



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS OMEGA 3
 SOBRE PERFIL METABÓLICO EN ADOLESCENTES OBESOS
 ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
 EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. MARGARETH SHARON HALL MONDRAGÓN

TUTOR ACADÉMICO
 DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

TUTOR METODOLÓGICO
 DR. JOSÉ DE JESÚS LEIJA MARTÍNEZ



[Handwritten signature]



Ciudad de México Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

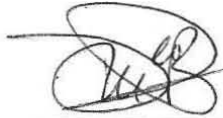
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

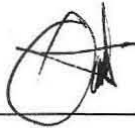
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

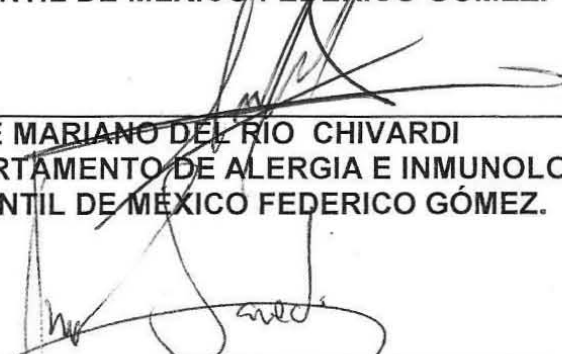
DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.



DR. JOSÉ DE JESÚS LEIJA MARTÍNEZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.



DR. JAIME MARIANO DEL RÍO CHIVARDI
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.



DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RAMÍREZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE
SUBDIRECTOR DE PEDIATRÍA AMBULATORIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVO GENERAL.....	22
HIPOTESIS PRINCIPAL.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	34
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	51
CONCLUSIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

RESUMEN

Antecedentes: En las últimas dos décadas se ha observado un aumento de la prevalencia de asma y obesidad, siendo un problema de salud pública. El 35% de los adolescentes en México tiene sobrepeso u obesidad según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, y de acuerdo al Estudio Internacional de Alergias y Asma en la Infancia Fase III el 9 al 12% de esta población tiene asma.

Planteamiento del problema: A nivel metabólico se ha relacionado con elevación de triglicéridos (TG) con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Las medidas no farmacológicas para bajar de peso y reducir triglicéridos tienen una eficacia limitada. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) solo están indicadas en las formas familiares. No contamos con experiencia del efecto de la suplementación en adolescentes hipertrigliceridémicos que padezcan obesidad y asma al mismo tiempo.

Justificación: Los Omega 3 podrán ser una opción terapéutica para disminuir los niveles séricos de triglicéridos en adolescentes con obesidad e hipertrigliceridemia ya que han demostrado su eficacia en el perfil de lípidos en adultos.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con ácidos omega 3 durante 3 meses sobre el perfil metabólico (Triglicéridos, Colesterol, HDL, ácido úrico, glucosa e insulina) y la resistencia a la insulina (HOMA) en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

Diseño del estudio: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, estratificado, ciego simple, en dos grupos de adolescentes un grupo con obesidad sin asma, y otro grupo obesidad y asma, ambos grupos con hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL. Cada grupo tendrá al mismo tiempo un tratamiento con 3000 mg de ácidos omega 3 y otro con placebo.

Resultados: En el grupo de Obesos asmáticos que recibieron Omega 3 los niveles de triglicéridos, insulina y HOMA disminuyeron estadísticamente significativo al compararlo con placebo con un valor de $p < 0.01$, 0.01 , 0.02 respectivamente. En el grupo de Obesos No asmáticos los niveles de triglicéridos, insulina y HOMA disminuyeron estadísticamente significativo al compararlo con placebo con un valor de $p < 0.01$, < 0.01 , < 0.01 respectivamente.

Conclusiones: Los ácidos omega 3 son eficaces y seguros en disminuir los niveles séricos de triglicéridos, insulina y la resistencia a la insulina (HOMA) en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia. El asma no fue una causa para no presentar una respuesta favorable en disminuir los niveles séricos de triglicéridos, insulina y la resistencia a la insulina (HOMA) al compararlos con los adolescentes con obesidad sin asma.

