



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SEGURIDAD SOCIAL  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE**

**SOBREPESO Y OBESIDAD ANÁLISIS DE SU RELACION CON  
BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES  
ADOLESCENTES MEXICANOS DE 12 A 18 AÑOS DE EDAD**

**FOLIO 209/2009**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
SUBESPECIALISTA EN**

**CARDIOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA**

**DR JUAN IGNACIO VALENTIN GONZALEZ HERNANDEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA**

**PROFESOR ADJUNTO**

**DRA. ALEJANDRA MEANEY MTZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA CIELMAR GALEANA ABARCA**

**MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2010**



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.

## **Lista de Firmas.**

---

**DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA**  
Profesor titular del curso de subespecialización en  
**CARDIOLOGIA CLINICA**

---

**Asesor de tesis**  
**DRA CIELMAR GALEANA ABARCA**  
Hospital Regional 1º de Octubre  
Dpto de Ecocardiografía

---

**DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA**  
Coordinador de Capacitación, Desarrollo,  
Enseñanza e investigación  
Hospital Regional 1º de Octubre  
ISSSTE

---

**DRA ALEJANDRA MEANEY MARTINEZ**  
Profesor adjunto

---

**DR. VICENTE ROSAS BARRIENTOS**  
Jefe de Investigación Hospital Regional 1º de Octubre

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS ..... ESE PODER SIN IMAGEN NI FORMA QUE TODO LO PUEDE Y TODO LO HACE EN UNA SOLA FUERZA .....**

**A MIS PADRES CARMEN “PRUDENCE” HERNANDEZ Y VALENTIN “SKINHEAD” GONZALEZ POR DARMER TODO CUANTO PUDIERON.**

**A ELIAN MI HIJO HERMOSO POR NO DEJARME DORMIR Y ECHARME PORRITAS CUANDO LO NECESITE.**

**AL DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA POR HACERME SUDAR SANGRE**

**A LA DRA. ALEJANDRA MEANEY MTZ POR MOSTRARNOS SU APOYO Y NO DEJAR DE CREER EN NOSOTROS**

**A LAS NIÑAS DE INVESTIGACION (MAGDA, EMMA Y MARY) POR ESTAR AHÍ SIEMPRE QUE LAS NECESITE**

**A LA DRA. CIELMAR GALEANA ABARCA POR TOOOOOOOODA SU PACIENCIA**

**AL DR. AGUSTIN VELA HUERTA :**

- 1.- POR ENSEÑARME QUE EXCEL NO ES MI ENEMIGO.....**
- 2.- POR MOSTRARME QUE LOS JUDIOS SI SON CREACIONES DEL DIABLO Y QUE HITTLER TENIA RAZÓN.....**
- 3.- POR MOSTRARME QUE LA BIOESTADISTICA SI ES UTIL Y NECESARIA.**

**A TODOS LOS QUE AGUANTARON MI MAL HUMOR Y MIS ARRANQUES MIENTRAS HACIA ESTA TESIS ..... GRACIAS POR SEGUIR CONMIGO EN ESTE PASO MÁS PARA ALCANZAR MIS SUEÑOS.**

# ÍNDICE

## PÁGINA

### CAPITULO

<b>I</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>13</b>
<b>IV.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
	- General	
	- Específicos	
<b>VI</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>15</b>
<b>VII</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>16</b>
	- Tipo de Investigación	
	- Variables	
	- Variable dependiente	
	- Variable Independiente	
	- Criterios de Selección	
	- Criterios de Inclusión	
	- Criterios de Exclusión	
	- Criterios de Eliminación	
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>16</b>
<b>IX</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>17</b>
<b>X</b>	<b>ANÁLISIS Y RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>18</b>
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>31</b>
<b>XIII</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>33</b>

## I. INTRODUCCION

A nuestro país se le avecinan grandes problemas en el sector de la salud pública, y es de vital importancia que, desde un aspecto económico y social se practique la prevención TEMPRANA para poder frenar esa gran ola de enfermedades. Cada vez es más frecuente el hallazgo clínico de hipertensión arterial en pacientes jóvenes (adultos jóvenes) con antecedentes de enfermedades crónico degenerativas, expuestos también, desafortunadamente a agentes ambientales que propician en ellos, especialmente en la población económicamente activa, el desarrollo de este padecimiento y otros, tan frecuentes en los latinos y en los afroamericanos.

Actualmente los médicos reconocemos la importancia del endotelio, que no solo es un recubrimiento interno de los vasos, sino además tiene importantes acciones parácrinas, autócrinas y endocrinas. También, reconocemos el papel fundamental que juega el óxido nítrico (NO) como regulador del funcionamiento normal del endotelio. Sabemos que cuando se pierda esta regulación se condiciona el ambiente propicio para el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas que finalmente llevarán a los desenlaces clínicos como el infarto del miocardio, que actualmente ocupan los primeros lugares de mortalidad en nuestro país.

En nuestra población adolescente se presenta cada vez con más frecuencia el sobrepeso y la obesidad, <sup>(1)</sup> por hábitos inapropiados de alimentación y una vida sedentaria, estas condiciones causan de manera temprana disfunción endotelial, disfunción que aunque reversible, de seguir en ese círculo vicioso de hábitos inapropiados será el promotor de las enfermedades crónico degenerativas como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. De ahí que el objetivo de este estudio

sea el observar cómo se encuentra la función endotelial en adolescentes obesos comparados con adolescentes delgados.

