

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3
DURANTE 6 MESES EN EL PERFIL DE LÍPIDOS DE NIÑOS
HIPERTRIGLICÉRIDEMICOS CON SOBREPESO U OBESIDAD

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. ANA MARÍA MEDINA TORRES



DIRECTORA DE TESIS:

M EN C. GEORGINA TOUSSAINT MARTÍNEZ DE CASTRO

FEBRERO DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



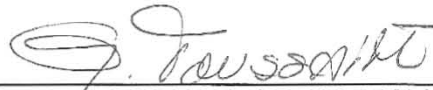
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



DIRECTORA Y ASESOR METODOLOGICO:
MC GEORGINA TOUSSAINT MARTINEZ DE CASTRO

DEDICATORIAS

A MI TUTORA: POR SU TENACIDAD Y PACIENCIA,
EJEMPLO DE FORTALEZA Y OPTIMISMO.

A MIS PADRES Y ESPOSO,
POR SU APOYO INCONDICIONAL.

A MIS PACIENTES, POR SUS SONRISAS
Y EL APRENDIZAJE OBTENIDO

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| ÍNDICE..... | 4 |
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES | 5 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 23 |
| III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 25 |
| IV. JUSTIFICACIÓN..... | 25 |
| V. OBJETIVOS..... | 26 |
| VI. HIPÓTESIS..... | 26 |
| VII. METODOLOGIA..... | 26 |
| 1. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 26 |
| 2. FUENTES PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PACIENTES..... | 28 |
| 3. TAMAÑO DE LA MUESTRA | 29 |
| 4. CRITERIOS..... | 31 |
| 5. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS..... | 32 |
| 6. DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN, DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA. . | 37 |
| 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 46 |
| 8. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 47 |
| VIII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 47 |
| IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS (RIESGOS Y BENEFICIOS) | 49 |
| X. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD | 50 |
| XI. INTERPRETACION DE RESULTADOS:..... | 50 |
| XII. Resultados al final del estudio | 54 |
| XIII. DISCUSIÓN..... | 69 |
| XIV. CONCLUSIONES | 71 |
| XV. BIBLIOGRAFÍA..... | 74 |

INTRODUCCIÓN

I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

Las complicaciones cardiovasculares secundarias a dislipidemias en el sobrepeso y obesidad en los niños se desarrollan tempranamente, en adultos con hipertrigliceridemia se ha mostrado el efecto benéfico de la suplementación con omega 3 sobre el perfil de lípidos.

Los períodos más intensos en el incremento ponderal, al igual que ocurre con el incremento de la altura, corresponden al primer año de vida y al desarrollo puberal. El incremento de peso y altura es similar en niños y niñas desde el nacimiento hasta el comienzo del desarrollo puberal, en donde en las niñas este último se presenta en promedio dos años antes (9.5-12 años en niñas y 11.5-14 años en niños). A partir de este momento los incrementos ponderales no guardan relación con la edad, sino con el estadio de desarrollo puberal. A los 6 años de edad aproximadamente, existe un incremento en el depósito de grasa, que comienza a aumentar en magnitud, de forma más temprana y en mayor proporción en las niñas que en los niños y se le considera un momento crítico para el desarrollo de la obesidad. Esto implica que los diferentes compartimentos corporales no se incrementan de manera proporcional, ni simultánea o lineal. Por lo que en la valoración clínica pediátrica de la obesidad durante la niñez y adolescencia debe tomarse en cuenta el inicio del desarrollo puberal y no solo el peso, la talla y el sexo (1,2).

Por lo anterior, el peso en un niño que se presenta por arriba de lo esperado, no especifica o refleja la composición corporal y, la obesidad como tal es un exceso de tejido adiposo. El sobrepeso en un niño puede estar dado por incremento de músculo y hueso, y no necesariamente por exceso de tejido adiposo. El método más barato y utilizado en la clínica es el estudio de la asociación entre edad, sexo, peso y altura y el índice de masa corporal (IMC), es el parámetro clínicamente más utilizado en los adultos. Sin embargo, durante la infancia y adolescencia su valor no es constante y cambia con la edad, es decir; su limitación viene condicionada por el hecho de que no informa sobre los cambios en las proporciones de masa grasa y magra, sino que únicamente refleja cambios globales de la masa corporal. Así es como varios estudios han mostrado su relación con los pliegues de grasa subcutánea y su valor predictivo para el desarrollo de la obesidad en la edad adulta, por lo que actualmente se recomienda utilizar el IMC como una medida indirecta del tejido adiposo, en los niños de 6 a 10 años y en los adolescentes. Un niño o adolescente con un

IMC mayor del percentil 85, pero menor del 95, debe ser considerado con sobrepeso, y arriba de 95 con obesidad (3).

La obesidad es un desorden en el que se interrelacionan factores genéticos, de comportamiento, alteraciones en la homeostasis nutricional y hormonal, anomalías en el propio adiposito y factores ambientales, como los cambios en los hábitos alimentarios y la actividad física. La obesidad se va produciendo con el transcurrir de los días, meses y años, y las tendencias actuales muestran claramente como en el desarrollo de la obesidad nutricia domina progresivamente la influencia de los cambios en el estilo de vida. Dada esta situación, es importante conocer los hábitos alimentarios y la actividad física de una población, ya que a diferencia de la carga genética, resultan ser modificables y por tanto se podría disminuir el riesgo a presentar la obesidad y las enfermedades crónicas degenerativas (4).

La obesidad en la niñez es la forma más común de patología de la nutrición en los países desarrollados, por tanto, un problema de salud pública, además de que su prevalencia está aumentado progresivamente tanto en estos países como en los de transición. Su importancia radica, en que es un factor importante de riesgo para desarrollar muchas enfermedades crónicas no trasmisibles (ECNT), que son causa importante de mortalidad y morbilidad, días de trabajo perdido, invalidez, y un costo muy elevado para una sociedad. Entre éstas ECNT encontramos resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, apnea al dormir, hipertensión pulmonar, gota, toxemia del embarazo, padecimientos de la vesícula, esofagitis por reflujo, osteoartritis, algunas formas de cáncer, depresión, baja autoestima, etc..

En los niños y adolescentes, la obesidad desencadena múltiples alteraciones, como edad ósea avanzada, incremento en la talla, aumento del compartimento adiposo, presentación temprana de la menarca, alteraciones emocionales, hiperlipidemia, aumento del gasto cardíaco, esteatosis hepática con elevación de transaminasas y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, problemas ortopédicos (artrosis en la rodilla, cadera y columna lumbar), apneas al dormir, asma, pseudotumor cerebri, ovario poliquístico, colelitiasis e hipertensión (5).

Alteraciones Cardiovasculares en niños

Es bien reconocido que las enfermedades cardiovasculares son causa de un incremento de la mortalidad en los individuos. Durante la infancia y adolescencia la obesidad es un determinante de la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como las dislipidemias

(triglicéridos elevados y lipoproteínas de alta densidad en baja concentración), hipertrofia ventricular, apnea, hipertensión y aterosclerosis (6, 7,8).

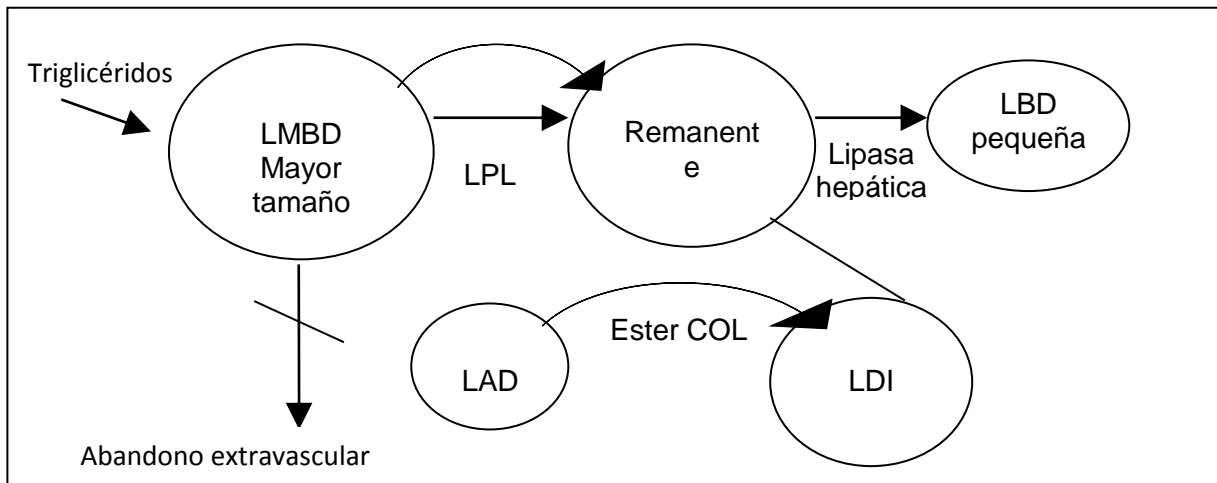
Se conoce bien que la obesidad puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis. En estudios como el de Bogalusa, se muestra la relación entre los factores de riesgo cardiovasculares antes de la muerte y la presencia alta de lesiones ateroscleróticas. Si bien el índice de masa corporal (IMC) elevado se relaciona con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad, no explica del todo la presencia de todos los factores de riesgo cardiovasculares. Es aquí cuando se puede reflejar la influencia en conjunto de los factores de riesgo en el síndrome metabólico (9-10). En estudios realizados en niños para evaluar la aterosclerosis prematura, un IMC por arriba de 30 kg/m², además de un incremento en los pliegues cutáneos, en conjunto con tolerancia a la glucosa anormal, se asociaron con lesiones avanzadas a edades tempranas (11-12).

Triglicéridos

Existe actualmente evidencia suficiente que correlaciona los niveles altos de triglicéridos (TG) sanguíneos con un riesgo mayor de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (13). Algunos autores consideran el nivel alto de TG como un factor de riesgo independiente a los niveles altos de colesterol-LBD (lipoproteínas de baja densidad) y bajos de colesterol-LAD (lipoproteínas de alta densidad), considerados tradicionalmente como indicadores de riesgo cardiovascular (14,15). De esta forma, en la actualidad se considera a la tríada, nivel alto de TG, nivel alto de colesterol-LBD y nivel bajo de colesterol-LAD, como un alto predictor de riesgo cardiovascular (16,17).

Lo anterior se atribuye en primera instancia a la acción de la LPL (lipoproteína-lipasa) que hace que las LMBD (lipoproteínas de muy baja densidad secretadas por el hígado que transportan triglicéridos) se conviertan a LDI (lipoproteínas de densidad intermedia, que al ser más pequeñas y densas, tienen propiedades aterogénicas. Las LDI se transforman en LBD ricas en TG que se van oxidando y por tanto no son reconocidas por sus receptores, pero sí por macrófagos, creando células espumosas que formarán ateromas (13). La hipertrigliceridemia unida a niveles bajos de LAD y altos de LBD, tienen un factor sinérgico en riesgo de enfermedades cardíacas. Figura 1 (13,14,15).

FIGURA 1. ESQUEMA HIPOTÉTICO DE ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS



Diversos factores nutricionales (como la obesidad), genéticos o patológicos (como la resistencia a la insulina) pueden llevar a una síntesis aumentada de TG por parte del hígado. Las LBD pequeñas y densas podrían infiltrar el epitelio vascular con mayor facilidad que las LBD menos densas y de mayor tamaño, oxidándose también con mayor facilidad, acelerando así su fagocitosis por parte de los macrófagos y su transformación en células espumosas (18). Un mecanismo similar ocurriría con los quilomicrones remanentes. Estas lipoproteínas normalmente son captadas por el hígado vía receptores específicos, pero si esta captación es disminuida debido a factores genéticos o nutricionales, estos quilomicrones remanentes también podrían ser convertidos a LBD densas y de menor tamaño. Este último aspecto confiere gran relevancia al efecto aterogénico atribuido a los niveles altos de quilomicrones postprandiales y a su lento retiro desde el plasma (19).

En niños se ha demostrado que al presentar sobrepeso y obesidad, tienden a presentar hipertrigliceridemia, y donde aumenta proporcionalmente con el aumento del índice de masa corporal y de la presión arterial (20). El porcentaje de la población en los niños obesos que presenta triglicéridos elevados va desde 13% hasta 24%, dependiendo de las series y de la clasificación que se utilice para catalogar hipertrigliceridemia (20-21). Si la obesidad persiste durante la vida, como lo demuestran los estudios de Bogalusa en donde los niños que fueron obesos en la infancia y adolescencia el 77% persistieron obesos en la edad adulta (10) y el daño cardiovascular persistirá y será progresivo.

Por todo lo anterior se recomienda a partir del 2004 (22-23) obtener el perfil de lípidos en niños tanto con obesidad como con presión alta, por la prevalencia alta de dislipidemias que los pacientes presentan. La detección de niños con factores de riesgo múltiples, identifica quienes requieren una intervención más estrecha para reducir el riesgo cardiovascular.

Tratamiento nutricio de la obesidad e hiperlipidemias en niños

De forma sencilla se podría decir que el tratamiento de la obesidad es simple: dar consejos a los niños sobre comer menos y que comer, además de incrementar la actividad física. Pero en la práctica el tratamiento de la obesidad en niños es tardado, frustrante, difícil y muy caro. Los programas que incluyen consejo nutricio, cambios en el comportamiento y actividad física son los que muestran mayor éxito, sin embargo aún la parte de cambios en el comportamiento por lo regular es deficiente (5).

Los estudios sobre nutrición, obesidad y actividad física en niños por lo consistentemente no muestran datos a largo plazo, así como la cantidad de energía recomendada según la edad, sexo y el grado de obesidad, además de que no se conoce lo que la dieta aporta de macronutrientes, el ajuste de preferencias por alimentos.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis (24), en donde el propósito del estudio fue examinar la evidencia de los beneficios y las herramientas de selección y tratamiento temprano en niños y adolescentes con obesidad en clínicas de salud en el período de 1996 a 2004. Lo que resulta sorprendente en un inicio es que de los más de 2500 trabajos reunidos en primera instancia y de ellos los 1000 que en promedio reunieron los criterios iniciales para contestar si existía impacto en los programas de control de peso para niños y adolescentes, sólo pudieron reunirse 22 trabajos que incluyeron manejo conductual, nutricio y de actividad física, y de ellos, sólo 3 fueron calificados como “buenos” en su metodología, por la clasificación de “Current methods of the US preventive services task force: a review of the process” (25). En estos estudios de seguimiento de cerca de 100 adolescentes obesos, con intervención para modificar comportamiento, con dietas especiales ajustadas a cada niño, programa de ejercicios, participación de los padres, con sesiones individuales y grupales y seguidos semanalmente o mensualmente por 4 a seis meses, existió una reducción del -1.12 al -2.4% sobre el IMC (26).

En estudios realizados en Chile por Moraga et al (27) se ha demostrado que mientras más pequeños se traten a los niños del problema de la obesidad, a los 5 años, mayor será el porcentaje de cambio de peso -5.85%, en comparación de -4.5% entre los 5 y 10 años y -

3.83% a los 10 años de edad, después de un seguimiento mensual por seis meses. En este estudio como muchos otros también se manifiesta el problema de apego al tratamiento que existe en esta patología; 48% abandonó el seguimiento antes de los seis meses y de los que continuaron el 65 % bajo de peso 5% en su IMC.

Estudios en adultos sobre disminución de peso, han demostrado que la reducción del IMC después de un período de 6 meses a un año, disminuye la tasa de morbilidad. Pero en la población pediátrica ésta interpretación es difícil dado que el IMC incrementa a expensas del incremento de peso sobre la talla a medida que avanza la edad. En niños existen pocos estudios que muestren los cambios en la obesidad y el perfil de lípidos en un cierto período de tiempo (28), demostró que en un seguimiento de un año de 130 niños obesos y que se les proporcionó apoyo nutricional, programas de actividad física y sesiones individuales y familiares para la modificación del comportamiento; 20 niños (15%) aumentaron su IMC, 33 (25%) disminuyeron <0.25 sobre la desviación estándar (ds) de su IMC, 40 (31%) disminuyeron entre > 0.25 a <0.5 de la ds del IMC, y 37 (28%) disminuyeron >0.05 de la ds del IMC. El 32% de los niños presentó hipertrigliceridemia, la cual disminuyó como también todos los demás parámetros del perfil lipídico sólo cuando el niño disminuyó > 0.05 de la ds del IMC, lo que corresponde cerca de un 22% en el peso relativo del individuo. Ésta mejora en los factores cardiovasculares en la reducción del peso se deben a que mejora la resistencia a la insulina, la cual causa la hipertrigliceridemia, disminuye las LAD, e incrementa la presión arterial y se correlaciona con el grado de obesidad.

El realizar ejercicio físico se incrementa la energía expedita y con ello se llega a un balance de energía negativo. En la mayoría de los tratamientos para la obesidad, el mayor impacto sobre el balance de energía ocurre cuando se acompaña de una reducción en la energía de ingestión, y en los niños obesos se incrementa la energía expedita acelerándose como consecuencia la pérdida de peso. Sin embargo el ejercicio debe combinarse con un tratamiento nutricional, ya que se conoce que si esto no sucede no existen efectos significativos sobre el peso (29).

Por otro lado, otros trabajos también han demostrado la efectividad de la actividad física para normalizar el perfil de lípidos específicamente triglicéridos en niños obesos en períodos cortos de entrenamiento físico y dieta, 10 semanas, acompañado de disminución del IMC (30). Sin embargo, en otros trabajos al parecer no se consigue el mismo efecto en la reducción sobre todo de las cifras de triglicéridos (31,32). Por lo que esta diferencia en los

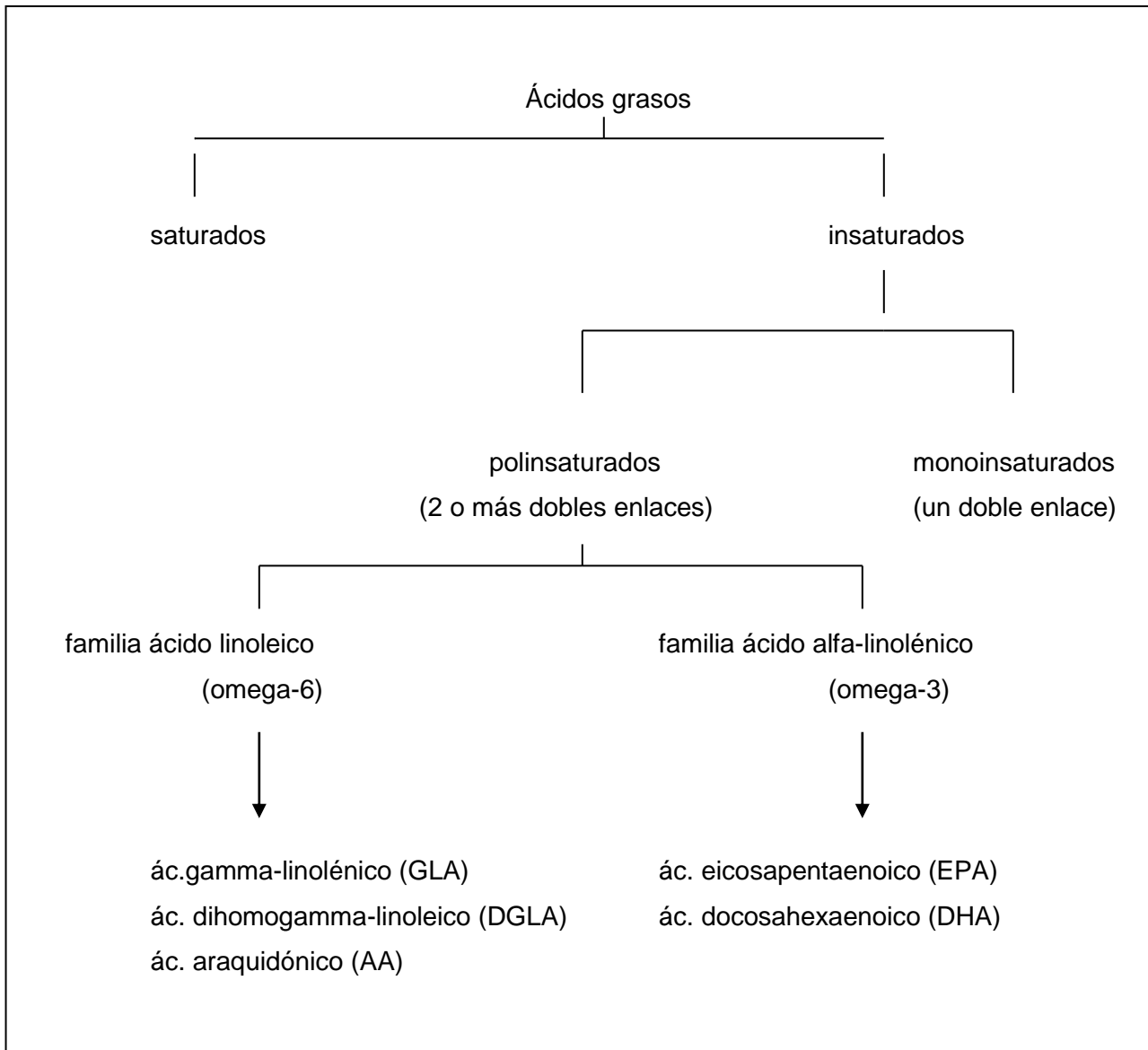
resultados de los estudios es que no son comparables, porque no todos los niños se les jerarquizan por el IMC e hipertrigliceridemia.

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados (aquellos que presentan más de un doble enlace), se agrupan en “familias especiales”, las dos de ellas más importantes para la salud del ser humano son; la omega-3 y omega 6. En el caso de éstos ácidos grasos, no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que se les llama “ácidos grasos esenciales” y tienen que ingerirse en alimentos o en preparados especiales (33,34).

Del ácido linoleico omega 6, el cuerpo puede producir ácido gamma-linoleico (GLA), ácido dihomogamma-linoleico (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 (33,34) Figura 2.

FIGURA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS (35)



En el caso de los ácidos grasos omega-6 se obtienen de productos como aceites vegetales y carne, mientras que los ácidos grasos omega-3 se pueden obtener de aceites vegetales en forma de ácido alfa-linolénico exclusivamente o en forma de dos derivados más activos EPA y DHA, cuando es proveniente de animales que consumen fitoplancton y son transferidos a través de la cadena alimentaria hasta animales mayores como serían los peces principalmente de piel azul como atún, sardina, trucha, sierra, macarela, entre otros (36,37).