ANTECEDENTES

Durante las últimas dos décadas se ha observado un aumento sostenido de la prevalencia de asma y obesidad en muchos países. En nuestro país y en el resto del mundo la obesidad es actualmente un problema de salud pública. El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de individuos a nivel mundial y en la población pediátrica es la enfermedad crónica más frecuente.^{1,2, 3, 4}

La obesidad es definida como el acumulo excesivo de grasa corporal que afecta la salud, y el asma es un síndrome clínico caracterizado por un desorden complejo crónico de la vía aérea con obstrucción de la misma, hiperreactividad bronquial e inflamación que se manifiesta por síntomas recurrentes de tos, sibilancias y disnea⁵ .

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA)⁶ y a la actual encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT1 2012)⁷ el 35% de los adolescentes en México tiene sobrepeso u obesidad. En el ámbito nacional esto representa alrededor de 6 325 131 individuos entre 12 y 19 años de edad.

Una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso entre el cuadrado de la altura (Peso kg/Talla m²). El IMC tiene una correlación alta con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos, se observa una asociación del IMC con alteraciones en la mecánica respiratoria, metabólicas, aumento en el riesgo cardiovascular y problemas ortopédicos.^{8, 9} La obesidad en niños y adolescentes se identifica cuando el IMC está por encima del percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)¹⁰.

Además de las alteraciones en la función pulmonar en el obeso asmático, al igual que en pacientes obesos no asmáticos, presentan las complicaciones inherentes a la obesidad, como es el caso de alteraciones metabólicas en la glicemia, presión arterial, lípidos y la resistencia a la insulina causada por la inflamación sistémica sostenida de bajo grado característica de la obesidad.¹¹ La obesidad en la infancia, al igual que en la edad adulta, se ha relacionado con dislipidemias las cuales se caracterizan por elevación de uno o varios lípidos séricos como: triglicéridos (TG), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de colesterol de muy baja densidad (VLDL) y una baja de concentración de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL)¹². En los estudios de Bogalusa^{13, 14} se ha observado que la obesidad en la infancia se relaciona con los niveles de colesterol, lipoproteínas, presión sanguínea, insulina y enfermedad coronaria en la edad adulta, además se mostró que el IMC elevado se relaciona con placas ateroscleróticas más extensas en las arterias coronarias entre los 15 y 24 años de edad. En la actualidad se considera que los pacientes que reúnen la tríada nivel alto de TG, de colesterol-LDL y nivel bajo de colesterol-HDL tienen un alto riesgo cardiovascular.

Se afirma que una disminución de un 5 % del IMC se ha relacionado con una disminución de los riesgos para enfermedades cardiovasculares.^{15, 16, 17} El manejo integral de la obesidad tiene como objetivos establecer metas razonables de reducción de peso o corrección de sobrepeso sin comprometer el crecimiento a través de la modificación de la ingesta y del tipo de alimentos, de los hábitos alimentarios y del nivel de actividad física, detectar comorbilidades e iniciar tratamiento precoz para limitar el daño y disminuir el riesgo cardiovascular inherente a la obesidad.

Desafortunadamente las medidas en la dieta, actividad física y cambio de estilo de vida únicamente producen este cambio en un número reducido de pacientes por que la mayoría de ellos abandonan el manejo a largo plazo.^{18, 19}