## **II. ANTECEDENTES**

EL OXIDO NITRICO (NO) COMO FACTOR RELAJANTE DEPENDIENTE DE ENDOTELIO (EDRF).

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la aterosclerosis. <sup>(3)</sup> El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través del control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. <sup>(5)</sup> Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. <sup>(2)</sup> Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. El endotelio tiene funciones antitrombóticas (inhibe la adhesión plaquetaria y la coagulación, y regula el sistema fibrinolítico), controla la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular y proliferación) y modula el tránsito de macromoléculas, como las lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial<sup>(9)</sup>.

Lord Florey señaló, en 1970, que el endotelio vascular era algo más que una forma de envoltura de celofán nucleado. Y en unos años hemos pasado de considerar al endotelio como una membrana semipermeable a los elementos formes de la sangre a descubrir que es un riquísimo órgano de secreción interna, que libera mensajeros hormonales, con funciones principalmente parácrinas (de comunicación entre diferentes tipos de células próximas), autócrinas (de comunicación entre células de la misma estirpe o en la propia célula), pero también endocrinas, de distribución a todo el organismo. <sup>(14)</sup>

El endotelio, además de sintetizar y segregar un sin número de sustancias de actividad biológica, posee la maquinaria enzimática necesaria para metabólica otras muchas sustancias vasoactivas, como angiotensina, bradicinina, noradrenalina y serotonina. <sup>(6)</sup>

El endotelio vascular produce una serie de sustancias antagónicas, que en condiciones normales están en equilibrio, pero que, en condiciones patológicas desequilibran la balanza en uno u otro sentido. Por ejemplo, la prostaciclina PGI<sub>2</sub> y el factor relajante derivado del endotelio (NO) claramente vasodilatadores y antiagregantes, la endotelina potente vasoconstrictor, factores de crecimiento y proliferación de músculo liso, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la interleucina 1 y factores represores de crecimiento como los factores hepariniformes y el factor transformador-β.

Desde el punto de vista médico, el endotelio vascular cumple cuatro funciones primordiales. <sup>(20)</sup>

1. Función anticoagulante y antiagregante, que mantiene el flujo sanguíneo.

2. Función antiesclerosa y antiproliferativa, que impide la proliferación y emigración del músculo liso de la capa media de los vasos, responsable de la aterosclerosis y de otros procesos proliferativos, como la hiperplasia neointimal.

3. Función vasodilatadora que regula el flujo local y las resistencias periféricas.

4. Función vasoconstrictora producida por la endotelina que tiene, a su vez, una función estimulante sobre la contractilidad cardíaca.

El endotelio no es el único órgano capaz de producir NO, las plaquetas segregan producen NO, que actúa como un mecanismo de retroalimentación negativo de la agregación plaquetaria. Por otra parte, los neutrófilos estimulados por aspirina producen NO que tiene una acción aditiva antiagregante del efecto de la aspirina.<sup>(2)</sup>

El NO, que se inactiva en presencia de superóxido dismutasa, actúa como una hormona parácrina sobre el músculo liso estimulando la producción de GMPc por la guanilato ciclasa. El GMPc produce vasodilatación, al menos, por tres mecanismos: abriendo los canales de K activados por  $Ca^{2+}$  que despolarizan la célula produciendo vasodilatación, activando una bomba extrusora de  $Ca^{2+}$  y activando una proteincinasa que desfosforila a las proteínas de cadena ligera de la miosina favoreciendo la relajación<sup>(21)</sup>

El óxido nítrico (NO) es un radical libre que tiene un electrón desapareado en el orbital Pi antienlazante y es el primer gas conocido que actúa como mensajero biológico en el reino animal. Combinado con el radical superóxido ( $O_2$ ) forma el peroxinitrito que es muy tóxico.<sup>(23)</sup>

La disminución de la dilatación dependiente de NO es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial. El NO disminuye en la hipertensión arterial sistémica, en la hipercolesterolemia, en la diabetes mellitus (DM), en la hipertensión arterial pulmonar y en la angina de pecho.<sup>(22)</sup>

## **ENDOTELIO Y EXPRESIÓN GÉNICA**

La disfunción endotelial implica una alteración profunda de su patrón de expresión génica, que conlleva la inducción de genes que en condiciones fisiológicas estarían reprimidos, y la inhibición de otros expresados en condiciones normales.<sup>(1)</sup> Los diferentes factores implicados en la disfunción endotelial actúan a través de receptores específicos que conducen a la activación de un reducido número de factores de transcripción implicados en la inducción/represión de los genes que determinan la activación de las CE. En los últimos años se han acumulado evidencias que subrayan la relevancia del NF-κB como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial.<sup>(55)</sup>

Recientemente Mills y colaboradores<sup>(4)</sup> comprobaron que es posible la evaluación de la respuesta vasodilatadora de la arteria humeral por la medición de su diámetro y el flujo por eco-Doppler, obtenidos antes y después de una isquemia transitoria. La evaluación del diámetro y flujo de la arteria humeral por eco-Doppler es una técnica incruenta, repetible y que permite estratificar el riesgo en sujetos sin manifestaciones de enfermedad cardiovascular. Esta técnica ofrece la ventaja de ser incruenta, repetible y estar al alcance de cualquier centro médico. La posibilidad de determinar la función endotelial de forma precoz permitirá estratificar también, el riesgo de los pacientes de forma más temprana.