La familia de omega 3 tiene un importante papel en el desarrollo y fisiología del ser humano, debido a que tienen una posición significativa en la estructura de la membrana de la neurona, cerebro, retina y nervios periféricos. Las manifestaciones de su deficiencia incluyen una disminución de la visión, anomalías en el electroretinograma y cambios en el comportamiento como la polidipsia, hiperactividad y probablemente una reducción de la capacidad cognoscitiva.

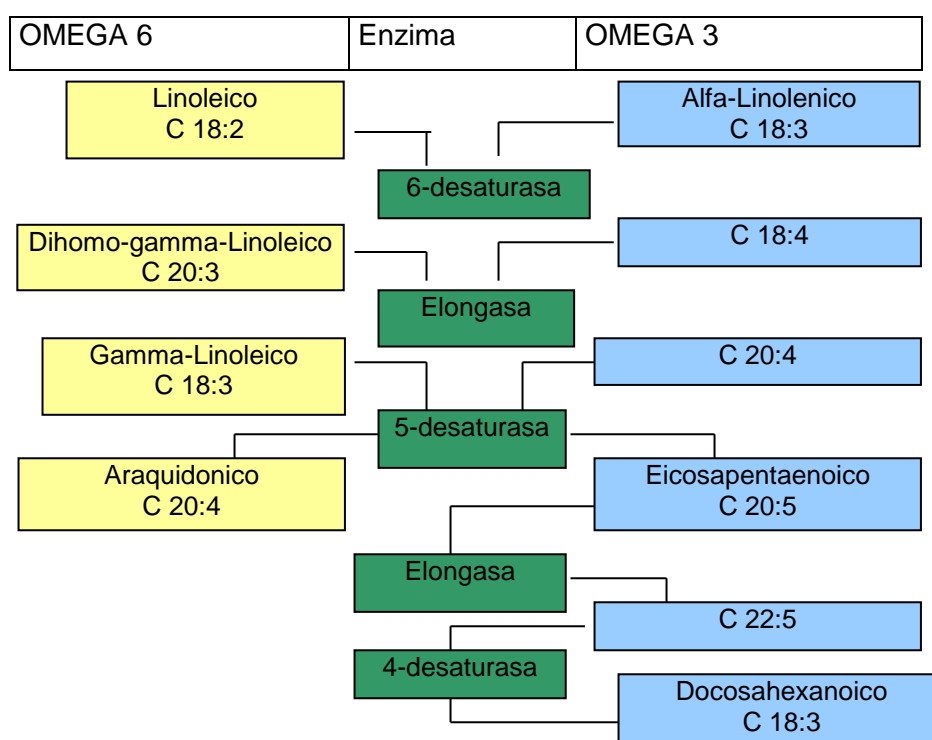
Un área importante es la influencia de los omega 3, sobre los eicosanoides; prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, citocinas y el factor de necrosis tumoral. De estos últimos principalmente la prostaglandina E2 y el leucotrieno B4, presentan actividad proinflamatoria y son derivados de los ácidos grasos omega 6 principalmente el ácido araquidónico (38). El EPA y DHA procedentes de aceites vegetales y de peces, provocan una reducción de estos eicosanoides, compiten e inhiben el metabolismo del ácido araquidónico debido a que comparten en su metabolismo las mismas enzimas. De los ácidos grasos esenciales omega 3, se ha comprobado su beneficio sobre la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn's, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel, padecimientos renales como la nefropatía por IgA, alteraciones pulmonares, y especialmente sobre enfermedades cardiovasculares (34,39).

En el caso de los omega-3 el ácido alfa-linolénico llega a las células, aportado por la dieta y transportado por las LBD (FIGURA 2). Una vez en el interior de la célula, y después de que se produce la desintegración de la LBD, es concentrado en el retículo endoplasmático liso en donde entraran 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 formaran 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 celulares (36-37).

Los omega-6 de origen dietario o provenientes de los depósitos celulares, pueden seguir una transformación metabólica muy similar a la de los omega-3, (FIGURA 3). Esta transformación también ocurre en el retículo endoplasmático y utiliza las mismas enzimas

que los omega-3 (desaturasas y elongasas) siendo posible la formación de un producto final de 24 carbonos y que posee 5 dobles enlaces. Sin embargo, en este caso uno de los productos finales más importantes es el ácido araquidónico que es incorporado a los fosfolípidos que forman las membranas celulares, para ser posteriormente transformado en los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos), moléculas que ejercen importante acción.

FIGURA 3 METABOLISMO DE OMEGA-3 Y OMEGA-6



Como se muestra en la figura anterior, existe un equilibrio entre el aporte de ácido linoleico y de ácido alfa-linolénico por parte de la dieta. En donde un exceso de ácido linoleico va a impedir, por un efecto de competencia con las desaturasas y elongasas, la transformación del ácido alfa-linolénico en sus derivados de cadena larga, con lo cual se puede ver seriamente afectada la formación de EPA y DHA. Ocurriendo lo mismo en el caso contrario en donde un aumento del consumo de ácido alfa-linolénico tendrá como resultado una disminución sustancial de la formación de ácido araquidónico, lo cual afectará la formación de los eicosanoides derivados de este ácido graso.

La competencia entre el ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico está determinada por la enzima 6-desaturasa. Esta enzima tiene una mayor especificidad por los ácidos grasos omega-3 por lo que se requerirán menores cantidades de estos ácidos que los omega-6.

Existe cierta evidencia que la enzima 6-desaturasa disminuye con la edad. Niños prematuros, pacientes hipertensos y algunos diabéticos tienen limitada la habilidad de formar EPA y DHA a partir de ácido linolénico (40).

Cuando se aporta EPA por la dieta o por suplementos, compite con la formación de ácido araquidónico a partir del ácido linoleico. El EPA puede ejercer una efectiva inhibición de la enzima 5-desaturasa, bloqueando la transformación del ácido dihomo-linolénico en ácido araquidónico. Esta inhibición tiene efectos que se relacionan con las propiedades farmacológicas atribuidas al EPA (36,40).

Mecanismos de acción de los ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados provenientes de la dieta son incorporados a las membranas celulares en donde modifican las características de la membrana y elevan el efecto de los compuestos biológicamente activos. EPA, dihomogamma-linoleico y el ácido araquidónico son todos precursores de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos, que son importantes en funciones celulares como la agregación plaquetaria, motilidad endotelial de la célula, regulación de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, vasodilatación, coagulación sanguínea, lipólisis y la respuesta inmunológica (36,40).

Estos eicosanoides, tienen diferentes acciones biológicas, en donde se ha observado que los derivados de la familia omega-6 pueden incrementar una señalización celular fisiopatológica. Los ácidos grasos omega-3 provenientes de la dieta actúan de dos diferentes formas para disminuir esta señalización de las células por parte de los omega-6: Primero, por medio de la competencia por enzimas involucradas en la elongación y desaturación; Segundo, por medio de la formación de eicosanoides derivados de omega-3 que compitan en los receptores celulares reduciendo la señalización de los omega-6. Por ejemplo, el ácido araquidónico (familia omega-6) es un precursor de la prostaglandina tromboxano A₂, que causa agregación plaquetaria, formación de coágulo y vasoconstricción. En contraste, los ácidos grasos omega-3 favorecen la producción de prostaciclina, que tienen los efectos opuestos, esto es, previenen la formación de coágulos y causan vasodilatación (41).

Cuando hay una alta ingestión de ácidos grasos omega-3, existe una incorporación importante en la membrana celular de EPA y DHA; promoviendo alteraciones físicas en la célula, resultando en que la actividad de algunas proteínas sea cambiada, debido a esta alteración en el fluido de la membrana o a diferentes interacciones hidrofóbicas. Así, de esta forma al cambiar a las grasas y fosfolípidos que rodean al receptor de insulina en el músculo, los omega-3 mejoran la acción de la insulina en ratas. También, se especula que el aumento de sensibilidad a la insulina es debido a los efectos de los omega-3 sobre prostaglandinas y leucotrienos, especialmente en el tromboxano que está involucrado en la secreción de insulina (36,40).

Otro de los efectos más consistentes de los omega-3, es la reducción de niveles circulantes de triglicéridos (TG) y de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). Aparentemente debido a que inhiben la lipogénesis hepática, por que interfiere en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma. Además, debido a que las LMBD son precursoras de las lipoproteínas de baja densidad LBD, también se espera que haya una reducción en su producción (42,43).

El efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA contra la trombosis, hipertrigliceridemia (44) y la arteriosclerosis (41,45) ha sido publicado sobre todo en adultos.

Los efectos potenciales de la suplementación de ácidos grasos omega-3 incluyen disminución de infecciones, mejora la intolerancia a la glucosa y peroxidación de lípidos (44-46).

En general, algunas de las acciones benéficas de los ácidos grasos omega-3 de pescado en la enfermedad cardiovascular son (47):

- Prevención de arritmias ventriculares y paro cardiaco
- Efecto antitrombótico: Omega-3 inhibe la síntesis de tromboxano A2 (que al provenir de AA causa agregación plaquetaria y vasoconstricción)
- Efecto hipolipidémico: disminución de las LMBD plasmáticas y niveles de TG.
- Retardo en el crecimiento de placas ateroscleróticas
- Reducción en el factor de crecimiento de trombocitos
- Inhibición de la interleucina-alfa y citocinas
- Promoción de la relajación endotelial inducida por óxido nítrico.

Requerimientos dietéticos de ácidos grasos omega-3

Actualmente está siendo reconocido que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 EPA y DHA se deben de considerar esenciales en el desarrollo del niño. Existen muchos investigadores que recomiendan la inclusión de omega-3 en las formulas infantiles y en las dietas de las mujeres embarazadas y en los lactantes. En los niños prematuros se recomienda la suplementación por medio de fórmulas lácteas, puesto que presentan deficiencia, ya que no tienen completas las rutas metabólicas de los ácidos grasos.

La Food and Agriculture Organization (FAO) y el comité de las recomendaciones nutricias nórdicas han sugerido una ingestión mínima adecuada de ácidos grasos EPA y DHA. La fundación británica de nutrición también ha recomendado que las fórmulas de los lactantes no solo contengan ácidos linoleico y linolénico, sino también ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico (DHA).

La información sobre los requerimientos de ácidos grasos omega-3 en el hombre es muy escasa y está basada en estudios de casos que presentaban deficiencias. Sin embargo la Academia Americana de ciencias (48) en 2003 publicó las recomendaciones tanto para los omega 3, como para los omega 6 por edades y sexo Tabla 1.

TABLA 1. REQUERIMIENTOS ÓPTIMOS Y MÍNIMOS DE ÁCIDOS GRASOS EN NIÑOS

| Tipo de ácido graso | Requerimiento óptimo |
|---|----------------------|
| Ácido linoleico omega 6 g/día niños y niñas de 8 hasta 18 años % de Kcalorías totales por día | 5-16 g/d 1.0-1.2 |
| Ácidos linolénico omega-3 g/d niños y niñas de 8 hasta 18 años % de Kcalorías totales por día | 0.6 a 1.2 g/d 0.4 |

TABLA 2. REQUERIMIENTOS ÓPTIMOS Y MÍNIMOS DE ÁCIDOS GRASOS EN ADULTOS (49)

| Tipo de ácido graso | Requerimiento óptimo | Requerimiento mínimo |
|--|----------------------|----------------------|
| Ácido linoleico omega 6 mg/24 h | 860-990 | 290-390 |
| mg/kg. Peso corporal % de Kcalorías | - 1.0-1.2 | 44 0.2-0.3 |
| Ácidos linolénico omega-3 de cadena larga mg/24 h | 350-400 | 100-200 |
| % de Kcalorías | 0.4 | 0.1-0.2 |

Recomendación del consumo de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta (50)

Ácidos Grasos poliinsaturados:

- (EPA) 20:5 omega-3 plus y 22:6 omega-3 (DHA) = 0.8g/día (0.27% de las Kcalorías)
- Ácidos grasos poliinsaturados totales = 18g/día (6-7% de las Kcalorías)
- omega-6/omega-3 radio = 4:1
- (omega-3 como 18:3)/(omega-3 como DHA y EPA) radio = 4:1 a 2:1.

La necesidad de los ácidos grasos esenciales se satisface al proporcionar 1 a 2% de kilocalorías totales que debe recibir un individuo como ácido linoleico. En un adulto de peso promedio, esto es equivalente a 2.5 a 5g de ácido linoleico al día. El ácido alfa-linolénico es un precursor ácido graso omega-3 EPA. El requerimiento para ácido alfa-linolénico se satisface al proporcionar 0.5 a 0.6% de kilocalorías totales como ácido alfa-linolénico o un equivalente de 2 a 3g/día (50).

Par el caso de la suplementación de omega-3 en pacientes con hipertrigliceridemia, la Asociación Americana del Corazón (51) recomienda en adultos de 2 a 4 gramos de EPA + DHA de origen marino en cápsulas.

Estudios de suplementación de OMEGA-3 en adultos

Los estudios sobre ácidos grasos poliinsaturados se iniciaron en 1936 cuando un grupo de científicos mostró la virtual ausencia de enfermedades del corazón e infarto al miocardio en la población de Groenlandia, siendo esta observación epidemiológica la base

para que más tarde la atención se enfocara en los ácidos grasos omega-3. Además, se encontró una reducción importante, incluso la ausencia, de aterosclerosis en la población Inuit (esquimales) de Groenlandia (Rabinowitch 1936; Wilber and Levine 1950; Ehrstrom 1951; Kroman and Green 1980) (52).

Más tarde comenzaron a describirse el estado de salud y los patrones dietéticos alrededor del círculo Ártico de la población Inuit, descubriéndose una disminución significativa de enfermedades como aterosclerosis e infarto al miocardio, que generalmente atañen a lugares más civilizados, atribuyendo esta disminución a un mayor consumo de pescado (Urquhart 1935; Rabinowitch 1936). En 1935, J.A. Urquhart escribió acerca de sus experiencias médicas en “The Most Notherly Medical Practice in Canada” siendo que en 7 años de servicio activo, manifestó no haber encontrado ni un solo caso de glucosuria y solo ocasionalmente asma (52).

Se compararon la frecuencia de enfermedades del corazón así como otras enfermedades entre la población Inuit y la de Dinamarca, demostrándose que la población Inuit era menos propensa a desarrollar enfermedades como: ataques al corazón, asma, diabetes, tiroxicosis, esclerosis múltiple, ciertos cánceres y úlceras (Kromann and Green 1980). Se observó que la mortalidad de los Inuit para enfermedades isquémicas del corazón era del 5.3%, mucho menor al compararla con los Daneses, 34.7%, y con los Estadounidenses, 40.4% (Dyerberg 1982) (52).

La interpretación más aceptada del estudio en Groenlandia, sostiene que independientemente de una ingestión de grasas totales más baja, comparados con los Daneses, la composición de la grasa consumida era muy diferente. La comida de la población Inuit provee menos de la mitad de grasas saturadas, más monoinsaturadas y mucho más poliinsaturadas que la comida Danesa. Teniendo que los Inuit consumen un 14% de lípidos en forma de omega-3, comparándolo con los Daneses que ingieren un 3% de lípidos en forma de omega-3 (Bang, et al 1980; Dyueberg 1982), se puede decir que estas diferencias dietarias de ácidos grasos al parecer son las responsables de diferencias entre las dos poblaciones con respecto a lípidos en sangre, composición de tejidos, acción plaquetaria, tiempo de sangrado y otras diferencias clínicas y bioquímicas relacionadas con la protección de enfermedades del corazón (52).

Los trabajos anteriores derivaron en un auge de investigación sobre ácidos grasos poliinsaturados, los cuales arrojaron información interesante, sobre el efecto protector de los omega-3 en las enfermedades crónicas degenerativas como es el caso de las cardiovasculares.

La acción *benéfica* del EPA en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación a través de estudios sobre hábitos dietarios de diversas poblaciones, y también de protocolos experimentales con individuos sanos y con pacientes que pertenecen a diferentes grupos de riesgo al desarrollo de patologías vasculares (53-55). En todos ellos se han encontrado correlaciones positivas entre la mayor ingestión de peces (especialmente aquellos del tipo graso), el consumo de productos que contienen omega-3, o la suplementación directa con aceites que contienen omega-3, y el mejoramiento de los parámetros indicadores de riesgo cardiovascular (56). Los resultados de todos estos estudios son concluyentes, aunque el impacto es variable dependiendo del tipo de individuos estudiados, de las dosis aplicadas, de las mediciones realizadas y de la duración de los estudios. Los mecanismos bioquímicos que explican estos efectos también han sido motivo de intensos estudios en modelos *in vivo* e *in vitro* y han generado una abultada cantidad de información, de muy variada índole, que no siempre es fácil correlacionar y generalizar. Sin embargo, a la luz del conocimiento actual, el efecto protector de los omega-3 en la salud cardiovascular, especialmente atribuido al EPA, puede ser sintetizado en tres efectos generales; a nivel vascular: acciones antitrombóticas, antiinflamatorias y antiagregatorias, ejercidas a través de la modificación del metabolismo de los eicosanoides; a nivel del metabolismo lipoproteico: efecto hipotriglicéridémico y disminución de la secreción de LMBD, y; acciones a nivel del transporte inverso del colesterol, que se traducen en un efecto hipocolesterolémico, y cuyo mecanismo se correlaciona con el efecto anterior (57). En un reciente estudio se demostró en adultos que durante la suplementación de omega 3, éstos se incorporan a las placas ateroscleróticas, lo que cambia la estabilidad de las mismas, haciéndolas más delgadas, lo que podría explicar la reducción de eventos cardiovasculares (58).

Los omega-3, presumiblemente el EPA ha demostrado en forma específica, que ejerce efectos en varios niveles del metabolismo lipoproteico. El mejor caracterizado de estos efectos sería su acción inhibidora de la secreción de LMBD por parte del hígado (59). Se ha propuesto, además, que los omega-3 disminuyen la síntesis hepática de TG por lo cual al haber menos lípidos disponibles, el hígado formaría principalmente LMBD de menor tamaño, fácilmente convertibles a LBD menos densas y de mayor tamaño y a quienes se les asigna un bajo riesgo aterogénico (60). Un efecto adverso derivado del consumo de omega-3 se refiere al pequeño pero significativo aumento del nivel de LBD que se produce en individuos levemente hipercolesterolémicos (61). Este aumento no se observa en individuos *normales* o solo se presenta en niveles con escasa significancia estadística

(62,63). La explicación de este efecto puede ser atribuida a una acción inhibitoria de los omega-3 en la captación de LBD por parte de los tejidos (64). Sin embargo, este efecto solo ha sido demostrado en animales de experimentación y no en humanos. Es importante destacar que el nivel plasmático del LAD parece ser poco afectado por el consumo de omega-3 (62).

La reducción del colesterol total sanguíneo fue quizás una de las primeras observaciones clínicas relacionadas con la suplementación de omega-3 (59). Sin embargo este efecto, habitualmente asociado a reducciones de un 10%-15% del colesterol total en individuos hipercolesterolémicos (sobre 300 mg/dL), solo se obtiene a partir de la ingestión de cantidades relativamente altas (3-6 g/día) y prolongada (5-8 semanas) de omega-3 (63). Existen evidencias experimentales que demuestran que los omega-3 y los omega-6, ejercen efectos regulatorios a nivel génico, favoreciendo la expresión de genes que codifican proteínas involucradas en el control del metabolismo lipoproteico (65,66) caracterizando la existencia de un receptor hepático para LAD, que no internalizaría la lipoproteína sino que retiraría el colesterol de ésta metiéndolo en la célula hepática, y facilitando el retorno de la LAD a la circulación. Se ha propuesto que los omega-3 podrían producir una sobre expresión de este receptor favoreciendo una mayor captación de colesterol por parte del hígado, lo que se traduciría en una mayor excreción del esteroide por la vía biliar (67) y en un estímulo al transporte inverso del colesterol por parte de las LAD.

Mucho se ha escrito sobre el efecto de la suplementación del EPA y DHA en pacientes con dislipidemias. Entre los trabajos más recientes e importantes se encuentra el de Hsiu-ching Hsu (68), que realizó un estudio suplementando con aceite de pescado encapsulado, el cual contenía 1.45g/día de ác. eicosapentaenoico EPA y 1.55/día de docosahexaenoico DHA en personas que padecían hipertrigliceridemia con una edad de entre 49-60 años, durante 4 semanas. En donde se observó una disminución del contenido de triacilglicerol expresado como porcentaje de peso de apoB de forma significativa de $89\pm 21\%$ a $50\pm 19\%$. También existió una disminución de LMBD en plasma y disminuyó la LBD ligada a receptores de fibroblastos, con lo cual se demuestra que hay una mejora en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia. Otro ejemplo es el estudio de Eritsland y Seljeflot (69) en donde a 47 personas que padecían hipertrigliceridemia se suplementaron durante 6 meses con 3.4g/día de EPA y DHA, y se observó una disminución media de triglicéridos en el grupo suplementado de -33.2% en comparación con el grupo control de -11.1%. Estos resultados también han sido encontrados por otros autores en estudios de suplementación (47,62,63,70-78). En donde en general se puede mencionar que después

de una suplementación con EPA y DHA en pacientes que presentan dislipidemias, el colesterol total se puede reducir hasta un 2%, los triglicéridos de un 14 a 50 %, las LBD quedan igual o llegan a aumentar un 10%, las LMBD pueden disminuir hasta en un 30% y las LAD aumentar de 1 a 5 %.

Connor W. (45) realizó una suplementación de EPA y DHA de 3.4g/día en 78 personas obesas con hipertensión, durante 16 semanas, en los cuales la suplementación retribuyó en una disminución de la presión sistólica en 4.4mm Hg y diastólica en 3.2 mm Hg; lo mismo ha sido encontrado en otros trabajos (76), ayudando de esta forma a que el riesgo de enfermedades cardiovasculares provocadas por la hipertensión disminuyera de forma considerable en las personas obesas.

Harris (43) tras una revisión de estudios de suplementación afirma que la suplementación con omega-3 en pacientes normales no tenía influencia en las concentraciones de colesterol LBD, pero encontró un ligero incremento de \approx 3% en LAD y disminución de 25% en las concentraciones de triglicéridos. Efectos similares fueron encontrados por Sanders y Hochland (79), Zucker et al (80), Mortensen et al (81) y Nagakawa et al (82).