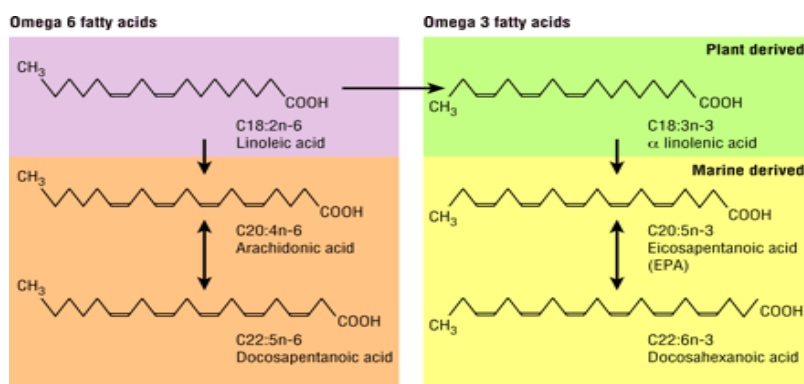
El éxito del descenso de peso y la mejoría o normalización de los niveles de lípidos se ha obtenido en un número mayor de adolescentes sometidos a tratamiento farmacológico con sibutramina que mostró una diferencia significativa entre los grupos sibutramina y placebo.²⁰ Los autores concluyen que el fármaco, en combinación con modificaciones generales del estilo de vida, se asocia con buena eficacia y un buen perfil de seguridad en adolescentes obesos.²¹ Sin embargo debido a la incidencia de intentos de suicidio y de depresión FDA recomienda su uso bajo supervisión y solo en mayores de 16 años. Otro fármaco ha sido el orlistat un potente inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de grasas, ha mostrado un menor éxito para el descenso de peso, pero no para la disminución de triglicéridos.^{22, 23, 24}

En otros estudios el enfoque ha sido dirigido a las alteraciones en los lípidos, más que al sobrepeso, se han propuesto intervenciones con orientación alimentaria, actividad física, y/o cambios en el estilo de vida, sin embargo los resultados a largo plazo no son alentadores e inclusive algunos son desfavorables para descender los lípidos.^{25, 26} Por lo anterior y debido a que los fármacos hipolipemiantes (fibratos y estatinas) son dirigidos a las formas familiares de dislipidemias es preciso proponer alternativas no farmacológicas para el manejo de estas alteraciones, nuestro estudio se enfoca al manejo de la hipertrigliceridemia en pacientes obesos asmáticos y no asmáticos que resultarían beneficiados con la suplementación con ácidos Omega 3.

Bioquímica de omega-3

La grasa de la dieta es una fuente importante de energía para la actividad biológica humana. La grasa puede dividirse en saturada o insaturada. Los ácidos grasos insaturados pueden a su vez clasificarse en ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados. Basándonos en su estructura química, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) pueden a su vez subdividirse en dos grupos: ácidos grasos omega-3 (n-3) y ácidos grasos omega-6 (n-6). La nomenclatura n-3 o n-6 significa que el primer doble enlace, contando desde el metilo final, está en el tercer carbono o en el sexto carbono, respectivamente. Los miembros más simples de los ácidos grasos n-6 y n-3 son el linoleico y el α -linolénico, respectivamente.

Figura 1.