## DEFINICIONES

El **endotelio** es un tipo de epitelio plano simple (de una sola capa), formado por células endoteliales, que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, incluido el corazón, donde se llama endocardio.

El endotelio es un órgano verdadero dentro de otros órganos que pesa casi 3,5 kilogramos, el 5% del peso corporal total en un adulto de setenta kilogramos, y tiene una longitud de cincuenta micrómetros y un ancho promedio de diez micrómetros. Sus células consumen gran cantidad de energía debido a su activo metabolismo.

**Endotelio vascular** es aquel tipo de epitelio simple que se encuentra tapizando el interior de los vasos sanguíneos y que, en los capilares, constituye por sí solo la pared de estos vasos. Se deriva de la capa mesodérmica esplácnica del embrión (siendo sus células progenitoras los hemangioblastos).

La **disfunción endotelial** puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

La **obesidad** es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se puede prevenir. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. <sup>(1)</sup> En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, que determinan un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal para el valor esperado según el género, la talla, y la edad. <sup>(2)</sup>

La obesidad infantil ha sido definida considerando la relación entre el peso total y la talla estimada mediante el índice de masa corporal (IMC = peso en kg /talla en m<sup>2</sup>). El sobrepeso infantil se establece a partir del percentil 85 en las curvas de IMC y la obesidad infantil a partir del percentil 95.3 (según parámetros de la CDC) La obesidad infantil aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus.

CUADRO 1. PREVALENCIA DE OBESIDAD EN NIÑOS DE 5 A 11 AÑOS			
OBESIDAD EN NIÑOS DE 5 A 11 AÑOS	1999	2006	INCREMENTO 1999 A 2006
Prevalencia nacional en niños	5.3%	9.4%	77.0%
Prevalencia nacional en niñas	5.9%	8.7%	47.0%

CUADRO 2. PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD DE 5 A 11 AÑOS			
OBESIDAD EN NIÑOS DE 5 A 11 AÑOS	1999	2006	INCREMENTO 1999 A 2006
Prevalencia nacional	18.6%	26.0%	39.7%

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, INSP, 2006.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nuestra población adolescente de entre 12 y 18 años de edad es una población susceptible a la adquisición de malos hábitos alimenticios y de actividad física inadecuada. Estos malos hábitos la predisponen al desarrollo temprano de enfermedades crónico degenerativas.

La determinación de la función endotelial en adolescentes obesos y no obesos, permitirá la adopción de una estrategia terapéutica temprana que retrase o evite la aparición de enfermedades cardiovasculares.

La medición de marcadores de inflamación o de disfunción endotelial, de manera serológica o ecocardiográfica, puede proporcionarnos un perfil de los pacientes en riesgo de desarrollar disfunción endotelial (DE).

No existen estudios mexicanos reportados en la literatura que hayan definido la disfunción endotelial en adolescentes por medio de estos parámetros.

### **Pregunta de investigación.**

¿La obesidad y el sobrepeso en adolescentes mexicanos de entre 12 y 18 años de edad se encuentra asociado con un aumento del grosor intima-media carotídea, alteraciones en la función endotelial y aumento de biomarcadores séricos de inflamación?

### **V. JUSTIFICACIÓN.**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en nuestro país y de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, en parte esto se debe, a aspectos genético propios de cada etnia, pero también y de forma muy importante a los estilos de vidas “modernos”, como los cambios dietarios, el sedentarismo, el tabaquismo y el aumento en la esperanza de vida. Se ha observado que la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica y disfunción endotelial. La intención de esta tesis es iniciar el interés en este campo ya que carecemos de estudios en nuestra población adolescente cada vez más afectada por la obesidad, que demuestren en primera parte que estos factores se encuentran alterados especialmente en pacientes obesos. De ser así, el control en el peso y el cambio en los hábitos sería un elemento primordial en todos los niveles de atención médica.

### **V. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la función endotelial en adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesidad.

## **OBJETIVO ESPECÍFICOS**

- Determinar el grosor íntima-media carotídea en adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesidad.
- Determinar los niveles de proteína C reactiva en adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesidad.
- Determinar los niveles de nitrooxidación en adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesidad.
- Comparar la función endotelial entre los adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesos.
- Comparar el grosor íntima-media carotídea entre los adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesos.
- Comparar los niveles de proteína C reactiva entre los adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesos.
- Comparar los niveles de nitrooxidación en adolescentes mexicanos delgados, con sobrepeso y obesidad.

## **VI. HIPÓTESIS:**

Los adolescentes mexicanos con sobrepeso y obesidad tendrán disfunción endotelial, aumento del grosor íntima-media carotídea y mayores concentraciones de marcadores de nitrooxidación.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODO:**

**TIPO DE ESTUDIO:** observacional, comparativo y analítico.

**VARIABLE DEPENDIENTE:** Función endotelial

**VARIABLE INDEPENDIENTE:** Sobrepeso y obesidad

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

\*Adolescentes mexicanos derechohabientes del ISSSTE entre 12 y 18 años de edad que no tengan antecedentes cardiovasculares y/o alteraciones congénitas en la morfología cardíaca y/o padezcan algún proceso crónico degenerativo de cualquier índole.