Tras una revisión de varios estudios, Simopoulos (40) encontró que en pacientes con hipercolesterolemia no presentaron cambios en cuanto a colesterol total y LBD, hubo ligero aumento en LAD y disminución de las concentraciones de triglicéridos. En hiperlipidemia combinada, no se encontraron cambios en concentraciones de colesterol total, aumentaron las LBD y LAD entre 5 y 7% y disminuyeron los triglicéridos 38%. En pacientes con hipertrigliceridemia, se encontró una disminución del colesterol total de 8% y triglicéridos hasta en 52% con un aumento de LBD y LAD de 20'-30 y 10% respectivamente.

Estudios de suplementación con OMEGA-3 en la edad pediátrica

Existen muchos estudios en niños sobre el efecto la suplementación. En su mayoría se han enfocado a sus efectos en el primer año de vida sobre el desarrollo neurológico, así como también en enfermedad inflamatoria, asma, dermatitis atópica, psoriasis, enfermedades renales y psiquiátricas (84).

En cuanto a los estudios específicamente para hipertrigliceridemia, sólo existen tres trabajos del mismo autor Engler MM y col., en la literatura mundial (85-87) que han tenido como objetivo el evaluar la suplementación con ácidos grasos omega-3 de origen marino. Específicamente han comprobado (85-86) que en la suplementación los ácidos grasos omega-3 se incorporan al tejido vascular, lo que puede contribuir a la restauración y función

endotelial, y con ello prevenir a largo plazo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en niños con alto riesgo. Uno de los trabajos (87) tuvo como objetivo el evaluar el efecto de la suplementación con 1.2 g/día de DHA + EPA de origen marino, en un grupo de 20 niños con hiperlipidemias (9 con hipertrigliceridémicos) que aleatoriamente recibieron omega-3 o el placebo con aceite de soya por seis semanas, y después de tener un período de lavado recibieron el otro suplemento. Todos recibieron dieta. Los resultados mostraron una disminución de las lipoproteínas de baja densidad subclase 3 (pequeñas y densas y más aterogénicas) en 48%; sin embargo no existió diferencia significativa en los niveles en plasma de triglicéridos. Lo anterior pudo deberse a que en los análisis de resultados no se separaron al grupo de niños solo con hipertrigliceridemia, además de que la dosis por día fue baja, el tiempo de suplementación fue corto de 6 semanas, y además de que no se explica si los niños presentaban obesidad

En el Hospital Infantil de México se realizó un estudio del 2002 al 2004 en niños con Diabetes Mellitus 1 (88) el cual fue un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, donde se evaluó el efecto de la suplementación por 6 meses consecutivos con ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (DHA) sobre el Perfil de Lípidos. De los 98 niños capturados la deserción fue de 6 en el grupo control (GC) y 4 en el grupo experimental (GE); por tanto n=43 GC y n=45 GE sin existir diferencias al inicio entre grupos. 29.6% presentó hipercolesterolemia, 16.3% hipertrigliceridemia y 41.8% hipoalfalipoproteinemia. En 6 meses de suplementación al comparar el GE contra el GC, tendieron a ser significativos los Triglicéridos (TG)(GE reducción del 21%, p=0.088) y Lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) (GE reducción del 20%, p=0.080). Al comparar los casos patológicos en el PL del GC contra GE, fueron significativos los Triglicéridos (TG)(GE reducción del 39%, p=0.026) y Lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) (GE reducción del 46%, p=0.047). El porcentaje de apego al tratamiento fue de 96% en los dos grupos y no existieron efectos adversos. La conclusión de éste estudio fue que el apego al seguimiento, la dieta para Diabetes mellitus 1, y la suplementación por 6 meses con EPA-DHA disminuyen las cifras plasmáticas de TG 39.1% y LMBD 46% en niños con Diabetes Mellitus 1.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, se demostró que 19.5% de los niños varones entre 5 y 11 años de edad presenta sobrepeso y 17.4% presenta obesidad, en cuanto a las niñas de esta misma edad el 20.2% presenta sobrepeso

y 11.8% presenta obesidad, siendo la cifra más alta en los estados del norte (25.9%) y en la Ciudad de México (25.1%), que en el centro y sur-sureste (17.7% y 13.2%) respectivamente (89). Estas mismas cifras continúan a lo largo de la adolescencia de 12 a 19 años de edad, en donde los varones tienen una prevalencia de sobrepeso de 10.6% y 14.5% de obesidad, en mujeres hasta el 23.7% presenta sobrepeso y 12.1% presenta obesidad, y en adultos 70% aproximadamente tienen sobrepeso u obesidad.

Esto indica que uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años presenta sobrepeso u obesidad. Para los escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ascendió un promedio del 26% para ambos sexos, lo cual representa más de 4.1 millones de escolares conviviendo con este problema.

Los últimos datos de la International Obesity Taskforce (IOTF) correspondientes a 2010 estiman que la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas mundiales: 1.000 millones de adultos padecen sobrepeso y alrededor de 475 millones son obesos. Asimismo se estima que hasta 200 millones de niños en edad escolar tienen sobrepeso y 45 millones son obesos.

La importancia de éstas cifras es preocupante, máxime si se tiene en cuenta que diversos estudios han estimado que el porcentaje de niños obesos que tienen riesgo de ser obesos en la edad adulta si esta se presenta a los 7 años de edad es de 41%, y se incrementa a 70% entre los 10 a 13 años y hasta el 80% en la adolescencia (91).

Así es como en México en la población adulta se demuestra por medio de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 que 35.5% de las mujeres mayores a 20 años de edad presenta sobrepeso y 35.7% presenta obesidad, y los hombres 42.6% presentan sobrepeso y 26.8% presentan obesidad.

Lo anterior implica un problema de salud pública grave por su alta morbilidad y mortalidad asociada; como son la hipertensión (30%), la diabetes mellitus 2 (7.5%) y las enfermedades cardiovasculares (hipercolesterolemia 6.4%).

En México Salazar-Vázquez y col (93) han realizado estudios con poblaciones pediátricas que han demostrado, que los niños con obesidad al ser comparados con niños eutróficos presentan, hipertensión 6.7% y 4.5%, hipertrigliceridemia 29.1% y 7.3%, bajas cifras de lipoproteínas de alta densidad 30% y 8.2%. Además de presentarse síndrome metabólico hasta en 14.5% en los niños obesos. Éstos resultados también se han encontrado en otras poblaciones mexicanas estudiadas (94).

Por todo lo anterior, es importante desarrollar estudios en la población pediátrica con sobrepeso u obesidad y con hipertrigliceridemia, que agrupen diferentes áreas de

tratamiento; como es el tratamiento nutricional, apoyo psicológico y actividad física, para disminuir los riesgos a largo plazo. Pero dado que los estudios en niños han resultado en su mayoría poco efectivos a largo plazo para no solamente disminuir el IMC, sino reducir los triglicéridos, la suplementación con omega-3 podría ser una alternativa más, que normalice por períodos prolongados de tiempo las cifras de triglicéridos y con ello los daños cardiovasculares a largo plazo.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La suplementación con ácidos grasos omega 3 por 6 meses normalizara el perfil de lípidos en niños hipertriglicéridémicos y con sobrepeso u obesidad?

IV. JUSTIFICACIÓN

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 tienen como objetivo evaluar el efecto de estos ácidos grasos sobre enfermedades crónicas degenerativas, como complicaciones cardíacas, diabetes mellitus, etc. donde se ha concluido que la suplementación tiene efecto en una recuperación de patologías secundarias como son; hipertrigliceridemia, hipertensión, hipercolesterolemia. No existe como experiencia mundial sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA en pacientes pediátricos obesos que padezcan hipertrigliceridemia y además observar de forma conjunta el efecto de esta suplementación sobre el resto del perfil de lípidos. Esto es de suma importancia ya que los ácidos grasos EPA y DHA tienen la capacidad de disminuir los valores de triglicéridos y LMBD hasta en un 30% los adultos y hasta un 40 % en niños, por lo cual se considera que sea importante la suplementación en pacientes pediátricos obesos con hipertrigliceridemia.

El promover que el paciente pediátrico obeso con hipertrigliceridemia mejore su IMC y regrese a niveles normales de triglicéridos por medio de la suplementación con omega-3, en especial EPA y DHA, dará al paciente con una herramienta más en su tratamiento con la cual tendrá un mejor control de su enfermedad y por lo tanto una mejor calidad de vida a largo plazo.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la suplementación por 6 meses consecutivos con ácidos grasos EPA y DHA sobre el perfil de lípidos en pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Evaluar en pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia el efecto de la suplementación por 3 y 6 meses consecutivos con 900 mg de EPA y 2025 mg de DHA, sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (LAD), lipoproteínas de baja densidad (LBD), y lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD).

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia suplementados diariamente con 900mg de EPA y 2025 mg DHA durante 6 meses (grupo experimental) y tratamiento nutricio, presentaran diferencia significativa ($p \leq 0.05$) en su perfil de lípidos (niveles séricos más bajos de triglicéridos, LBD, LMBD, colesterol total y LAD más altas), en comparación de aquellos pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia suplementados diariamente con aceite de soya durante 6 meses y tratamiento nutricio (grupo placebo) y así mismo en comparación de aquellos pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia sin suplemento y con tratamiento nutricio (grupo control).

VII. METODOLOGIA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego con placebo, en una población de 87 niños y adolescentes hipertrigliceridémicos que padecían obesidad o sobrepeso y que asistían a la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. 28 de ellos recibieron tratamiento nutricio por seis meses (grupo control), 28 recibieron 3 gramos diarios por tres meses de aceite de soya como placebo y tratamiento nutricio (grupo

placebo) y los 31 restantes recibieron como suplemento diario por 6 meses consecutivos 944 mg de EPA y 2088 mg DHA (3.0 gramos de omega 3) y tratamiento nutricional (grupo experimental). Estos tres grupos se justifican a través de que el grupo experimental recibió EPA y DHA de origen marino + dieta, dado que es el componente activo que origina la normalización de la hiperlipidemia, es el utilizado en todos los estudios en la literatura y porque es el utilizado en niños. El grupo placebo recibió soya + dieta porque contiene del 5 al 8% de ácido lineolénico como precursor y no como DHA y EPA, con la finalidad de conocer el efecto placebo. El grupo control sólo recibió la dieta, ya que por el seguimiento adecuado de la misma debería existir una reducción del IMC (cómo también en los dos grupos anteriores) y por tanto de los lípidos. Se suplementó por seis meses consecutivos con DHA y EPA, dado que el trabajo fue planeado a largo plazo, ya que es difícil el cambio de hábitos alimentarios e IMC en el paciente pediátrico obeso, y la suplementación sería una medida terapéutica de prevención de daño cardiovascular a largo plazo.

Los pacientes fueron captados en la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Si el paciente reunía los criterios de inclusión era invitado a participar en el estudio y se le pedía su consentimiento informando a él y a sus padres o tutores. Posteriormente, se le entregaron al paciente las cápsulas para un mes si era el caso, las cuales se asignaron de acuerdo a una tabla de números aleatorios en donde los códigos de grupo experimental, placebo y control se mantuvieron ocultos hasta terminado el seguimiento. Los pacientes fueron citados mensualmente para que les fuera entregada la cantidad de cápsulas necesarias para un mes y se les informara sobre la necesidad de ingestión de 8 cápsulas por día, 4 en la mañana y 4 en la noche. En la evaluación basal y a los 3 meses se tomó una muestra de sangre total 3.5 mililitros, la cual se envió al Laboratorio Central para la determinación del perfil de lípidos. Durante las visitas mensuales se tomaron en los tres grupos datos generales, antecedentes, tipo de dieta y datos antropométricos (peso, talla, perímetro de brazo, pliegue cutáneo tricípital), y un cuestionario sobre la ingestión de la dieta, síntomas gastrointestinales, ingestión de algún medicamento ingestión del suplemento, actividad física, presión arterial, frecuencia cardíaca, etc..

El proyecto se llevó a cabo junto con el manejo clínico, apoyo en forma de orientación alimentaria y dieta individualizada por parte del Servicio de Nutrición, de acuerdo a su edad y sexo, así como nivel social.

2. FUENTES PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PACIENTES

Pacientes con hipertrigliceridemia entre 8 a 16 años que asistieron a la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Con base a un estudio observacional realizado en la Clínica, los datos obtenidos de la consulta de marzo a agosto del 2005 que se imparte por el Servicio los días viernes; se obtuvieron las características generales de la población a estudiar:

- Población que asistía a la clínica de diabetes: 116 personas
- Población cautiva: 97 pacientes
- Mediana de edad promedio: 9 años 3 meses
- Población sexo femenino: 38
- Población sexo masculino: 59
- Peso para la Talla P/T: 158%
- Talla para la Edad T/E: 102%
- Reserva Muscular: 165%
- Reserva Grasa: 233%
- Índice de Masa Corporal: 15.5% Sobrepeso y 84.5% Obesidad

Además de lo anterior se realizó un muestreo de los niveles de triglicéridos y colesterol que se les determina a los pacientes pediátricos a su ingreso de forma rutinaria. Para lo cual se tomaron 70 determinaciones de triglicéridos previas a la intervención de orientación alimentaria realizada por el Servicio de Nutrición, de los cuales ajustados por edad y sexo, los niveles plasmáticos patológicos se presentaron en 52 (0.74) pacientes (147 +/- 73 mg/dL). En el caso del colesterol se tomaron 84 determinaciones previas a la intervención de orientación alimentaria realizada por el Servicio de Nutrición, de los cuales ajustados por edad y sexo, los niveles plasmáticos patológicos se presentaron en 26 pacientes (0.31).

Como puede observarse existen pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad con niveles séricos de triglicéridos y colesterol por arriba de lo esperado para la edad. Lo cual implica un riesgo para esta población a largo plazo.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de las muestras se tomó como variable principal el valor esperado de triglicéridos de acuerdo a lo observado en la Clínica de Obesidad 147 +/- 73 mg/dL.

Dado que se planeó tener 3 grupos de estudio:

Tamaño de muestra del grupo placebo más tratamiento nutricio y el grupo experimental más tratamiento nutricio:

Para el cálculo de la población (N) de estos pacientes, se utilizó la fórmula que compara las medias de dos poblaciones independientes, la cual asume que las desviaciones estándar en las dos poblaciones son iguales en los dos grupos para una misma variable (97). Para su estimación se tomó el parámetro con mayor variabilidad que son los triglicéridos. El intervalo de confianza (Z_a) deseado es de 95% (1.96), donde el valor de precisión de la prueba (Z_b) será del 90% (1.28), la magnitud de la Desviación Estándar (DS) en los niveles séricos de triglicéridos de estos niños en mg/dl se ha calculado en 73, y la diferencia esperada entre las dos muestras ($\mu_1 - \mu_2$) (147 - 59)(media de niveles séricos de triglicéridos en el grupo placebo y media de niveles séricos de triglicéridos en el grupo experimental, dado que se ha calculado que el impacto de los omegas es de 40% sobre las cifras plasmáticas iniciales (88). Lo anterior, se calcula en la siguiente fórmula:

$$N = 2 \left[\frac{(Z_a + Z_b)(DS)}{(\mu_1 - \mu_2)} \right]^2$$

$$\text{Substituyendo } N = 2 \left[\frac{(1.96 + 1.28)(73)}{(147-59)} \right]^2 = 14.4$$

Calculando además un 50% de deserción durante 6 meses aproximadamente se necesitan al menos 28 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia por grupo de estudio.

Tamaño de muestra del el grupo de experimental más tratamiento nutricio y el grupo control sólo con tratamiento nutricio:

Para el cálculo de la población (N) de estos pacientes, se utilizó la fórmula que compara las medias de dos poblaciones independientes, la cual asume que las desviaciones estándar en las dos poblaciones son iguales en los dos grupos para una misma variable (97). Para su estimación se tomó el parámetro con mayor variabilidad que son los triglicéridos. El intervalo de confianza (Z_a) deseado es de 95% (1.96), donde el valor de precisión de la prueba (Z_b) será del 90% (1.28), la magnitud de la Desviación Estándar (DS) en los niveles séricos de triglicéridos de estos niños en mg/dl se ha calculado en 73, y la diferencia esperada entre las dos muestras ($\mu_1 - \mu_2$) (147 - 73)(media de niveles séricos de triglicéridos en el grupo control y media de niveles séricos de triglicéridos en el grupo experimental, dado que se ha calculado que el impacto de los omegas es de 50% sobre las cifras plasmáticas iniciales. Lo anterior, se calcula en la siguiente fórmula:

$$N = 2 \left[\frac{(Z_a + Z_b)(DS)}{(\mu_1 - \mu_2)} \right]^2$$

Substituyendo

$$N = 2 \left[\frac{(1.96 + 1.28)(73)}{(147-73)} \right]^2 = 20$$

Calculando además un 50% de deserción durante 6 meses aproximadamente, se necesitan al menos 30 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para cada grupo.

Por tanto calculando la muestra total final:

N = 30 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo experimental más tratamiento nutricional (GETN)

N = 30 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo placebo más tratamiento nutricional (GPTN)

N = 30 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo control solo tratamiento nutricional (GCTN)

4. CRITERIOS

INCLUSIÓN

- Padecer sobrepeso u obesidad de origen primario de acuerdo al CDC.
- Niño con obesidad exógena (talla normal o alta) y sin una patología de base o secundaria o que por sí misma o por tratamiento condicione obesidad
- Tener entre 8.0-16 años de edad al momento de iniciar el estudio
- Presentar hipertrigliceridemia ajustado por edad y sexo y de acuerdo al reporte de expertos de 1992 (17)
- Procedentes del área conurbada
- Asistir por primera vez a la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y no encontrarse bajo ningún esquema de control de peso.
- Aceptar participar en el estudio

EXCLUSIÓN

- Retardo mental, autismo, alteraciones psiquiátricas, retraso en el desarrollo psicomotor
- Alteraciones del SNC (hipotalámicas)
- Diabetes Mellitas Tipo 1 o 2
- Talla baja, enf Cushing, hipotiroidismo
- S. Nefrótico
- Deficiencias de la hormona de crecimiento
- Ascitis o edema
- Ingiere medicamentos como: AVP, carbamazepina, uso de esteroides en los últimos 3 meses, etc. (que originen aumento de peso), Metformina, etc.

ELIMINACIÓN

- Retiro voluntario del paciente
- Por inasistencia 3 citas seguidas
- Embarazo

5. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron captados en la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Si el paciente reunía los criterios de inclusión, era invitado a participar en el estudio y se le pedía su consentimiento informando a él y a sus padres o tutores. A continuación se asignó de acuerdo a una tabla de números aleatorios a uno de los tres grupos de estudio, en donde los códigos se mantuvieron ocultos hasta terminado el seguimiento. Los grupos que se formaron fueron: 31 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo experimental más tratamiento nutricio (GETN), 28 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo placebo más tratamiento nutricio (GPTN) y 28 pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia para el grupo control solo tratamiento nutricio (GCTN).

Los pacientes del grupo experimental y placebo fueron citados mensualmente, se les entregaba la cantidad de cápsulas necesarias para un mes y se les informaba sobre la necesidad de ingestión de 8 cápsulas por día, 4 en la mañana y 4 en la noche. El grupo control se citó mensual mente para medir otros indicadores.

En los tres grupos para la evaluación basal, a los 3 y 6 meses se tomó una muestra de sangre total 4.5 mililitros, la cual se envió al Laboratorio Central para la determinación del perfil de lípidos. Durante las visitas mensuales para los tres grupos se tomaron datos generales, antecedentes, tipo de dieta y datos antropométricos (peso, talla, perímetro de brazo, pliegue cutáneo tricípital), y un cuestionario sobre la ingestión de la dieta, síntomas gastrointestinales, ingestión de algún medicamento ingestión del suplemento, actividad física, presión arterial, frecuencia cardiaca, etc.

En el caso de que el niño durante los 6 meses de seguimiento hubiese ingerido cápsulas, se les informó al final si fueron de omega 3 o de soya. Al evidenciar el impacto positivo con los omega 3, se les dio la opción a quienes recibieron cápsulas de aceite de soya, de ingerir cápsulas de omega 3 y se les dio seguimiento en la clínica de obesidad. Por otro lado, si durante el estudio el paciente recibió solo dieta, al final de los 6 meses se les dieron los resultados de los lípidos y si el paciente y la familia lo deseaban se recomendó la ingestión de omega 3 y seguimiento en la clínica de obesidad.

El proyecto se llevó a cabo junto con el manejo clínico, apoyo en forma de orientación alimentaría y dieta individualizada por parte del Servicio de Nutrición, de acuerdo a su edad, estado de nutrición, nivel social, así como con recomendación de ejercicio físico diario.