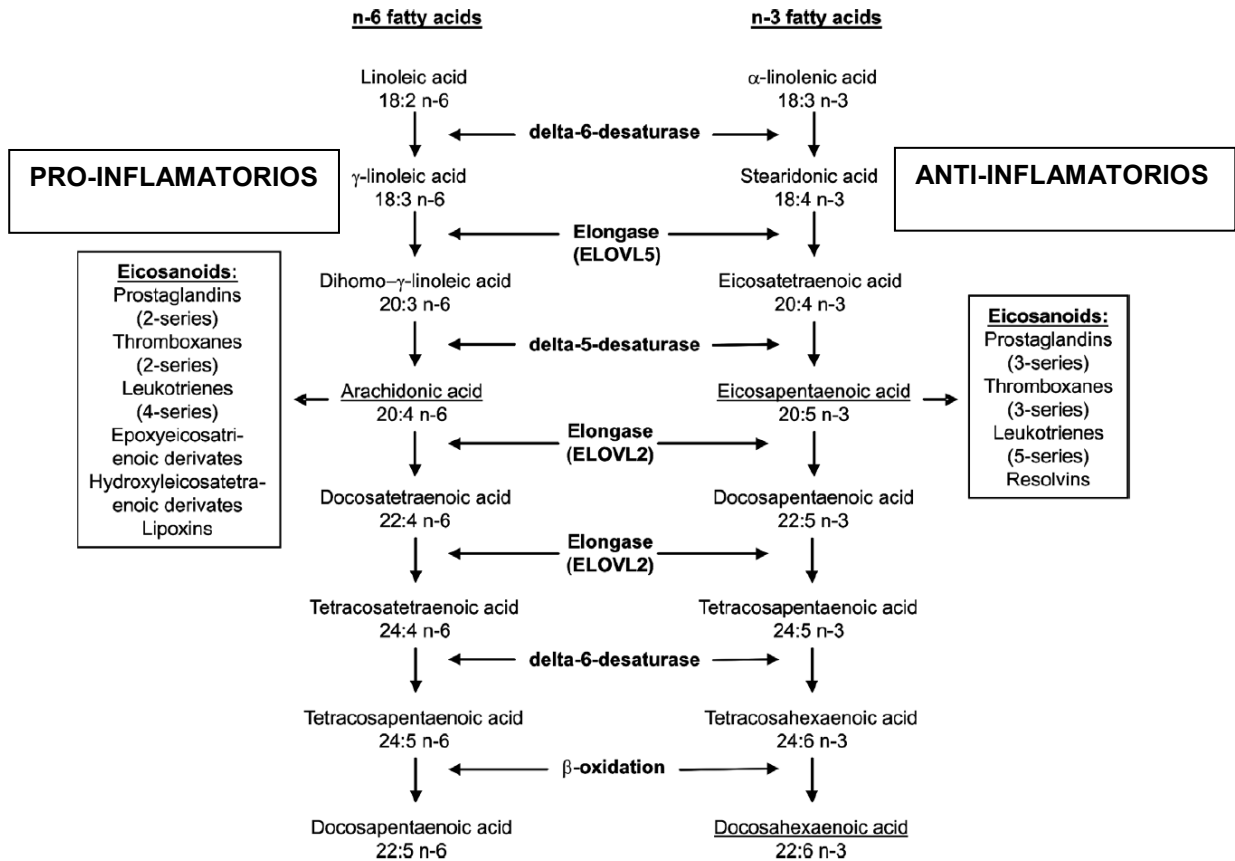


Los ácidos grasos omega-3 (ácido α -linolénico [LNA]) y omega-6 (ácido linoleico [LA]) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), esenciales (EFA) porque no pueden ser sintetizados por los seres humanos y por lo tanto deben de ser consumidos.

El principal ácido graso de la familia de los omega 6 es el ácido linoleico (LA), y de la familia de los omega 3, es el ácido α -linolénico (LNA).

El ácido linoleico (LA) da origen al ácido araquidónico, y el α -linolénico (LNA) al ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Esta transformación ocurre principalmente en el hígado, por medio de los siguientes pasos y enzimas **desaturasas y elongasas**.

Figura 2.



Esta familia de ácidos grasos no es convertible y tienen papeles bioquímicos **muy diferentes**. Del ácido linoleico (LA) omega 6, el cuerpo puede producir ácido γ -linoleico (GLA), ácido dihomo- γ -linoleico (DGLA) y finalmente al **ácido araquidónico(AA)**; y del ácido α -linolénico omega 3, se produce **ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido Docosahexaenoico (DHA)**. Figura 2.

Cada uno de ellos tiene funciones específicas en el organismo y dependen del consumo de sus precursores. En el caso de los omega-3, el ácido α -linolénico es concentrado en el retículo endoplasmático liso en donde entrarán en acción un conjunto de enzimas llamadas **desaturasas y elongasas**, que serán las encargadas de aumentar el número de dobles enlaces y el largo de la cadena de carbonos del ácido α -linolénico. De esta forma tras sucesivas **desaturaciones y elongaciones**, se transforma en ácido eicosapentaenoico (EPA) un ácido graso de 20 carbonos y 5 dobles enlaces y de ahí en tetraeicosapentanoico con 24 carbonos y 6 dobles enlaces, el cual puede abandonar el retículo endoplasmático y es transportado al peroxisoma. Figura 2. En este organelo el ácido graso sufre

una beta oxidación parcial que lo transforma en **ácido docosahexaenoico (DHA) C22:6 omega-3**. El ácido docosahexaenoico (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 ácido docosahexaenoico (DHA) puede ser nuevamente beta oxidada para transformarse en eicosapentaenoico EPA, el que estará también disponible para funciones celulares. Figura 2.