\*Adolescentes mexicanos que estén de acuerdo y firmen el Consentimiento Informado.

\*Padres de adolescentes mexicanos que acepten la participación de su hijo (a) en el estudio y que firmen la hoja de consentimiento informado para el padre o tutor.

### **B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

\*Pacientes no mexicanos

\*Pacientes sin derechohabiencia

\*Pacientes que no entren en el rango de edad sugerido

\*Pacientes con antecedentes cardiovasculares y/o alteraciones congénitas en la morfología cardíaca ó padezcan algún proceso crónico degenerativo de cualquier índole

\*Pacientes que no accedan a participar en el estudio

### **C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

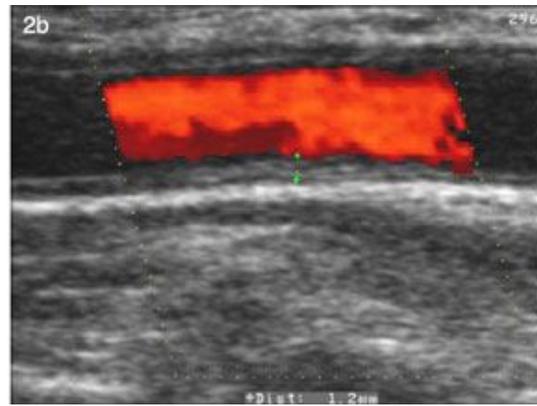
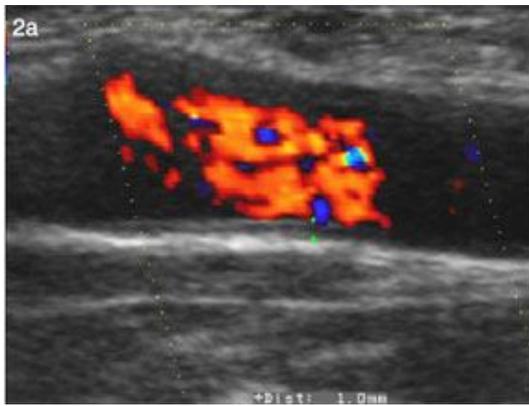
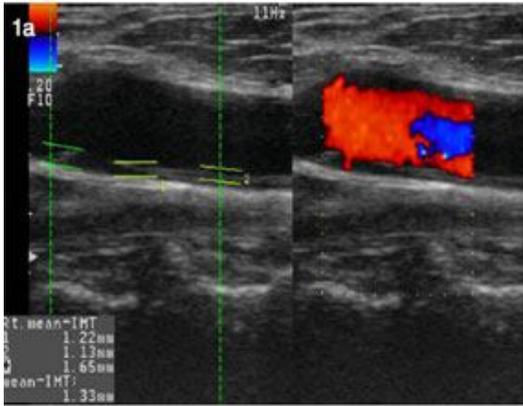
\*Pacientes que no acudan a las citas por cualquier motivo

\*Pacientes que retiren su consentimiento informado

## **VIII. METODOLOGÍA:**

### **DISEÑO**

EL estudio se llevó a cabo del 18 de Abril 2009 a Julio 26 del 2009, en el hospital Regional Primero de Octubre del ISSSTE. Se incluyeron 35 adolescentes de 12 a 18 años de edad derechohabientes del instituto, con peso normal, sobrepeso u obesidad, que al momento de su ingreso al estudio se encontraban sin enfermedades crónico degenerativas o inflamatorias. Todos los adolescentes y sus tutores firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión al estudio. El protocolo de estudio y el consentimiento informado fueron aprobados previamente por el Comité de Ética del Hospital Regional 1º de Octubre. A todos los adolescentes se les midió, el peso, la talla y la cintura. El índice de masa corporal se calculo con la siguiente fórmula peso en kg / talla en metros<sup>2</sup>.<sup>(2)</sup> También se obtuvo una muestra de sangre de aproximadamente 10 ml la cual se centrifugo por 15 minutos y posteriormente se extrajo el plasma y se mantuvo en congelación hasta su procesamiento a -75 °C. Esta muestra se utilizó para la determinación de MDA y Carbonilos como marcadores de nitrooxidación que se realizó en el laboratorio de Farmacología de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Se determinó la función endotelial mediante la prueba de hiperemia reactiva a isquemia mecánicamente inducida con un brazalete de presión sobre la arteria humeral del brazo, la hiperemia se estudió mediante doppler vascular.<sup>(5)</sup> El grosor de la íntima media de ambas carótidas se midió en el laboratorio de ecocardiografía de este Hospital, utilizando un ultrasonido Siemens Sequoia con transductor vascular de 10.5 Hz.



*Grosor íntima media, a) Valor normal, b) Valor patológico.*

## **POBLACIÓN**

Se estudiados 35 adolescentes de ambos géneros, todos en ritmo sinusal, los cuales no referían factores de riesgo cardiovascular, sin embargo se conocían con malos hábitos alimenticios y actividad física inadecuada, todos eran sujetos ambulatorios asintomáticos que concurren a la consulta por diversos motivos. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Regional Primero de Octubre del ISSSTE, y los pacientes dieron siempre su consentimiento en forma oral y escrita, tanto los pacientes como sus padres o tutores legales.