Tratamiento nutricio del niño con sobrepeso-obesidad e hipertrigliceridemia

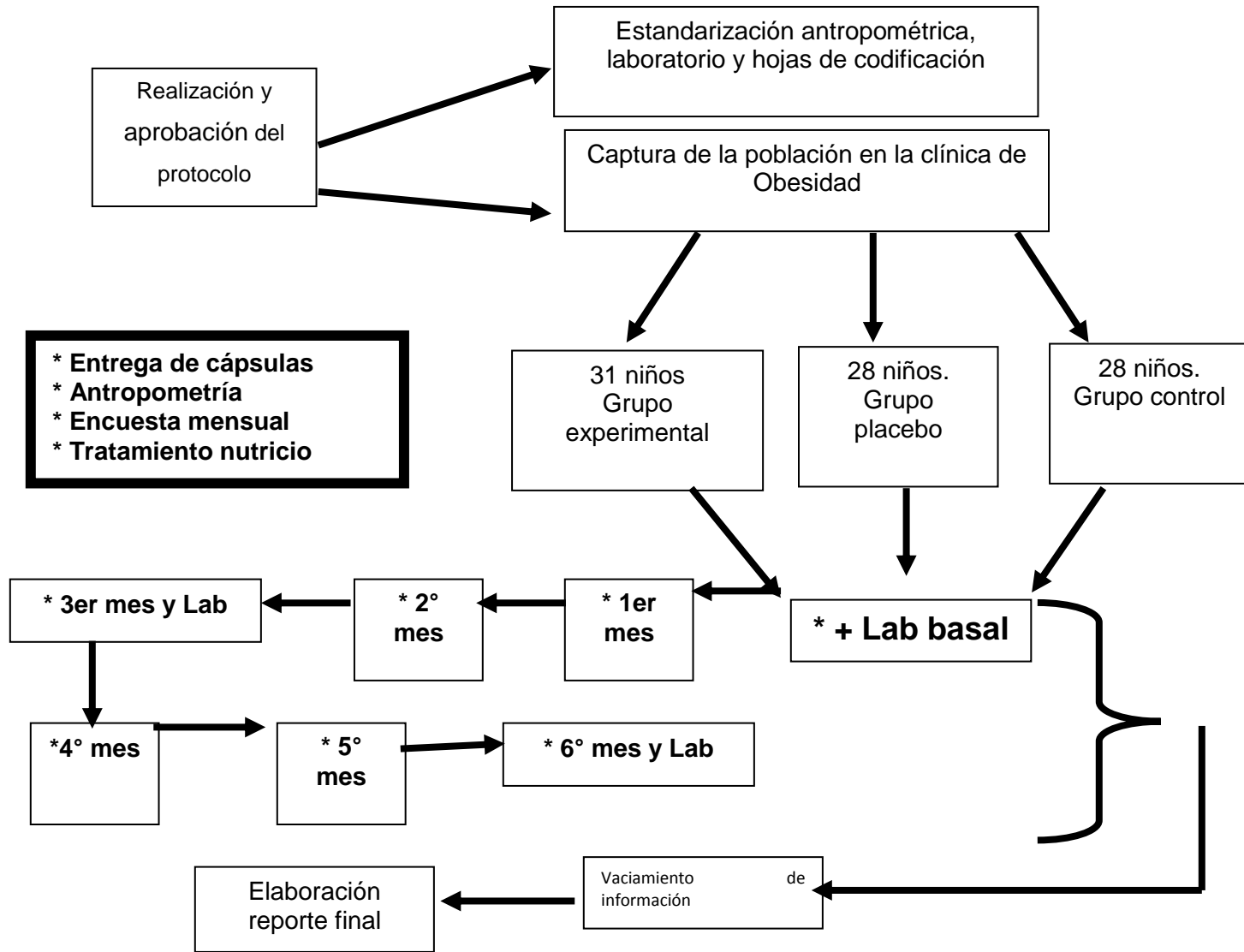
La evaluación inicial incluyó la historia dietética del niño y los hábitos típicos de alimentación de la familia (incluyendo colaciones, lunch, comidas fuera de casa, etc.).

El objetivo inicial del apoyo nutricio en el niño con sobrepeso y obesidad está enfocado a disminuir o eliminar el exceso de masa grasa, permitiendo siempre el incremento en talla para la edad, con lo que eventualmente se tendrá un peso adecuado para una talla ideal para la edad.

La cantidad recomendada de energía se hizo a partir de lo que se necesita para la edad, talla y sexo (lo que da una reducción de energía al comparar lo que se necesita para el peso real). De esta cantidad de energía se calculó que en obesidad mórbida se puede reducir aún esta recomendación hasta en un 20% a 25% (96). El equilibrio de la dieta constó en un inicio de calcular la cantidad de proteína para el peso real, y de ahí calcular la energía para hidratos de carbono 60% (altos en fibra) y 25 a 30% de lípidos (no más del 10% en ácidos grasos saturados (99). Para el caso de la hipertrigliceridemia se aconsejó evitar azúcares refinados y eliminar alimentos ricos en estos nutrimentos.

Además la Orientación Alimentaria tuvo como objetivo el recomendar al niño y a la familia: La ingesta de frutas y verduras, preferiblemente crudas, alimentos de mayor volumen y menor densidad energética, ingestión de colaciones, preferir los cortes magros y evitar alimentos como fritangas, dulces, botanas, refrescos, jugos industrializados, galletas, chocolates, pasteles, helados, pan dulce, etc.

Diagrama de bloques



Suplementos

EPA y DHA (grupo experimental más tratamiento nutricio)(GETN)

Para el suplemento de EPA y DHA, se tomaron como base los últimos trabajos que se han realizado en adultos con hipertrigliceridemia, lo que recomienda la Academia Americana del Corazón y el estudio efectuado por Toussaint y Col (51,69, 87-808, 100-102). En donde las concentraciones de EPA y DHA están entre 3 y 4 gramos por día; con una relación de DHA y EPA de 2:1.

Por tanto cada cápsula contenía:

379 mg de EPA y DHA = 118 mg de EPA y 261 mg de DHA

En ocho cápsulas por día se aportaron:

944 mg de EPA y 2088 mg de DHA por día (3032mg = 3g por día de EPA y DHA).

Para el caso del placebo (grupo placebo más tratamiento nutricio), se utilizó un aceite vegetal para hacer iguales las cápsulas al grupo experimental, por tanto se utilizó aceite de soya, el cual contiene 375 mg por cápsula, es decir los niños del grupo placebo consumieron 3 gramos por día. Es importante mencionar que el aceite de soya contiene ácido linoleico y linolénico como precursores y no DHA y EPA, pero la ingestión por día de ácido linolénico con las ocho cápsulas por niño fue de un gramo o menos por día.

En una cápsula de 375 mg de aceite de soya:

De ácido linoleico (omega 6) = 188 mg

De ácido linolénico (omega 3) = 18 mg

Por lo que en ocho cápsulas se tienen 800 mg de linoleico y 80 mg de linolénico por día. Asumiendo que se tiene como recomendación de ácido linolénico omega 3 como precursor por día de 1 a 3 % de la energía total recomendada en una dieta promedio para niños y adolescentes de esta edad de 2400 Kcal, se deberían de tener por día 8 gramos de linolénico para cubrir las recomendaciones, y el suplemento placebo aporta el 1% de la recomendación diaria. Es importante aclarar que éstos 880 mg de linoleico y linolénico como precursores dan finalmente en la ruta metabólica sólo el 10% o menos como DHA y EPA, lo que prácticamente no tiene ningún efecto para la reducción de triglicéridos, por lo que no se le ha utilizado para este fin de forma terapéutica. Además de que es lo utilizado en los estudios de suplementación como placebo en niños, incluyendo los estudios en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dadas las características del estudio, era difícil evaluar la ingestión del suplemento y por tanto el apego al tratamiento, sin embargo, se les dio mensualmente a los pacientes un calendario donde se les pedía que registraran la ingestión de suplemento, la cual usualmente era por la mañana y por la noche (**Anexo M.5**). Así mismo, se contaron las cápsulas a su entrega y se le pedía al paciente que entregara las restantes al siguiente mes, para tener un control aproximado de ingestión.

Recursos humanos

Para la realización del estudio se contó con la participación de varias personas pertenecientes a varios departamentos tanto dentro como fuera del Hospital, a continuación aparece un listado de las personas que laboraron dentro del estudio:

Servicio de Nutrición del Hospital Infantil de México:

1 Jefe de Servicio

3 Adscritos

6 R2 de la especialidad de nutrición clínica pediátrica

3 R1 de la especialidad de nutrición clínica pediátrica

5 servicio social Nutrición

1 pasante de la Carrera de Nutrición de la Universidad Iberoamericana. Trabajo de tesis de licenciatura

Laboratorio Central

1 Jefe de Departamento

Departamento de Alergia

1 Médico pediatra jefe de Departamento

Recursos Materiales

43, 200 Cápsulas con aceite de soya como placebo. Fueron proporcionados por Laboratorios DSM products a través de Gelcaps

43, 200 Cápsulas con 944 mg de EPA y 2088 mg DHA. Fueron proporcionados por Laboratorios DSM products a través de Gelcaps

Recursos de fondos federales

300 Jeringas de 5 ml para obtención de sangre

300 tubos de 13 por 100
300 Guantes de látex
5 litros alcohol
100 cartas de aceptación
500 copias de hojas de llenado de datos
100 folders
250 formatos de equivalentes de dietas
300 Determinaciones de triglicéridos
300 Determinaciones de colesterol
300 Determinaciones de lipoproteínas (3 kits para LMBD y LBD, LAD)

6. DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN, DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Variables dependientes:

Triglicéridos

Es un lípido que consiste de tres cadenas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol. En el tejido adiposo, los triglicéridos son la principal forma de almacenamiento de energía en el cuerpo.

El análisis de triglicéridos recientemente ha sido simplificado debido a la introducción de métodos enzimáticos, basados en la determinación de la porción glicerol después de una hidrólisis química o enzimática para separarlo de los ácidos grasos (103). En el laboratorio del Hospital Infantil de México se realiza la determinación por medio del equipo Monarch 2000 que lo hace de forma automática a partir de una muestra de sangre dando los valores en mg/dL.

TABLA 3. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TRIGLICÉRIDOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: MEDIAS Y PERCENTILES (16,104).

| Triglicéridos Totales (mg/dL) | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------|-----|-----|-----|
| Punto de corte aceptable | < a 150 (5) | | | | |
| Percentila | 5° | Media | 75° | 90° | 95° |
| 5-9 años | | | | | |
| Niños | 28 | 52 | 58 | 70 | 85 |
| Niñas | 32 | 64 | 74 | 103 | 126 |
| 10-14 años | | | | | |
| Niños | 33 | 63 | 74 | 94 | 111 |
| Niñas | 39 | 72 | 85 | 104 | 120 |
| 15-19 años | | | | | |
| Niños | 38 | 78 | 88 | 125 | 143 |
| Niñas | 36 | 73 | 85 | 112 | 126 |

COLESTEROL TOTAL

Es un compuesto esencial de la estructura de las membranas de todas las células de mamíferos, es un componente principal del cerebro y células nerviosas. También se encuentran altas concentraciones en glándulas suprarrenales, donde se sintetizan las hormonas adrenocorticoides y en el hígado, donde se sintetizan y almacenan. El colesterol es un intermediario clave en la biosíntesis de un número de esteroides importantes, incluyendo los ácidos biliares, hormonas adrenocorticales y hormonas sexuales (100).

Actualmente los estuches comerciales hacen la determinación mediante reacciones enzimáticas totales en las cuales utilizan la enzima colesterol esterasa. La enzima es específica a ésteres de colesterol, separándolo del éster y convirtiéndolo en colesterol libre, entonces ocurre la reacción de oxidación en donde la cantidad de color producido es directamente proporcional a la cantidad de colesterol (105).

TABLA 4. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE COLESTEROL TOTAL EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: MEDIAS Y PERCENTILES (16,104).

| Colesterol Total (mg/dL) | | | | | |
|--------------------------|---------|-------|-----|-----|-----|
| | | | | | |
| Aceptable | < 170 | | | | |
| Límite | 170-199 | | | | |
| Alto | ≥ 200 | | | | |
| Percentila | 5° | Media | 75° | 90° | 95° |
| 5-9 años | | | | | |
| Niños | 125 | 155 | 168 | 183 | 189 |
| Niñas | 131 | 164 | 176 | 190 | 197 |
| 10-14 años | | | | | |
| Niños | 124 | 160 | 173 | 188 | 202 |
| Niñas | 125 | 160 | 171 | 191 | 205 |
| 15-19 años | | | | | |
| Niños | 118 | 153 | 168 | 183 | 191 |
| Niñas | 118 | 159 | 176 | 198 | 207 |

LIPOPROTEINAS

Las lipoproteínas son moléculas resultantes de la unión de lípidos y proteínas, con funciones variadas. Se dividen en:

Lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD)

Las sustancias de este tipo son sintetizadas en el hígado para transportar triglicéridos y colesterol endógeno. Estas partículas son sumamente heterogéneas. Como ocurre con los quilomicrones la lipoprotein-lipasa hidroliza el triglicérido en LMBD y se forman los restos o residuos. En circunstancias normales tales residuos llamados LDI o

restos de LMBD son captados por receptores en el hígado o transformados en LBD-C; en promedio la mitad de los restos pierden las apolipoproteínas E y C y se transforman en lipoproteínas de baja densidad (106). La determinación de LMBD, es a través de métodos enzimáticos.

TABLA 5. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LMBD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: MEDIAS Y PERCENTILES (104).

| LMBD (mg/dL) | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Punto de corte aceptable < a 26 | |
| | Niveles normales superiores mg/dL |
| 5-9 años | |
| Niños | 18 |
| Niñas | 24 |
| 10-14 años | |
| Niños | 22 |
| Niñas | 23 |
| 15-19 años | |
| Niños | 26 |
| Niñas | 24 |

Lipoproteínas de baja densidad (LBD)

Estas sustancias son las transportadoras primarias de colesterol en la sangre, en consecuencia hay una correlación estrecha entre LBD-C y el colesterol total. Después de formarse LBD en la catabolia de LMBD, 60% de dicha lipoproteína es captada por sus receptores en el hígado, la suprarrenal y otros ejidos. El resto es catabolizado por vías que no entrañan la participación de receptores. Determinantes fundamentales de los niveles de LBD-C en la sangre son el número y la actividad de los receptores. LBD-C es factor de riesgo de aterogénesis y cardiopatía coronaria.

Sin los receptores de LBD, esta lipoproteína es metabolizada por otras vías; parte del LBD se oxida y es captada por células endoteliales y macrófagos en la pared de la arteria, lo cual hace que surjan las primeras etapas de la aterosclerosis. LBD tiene tamaño, densidad y componentes lípidos heterogéneos (106).

La determinación de LBD, es a través de métodos enzimáticos.

TABLA 6. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LBD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: MEDIAS Y PERCENTILES (16).

| LBD (mg/dL) | | | | | |
|-------------|---------|-------|-----|-----|-----|
| Aceptable | <110 | | | | |
| Límite | 110-129 | | | | |
| Alto | ≥ 130 | | | | |
| Percentila | 5° | Media | 75° | 90° | 95° |
| 5-9 años | | | | | |
| Niños | 65 | 93 | 106 | 121 | 133 |
| Niñas | 70 | 101 | 118 | 129 | 144 |
| 10-14 años | | | | | |
| Niños | 66 | 97 | 112 | 126 | 136 |
| Niñas | 70 | 97 | 113 | 130 | 140 |
| 15-19 años | | | | | |
| Niños | 64 | 96 | 112 | 127 | 134 |
| Niñas | 61 | 96 | 114 | 133 | 141 |

Lipoproteínas de alta densidad (LAD)

Las lipoproteínas de esta categoría contienen más proteína que cualquiera de sus equivalentes, lo que explica su participación teórica como elemento metabólico y reservorio de las apolipoproteínas que dirigen el metabolismo de lípidos. Los niveles elevados de LAD se acompañan de niveles bajos de quilomicrones y de restos de LMBD y también bajos de LBD densas (106).

La determinación de LAD, es a través de métodos enzimáticos.

TABLA 7. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LAD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: MEDIAS Y PERCENTILES (16).

| LAD Total (mg/dL) | | | | | |
|-------------------------------------|----|-------|-----|-----|-----|
| Punto de corte aceptable > a 35 (5) | | | | | |
| Percentila | 5° | Media | 75° | 90° | 95° |
| 5-9 años | | | | | |
| Niños | 39 | 56 | 65 | 72 | 76 |
| Niñas | 37 | 54 | 63 | 69 | 75 |
| 10-14 años | | | | | |
| Niños | 38 | 57 | 63 | 73 | 76 |
| Niñas | 38 | 54 | 60 | 66 | 72 |
| 15-19 años | | | | | |
| Niños | 31 | 47 | 54 | 61 | 65 |
| Niñas | 36 | 53 | 63 | 70 | 76 |

Variables independientes

TIPO DE SUPLEMENTACIÓN Y TRATAMIENTO NUTRICIO

EPA Y DHA (grupo experimental más tratamiento nutricio)

8 cápsulas al día con 944 mg de EPA y 2088 de DHA donde se espera un efecto sobre los niveles séricos de lípidos tras 6 meses de suplementación. Este grupo además recibió el tratamiento nutricio habitual.

Aceite de soya (grupo placebo más tratamiento nutricio)

8 cápsulas al día con 4 g. de aceite de soya (ácido alfa-linolénico) que es un precursor de omega 3 y solo aporta el 1% de la recomendación diaria de este. Este grupo además recibió el tratamiento nutricio habitual.

Tratamiento nutricio sin suplementación (grupo control más tratamiento nutricio). Este grupo solo recibió el tratamiento nutricio habitual.

ANTROPOMETRÍA

Peso.

El peso mide la masa y se reporta en kilogramos. En niños y adolescentes se utilizó una báscula de palanca, tipo Detecto Scales y que permite una lectura mínima de 100 gramos y máxima de 140 kilogramos. Se pesaron en ropa interior y se tomó el peso por duplicado (107,108).

Estatura.

Los niños se midieron en un estadímetro y se reportó en cm y mm. Sin zapatos, el sujeto se colocó sobre el piso en una base dura y horizontal al lado de la escala graduada, con la punta de los pies ligeramente separada y los talones juntos. Todo el cuerpo se colocó en posición vertical y la escuadra se colocó en el vértice de la cabeza para obtener la medición. Por duplicado (107,108).

Índices Peso/Talla/Edad, Índice de masa corporal

Estos tres índices, así como el IMC (índice de masa corporal) al combinarlos nos ayudan a detectar a los individuos en riesgo, como el sobrepeso y obesidad. Se utilizó la clasificación de Waterlow talla edad y peso para la talla (107-116), así como las tablas del Centro de Control de Enfermedades de EUA (CDC por sus siglas en inglés) que utilizan el índice de masa corporal (TABLA 9).

El *Índice de Masa Corporal* (IMC) o índice de Quetelet, se calcula:

$$\text{IMC} = \text{peso real (Kg)} / \text{estatura (m)} \text{ elevada al cuadrado.}$$

El uso de una tabla o gráfica de IMC por edad y sexo es de gran utilidad y es más exacta que las de peso para la edad y peso para la estatura para evaluar la ganancia de peso con relación a la ganancia de estatura, de ahí que dichos estándares han caído en desuso, particularmente cuando lo que se busca es evaluar sobrepeso u obesidad. En el año 2000 el CDC presentó unas tablas de IMC para niños y niñas en edades de 2 a 20 años, en las cuales se usaron criterios percentilares para definir el riesgo de sobrepeso y obesidad, de tal manera que valores iguales o mayores del percentil 85 y menores del percentil 95 definían riesgo de sobrepeso y valores iguales o mayores al percentil 95

definían sobrepeso en niños y adolescentes. En las referencias del CDC-2000 no se utilizaba el término obesidad debido a que se consideró que podría ser un término ofensivo; sin embargo en el 2005 la Asociación Americana de Medicina en colaboración con la Administración de Recursos y Servicios de Salud y el CDC, formaron un nuevo comité de expertos para revisar y actualizar las recomendaciones, y reiteraron la utilidad de utilizar dos puntos de corte (en lugar de sólo uno) para reducir los errores que se producían por sobre o sub diagnóstico, y es así como se optó por llamarle sobrepeso a los valores de IMC correspondientes a los percentiles iguales o mayores de 85 y menores de 95, y obesidad a los percentiles iguales o mayores de 95. Este comité de expertos argumentó que el término obesidad tiene una connotación más precisa para el exceso de grasa y refleja más claramente que el término sobrepeso los riesgos asociados a la salud.

TABLA 8. CLASIFICACIÓN SEGÚN INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS (117).

| CLASIFICACIÓN | WATERLOW %P/T | WATERLOW %T/E |
|------------------------------|------------------|------------------|
| GRADO DE DESNUTRICIÓN | | |
| Normal | 90-110 | 96-105 |
| Leve | 89-80 | 95-90 |
| Moderada | 79-70 | 89-80 |
| Severa | <70 | <80 |

TABLA 9.- PUNTOS DE CORTE PARA SOBREPESO Y OBESIDAD SEGÚN EL CDC (98):

| CLASIFICACIÓN NUTRICIONAL DE ACUERDO AL INDICE DE MASA CORPORAL (CDC 2000) | |
|---|------------------------------|
| PESO BAJO | < PERCENTIL 5 |
| PESO NORMAL | P 5 A UN VALOR MENOR A P 85 |
| SOBREPESO | P 85 A UN VALOR MENOR A P 95 |
| OBESIDAD | IGUAL O MAYOR A P 95 |

| EDAD AÑOS | Mujeres | | Hombres | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | P85 | P95 | P85 | P95 |
| 2 | 18.16219 | 19.33801 | 18.01821 | 19.10624 |
| 2.5 | 18.11955 | 19.2789 | 17.97371 | 19.05824 |
| 3 | 17.66932 | 18.67078 | 17.50965 | 18.57599 |
| 3.5 | 17.32627 | 18.23842 | 17.16634 | 18.25475 |
| 4 | 17.08135 | 17.96568 | 16.93312 | 18.07759 |
| 4.5 | 16.92501 | 17.83614 | 16.80058 | 18.02851 |
| 5 | 16.8476 | 17.83295 | 16.75981 | 18.09289 |
| 5.5 | 16.84076 | 17.93893 | 16.80197 | 18.25738 |
| 6 | 16.89805 | 18.13758 | 16.91819 | 18.50959 |
| 6.5 | 17.01418 | 18.41421 | 17.09974 | 18.83778 |
| 7 | 17.1838 | 18.75617 | 17.3382 | 19.23077 |
| 7.5 | 17.40122 | 19.15236 | 17.62557 | 19.67794 |
| 8 | 17.66049 | 19.59272 | 17.95426 | 20.16923 |
| 8.5 | 17.95575 | 20.06793 | 18.31718 | 20.69525 |
| 9 | 18.28141 | 20.56933 | 18.70762 | 21.24727 |
| 9.5 | 18.63222 | 21.08893 | 19.11937 | 21.81725 |
| 10 | 19.00336 | 21.61938 | 19.54662 | 22.39789 |
| 10.5 | 19.39041 | 22.15409 | 19.984 | 22.98258 |
| 11 | 19.78938 | 22.68719 | 20.42657 | 23.56546 |
| 11.5 | 20.19667 | 23.21358 | 20.86984 | 24.14141 |
| 12 | 20.6091 | 23.72897 | 21.30974 | 24.70603 |
| 12.5 | 21.02386 | 24.22985 | 21.74263 | 25.25564 |
| 13 | 21.43852 | 24.71352 | 22.16532 | 25.78731 |
| 13.5 | 21.85104 | 25.17811 | 22.57506 | 26.2988 |
| 14 | 22.25973 | 25.62256 | 22.96954 | 26.78862 |
| 14.5 | 22.66325 | 26.04662 | 23.34689 | 27.25597 |
| 15 | 23.06062 | 26.45091 | 23.7057 | 27.70079 |
| 15.5 | 23.45117 | 26.83688 | 24.04503 | 28.12369 |
| 16 | 23.83459 | 27.20683 | 24.36437 | 28.52602 |
| 16.5 | 24.58033 | 27.91225 | 24.94356 | 29.27781 |
| 17 | 24.94362 | 28.25676 | 25.20482 | 29.6335 |
| 17.5 | 25.30173 | 28.6033 | 25.44895 | 29.98109 |
| 18 | 25.65601 | 28.95862 | 25.67786 | 30.32554 |

Pliegues Cutáneos. %reserva masa muscular (RMM) y %reserva de masa grasa (RMG)

El espesor de los pliegues cutáneos es útil para calcular el área muscular y la grasa del brazo. El más usado es el PCT (pliegue cutáneo tricípital). Para la medición se utilizó un calibrador o plicómetro que mantiene una presión constante entre las dos ramas del aparato que se apoyan a ambos lados de un pellizco de la piel, realizado por la mano contraria a la que mantiene el aparato medidor. El pliegue tricípital se realiza en el punto equidistante entre el acromion y el olécranon.