De los productos finales del LNA: EPA y DHA sirven como precursores para **prostanoides de la serie 3**: prostaglandinas E3 (PGE3), tromboxanos A3 (TX3), y **leucotrienos de la serie 5** Leucotrieno B5 (LB5) y resolvinas. Son importantes mediadores **anti-Inflamatorios** que compiten con la formación de **prostanoides de la serie 2** que son **pro-inflamatorios** y derivan del LA.^{27, 28, 29} Figura 2.

El Ácido Araquidónico (AA) es el precursor más abundante y es obtenido del LA de la dieta. En particular, este AA es el sustrato para los **prostanoides de la serie 2**: prostaglandinas E2 (PGE2), prostaglandinas I2 (PGI2), tromboxanos A2 (TX2), **leucotrienos de la serie 4**: leucotrieno B4 (LB4) y lipoxinas. Figura 2.

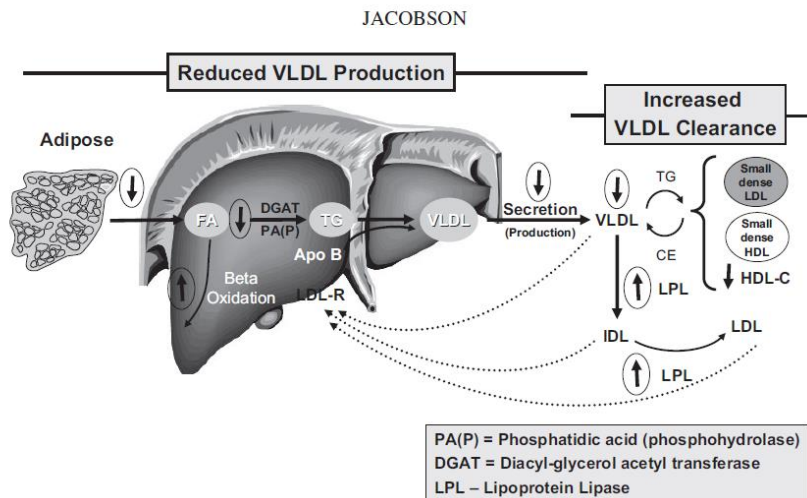
Se estima que la función de estos ácidos grasos es aportar un alto grado de fluidez a las membranas celulares, permitiendo el movimiento de proteínas en su superficie y dentro de la bicapa lipídica.

Hipertrigliceridemia y ácidos Omega-3

La acción benéfica del eicosapentaenoico (EPA) más ácido graso docosahexaenoico (DHA) en la salud cardiovascular ha sido demostrada por diferentes grupos de investigación.^{30,31,32,33,34,35}

Los mecanismos propuestos para disminuir los triglicéridos son los siguientes: los ácidos grasos omega-3 son un sustrato pobre para la síntesis de triglicéridos, inhiben la Acyl CoA: 1,2 Acetiltransferasa de Diacilglicerol que sintetiza Triglicéridos (TG) e incrementan la oxidación de ácidos grasos mediante la mayor activación de la β -oxidación peroxisomal en el hígado, así como también intervienen en la interacción con factores de transcripción a nivel de genes que regulan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria. Esto implica una inhibición de la lipogénesis hepática, ya que interfieren en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma.^{36,37} Figura 5.