De la población aceptada para el estudio presente se eliminaron dos pacientes que decidieron no continuar con el protocolo por falta de tiempo disponible para acudir a las citas.

**GRUPO PROBLEMA:**

Adolescentes mexicanos entre 12 a 18 años de edad con sobrepeso u obesidad

**GRUPO TESTIGO**

Adolescentes mexicanos entre 12 a 18 años de edad sin sobrepeso u obesidad

**PROCEDIMIENTO**

A todos los adolescentes se los examino en las primeras horas de la mañana, luego de no menos de 12 horas de ayuno, sin haber fumado ni ingerido cafeína durante ese tiempo. Ninguno recibió medicación alguna que pudiera haber alterado la frecuencia cardiaca o la respuesta vasodilatadora arterial, ni sedantes. Una vez alcanzado el estado basal y en posición decúbito dorsal, se les colocó una derivación electrocardiográfica de referencia y un manguito de presión desinflado en el antebrazo a estudiar. Se procedió a visualizar la arteria humeral derecha o izquierda, según la posición del operador, a pocos centímetros del pliegue del codo, con un equipo de ultrasonografía Siemens Sequoia utilizando un transductor de 10.5 MHz, y se tuvo la precaución de marcar el lugar donde se ubicó el transductor. Se realizaron las correspondientes mediciones y, posteriormente, se insufló el manguito de mercurio a 250 mmHg durante 5 minutos, teniendo en cuenta superar la presión sistólica del sujeto en no menos de 30 mmHg, para producir isquemia del antebrazo durante ese tiempo.

Una vez finalizado este periodo, y con el transductor ubicado en el lugar prefijado, se liberó la presión del manguito y se procedió a visualizar nuevamente la arteria humeral, realizándose inmediatamente el registro del flujo, y luego, a los 60

segundos el diámetro de la arteria. Se tuvo la precaución de no modificar la posición del transductor ni el calibrado de los controles para realizar mediciones comparables.

Se dejó a los adolescentes en posición supina durante 10-15 minutos, hasta recuperar nuevamente el estado basal.

Se midió el diámetro arterial al final de la diástole, sobre el inicio del QRS del electrocardiograma, considerando la luz arterial desde una superficie endotelial interna hasta la opuesta. Con el volumen de muestreo del Doppler pulsado en el medio de la luz arterial, y con un ángulo de incidencia menor de 20°, se midió la velocidad media de flujo por latido obteniéndose el ITV del mismo. Las mediciones fueron realizadas por la misma persona.

De esta manera se obtuvieron el diámetro y el flujo arterial máximos en reposo y post isquemia.

Posteriormente continuando con el sujeto en reposo se midió el grosor de la íntima de las arterias carótidas en ambos lados del cuello con la técnica de a 1 cm de la bifurcación de las mismas.

## **IX. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio está clasificado dentro del rubro de los estudios observacionales, comparativo y analítico, en el estudio se explicó a cada adolescente y a sus padres el fin del mismo y firmaron una carta de consentimiento informado. Se les explicó los resultados obtenidos del estudio de manera personalizada y en caso necesario se refirió al servicio pertinente para la atención adecuada de cada paciente. Los contenidos de este estudio están apegados a los lineamientos éticos y ningún valor humano de los pacientes fue ofendido, cada

paciente ha recibido un trato adecuado para los fines del estudio y no se provocó ningún daño durante la toma de muestras o medidas.

## **X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron registrados en una hoja electrónica de Excel para su análisis posterior con el Software SPSS Ver 15.

El modelo estadístico utilizado en este estudio incluye la determinación de tendencias para variables paramétricas.

Prueba de "t" para las variables no paramétricas y su correlación entre grupos.

Coefficiente parcial de correlación para análisis de variabilidad entre grupos.

## **XI. RESULTADOS**

En el Servicio de Cardiología del Hospital Regional 1º de octubre, durante el periodo comprendido del 18 de Abril 2009 a Julio 26 del 2009; se reclutaron 35 pacientes adolescentes para determinar la relación entre la disfunción endotelial y el grosor intima-media carotídeo así como la respuesta endotelial al estímulo hipóxico en la arteria mediana, y la determinación de la nitro-oxidación para la determinación serológica de disfunción endotelial; se excluyeron del estudio a 2 participantes porque no concluyeron el protocolo de muestras hemática uno y otro no acudió a la medición del grosor intima media carotideo. Por lo que se incluyeron para el estudio 33 pacientes adolescentes a quienes previa firma de consentimiento informado se les tomaron muestras hemáticas y el grosor de la íntima media de ambas carótidas se midió en el laboratorio de ecocardiografía de este Hospital, utilizando un ultrasonido Siemens Sequoia con transductor vascular de 10.5 Hz.

Los participantes eran (n=33) adolescentes, de población mexicana, los cuales fueron 10 mujeres y 23 hombres, la edad promedio fue de 15 años  $\pm$  1.6 años;

con una talla promedio de 166 cm.  $\pm$  8.3 cm. El peso promedio registrado fue de 70 kg  $\pm$  16.14kg, con una moda de 52.4 kg. En base a estos parámetros se establecieron 3 grupos en base a la clasificación del IMC de la CDC; el grupo A con peso considerado normal (n= 9); el grupo B con sobrepeso (n=15) y en el grupo C pacientes con obesidad (n=9); según los percentiles establecidos según su IMC de acuerdo a la tabla de la CDC; Ver tabla.