Perímetro muscular = Circ Brazo – 3.1426 x PC. Tríceps.

Área Muscular = Circ Brazo – (3.1416 x Pl. Tríceps)² / 4 x 3.1416.

Área Grasa = P Tríceps x Circ Brazo / 2 - 3.1416 x (PC Tríceps)² / 2. (95, 102)

Las tablas de referencia para los valores antropométricos serán los de la NCHS (113-116). Para todas las medidas antropométricas se utilizará personal capacitado y previamente estandarizado.

OTRAS

Síntomas Gastrointestinales. Durante el estudio se llevó mensualmente una historia del paciente con relación a los síntomas gastrointestinales que se hubiesen presentado náusea, vómito, diarrea, etc.

Medicamentos. Se preguntó así mismo de manera mensual la ingestión de medicamentos.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se pudo cuantificar de manera exacta la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados que el paciente consumió en su dieta.

No se pueden generalizar los resultados, ya que este estudio se realizó en una población específica, con características muy precisas imposibilitando la descripción de

manera general de todos los niños que padecen sobrepeso-obesidad e hipertrigliceridemia. Sin embargo, al resultar un efecto positivo sobre la hiperlipidemia, será obligado el realizar más estudios en poblaciones más grandes y más heterogéneas.

Como en cualquier estudio de suplementación se corrió el riesgo de sobre o sub registro de la ingestión del suplemento.

8. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó en un principio a partir de entrevista así como consulta de los expedientes de cada paciente, de donde se obtuvieron datos generales, antecedentes patológicos, antecedentes no patológicos, tipo de dieta (**ANEXOS M.1, M.2**).

Se abrió un expediente para cada paciente donde se llevó el seguimiento del paciente desde el inicio del estudio y se valoró mensualmente su evaluación dietética, se registraron las valoraciones de Laboratorio de perfil de lípidos, así como presión arterial y frecuencia cardiaca antropométrica (**ANEXOS M.2, M.3**). Así mismo se recopilaron los registros de ingestión de manera mensual y el cuestionario (**ANEXOS M.4 y M.5**).

VIII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de cada paciente se vaciaron mensualmente en hojas precodificadas y posteriormente se vaciaron y analizaron en el programa SPSS/PC 21 (118). Una vez tomadas las mediciones se utilizaron análisis descriptivos y de frecuencia para describir a la población basal completa capturada. Se comparó y se evaluó el efecto de la suplementación con ácidos grasos EPA y DHA por medio de la utilización de las siguientes pruebas estadísticas: ANOVA, T pareada, prueba de rangos con signo de Wilcoxon y Prueba de Mann-Whitney (119). Se realizaron correlaciones entre laboratorios y parámetros antropométricos por el método de Pearson.

A continuación se muestran ejemplos de tablas que se utilizaron para reportar los datos.

TABLA 10: PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS BASALES GENERAL Y PARA LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO.

| | POBLACIÓN TOTAL | | NIÑOS | | NIÑAS | |
|------------------------------------|-----------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | MEDIA ± ds | MIN- MAX | MEDIA ± ds | MIN- MAX | MEDIA ± ds | MIN- MAX |
| EDAD (años) | | | | | | |
| PESO (Kg) | | | | | | |
| TALLA (cm) | | | | | | |
| PERIMETRO BRAQUIAL (cm) | | | | | | |
| PLIEGUE CUTÁNEO TRICIPITAL (mm) | | | | | | |
| %P/T | | | | | | |
| %P/E | | | | | | |
| %T/E | | | | | | |
| % RESERVA MUSCULAR (RMM) | | | | | | |
| % RESERVA GRASA (RMG) | | | | | | |
| IMC por categoría | | | | | | |

TABLA 11: PARÁMETROS BIOQUÍMICOS BASALES, A LOS 3 Y 6 MESES, PARA EL GRUPO TOTAL Y PARA LOS 3 GRUPOS DE ESTUDIO

| | POBLACIÓN TOTAL | | NIÑOS | | NIÑAS | |
|--------------------------|-----------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| | MEDIA- ds | MIN- MAX | MEDIA-ds | MIN- MAX | MEDIA-ds | MIN- MAX |
| COLESTEROL (mg/dl) | | | | | | |
| TRIGLICERIDOS (mg/dl) | | | | | | |
| LAD (mg / dl) | | | | | | |
| LBD (mg/dl) | | | | | | |
| LMBD (mg/dl) | | | | | | |

LAD= Lipoproteína de alta densidad
LBD= Lipoproteína de baja densidad
LMBD= Lipoproteína de muy baja densidad

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS (RIESGOS Y BENEFICIOS)

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo por la suplementación con 4 gramos de EPA y DHA en individuos adultos con enfermedad coronaria y no se ha encontrado alteraciones. En períodos de suplementación moderada de 2 a 5 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 de ≥ 7 -10g/d ácidos grasos poliinsaturados 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 (35,63).

En el estudio realizado por Toussaint G y col. (88), entre los efectos secundarios de la suplementación con omega 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.

Por tanto la suplementación de omega-3 EPA y DHA que se realizó en este estudio fue de 3 gramos por día por 6 meses y no presentó efectos adversos de manera significativa en las dosis indicadas. Si se presentaban en un paciente, se registraban éstas alteraciones y se le explicaba que no había ningún riesgo mayor. Dado que dentro de la población por estudiar había mujeres en edad fértil, se aconsejó en caso de vida sexual activa un método anticonceptivo. En caso de embarazo se planeó eliminar del estudio al individuo, dado que no se puede disminuir de peso la mujer. Es importante aclarar que no existe riesgo para la madre o el producto en el caso de embarazo, al contrario se están realizando estudios de suplementación en el embarazo para evaluar su impacto sobre el desarrollo neurológico del recién nacido.

En cuanto a la toma de muestras de sangre, únicamente se tomó la necesaria para la determinación de perfil de lípidos. Los datos ayudarán a tener más información y por lo tanto una mejor atención al paciente pediátrico con sobrepeso u obesidad y con hipertrigliceridemia.

X. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Las muestras de sangre que se tomaron a los sujetos de estudio fueron el aspecto más riesgoso, en donde las personas que tomaron las muestras de sangre tuvieron que utilizar guantes, además de que el material era estéril y de uso único.

XI. INTERPRETACION DE RESULTADOS:

Resultados Basales

Se realizó un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego controlado con placebo, con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes de 8-16 años, con sobrepeso u obesidad e hipertrigliceridemia y asistencia a la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin otra patología crónica y con consentimiento. Se enrolaron en el estudio 190 pacientes, de los cuales presentaremos los datos de 87 de ellos, los cuales se evaluaron al inicio (basal), a los 3 meses y permanecieron en el estudio de acuerdo a los criterios de inclusión hasta los 6 meses.

31 de ellos recibieron como suplemento diario por 6 meses consecutivos 918mg de EPA y 2024mg DHA (3.0 gramos de omega 3) y tratamiento nutricio (GE), 28 recibieron 3 gramos

diarios por seis meses de aceite de soya como placebo y tratamiento nutricio (GP) y los 28 restantes recibieron solamente tratamiento nutricio por seis meses (GC).

Se recolectaron datos generales y antropométricos en las intervenciones basal, 3 y 6 meses, se tomó una muestra de sangre total 4.5 ml para determinar el perfil de lípidos.

En la tabla 1 se muestran las características generales basales de la población a estudiar. (Tabla 12).

**TABLA 12. CARACTERÍSTICAS GENERALES BASALES POR GRUPO DE ESTUDIO
BASAL**

| | med (min-max) | med (min-max) | med (min-max) | SIGNIFICANCIA ESTADISTICA |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|
| VARIABLE | GE n=31 | GP n=28 | GC n=28 | |
| Edad (meses) | 132 (92 -207) | 120.5 (95 -163) | 128 (91-201) | 0.120 |
| Sexo | | | | |
| Masculino (n) | 16 | 17 | 14 | |
| Femenino (n) | 15 | 11 | 14 | |
| Estado Nutricio | | | | |
| Peso (kg) | 54.8 (32.55-82.9) | 56.3 (37-99.2) | 55.8 (31-98.5) | 0.862 |
| Talla (cm) | 149 (124.1-163.8) | 146.6 (130-169) | 147.85 (125-172) | 0.931 |
| PB (cm) | 28.5 (24.6-34.8) | 28.6 (22-35) | 28 (22-34.5) | 0.984 |
| PCT (mm) | 23.6 (11-38) | 22.8 (14.2-41) | 23.8 (17-31.7) | 0.863 |
| Peso/Talla (%) | 147.8 (110.1-187.7) | 148.1 (120.4-181.9) | 151.35 (110.3-182.7) | 0.986 |
| Peso/Edad (%) | 160.4 (100.7-221.6) | 171.16 (124.6-254.30) | 167.28 (115-223.1) | 0.090 |
| Talla/Edad (%) | 100.8 (93.5-107) | 104.57 (98-114.1) | 103.45 (90.9-110.9) | 0.002 |
| RMM (%) | 148.55 (87-245.4) | 154.05 (88.2-239.07) | 148.6 (97.3-219.3) | 0.241 |
| RMG (%) | 225 (110-422) | 236.75 (118.3-410) | 217.8 (144.2-396.2) | 0.675 |
| IMC (kg/m²) | 26.09 (19.8- | 26.1 (21.35-34.73) | 26.6 (19.84- | 0.843 |

| | 32.9) | | 33.29) | |
|---------------------|----------------|----------------|---------------|-------|
| Normal | 2 (6.5 %) | 1 (3.6%) | 0 (0%) | |
| Sobrepeso | 7 (22.6 %) | 6 (21.6 %) | 6 (21.4%) | |
| Obesidad | 22 (71 %) | 21 (75 %) | 22 (78.6 %) | |
| Bioquímicos | | | | 0.351 |
| COL (mg/dl) | 169 (58-262) | 166 (134-281) | 155 (107-239) | |
| TG (mg/dl) | 152 (68-447) | 156.5 (72-286) | 153 (91-410) | 0.785 |
| HDL (mg/dl) | 40 (23-70) | 41 (27-68) | 42 (30-72) | 0.896 |
| LDL (mg/dl) | 114 (69-195.3) | 111 (75-157) | 98.3 (70-170) | 0.088 |
| VLDL (mg/dl) | 26 (13-87) | 28.5 (13-56) | 27.5 (16-83) | 0.708 |

PB = Perímetro braquial
 PCT= Pliegue cutáneo
 RMM= Reserva muscular magra
 RMG= Reserva muscular grasa
 IMC= Índice de Masa Corporal
 TG= Triglicéridos
 VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad
 COL= Colesterol
 LDL= Lipoproteínas de Baja densidad
 HDL= Lipoproteínas de Alta Densidad
 GE= Grupo experimental
 GP= Grupo placebo
 GC= Grupo control

La edad al inicio del estudio tuvo una mediana de 11 años para el grupo experimental, 10 años 1 mes para el grupo placebo y 10 años 8 meses para el grupo control, siendo homogénea en los 3 grupos, lo cual es estadísticamente no significativo ($p= 0.120$).

En lo que respecta al género de los 87 pacientes, 47 fueron del género masculino y 40 del género femenino. El GE lo conforman 16 niños y 15 niñas, el GP lo conforman 17 niños y 11 niñas y el GC está conformado por 14 niños y 14 niñas.

En cuanto al Índice de Masa Corporal, al ingreso en el grupo experimental 71% presentaban obesidad, 22.6 % sobrepeso y 6.5% estaba eutrófico. En el grupo placebo al ingreso 75% presentaba obesidad, 21.4% sobrepeso y 3.6 % se encontraba eutrófico. En el grupo control 78.6% presentaba obesidad y 21.4% sobrepeso. El mayor porcentaje de pacientes con obesidad se encontraba en el

grupo control, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p=0.843$).

En lo correspondiente al porcentaje Peso/Talla, al inicio del estudio se encontró un porcentaje de 147.8% para el grupo experimental, 148.1% para el grupo placebo y 151.35% para el grupo control, ($p=0.986$). El porcentaje Talla/Edad en el grupo experimental fue 100.8%, en el grupo placebo de 104.57% y en el grupo control 103.45% ($p=0.002$), lo cual fue significativo, observándose que en el grupo placebo se encontraron los pacientes con mayor estatura.

En cuanto a los niveles séricos de triglicéridos se encontraban por arriba del percentil 90 en el 98.9% de los pacientes, siendo éste un criterio de inclusión en el estudio, sin existir diferencia significativa entre los niveles al inicio del estudio ($p=0.785$). En cuanto a los valores de colesterol VLDL, se encontraban por arriba del percentil 90 en el 61.3% del grupo experimental, en 71.4% del grupo placebo y 75% del grupo control, sin haber diferencias significativa entre los tres grupos ($p=0.708$).

El mayor porcentaje de pacientes con colesterol total por arriba del percentil 90, se encontró en el grupo experimental con un 32.3%, en el grupo placebo fue de 32.1% y en el grupo control solo 21.4%, sin diferencia significativa entre los tres grupos ($p=0.351$).

En el caso del colesterol HDL, el mayor porcentaje de pacientes con valores menores al percentil 5 se encontraba en grupo experimental con 35.5%, en el grupo placebo fue de 28.6% y en el grupo control 32.1%, sin encontrarse diferencias significativas ($p=0.896$).

Debido a que no había diferencia significativa de acuerdo al percentil 90 para triglicéridos, VLDL, colesterol total y LDL; y al percentil 5 para HDL entre los tres grupos en condición basal, se consideran poblaciones homogéneas por lo que los datos pudieron ser comparados.

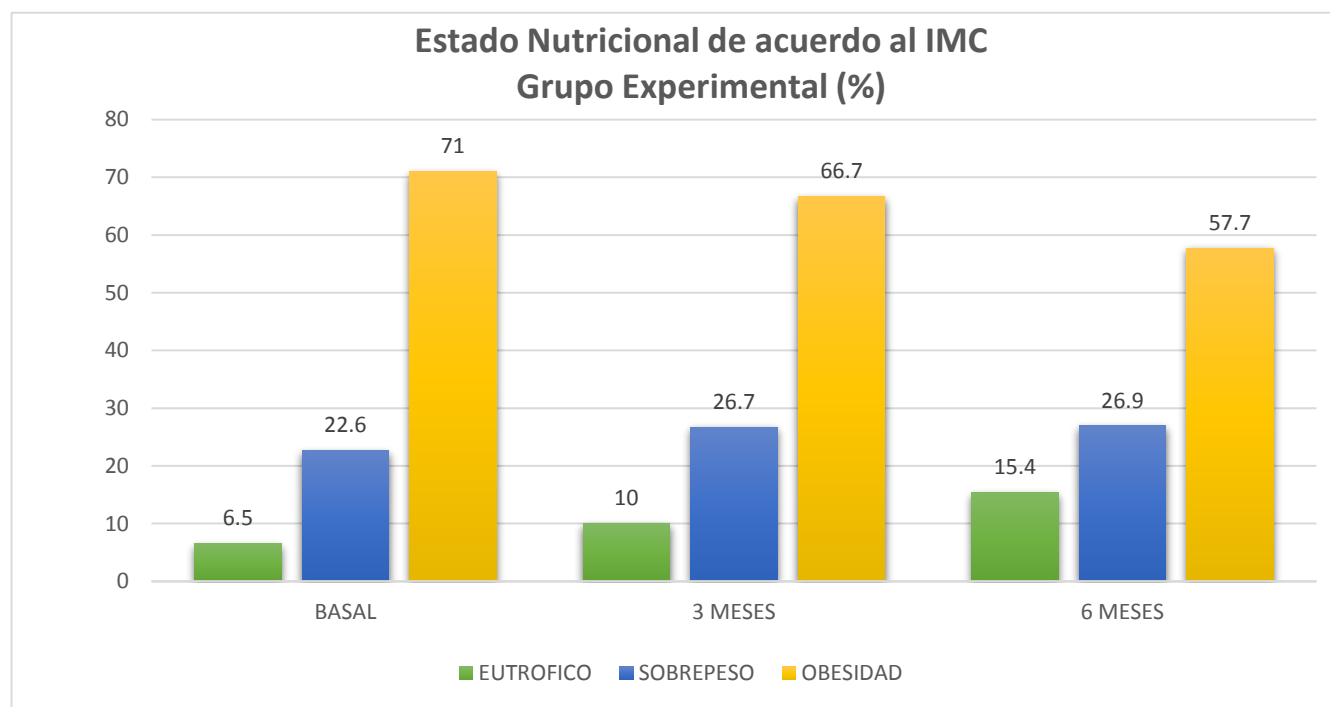
XII. Resultados al final del estudio

Estado nutricional de acuerdo al IMC por grupos y por tiempo de seguimiento.

En las gráficas 1, 2 y 3 se muestran los resultados obtenidos del Índice de Masa Corporal (IMC) por grupo y tiempo de seguimiento.

Para el GE (Gráfica 1) se muestra el porcentaje de obesidad, pasando de 71% al inicio del estudio a 57.7% al final del estudio, con una disminución de 13.3%. El porcentaje de pacientes eutróficos incrementó de 6.5% a 15.4% con un incremento de 8.9%.

GRÁFICA 1. ESTADO NUTRICIONAL DE ACUERDO AL IMC DEL GRUPO EXPERIMENTAL DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

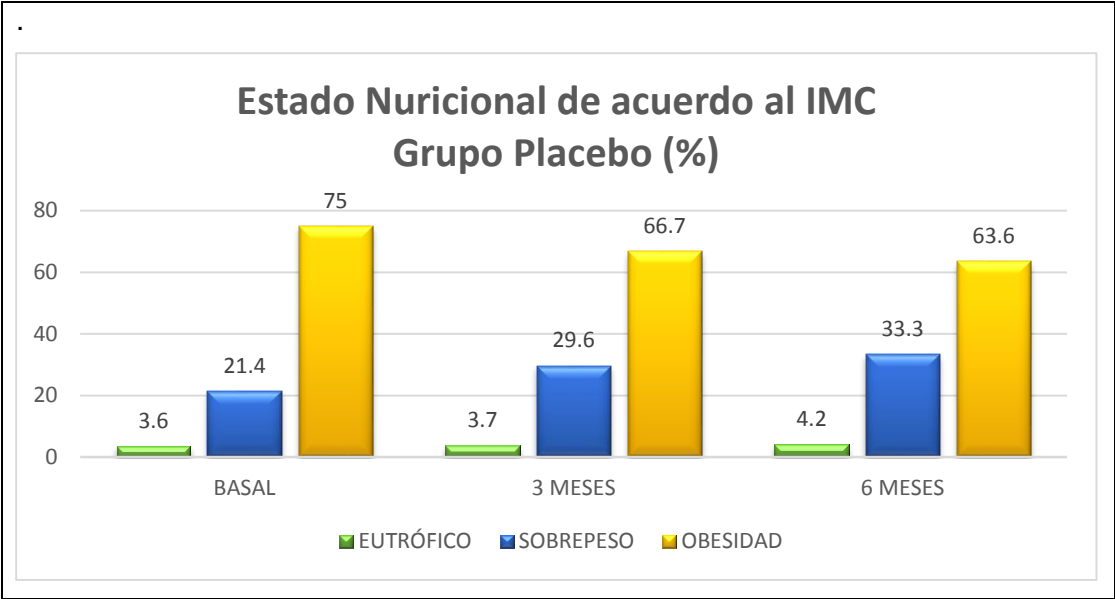


La disminución en el IMC que se observa del valor basal a los 3 meses es estadísticamente significativa con una $p=0.002$, sin embargo no se encontró significancia estadística en la reducción que hubo de los 3 a los 6 meses ($p=0.238$), pero en los 6 meses de estudio, el IMC tuvo una reducción significativa para el grupo experimental ($p=0.006$).

El grupo placebo mostró una disminución en la proporción de los pacientes con obesidad de 75% al inicio del estudio a 63.6% al final del estudio, disminuyendo 11.4% lo cual es menor

comparado con el grupo experimental. El porcentaje de pacientes eutróficos incrementó 0.6%, lo cual también es menor al incremento de eutróficos en el grupo experimental.

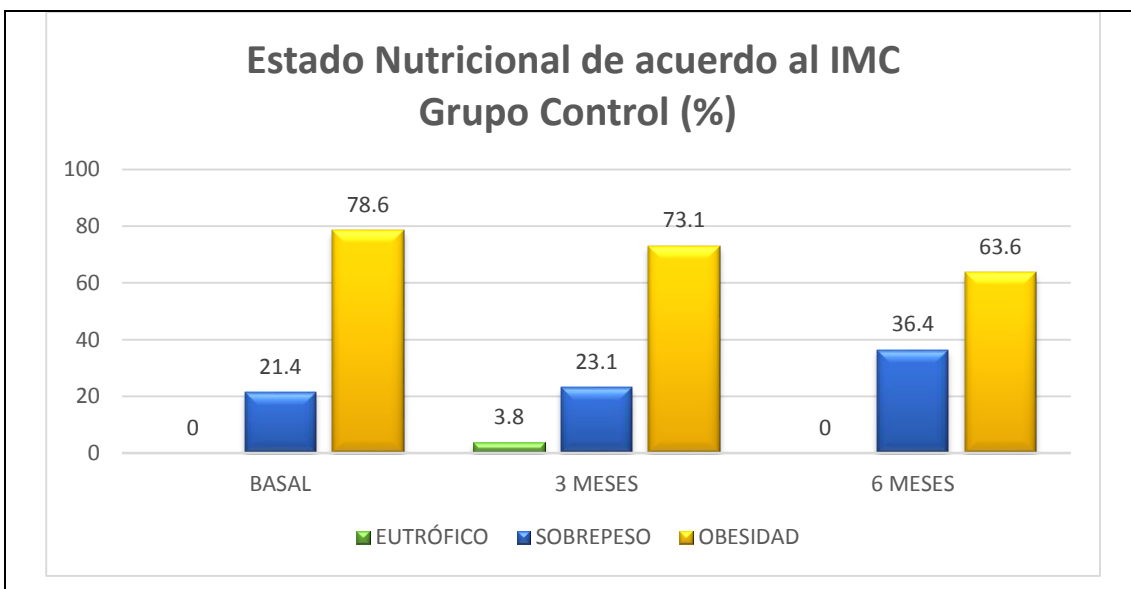
GRÁFICA 2 ESTADO NUTRICIONAL DE ACUERDO AL IMC DEL GRUPO PLACEBO DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.