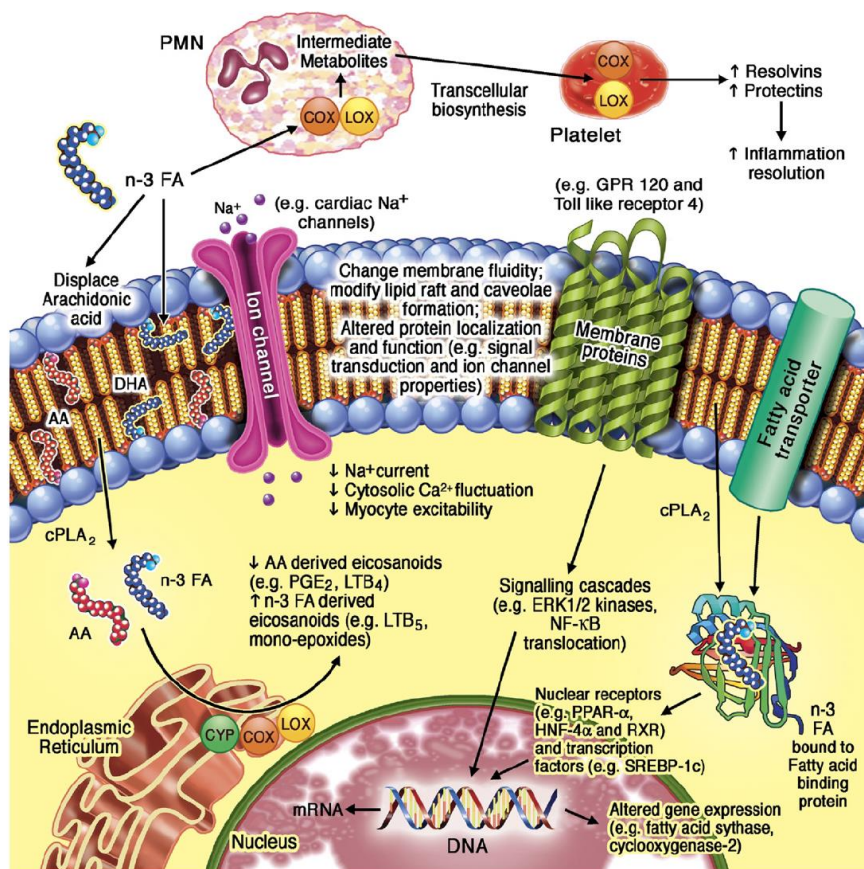
Figura 5.



El mecanismo de acción de los ácidos omega-3 a nivel genético y transcripcional no se ha elucidado completamente pero las investigaciones hechas se centran en ciertos receptores de activación de proliferación de peroxisomas (PPAR- α , PPAR-

γ y PPAR-δ) son sensores fisiológicos de glucosa y homeostasis de lípidos. Son blancos de drogas sistémicas; tales como fibratos así como antagonistas de PPARα los cuales disminuyen los niveles de lípidos y las glitazonas como agonistas de PPARγ que disminuye niveles de glucosa. Debido a que las enfermedades metabólicas están asociadas muchas veces con altos niveles de glucosa sanguínea y niveles de lípidos, las drogas que activan tanto PPAR-α/γ pueden ser una aproximación lógica. Sin embargo, compuestos naturales y sus derivados cercanos se enfocan como drogas futuras como agonistas de enfermedades metabólicas. Figura 6.

Figura 6.

