences* 2002: 967:183-195.

⁴⁹Nacional Academy of Sciences. Dietary Referente for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Accids, Colesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). National Academy of Sciences 2003. s1-s17.

⁵⁰Harris W.S. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8 (suppl 1):S50–S52.

⁵¹Benatti P., Peluso G., Nicolai R., and Calvani N. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am.Coll Nutr* 2004; 23: 281 – 302.

⁵²Botham K.M., Mayes P.A..Biosíntesis de ácidos grasos y eicisanoides en Murray R.K., Grannerr D., Rodwell V.W. Harper Bioquímica ilustrada. Manual Moderno. 17 edición. Mexico DF, traducida del la 27 edición 2007:207-219.

-
- ⁵³Harris, W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2 (1): 1-8.
- ⁵⁴Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007;55:217-23.
- ⁵⁵Von Schacky C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310-5.
- ⁵⁶Hopper L., Thomson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Moore H., Worthington H.V., Durrington P.N. et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of systematic Reviews* 2004, Issue4 Art. No. CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177 pub 2.
- ⁵⁷Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M., Kupelnick B., Chew P., Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2006 Nov;189(1):19-30.
- ⁵⁸Bryhn M., Hansteen H., Schanche T., Aakre S.E.. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006;75:19-24.
- ⁵⁹Harris W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2:1-8.
- ⁶⁰American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, #71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57.
- ⁶¹Surette M.E. Edens M. Chilton F.H. y Tramposch K.M. Dietary Echium Oil Increases Plasma and Neutrophil Long-Chain (n-3) Fatty Acids and Lowers Serum Triacylglycerols in Hypertriglyceridemic Humans *J. Nutr.* 2004 134:1406-141.
- ⁶²Holgate S.T. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol.* 2002 ;22:179-89.
- ⁶³Calder P.C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (suppl):1505S-19S.

-
- ⁶⁴Bagga D., Eang L., Farias-Eisner R., Glaspy J.A., Reddy S.T. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1751-6.
- ⁶⁵Deckelbaum R.J., Worgall T.S. y Seo T. n-3 Fatty acids and gene expression *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1520S-5S.
- ⁶⁶Hodge L., Salome C.M., Hughes J.M., Liu-Brennan D., Rimmer J., Allman M., et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365.
- ⁶⁷Thien F.C.K., De Luca S., Woods R., Abramson M.J. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001283. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.
- ⁶⁸Mickleborough T.D. and Rundell K.W.. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1335-1346.
- ⁶⁹Reisman J., Schachter H.M., Dales R.E., Tran K., Kourad K., Barnes D., Sampson M., Morrison A., Gaboury I. and Blackman J. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:26 doi:10.1186/1472-6882-6-26.
- ⁷⁰Arm J.P. et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84-92.
- ⁷¹Gani A.O., Are fish oil omega-3 long-chain fatty acids and their derivatives peroxisome proliferator-activated receptor agonist? *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:1-6
- ⁷²Mishra A., Chaudhary A., Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF- κ B activation via a PPAR α -dependent pathway *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-1627.
- ⁷³Vendin I., Cederholm T., Freund-Levi Y., Basun H. y cols. Effects of docosahexanoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the Omega AD study *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1616-1622.

⁷⁴Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids Am J Cardiol 2006;98(suppl):27i-33i.

⁷⁵Engler M.M., Engler M.B. Malloy M., Chiu E y cols. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004;42(12):672-679.

⁷⁶Bays H. Clinical Overview of Omacor: A Concentrated Formulation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Am J Cardiol 2006;98[suppl]:71i-76i)

⁷⁷Toussaint G., Sutton A., Coyote N., Dorantes L., Ruiz E, García-Aranda J.A. La Suplementación Con Ácidos Grasos Omega-3 Normaliza El Perfil De Lípidos En Niños Con Diabetes Mellitus Tipo 1. IX Encuentro Nacional de Investigadores. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud Secretaría de Salud México octubre 2004.

⁷⁸Trujillo P.L.E. Síndrome metabólico en pacientes obesos asmáticos y no asmáticos antes y después de orientación nutricional, orientación física y psicoterapia Tesis de especialidad de alergia e inmunología de la Universidad Autónoma de México. agosto 2007.

⁷⁹Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. Pediatrics. 2007;120:e215-e219.

⁸⁰Moraga F.M., Rebollo M.J., Borquez. P., Cáceres J., et al. Tratamiento de la obesidad infantil: Factores pronósticos asociados a una respuesta favorable. Rev Chil Pediatr 2003;74(4):374-80.

⁸¹Engler M.M., Engler M.B., Malloy and ChiuE. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipemia: results from the EARLY study. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42:672-9.

⁸²Miller S., Manhiot C., Chahal N., Cullen-Dean G. y cols. Impact of Increasing adiposity in hyperlipidemic children Clinical Pediatrics 2008;47(7):679-684.

⁸³Skulas-Ray A.C., West S.G., Davidson M.H., Kris-Etherton P.M. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia Expert Opin Pharmacother 2008;9(7):1237-48.

⁸⁴ Balk E., Chung M., Lichtenstein A., et al. Effects of omega-3 fattyacids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(93):1–6.

⁸⁵Manlhiot C., Larsson P., Gurofsky C., Smith W.R., y cols. Spectrum and Management of Hypertriglyceridemia Among Children in Clinical Practice *Pediatrics* 2009;123;458-465.

⁸⁶Satoh H., Nishino T., Tomita K., Tsutsui H. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middleaged Japanese men. *Circ J*. 2006;70(3):227–231.

⁸⁷Jonkers I.J., Smelt A.H., Princen H.M., et al. Fish oil increases bile acid synthesis in male patients with hypertriglyceridemia. *J Nutr*. 2006;136(4):987–991.