Variable n= 33	Edad		Mujeres		Hombres		Índice de masa corporal	
	M	H	%	n	%	n	M	H
Peso Normal	15	15.1	9	3	18	6	21.54	22.59
Sobrepeso	14.4	14.8	15	5	31	10	25.65	25
Obesidad	14.3	15.5	9	3	18	6	28.99	30.73

De las medidas obtenidas mediante ultrasonografía obtuvimos los siguientes:

	Media	Desviación estándar
ITV1	0.09606	0.153027
ITV2	0.20518	0.065122
Diam Art Humeral normal	3.121	0.4189
Diam Art Humeral Hiperemia	3.973	0.4259
Grosor I-M CARO IZQ	0.5509	0.14147
Grosor I-M CARO DER	0.4576	0.14584

**Tabla .- 3 Grupos ( peso normal, sobrepeso, obesidad )**

	MDA (nmol/mL)	Carbonilos (nmol/mL)	ITV m/seg	Diámetro mm	ITV hiperemia	Dmro Hipere mia	Carotid a Izq mm	Carotid a Der mm	d IV T	d dia m	% IV T	% dia m
<b>Prom norm</b>	9.66	160.64	0.06	3.06	0.19	3.92	0.54	0.38	- 0. 13	- 0.8 6	2. 34	0.3 1
<b>DE</b>	2.09	70.01	0.02	0.44	0.09	0.30	0.11	0.13	0. 09	0.5 9	1. 56	0.2 2
<b>Prom sobrepeso</b>	7.89	137.10	0.13	3.04	0.23	3.87	0.53	0.43	- 0. 08	- 0.8	2. 35	0.2 8

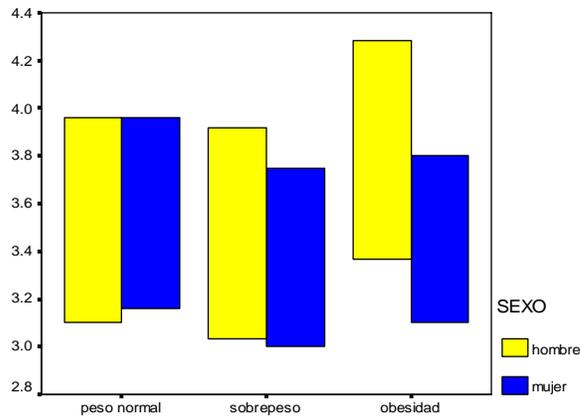
									10	3		
<b>DE</b>	4.00	50.13	0.23	0.39	0.05	0.49	0.16	0.11	0.21	0.32	1.67	0.11
<b>Prom obesidad</b>	6.02	139.84	0.08	3.35	0.18	4.23	0.61	0.60	0.10	0.88	1.32	0.27
<b>DE</b>	2.01	70.35	0.02	0.42	0.04	0.37	0.14	0.13	0.03	0.29	0.21	0.11

**Tabla.- 2 Grupos (normal – sobrepeso/obesidad )**

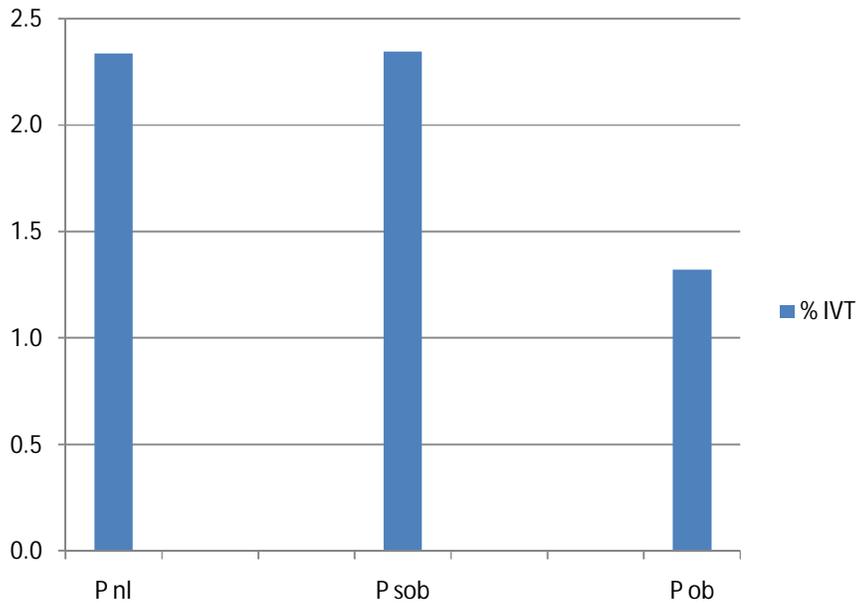
	MDA (nmol/mL)	Carbonilos (nmol/mL)	ITV m/seg	Diametro mm	ITV hipermia	Dmro Hiperemia	Carotida Izq mm	Carotida Der mm	d IV T	d dia m	% IV T	% dia m
Prom nl	9.66	160.64	0.06	3.06	0.19	3.92	0.54	0.38	0.13	0.86	2.34	0.31
DE nl	2.09	70.01	0.02	0.44	0.09	0.30	0.11	0.13	0.09	0.59	1.56	0.22
Prom s/o	7.24	138.05	0.11	3.15	0.21	4.00	0.56	0.49	0.10	0.85	1.99	0.27
DE s/o	3.51	56.35	0.18	0.42	0.05	0.48	0.16	0.14	0.17	0.30	1.43	0.10
t n vs s/o	0.021	0.382	0.259	0.600	0.578	0.584	0.763	0.042	0.548	0.952	0.554	0.666