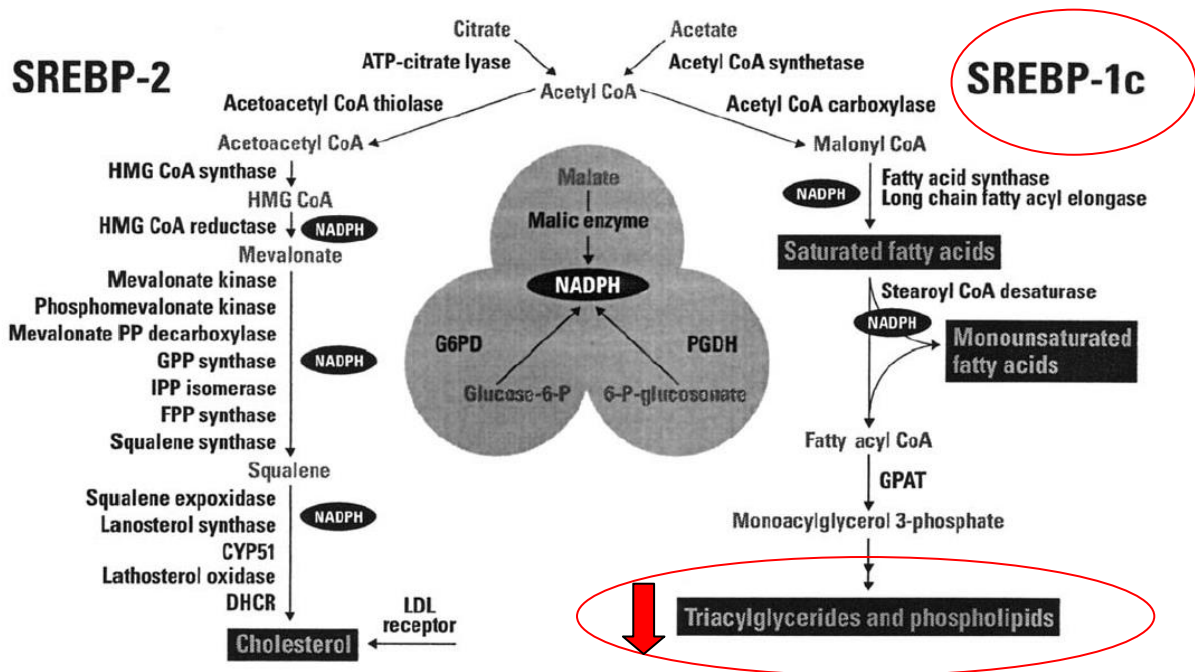


El EPA y DHA que son ácidos grasos abundantes en el aceite de pescado, son usados tradicionalmente como agonistas en enfermedades metabólicas. Estos ácidos grasos actúan como agonistas de PPAR que transcribe los genes involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Por lo que se sostiene la

hipótesis que estos ácidos grasos son agonistas fuertes de PPAR. Con estudio de su estructura se indica que los derivados alfa y beta de los ácidos grasos pueden encajar en los PPAR α/γ ^{38, 39}

En un modelo de trabajo desarrollado a nivel transcripcional genético, el cual involucra el receptor hepático X, el factor nuclear 4- α de hepatocitos (HNF-4 α), receptor de farnesol X y el receptor activador de proliferación peroxisomal (PPARs). Todos estos receptores son regulados por proteínas 1-c de unión a elementos de receptores de esterol (SREBP-1c), el principal interruptor que regula la lipogénesis. Los ácidos omega-3 tienen su efecto hipotriglicéridémico debido a la supresión coordinada de la lipogénesis hepática a través de la reducción de SREBP-1c, sobre estimulando la oxidación de grasas en el hígado y músculo esquelético a través de la activación de PPAR y permitiendo el flujo de glucosa a glucógeno a través de la sub expresión de HNF-4 α . Figura 6 y Figura 7.

Figura 7.



Esta red resulta en la repartición metabólica de combustible desde los triglicéridos almacenados hacia la oxidación, con disminución del sustrato disponible para síntesis de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Con sub expresión simultánea de genes que codifican proteínas que estimulan la oxidación de ácidos grasos, los ácidos grasos omega-3 son potentes **agentes hipotriglicéridémicos** de lo que

son los ácidos grasos omega-6. Adicionalmente la peroxidación de los ácidos grasos omega-3 puede reducir la secreción de VLDL a través de la estimulación de la degradación de apolipoproteínas B. Los ácidos grasos omega-3 pueden actuar promoviendo el aclaramiento postprandial de quilomicrones a través de la reducción de la secreción de VLDL y por estimular directamente la actividad de la lipoprotein lipasa. Los ácidos grasos omega 3 reducen el receptor de esterol lo que conlleva a una disminución en la producción hepática de TG y la reducción de lipoproteínas de baja densidad.