La disminución del IMC en el grupo placebo a lo largo del estudio tuvo significancia estadística ($p < .001$) del valor basal a los 3 meses, de los 3 a los 6 meses no fue estadísticamente significativo ($p = .617$); y en los 6 meses de estudio hay una reducción significativa del IMC ($p < .001$).

Para el grupo control (Gráfica 3) desde el inicio del estudio hubo una disminución en el porcentaje de pacientes con obesidad de 15% y un incremento en el porcentaje de los pacientes con sobrepeso de 15%, sin encontrar ningún paciente en estado eutrófico al inicio ni al final del estudio.

GRÁFICA 3. ESTADO NUTRICIONAL DE ACUERDO AL IMC DEL GRUPO CONTROL DE DURANTE TIEMPO DE SEGUIMIENTO.



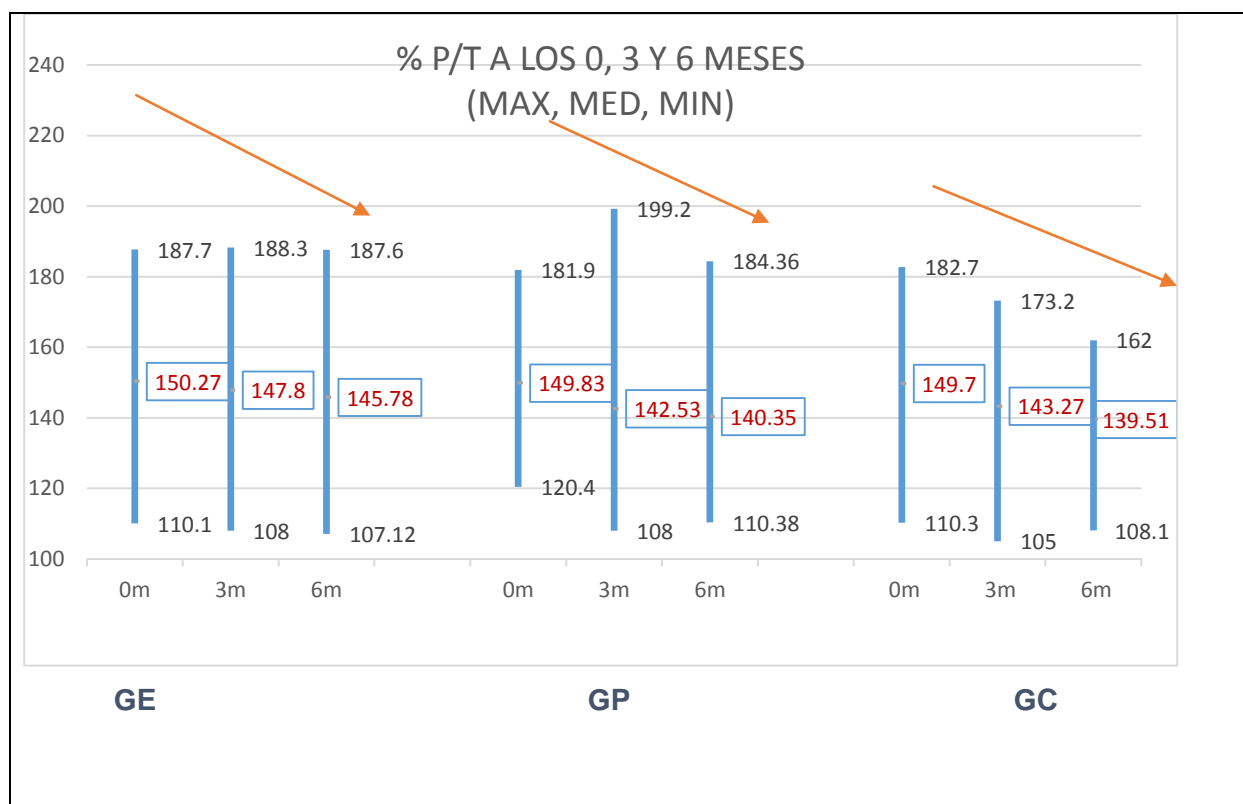
La disminución del IMC para el grupo control fue estadísticamente significativa del valor basal a los 3 meses ($p < 0.001$), de los 3 a los 6 meses no fue estadísticamente significativa ($p = 0.984$), y desde el valor basal al valor de IMC a los 6 meses si hubo significancia estadística ($p < 0.001$).

De todo esto podemos concluir que en los 3 grupos GE, GP y GC hay una disminución estadísticamente significativa en cuanto al IMC a los largo del estudio.

Variables antropométricas de Porcentaje Peso/Talla (P/T/ y Porcentaje Talla/Edad (T/E)

En las gráficas 4 y 5 se muestra el indicador % Peso/Talla y % Talla/Edad respectivamente, en cada grupo y durante el tiempo de estudio.

GRÁFICA 4. PORCENTAJE PESO/TALLA DE 0 A 3 Y 6 MESES EN GE, GP Y GC.

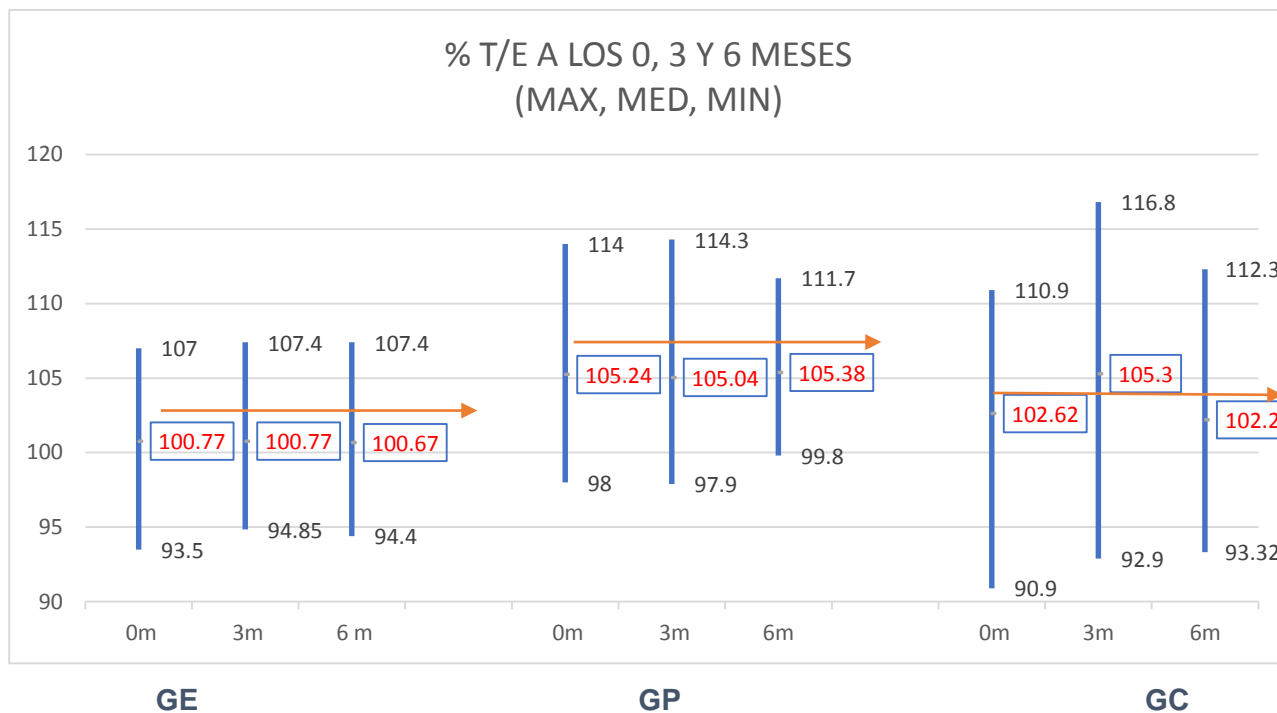


En cuanto a la media del porcentaje Peso/Talla hubo una disminución en el grupo experimental de 150.27 a 145.78 en los seis meses de estudio. Observándose mayor descenso de la mediana de éste porcentaje en el grupo control, donde disminuyó de 149.7 a 139.51.

La diferencia entre el porcentaje P/T basal, a lo largo del estudio no fue estadísticamente significativa ($p=0.986$ basal, $p=0.520$ 3 meses y $p=0.430$ 6 meses), sin embargo si se observó una tendencia de manera a presentarla.

En lo que respecta al porcentaje Talla/Edad, se mantuvo prácticamente constante durante el tiempo de seguimiento en los 3 grupos de estudio, en este indicador si hubo diferencia significativa entre los grupos al inicio, a los 3 y a los 6 meses ($p=0.002$, $p=0.003$ y $p=0.001$ respectivamente), observándose que los pacientes con mayor %T/E se encontraban en el grupo placebo. (Gráfica 5)

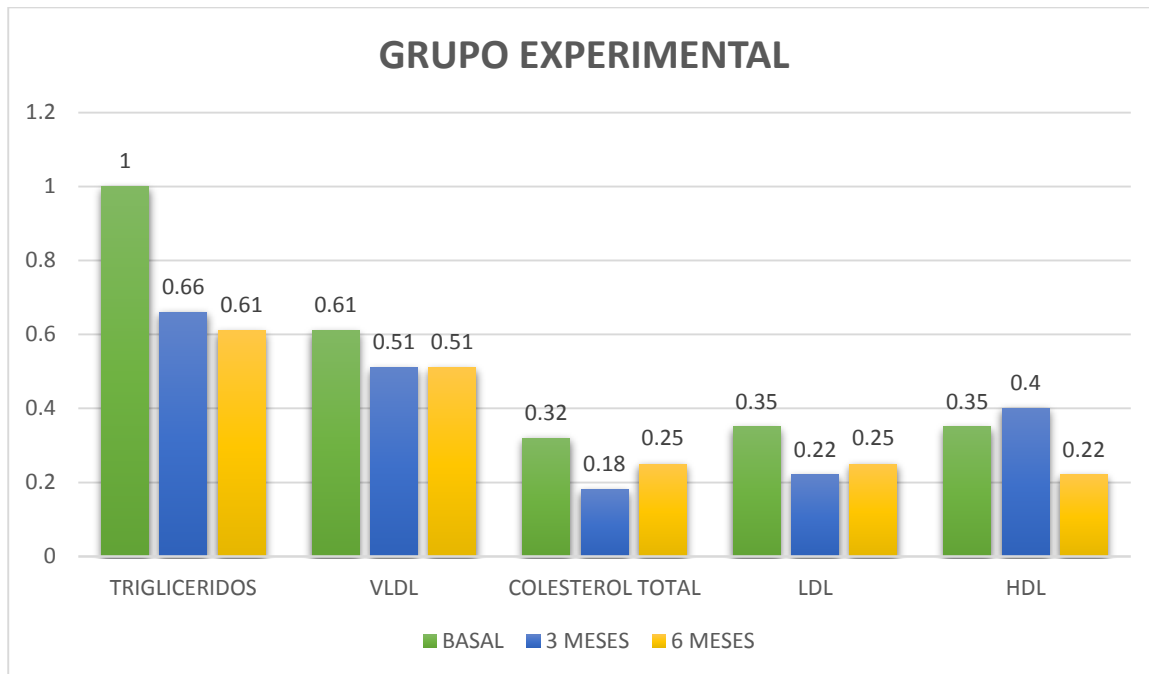
GRÁFICA 5. PORCENTAJE TALLA/EDAD DE 0 A 3 Y 6 MESES EN GE, GP Y GC.



Cifras plasmáticas por Grupo.

En lo que respecta al número de pacientes con cifras plasmáticas alteradas de los indicadores bioquímicos utilizados, en las gráficas 6, 7 y 8 se muestran los resultados divididos por grupo de estudio y tiempo de seguimiento.

GRÁFICA 6. PROPORCIÓN DE CASOS ALTERADOS DE CIFRAS PLASMÁTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL SEGÚN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.



Grupo Experimental (GE)

Al inicio del estudio el 100% de la población que conformaba el grupo experimental presentaba hipertrigliceridemia; la mayor disminución en la proporción de pacientes con hipertrigliceridemia fue a los 3 meses dado que disminuyó de 1 a 0.66 (Lo cual tiene una significancia estadística de $p < .01$). De los 3 a los 6 meses prácticamente no se observó cambio, dado que la proporción de los paciente con hipertrigliceridemia disminuyó solo de 0.66 a 0.61 ($p = .971$); y de manera general desde el inicio a los 6 meses del estudio la proporción de pacientes con hipertrigliceridemia se mantuvo ($p = .001$).

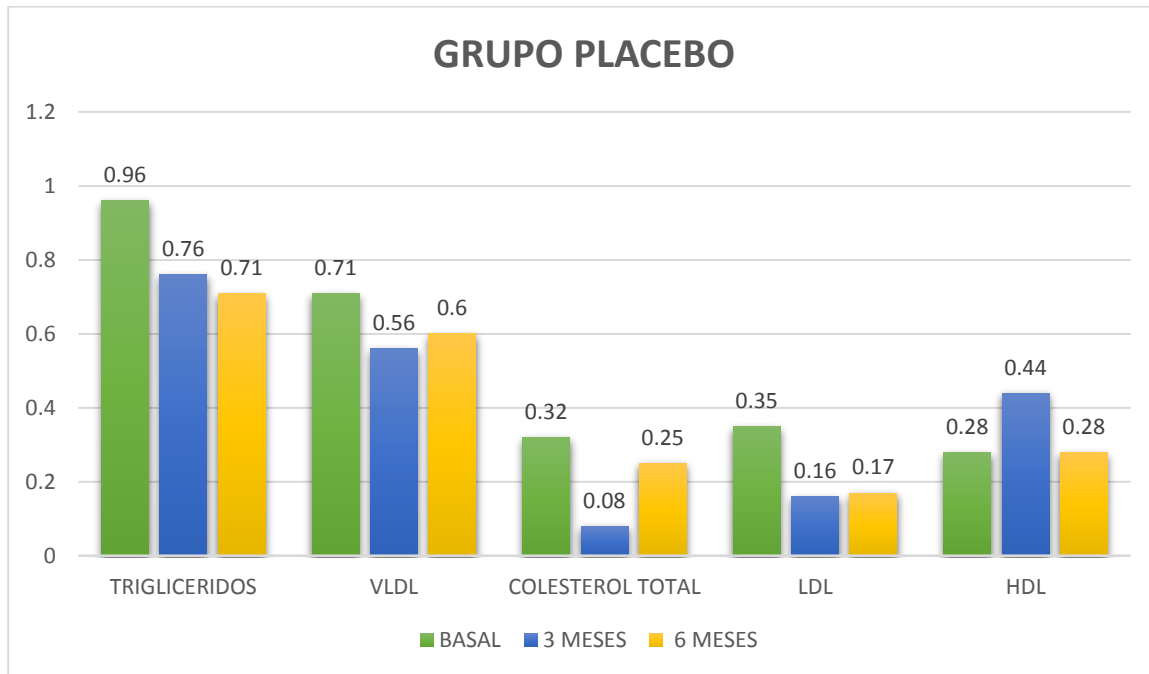
Para los valores de VLDL, al inicio del estudio una proporción de 0.61 de los pacientes de este grupo se encontraba con cifras mayores al percentil 90; logrando un descenso a 0.51 a los 3 meses estadísticamente significativo ($p = .006$), el cual se mantuvo hasta los 6 meses ($p = .012$).

En cuanto al colesterol total disminuyó la proporción de casos alterados de 0.32 al inicio, a 0.25 a los 6 meses lo cual no fue estadísticamente significativo ($p=.313$).

El colesterol LDL disminuyó en mayor proporción a los 3 meses, de 0.22 y se mantuvo prácticamente igual a los 6 meses donde la proporción fue de 0.25, sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=.195$).

En lo referente al colesterol HDL se evidenció un descenso de la proporción de valores menores al percentil 5, de 0.35 al inicio hasta 0.22 a los 6 meses, sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=.178$)

GRÁFICA 7. PROPORCIÓN DE CASOS ALTERADOS DE CIFRAS PLASMÁTICAS DEL GRUPO PLACEBO SEGÚN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.



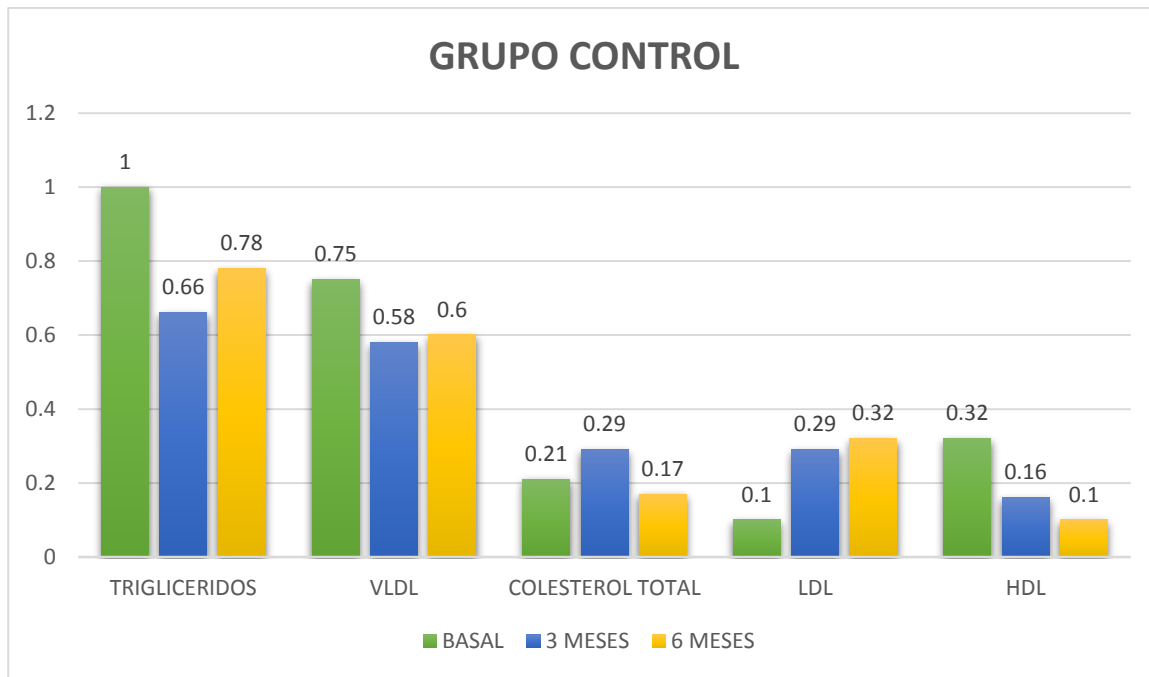
Grupo Placebo.

En el caso de este grupo para la proporción de pacientes con hipertrigliceridemia, se observó una mayor disminución a los 3 meses con un descenso de 0.20, estadísticamente significativo ($p=.008$); sin embargo desde el inicio a los 6 meses la proporción de pacientes con triglicéridos mayor al percentil 90 disminuyó de 0.96 a 0.71, sin ser estadísticamente significativo ($p=.726$). Para el colesterol VLDL se observó una disminución en la proporción de 0.71 al inicio, a 0.6 a los 6 meses del estudio, lo cual no fue estadísticamente significativo ($p=.168$).

Para el colesterol total se observó una disminución en la proporción de paciente con cifras mayores al percentil 90 estadísticamente significativo del inicio a los 3 meses ($p=.002$), sin embargo al final del estudio no fue estadísticamente significativo ($p=.108$)

El colesterol HDL se mantuvo prácticamente sin cambios a los 6 meses de seguimiento ($p=.367$).

GRÁFICA 8. PROPORCIÓN DE CASOS ALTERADOS DE CIFRAS PLASMÁTICAS DEL GRUPO CONTROL SEGÚN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.



Grupo Control.

En este grupo observamos una disminución en la proporción de los pacientes con hipertrigliceridemia de 1 a 0.78 a los 6 meses del estudio, siendo esto una diferencia significativa ($p=.014$); ésta diferencia de proporción es menor que la que se presenta en el grupo experimental.

Para los valores de VLDL se observó una disminución de la proporción de pacientes con cifras mayores al percentil 90 de 0.75 a 0.6, lo cual al final de los 6 meses fue estadísticamente significativo ($p=.013$).

El colesterol total se mantuvo prácticamente igual al inicio y a los 6 meses sin mostrar diferencia significativa ($p=.864$); la proporción de pacientes con valores mayores al percentil 90 no mostro diferencia significativa desde el inicio al final del estudio ($p=.614$).

La proporción de pacientes con valores de HDL menores al percentil 5 fue de 0.32 al inicio y 0.1 a los 6 meses, lo cual no es estadísticamente significativo ($p=.258$)

GRÁFICA 9. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS AL INICIO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DEL GE.