Nombre	MDA (nmol/mL)	Carbonilos (nmol/mL)
P nl	9.7	160.6
DE nl	2.1	70.0
P sob	7.9	137.1
DE sob	4.0	50.1
P ob	6.0	139.8
DE ob	2.0	70.4

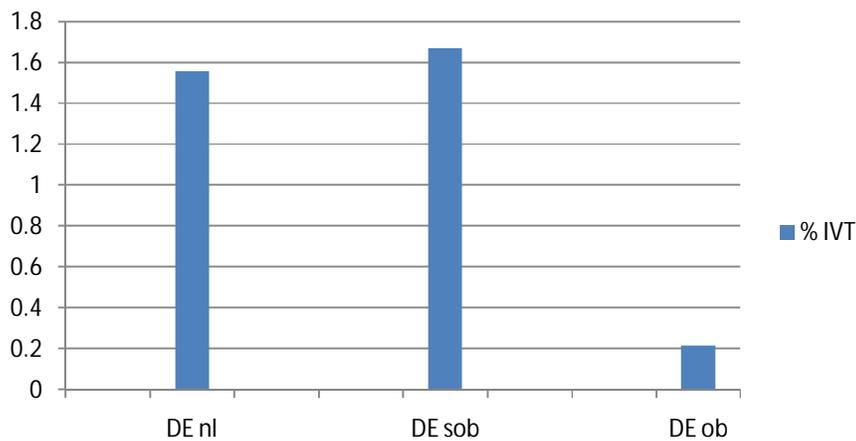
Variabilidad del Grosor Íntima-media Carotídea en relación al género.



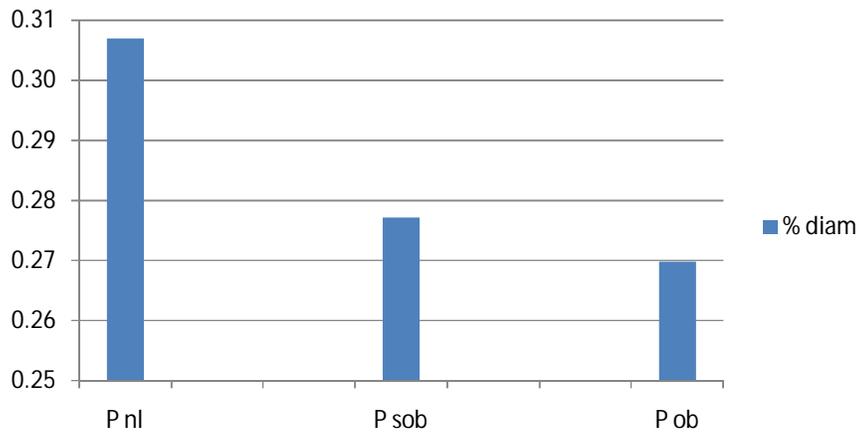
### Promedio del % de cambio del IVT antes y despues de isquemia inducida



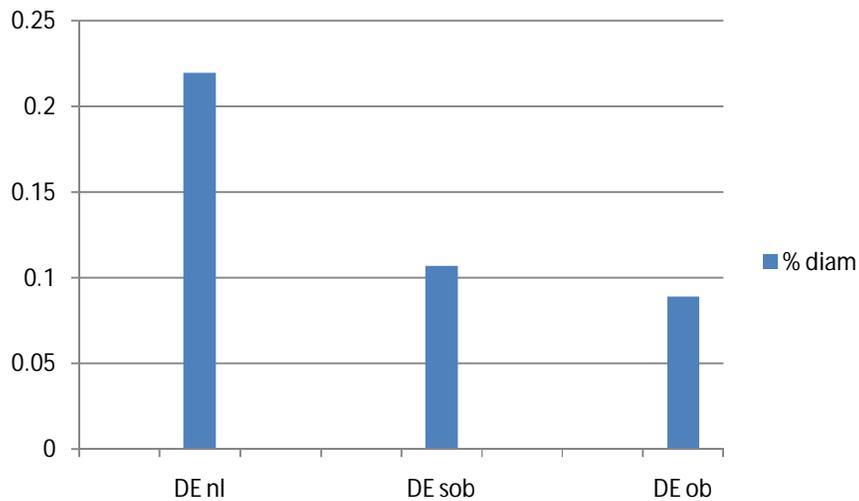
### Desv. Estandar del % de cambio del IVT antes y despues de isquemia inducida