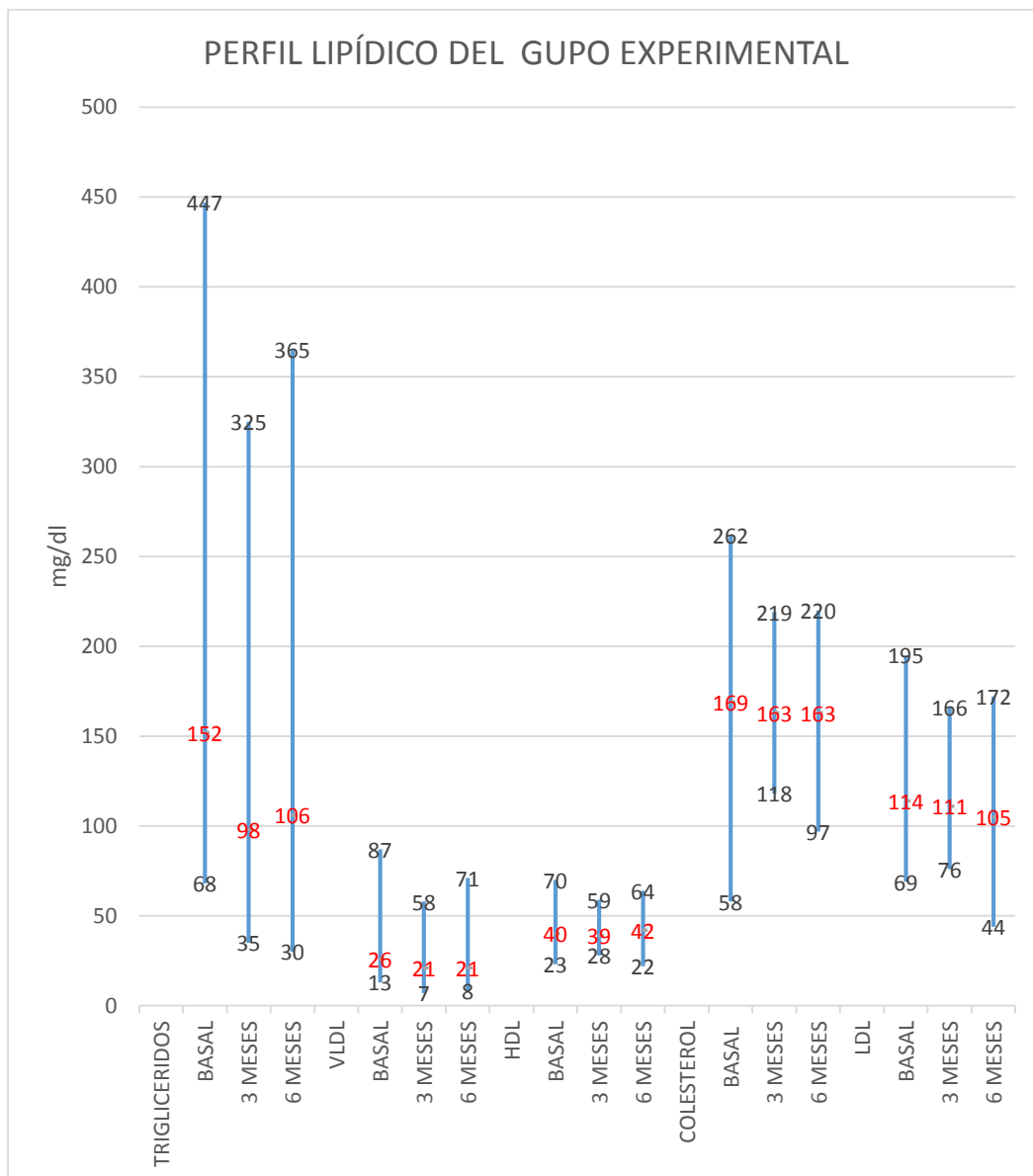


TABLA 13. VALORES DE LAS DIFERENCIAS DE LOS INDICADORES BIOQUÍMICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

| Indicador bioquímico | Basal – 3 meses ¹ | 3-6 meses ¹ | 0 – 6 meses ¹ |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Triglicéridos | <.001 | 0.971 | 0.001 |
| VLDL | 0.006 | 0.980 | 0.012 |
| Colesterol total | 0.194 | 0.798 | 0.313 |
| LDL | 0.919 | 0.154 | 0.195 |
| HDL | 0.533 | 0.048 | 0.178 |

¹Wilcoxon

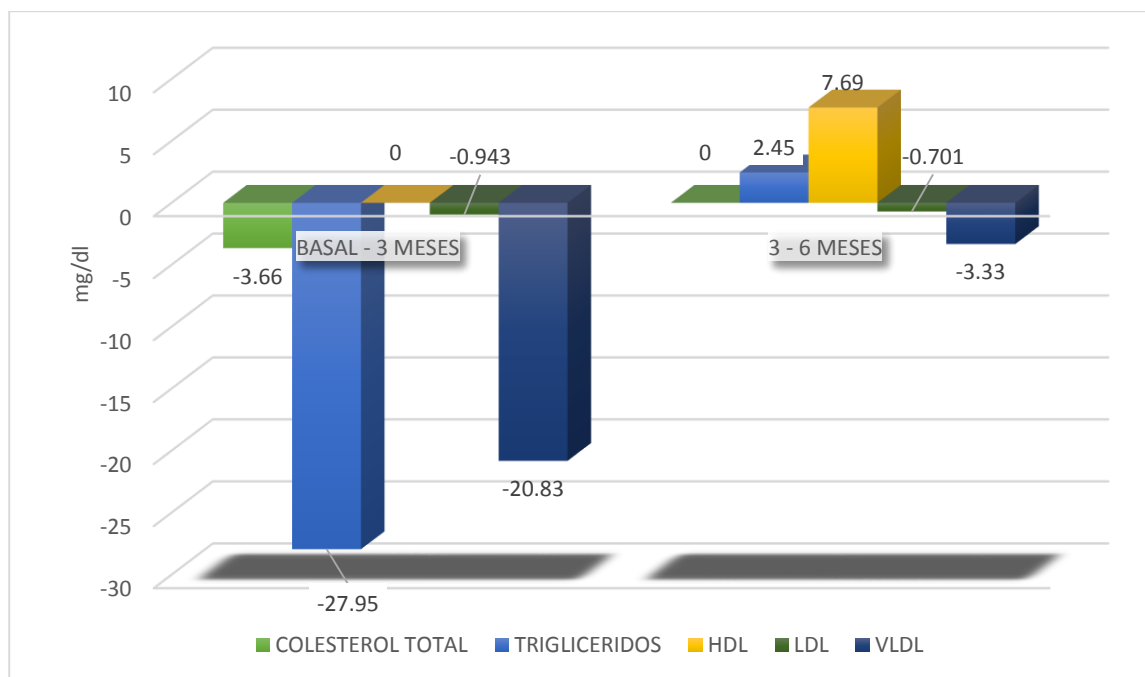
VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad

COL= Colesterol

LDL= Lipoproteínas de baja densidad

HDL= Lipoproteínas de alta densidad

GRÁFICA 10. DELTAS DE LA DIFERENCIA DE CIFRAS PLASMÁTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL



Grupo Experimental.

De acuerdo a los valores de las medianas obtenidas en el grupo experimental, podemos apreciar que el mayor descenso en los niveles séricos de triglicéridos ocurren a los 3 meses, donde se observa una mediana de 98 mg/dL, sin embargo a los 6 meses los niveles de triglicéridos tienen una mediana de 106 mg/dL, siendo ésta considerablemente menor a la basal.

Los niveles de VLDL presentan un pequeño descenso en la mediana de los 3 meses comparada con la basal, manteniéndose en los mismos valores hasta los 6 meses.

Los niveles de colesterol total y HDL se mantienen prácticamente sin cambio desde el inicio y en los niveles de LDL se observa también un descenso en la mediana con respecto a la basal, de 114 a 105 mg/dL. (Gráfica 9).

Gráfica 11. Concentraciones plasmáticas al inicio, a los 3 y a los 6 meses del GP.

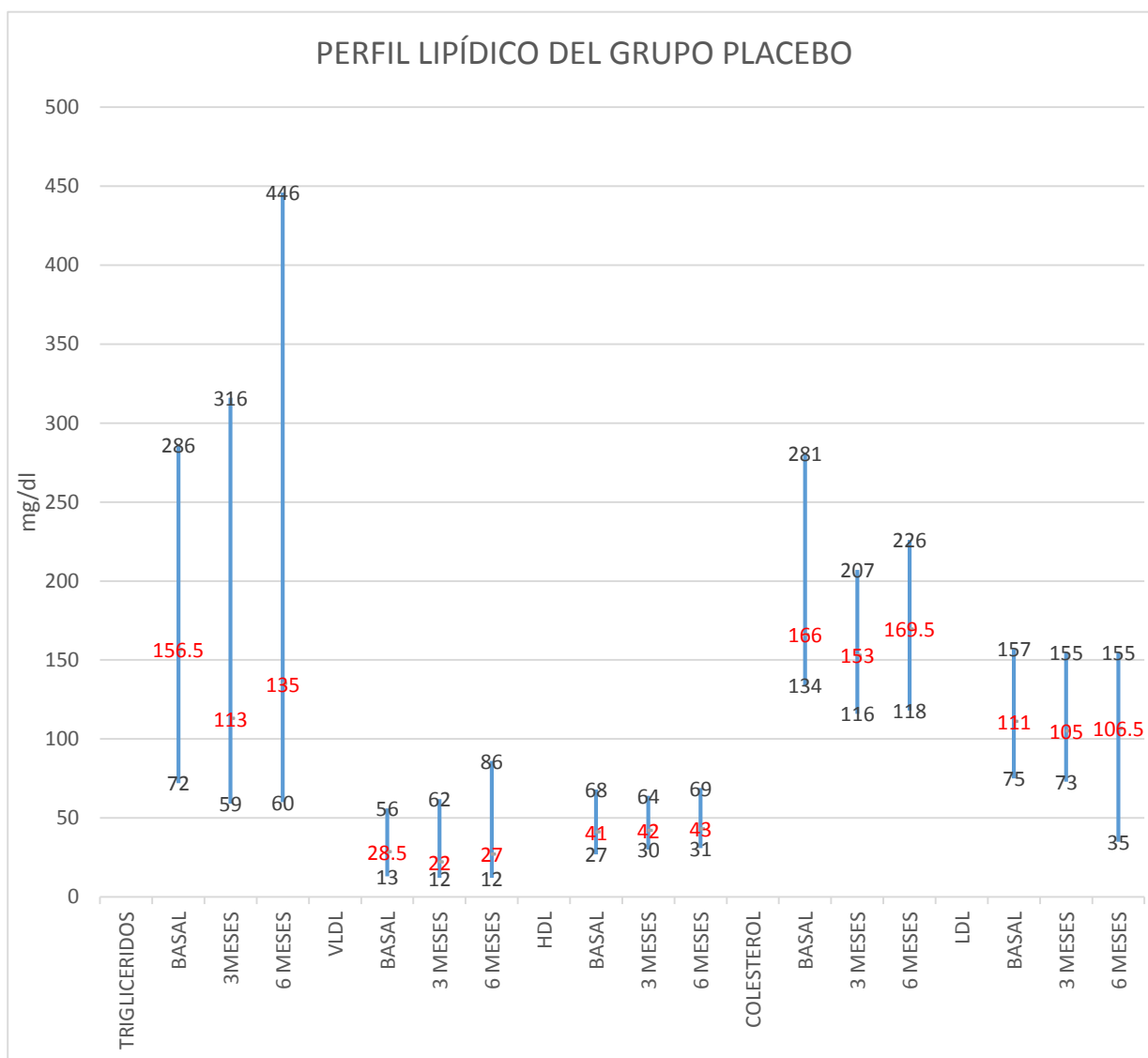


TABLA 14. Valores de las diferencias de los indicadores bioquímicos del grupo placebo

| Indicador bioquímico | Basal – 3 meses ¹ | 3-6 meses ¹ | 0 – 6 meses ¹ |
|----------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Triglicéridos | 0.008 | 0.011 | 0.726 |
| VLDL | 0.022 | 0.429 | 0.168 |
| Colesterol total | 0.002 | 0.084 | 0.108 |
| LDL | 0.028 | 0.399 | 0.133 |
| HDL | 0.862 | 0.065 | 0.376 |

¹Wilcoxon

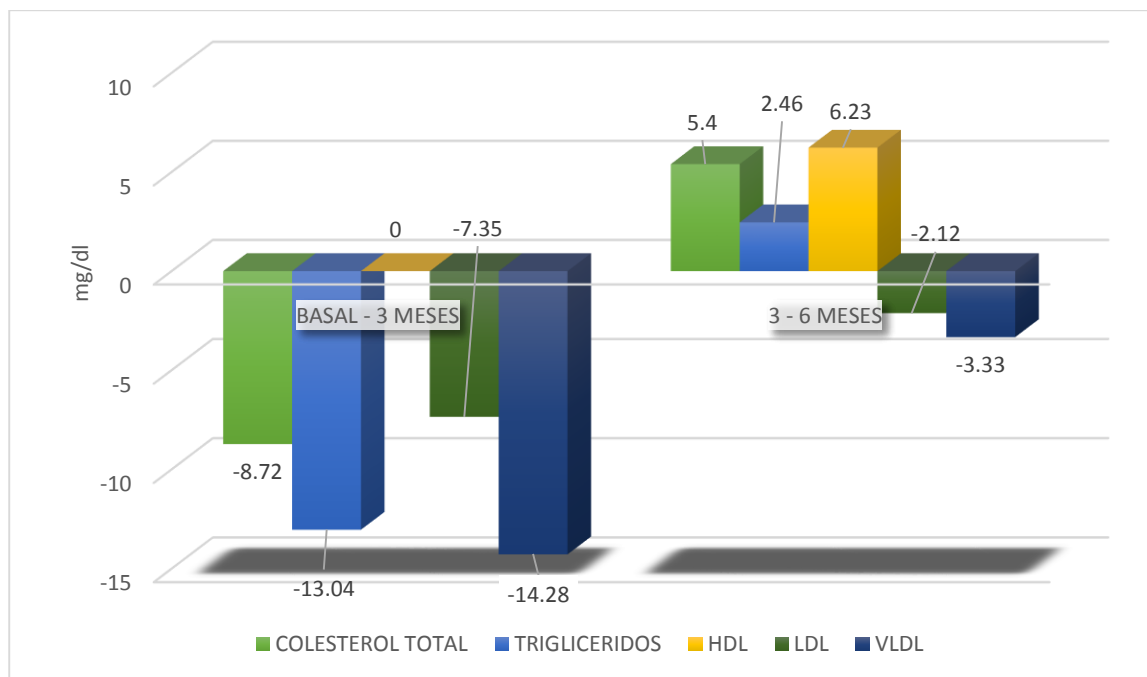
VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad

COL= Colesterol

LDL= Lipoproteínas de baja densidad

HDL= Lipoproteínas de alta densidad

Gráfica 12. Deltas de la diferencia de cifras plasmáticas del grupo placebo

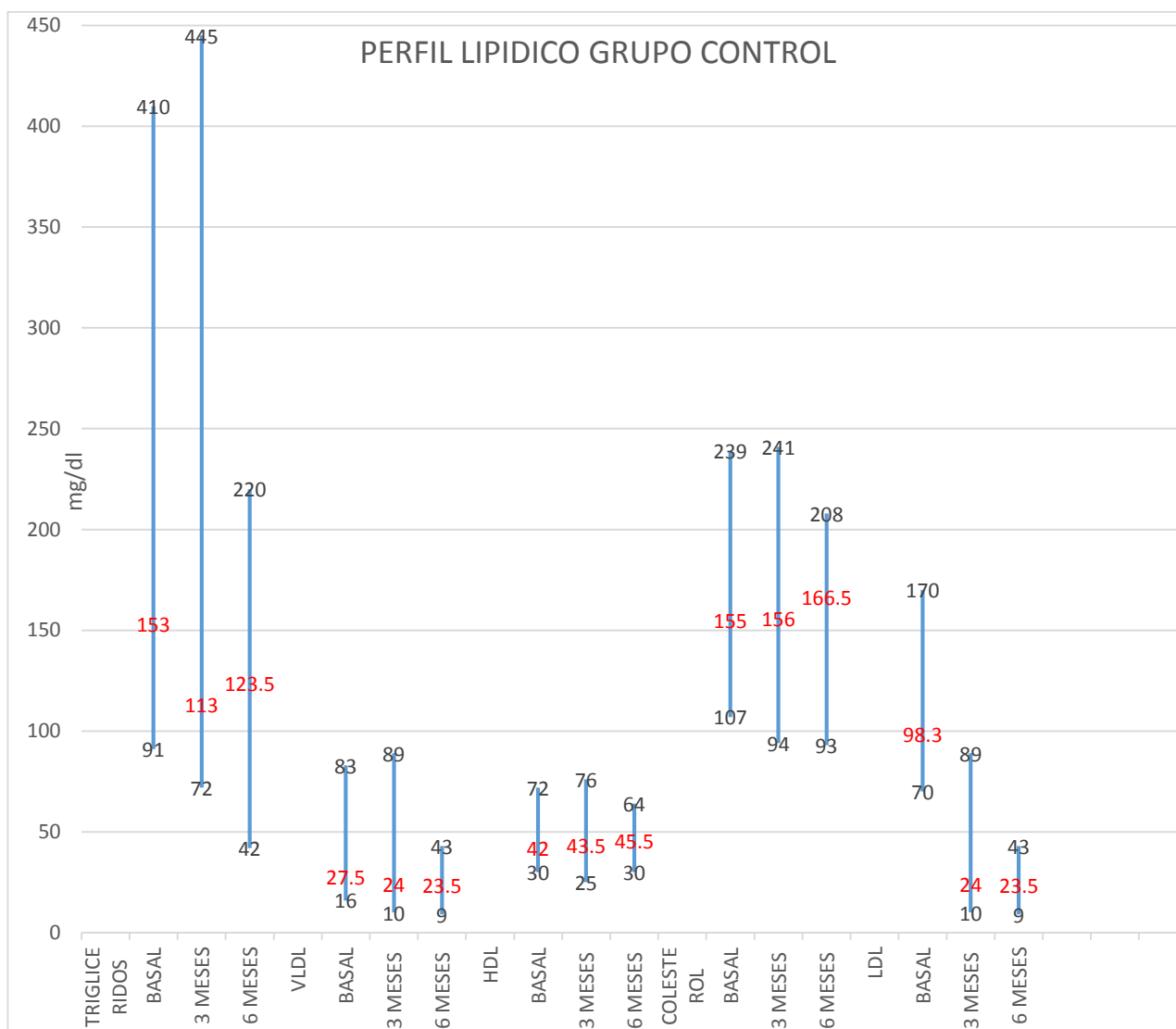


Grupo Placebo.

En este grupo observamos un descenso también en la mediana de los valores de triglicéridos, aunque considerablemente menor al del grupo experimental posterior a los 3 y 6 meses de seguimiento.

El resto de los parámetros VLDL, HDL, Colesterol y LDL se mantuvieron prácticamente sin cambio. (Gráfica 12).

GRÁFICA 13. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS AL INICIO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DEL GRUPO CONTROL.



TALBA 15. VALORES DE LAS DIFERENCIAS DE LOS INDICADORES BIOQUÍMICOS DEL GRUPO CONTROL

| Indicador bioquímico | Basal – 3 meses ¹ | 3-6 meses ¹ | 0 – 6 meses ¹ |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Triglicéridos | 0.001 | 0.796 | 0.014 |
| VLDL | <0.001 | 0.954 | 0.013 |
| Colesterol total | 1.0 | 0.819 | 0.864 |
| LDL | 0.116 | 0.579 | 0.614 |
| HDL | 0.384 | 0.198 | 0.258 |

¹Wilcoxon

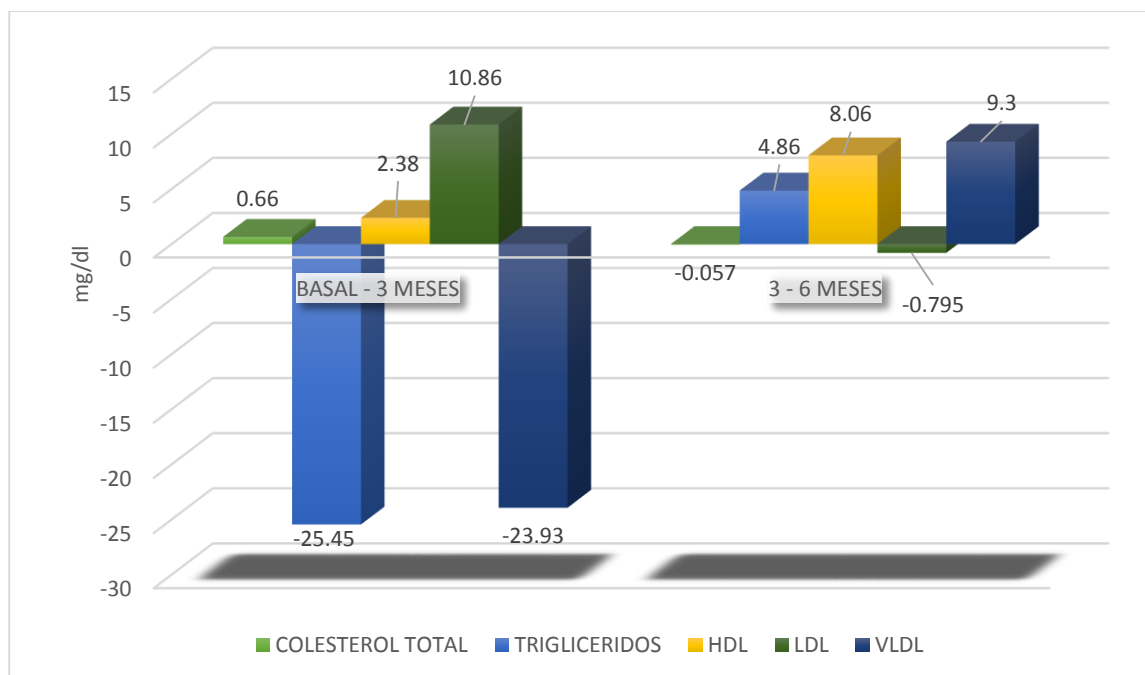
VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad

COL= Colesterol

LDL= Lipoproteínas de baja densidad

HDL= Lipoproteínas de alta densidad

GRÁFICA 14. DELTAS DE LA DIFERENCIA DE CIFRAS PLASMÁTICAS DEL GRUPO CONTROL



Grupo Control.

De acuerdo a las medianas obtenidas en el grupo control, se aprecia que el mayor descenso en la mediana de los niveles séricos de triglicéridos ocurre a los 3 meses, siendo la mediana a los 6 meses menor que la basal o la mediana al inicio del estudio.

En cuanto a los niveles de VLDL se mantienen prácticamente constantes, mientras que el HDL muestra discreta elevación respecto a la mediana basal.

El valor de la mediana del colesterol total incrementa a los 6 meses con respecto del valor basal, y los niveles de LDL disminuyen a los 3 meses para mantenerse prácticamente igual a los 6 meses de seguimiento. (Gráfica 14).

XIII. DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, en la que se interrelacionan factores genéticos, de comportamiento, alteraciones en la homeostasis nutricional y hormonal, anomalías en el propio adiposito y factores ambientales, como los cambios en los hábitos alimentarios y la actividad física. Actualmente se le considera como un problema de salud pública creciente, el cual tiene su inicio desde la infancia y la adolescencia.

La OMS en su 57ª Asamblea de 2004, señala que la obesidad se ha convertido en la pandemia del siglo XXI. Es la primera vez que se concede la categoría de epidemia a un proceso no infeccioso. Y además de ser una enfermedad frecuente y progresiva, una parte importante de niños obesos, serán adultos obesos. Tomando en cuenta la asociación de la obesidad con patologías como Diabetes Mellitus, enfermedad cardiovascular, Hipertensión e Insuficiencia Renal, ésta situación de enfermos crónicos a una edad muy temprana será insostenible para la mayoría de los Servicios Nacionales de la Salud de los países desarrollados y de consecuencias dramáticas para países en vía de desarrollo.

La obesidad infantil, ha ido creciendo de forma alarmante en los últimos años; actualmente México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil, y el segundo en obesidad en adultos, precedido sólo por los Estados Unidos. Este problema se evidenció en el presente estudio, donde la obesidad y el sobrepeso fueron las principales alteraciones nutricionales.

Durante la intervención, podemos apreciar como en el grupo experimental el porcentaje de pacientes con obesidad disminuyó de 71% al inicio a 57.7% a los 6 meses, incrementando el porcentaje de pacientes eutróficos de 6.5% al inicio hasta 15.4%. En el grupo placebo el porcentaje de pacientes con obesidad disminuyó de 75% al inicio a 63.6% después de 6 meses, con incremento de pacientes eutróficos de 3.6% a 4.2%. En el caso del grupo control el porcentaje de pacientes con

obesidad se redujo de 78.6% a 63.6%, sin mostrar incremento de los pacientes eutróficos. No se observó significancia estadística en cuanto al IMC entre los 3 grupos a los 0, 3 y 6 meses del estudio, evidenciando de ésta manera que los 3 grupos hubo reducción de este indicador. De ésta manera, si los 3 grupos recibieron tratamiento nutricional y ejercicio, y en los 3 grupos se logró una disminución significativa del IMC debemos destacar la importancia del apoyo nutricional y los cambios en el estilo de vida, que consideramos debería instaurarse no solo como tratamiento para los pacientes que padecen sobrepeso u obesidad desde la infancia, sino también como una medida preventiva para no desarrollarlos. Además, es la infancia el periodo de la vida del individuo cuando se desarrollan hábitos de vida, tanto de alimentación, sueño, higiene, etc. y por lo tanto, el periodo en el que podemos tener mayor influencia para iniciar medidas preventivas que corrijan o eviten la evolución ya conocida de éste grave problema de salud pública.

En muchas ocasiones los niños con obesidad infantil regresan a su peso previo, y ésta patología puede tornarse refractaria; por lo tanto es importante reconocer que su tratamiento es complicado y es difícil que los pacientes mantengan un seguimiento. En este estudio pudimos observar que la mayor reducción en los parámetros bioquímicos y en los índices antropométricos se presentó en los 3 primeros meses de intervención, por lo que considero importante animar al paciente para que continúe con su tratamiento con el mismo ímpetu y disciplina que se tienen en los primeros meses.

En muchos de los estudios que realizan intervenciones en pacientes con sobrepeso u obesidad, se presenta deserción de los pacientes éste estudio no fue la excepción. En un inicio se incluyeron un total de 182 pacientes, permaneciendo a los 6 meses únicamente 87 pacientes, en los cuales basamos nuestros resultados, consideramos que esta deserción y falta de asistencia estuvo favorecida por la epidemia de Influenza AH1N1 que México enfrentó justo en los meses en que se llevó a cabo, ya que por la contingencia efectuada, muchos pacientes dejaron de asistir a las instituciones de salud.

Es importante señalar que en la literatura hay pocos estudios realizados en pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad que suplementen ácidos grasos omega 3 y que demuestren reducciones importantes en los niveles de triglicéridos, los cuales como ya se dijo en niveles altos se relacionan con una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, los resultados de este estudio pueden influir para tomar medidas de prevención e intervención en este campo.

XIV. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que en los pacientes de 8 a 16 años de edad con diagnóstico de hipertrigliceridemia que cursen con sobrepeso u obesidad, las modificaciones en los hábitos (dieta y ejercicio) aunadas a la suplementación con 3 gramos/día de ácidos grasos omega 3 (GE) lograron disminuir en 39% de los pacientes los niveles de triglicéridos hasta un valor sérico menor a la percentil 90; comparado con una normalización de 25% en los pacientes que recibieron aceite de soya y modificaciones en los hábitos (GP) y únicamente un 22% de los pacientes con modificaciones en los hábitos de dieta y ejercicio (GC), lo cual fue estadísticamente significativo.

También observamos que los valores de VLDL disminuyeron de manera similar en los 3 grupos después de 6 meses de tratamiento, en un 10 %. Los valores de colesterol total disminuyeron hasta un valor sérico normal, únicamente en los grupos experimental y placebo en 10% de los pacientes.

En el caso del colesterol LDL se redujo el porcentaje de pacientes con este valor alterado en el grupo experimental y placebo, sin embargo el porcentaje de pacientes con este valor alterado incremento en el grupo control en un 22%. Para el caso del HDL el porcentaje de pacientes que normalizaron su cifra después de 6 meses fue mayor en el grupo control 22% seguido por el grupo experimental en 13%.

En el presente estudio todos los pacientes recibieron tratamiento nutricio y orientación para incrementar su nivel de actividad física, y se observó una disminución en el porcentaje de pacientes con obesidad en los 3 grupos siendo mayor en los grupos experimental y control; así mismo se observó un aumento del porcentaje de pacientes con sobrepeso y eutróficos en todos los grupos, a excepción del grupo control donde ningún paciente estuvo eutrófico a los 6 meses de seguimiento.

En pacientes adultos los ácidos grasos omega 3 se utilizan como coadyuvante en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, lo cual ha sido recomendado por Asociación Americana del Corazón (AHA) y por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), y ha sido aprobado por la FDA a una dosis de 1 -4g/día, con evidencia demostrada de una disminución en los niveles de triglicéridos y la oxidación del colesterol LDL, e incremento en los niveles de HDL.

Este estudio demuestra que la suplementación con una dosis de ácidos grasos omega 3 de 3g/día aunada a cambios en el estilo de vida, tiene efecto benéfico en los pacientes con hipertrigliceridemia que padecen sobrepeso u obesidad, sin mostrar efectos adversos importantes. A pesar de que tanto en la prueba de Kruskal Wallis como en la U de Manwitney no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia a presentar una mayor reducción en las cifras de triglicéridos a los 6 meses (GE Mediana 106 mg/dl, GP Mediana 135 mg/dl y GC Mediana

123.5). Situación que hace pensar que el uso de Omega 3 genera una mayor reducción en estos parámetros sin que se observara una diferencia estadísticamente significativa, probablemente por el número de muestra reducido en cada grupo, así como por los rangos tan amplios en cada variable.

La responsabilidad de prevenir la obesidad entre los niños pequeños no sólo corresponde a los padres y familias, sino también a los gobiernos nacionales, comunidades, a la industria agroalimentaria, a los procesadores de alimentos, a los medios de comunicación, a los directores de las escuelas y a las autoridades sanitarias.

En el año 2004, la Asamblea Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó la Estrategia Global sobre dieta, actividad física y salud; distintos países latinoamericanos entre los que se encuentran Brasil, Perú, Uruguay y México han establecido planes nacionales y metas para promover la salud y reducir la obesidad en la infancia, éste estudio puede ser pauta para estrategias empleadas en el tratamiento de pacientes con obesidad o sobrepeso que cursen con hipertrigliceridemia.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Toussaint G. Patrones de Dieta y Actividad Física en la Patogénesis de la obesidad en el escolar urbano. *Bol. Hosp. Infant. Mex* 2000; 57: 650-662.
2. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, et al. Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999-2012.
3. Lenders CM, Hoppin AG. Evaluation and management of obesity *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications. Third Ed. Hamilton Ontario BC Decker Inc. 2003: 918-34.*
4. Caballero B. Obesidad en *Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R editor. Editorial Doyma. Barcelona España: 2001 pp 54757.*
5. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005; 40:533-43.
6. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1988; 82:309-18.
7. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; 84:633-41.
8. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to mortality: 32 year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *A J Epidemiol* 2003; 157: 517-23.
9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *Bogalusa Heart Study. N Engl J Med* 1998; 338:1650-56.
10. Freeman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 2001;108 (3): 712-18.
11. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, et al. 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; 27:277-84.
12. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann Mc, et al. Relation of glycohemoglobina and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY). *Research group Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995;15: 4331-40.
13. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-229.
14. Gotto AM. Triglyceride, the forgotten risk factor. *Circulation* 1998; 97: 1027-28.

15. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81: 13B-17B.
16. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 (3): 525-84.
17. American Association of Clinical Endocrinologist. Lipid Guidelines. *Endocr Pract* 2000;6 (2):164-213.
18. Tribble DL. Lipoprotein oxidation in dyslipidemia: Insights into general mechanism affecting lipoprotein oxidative behavior. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 196-208.
19. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, and cols. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutation in the lipoprotein lipase gene. *New Engl J Med* 1997; 335: 848-854.
20. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, et al. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics*;116(2):442-446.
21. Davis CL, Flickeinger B, Moore D, Bassali R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in schoolchildren in a rural Georgia community. *Am J Med Sci* 2005;330(2):53-9.
22. Gidding S, Leibel RL, Daniels S, Rosenbaum M, et al. Understanding obesity in youth: a statement for healthcare professionals from the Committee on atherosclerosis and hypertension in the young of the council on cardiovascular disease in young and nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1995;94:3383-87.
23. National High blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
24. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, et al. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US preventive services task force. *Pediatrics* 2005;116: e125-e144.
25. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US preventive services task force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20 (suppl):21-35.
26. Saelens BE, James FS, Wilfrey DE, Patrick K, et al. Behavioral weight control of overweight adolescents initiated in primary care. *Obesity Research* 2002; 10:22-32.
27. Moraga FM, Rebollo MJ, Bórquez 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.
28. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89:419-22.
29. Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE, Treatment of pediatric Obesity. *Pediatrics* 1998; 101:554-570.

30. Sothorn MS, Despinasse B, Brown R, Suskind Rm, et al. Lipid profiles of obese children and adolescents before and after sign weight loss: differences according to sex. *South Med J.* 2000;93 (3):278-82.
31. Sung RYT, Yu CW, Chang SKY, Woo KS, et al. Effects of dietary intervention and strength training on blood lipid level in obese children. *Arch Dis Child* 2002; 86:407-10.
32. Carneiro-Muziotti FM, Bosch-Román V, Izquierdo-Rodríguez M. Efectos de la intervención nutricional sobre las variables antropométricas, la ingesta y las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del plasma en niños con dislipidemia. *Arch Latinoam Nutr* 2001;51 (2):132-44.
33. Toussaint G. "Omegas" Revista Paidos. Galo Editores Para Wyeth S.A. De C.V.1998;5(1): 4-8.
34. Connor W. Importance of omega-3 fatty acids in health and disease. *Am J Nutr* 2000; 71:171s-5s.
35. Harris, W. Fish oils, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and coronary heart disease. *Backgrounder* 1997; 2 (1): 1-8
36. Storlien L, et al. Does dietary influence insulin action? *Annals New York Academy of Sciences* 1997: 287-301.
37. Rustan A. Omega-3 and omega-6 fatty acids in the insulin resistance syndrome. *Lipid and lipoprotein metabolism and atherosclerosis.* *Annals New York Academy of Sciences* 1997: 310-326.
38. Heller AR, Thelen HJ, Koch T. Fish or Chips. *News Physiol Sci* 2003;18:50-54.
39. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll of Nutr* 2002;21(6):495-505.
40. Simopoulos A. Omega 3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nut* 1991; 54:438-63.
41. Kathleen L, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de Krause.* 9a ed, México: McGraw-Hill Interamericana; 1998. 699-720.
42. Harris WS, Lu G and cols. Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66 (2): 254-60.
43. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl):1645S-1654S
44. Weber P. OMEGA-3 Fatty acids in the prevention of arteroesclerosis and acute cardiovascular syndromes. En: *International conference on highly unsaturated fatty acids in nutrition and disease prevention, Barcelona España* 1996.
45. Pombo, M, editor y cols. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 3ª ed, España: Mc Graw Hill, 2002: 1120-1161

46. Connor w, Prince J, Ullmann D, Riddle M, Hatcher L, et al. The hipotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. *New York Academy of Sciences* 1993; 683:337-340.
47. Connor W. The beneficials effects of omega-3 fatty acids: cardiovascular disease and neurodevelopment. *Current Opinion in Lipidology* 1997; 8:1-3
48. Nacional 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.
49. Galli C, Simopoulos A. Dietary w-3 and w-6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality. NATO ASI Series, Plenum Press. New York 1989.
50. Simopoulos, AP, Leaf A, Salem N. Essentiality and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 127-130.
51. American Herat Association. AHA Scientific Statment: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardivasular Disease, #71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57.
52. Nettleton J. Omega-3 fatty acids and health. Thomson Publishing Company, New York 1995.
53. Dehmer GJ, Popma JJ and cols. Reduction in the rate of re estenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med*. 1988; 319: 733-740.
54. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Hostmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patient with coronary arthery disease *Am J Clin Nutr* 1994; 61: 831-836.
55. Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: Comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1999; 31: 243-252.
- 56 Connor SL, Connor WE. Are fish oil beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr*. 1977; 66 (Suppl), 1020S-1031S.
- 57 Mueller BA, Talbert RL. Biological mechanisms and cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *Clin Pharm* 1988; 7: 795-807.
58. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-85.
- 59 Nestel PJ. Fish oil attenuates the cholesterol-induced rise in lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 1986; 43: 752-757.
60. Lu G, Windsor S, and Harris E. Omega-3 fatty acids alter lipoprotein subfraction distributions and the in vitro conversion of very low density lipoproteins to low density lipoproteins. *J Nutr Biochem*. 1999; 10: 151-158.
61. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *N Engl J Med*. 1988; 318: 549-557.

62. Harris WS. Nonpharmacologic treatment of hypertriglyceridemia: focus on fish oils. *Clin Cardiol.* 1999; 22 (6 Suppl): II40-3.
63. Harris WS, Rothrock D, Fanning A, Inkeles S, et al. Fish oils in hypertriglyceridemia: A dose-response study. 1990; 51: 399-406.
64. Surette ME, Whelan J, Lu GP, Broughton KS, Kinsella JE. Dependence of dietary cholesterol for n-3 polyunsaturated fatty acids-induced changes in plasma cholesterol in the Syrian hamster. *J. Lipid Res.*1992; 33: 262-271.
65. Clarke SD, Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu. Rev. Nutr.* 1994: 14: 83-98.
66. Landshultz K, Pathak R, Rigotti A, Krieger M, Hobbs H. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J. Clin. Invest* 1996: 98: 984-995.
67. Rigotti A, Suazo M, Garrido A, Valenzuela A, et al. Dietary fish oil stimulates hepatic high density lipoprotein receptor SR-BI expression in the rat. *En prensa. Resultados no publicados.*
68. Hsiu-Ching Hsu, Yuan-Teh Lee, Ming-Fong Chen. Effect of omega-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. *Am J Clin Nutr* 2000;71:28-35
69. Eritsland J, Seljeflot I, Arnesen H. Long-term effects of omega-3 fatty acids on serum lipids and glycemic control. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994; 54(4):273-80
70. O'Keefe JH, Harris WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(6):607-14
71. Harris WS, Windsor SL. Effects of four doses of n-3 fatty acids given to hyperlipidemic patients for six months. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(3):220-7
72. Inagaki M, Harris WS. Changes in lipoprotein composition in hypertriglyceridemic patients taking cholesterol-free fish oil supplements. *Atherosclerosis* 1990; 82(3):237-46
73. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30(6): 785-807.
74. Subbaiah PV, Davidson MH, Ritter MC, Buchanan W, Bagdade JD. Effects of dietary supplementation with marine lipid concentrate on the plasma lipoprotein composition of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1989; 79(2-3):157-66.
75. Burke V, Mori TA and cols. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5):1085-94

76. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(5):817-25
77. Jansen T, Stender S, and cols. Partial normalization by dietary cod liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-depend diabetes and albuminuria. *N Engl J Med* 1989; 321: 1572-77.
78. Miller ME, Anagnostou AA, Ley B, Marshall P, Steiner M. Effect of fish oil concentrates on hemorheological and hemostatic aspects of diabetes mellitus: a preliminary study. *Thromb Res* 1987; 47(2):201-14.
79. Sanders TA, Hochland MC, A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of o-3 and o-6 polyunsaturated fatty acids. *Br J Nutr* 1983;50:521-9
80. Zucker ML, Bilyeu D, Helmkamp GM, Harris W, Dujorne CA. Effect of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyperlipoproteinemic and normal subjects. *Atherosclerosis* 1988;73:13-22
81. Mortensen JR, Schmidt EB, Nielsen AH, Dyerberg J. The effect of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on homeostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb Haemost* 1983;50:543-6
82. Nagakawa Y, Orimo H, Harasawa M, Morita I, et al. Effect of EPA on platelet aggregation and composition of fatty acids in man. *Atherosclerosis* 1983;47:71-5
83. Takahata E, Monobe K, Tada M, Weber RC. The benefits and risks of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(11): 2079-85.
84. OB R. Practical applications of fish oil (omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:28-36.
85. Engler ME, Engler MB, Arterburn LM, Bailey E, et al. Docosahexaenoic acid supplementation alters plasma phospholipid fatty acid composition in hyperlipemic children: results from the Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) study. *Nutr Res* 2004;(24)9:721-29.
86. Engler MM, Engler MB, Malloy, ChiuE, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(12):672-9.
87. Engler MM, Engler MB, Malloy, Paul SM, et al. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein in hyperlipemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol* 2005; 95:869-71.
88. Toussaint G, Sutton A, Coyote N, Dorantes L, Ruiz E, García-Aranda JA, GE. 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.

89. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Encuesta Nacional de Nutrición 2012, Estado nutricional de niños y mujeres en México. Instituto Nacional de Salud Pública 2001.
90. Río-Navarro BE, Vázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP, Lara-Esqueda A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican Children. *Obes Res* 2004;12:215-23.
91. Calzada-León R. Obesidad en niños y adolescentes. Academia Mexicana de Pediatría. Editores de textos mexicanos. México 2003: 7.
92. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud 2000, 2. La salud de los adultos. Instituto Nacional de Salud Pública 2004.
93. Salazar-Vázquez B, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Med IMSS* 2005;43(4):299-303.
94. Sotelo-Cruz N, Vázquez-Pizaña E, Ferrá-Fragoso S. Sobrepeso-obesidad, concentración elevada de colesterol y triglicéridos, su relación con riesgo coronario en adolescentes. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2004; 61: 372-83.
95. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Report on Human Energy Requirements. Interim Report. Roma: FAO;2004.
96. Hendricks KM, Duggan C, and Walker WA, Manual Of Pediatric Nutrition, Third Edition, De Becker Inc, Hamilton, 2000, pp 479.
97. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Bioestatics, Appleton and Labge, 2a edición USA, 1994.
98. Cole JM, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.
99. American Academy Of Pediatrics, Pediatric Nutrition Handbook, Editor Kleiman RE.. Fifth edition, 2004. AAP. P 551-581.
100. Connor W. Diabetes, fish oil and vascular disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:950-952
101. Schmidt EB, Jersild C, and cols. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, haemostasis, neutrophil and monocyte chemotaxis in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med Suppl* 1989; 225(731):201-6
102. Arnesen H, Eritsland J, and cols. Serum Lp(a) lipoproteins levels in patients with coronary artery disease and influence of long-term acid supplementation. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(4): 295-300.
103. Bhathena S, et al. Effects of w-3 fatty acids and vitamin E on hormones involved in carbohydrates and lipid metabolism in men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 684-8.
104. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Tratado de Pediatría. 15a ed, México: McGraw-Hill Interamericana 1998:2:2047-71.

105. Mahan Kathleen, Escott Sylvia. Nutrición y Dietoterapia de Krausse. 9ª Edición. McGraw Hill Interamericana. 1998.
106. Sberry GK, Iannone R: The Johns Hopkins Hospital. The Harriet Lane Handbook. 15a edición St Luis Missouri: Mosby Handbook; 2000. P 458.
107. Fomon, Sj., Nutrition Of Normal Infants, Mosby Year Book Inc, Mosby Comp, St Luis Missouri. 1993.
108. Waterlow JC. Malnutrición proteico-energética. OPS OMS primera ed español No. 55. EUA.1996.
109. Gómez-Santos F. Desnutrición. Bol Med Hosp Infant Mex 1997; 54: 299-304.
110. Gomez F, Ramos-Galvan R, Frenk S, Cravioto JM, Chavez R, Vasquez J. Mortality in third degree malnutrition. J Trop Pediatr 1956; 2 : 77-83.
111. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Brit Med J 1972; 3:566-69.
112. Waterlow JC. Note the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. Lancet 1973; (7):14 : 87-89.
113. NCHS. CDC Growth Charts: United States. Advance Data. No 314. May 30, 2000 .pp1-29.
114. Bueno M, Moreno LA y Bueno G. Valoración clínica, antropométrica y de la composición corporal. En Tojo R. (ed). Tratado de nutrición pediátrica Barcelona. Doyma 2001: 477-90
115. Frisancho, R. Triceps skin fold and upper arm muscle size forms of assessment of nutritional status. A J Clin Nutr. 1974; 1052-8
116. Secretaría de Salud. Vigilancia de la nutrición y Crecimiento del niño. Manual de capacitación para personal de salud. Paquete básico de servicios de salud. Promoción para la salud. NOM - 008 SSA 2 - 1993.
117. Toussaint G, García Aranda JA. Desnutrición Energética y Proteínica. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. (eds). Nutriología Médica. (2 ed) México. Ediciones Médica Panamericana 2001:212-242.
118. SPSS Inc. Base 9.0. EUA Chicago Illinois. 2000.
119. Rencher AC. Methods of Multivariate analysis. Second ed. Wiley-Interscience a Jhon Wiley and sons, Inc Publication. EUA 2002.pp204-21.