### Promedio del % de cambio en el diam del vaso antes y despues de inducir isquemia



### Desv Estandard del % de cambio en el diam del vaso antes y despues de inducir isquemia



## **XII. DISCUSIÓN**

En México Calzada de León <sup>(1)</sup> realizó un estudio en el que describió las alteraciones en niños y adolescentes mexicanos obesos y los resultados en mediciones ecocardiográficas y vasculares son similares a las obtenidas en nuestro estudio. En adolescentes varones finlandeses<sup>(2)</sup> obesos también se observó que el grosor íntima-media carotídeo se encontraba alterado y que la prueba de hiperemia reactiva a la isquemia inducida mecánicamente también se encontraba alterada. Los resultados obtenidos en este estudio en adolescentes mexicanos obesos respecto a las mediciones ecocardiograficas muestran, que estos son estudios útiles en la detección temprana de disfunción endotelial. Esto es importante ya que se trata de una prueba no invasiva y reproducible. Las mediciones de marcadores de oxidación como lo son la MDA y los carbonilos no se encuentran elevados en el grupo de pacientes con obesidad en comparación a los otros dos grupos, como era de esperarse al observar los resultados obtenidos en estudios similares como el de España <sup>(6)</sup> o el de Finlandia <sup>(7)</sup>. Se sugiere ampliar el tamaño de la muestra y realizar mediciones seriadas que permitan descartar la elevación de estos marcadores de nitrooxidación.

## **XIII. CONCLUSIONES**

- El grosor íntima-media carotídeo se encuentra aumentado de forma significativa en adolescentes varones mexicanos.
- No se observaron diferencia significativa en el grosor íntima-media carotídea entre los grupos de adolescentes mexicanos con peso normal y sobrepeso.
- Los adolescnetes obesos mexicanos tienen disfunción endotelial demostrada por la prueba de hiperemia reactiva.

- No se observó aumento de los marcadores de nitrooxidación en adolescentes mexicanos con sobrepeso u obesidad.
- La medición del grosor íntima-media carotídea y la hiperemia reactiva en la arteria humoral constituyen estudio no invasivos seguros y reproducibles que pueden coadyuvar en el seguimiento de adolescentes mexicanos con obesidad.

### **XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Calzada León. Obesidad en niños y adolescentes. Editores de Textos Mexicanos. México, 2003, pp: 81-83, 112.
2. Sánchez C., Pichardo E., López P. Epidemiología de la obesidad. Gac. Med. Méx. Vol. 40. Suplemento No. 2, 2004.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México, D.F.: 94-97.
4. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in overweight among us children and adolescents. 1999-2000. JAMA 288: 1728-32. 2002.
5. Fernández Segura M E. Manejo práctico del niño obeso y con sobrepeso en pediatría de atención primaria. Rev. Foro Pediátrico, 2005; Vol. II, sup 1: 61-69.
6. Azcona San Julián C, Romero Montero A, Bastero Miñón P, Santamaría Martínez E. Obesidad infantil. Rev. Esp. Obes, 2005; 3 (1): 26-39.
7. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care. 2001; 24 (3): 588-597.
8. Xi XP., Graf K., Goetze S., Fleck E., Hsueh WA., Law RE. Central role of the MAPK pathway in ang II-mediated DNA, synthesis and migration in rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1999; 19 (1): 73-82.
9. Hsueh WA., Law RE. PPAR gamma and atherosclerosis effects on cell growth and movement. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 200; 21 (12): 1891-1895.
10. Bastarrachea R., López- Alveranga J.c., Comuzzie A. El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo. Rev. Mex. Cardiol. 2005: 16 (3). 112-120.
11. Kissebah AH., Vydellingum N., Muray R., Evans DJ., Hartz AJ., Kalkhoff RK., Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54 (2). 254-60
12. Pickup JC., Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetología 1998; 41 (10): 1241-1248.
13. Sherer PE., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish HF. A nivel serum protein similar to C1, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem, 1995; 270: 26746-26749.

14. Frühbenck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal F J., Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol metab* 2001; 280: 827-847.
15. Hinderliter A., Caughry M., Evaluación de la función endotelial como factor de riesgo en la patología cardiovascular. *Current Atherosclerosis Reports. Rdicipon en Español*. 2044; 3: 191-197.
16. Correti M., Anderson T., Benjamin E., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M et. al. Guidelines for the ultrasound Assessment of endothelial dependent flow mediated vasodilation of the Brachial Artery (A report of the international Brachial Artery Reactivity task Force). *J Am Coll, Cardiol*, 2002; 39: 257-65.
17. Jarvisalo M., Ronnena T., Volamen I., Kaitosaari T., Kallio K., Karttala J et. al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282: H87-H92.
18. Daniels S., Arnett D., Eckel R., Gidding S., Hayman I., Kumanyika S., et al. Overweight in children and adolescents pathophysiology, consequences, prevention and treatment circulation. 2005; 111: 199-2012.
19. Enderle M., Sochoroeder S., Ossen R., Meisner C., Baumbach A., Haering H., et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80: 349-54.
20. Hashimoto M., Eto, Akishita M., Kozaki K., Ako J., Iijima K., et al. Correlation between flow mediated vasodilatation of the brachial artery and intima media techniques in the carotid artery in men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 1999; 9: 2795-800.
21. Campuzano R., Moya J., García LA., Salido L., Guzmán G., et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor medio intimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Rev. Es. Cardiol*. 2003; 56 (6): 546-54

#### XIV. ANEXOS