Estos efectos combinados apoyan el uso de ácidos grasos omega-3 como una **herramienta clínica** de mucho valor para el tratamiento de **hipertrigliceridemia**.⁴⁰

La dosis eficaz estudiada para producir un beneficio biológico, bioquímico y clínico va de 2 a 4 gramos de ácidos Omega 3 al día, que es la dosis que actualmente recomienda la Asociación Americana del Corazón de origen marino en cápsulas.⁴³

Uno de los primeros ensayos clínicos doble ciego placebo-controlado en donde se utilizaron dosis adecuadas de 4 gr de ácidos Omega 3, fue hecho por Harris en población adulta de 42 sujetos, con intervención de 4 gr de ácidos Omega 3 vs placebo durante 4 meses, se demostró una disminución de los niveles de triglicéridos del **45%** respecto a sus niveles basales. (**p<0.00001**)

Una evidencia científica más fuerte a favor de la suplementación de ácidos Omega-3 está en el meta-análisis sobre el efecto del aceite de pescado (rico en omega-3) en factores de riesgo cardiovascular. Se consideraron 17 estudios controlados con 7803 pacientes (adultos). Ahí se encontró una reducción en los niveles de triglicéridos de un -27mg/dl (95% IC $-33, -20$) y un valor de $P < 0.0001$, con mayores dosis hasta 5.4g por día, el rango de la dosis fue de 0.1-5.4 gramos⁴¹.

En un meta-análisis de 72 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo por Harris concluyó que la ingesta de un promedio de 3-4 g de omega-3 de origen marino reducía las cifras de TG un promedio de 25-35% respecto a sus niveles basales.⁴² En este presente meta-análisis fue trascendental para que la administración de alimentos y drogas de Estados Unidos de Norteamérica (FDA por sus siglas en Ingles) y la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en Ingles) en el 2004, recomendaran 2 a 4 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) de origen marino en cápsulas en adultos con hipertrigliceridemia grave ($TG \geq 500 \text{mg/dl}$) y adultos con hipetrigliceridemia leve ($TG \geq 200 \text{mg/dl} - 499 \text{mg/dl}$) con un evento coronario previo.⁴³

Tenemos pocos estudios en población pediátrica con hipertrigliceridemia un estudio realizado en Toronto Canadá por N Chahal y colaboradores en Hospital for Sick Children, se incluyeron a 111 niños en el estudio entre 8-18 años de edad, con niveles de $TG \geq 150 \text{mg/dl}$, un grupo de 60 niños recibió 0.5-1.0 gramos de Omega-3 contenidos en aceite de pescado y el otro grupo de 51 niños recibió placebo, no se demostró evidencia estadística de que la suplementación con Omega 3 contenidos en aceite de pescado disminuyera los niveles de triglicéridos $p = 0.18$.⁴⁴ Sin embargo la dosis no es la más adecuada para producir un beneficio biológico y bioquímico. Por lo que se necesitan más ensayos clínicos, dobleciegos, aleatorizados, controlados con placebo en esta población de niños y adolescentes con hipertrigliceridemia.

No hay recomendaciones específicas de omega tres en niños y adolescentes con hipertrigliceridemia.

ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

La obesidad se asocia estrechamente con un estado inflamatorio por la elevación de citocinas proinflamatorias en sangre y tejidos, lo que conlleva a la resistencia a la insulina y en consecuencia desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemias.

El reconocimiento de que el tejido adiposo no sólo almacena y libera ácidos grasos, sino también sintetiza y libera una gran cantidad de otros compuestos activos ha proporcionado un marco conceptual que ayuda a entender cómo la obesidad puede resultar en el desarrollo de la resistencia a la insulina. De acuerdo con este concepto, un aumento de la masa grasa libera cantidades de compuestos tales como ácidos grasos (FFA), la angiotensina 2, resistina, factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina 6, interleucina 1- β entre otros. Algunos de estas sustancias, cuando se infunde en grandes cantidades, puede producir resistencia a la insulina.

En el músculo esquelético el aumento de los ácidos grasos libres lleva a una reducción en la absorción de glucosa estimulada por insulina (más de 80% de los cuales se produce en músculo esquelético). En estas condiciones, la resistencia a la insulina se desarrolla dentro de 2 a 4 h después de los niveles de que FFA en plasma aumentan y posteriormente desaparece dentro de las 4 h después de la normalización de los niveles de FFA en sangre.

En el hígado los mecanismos que inducen a la insulino-resistencia se deben a la acumulación intrahepática de diacilglicerol, activación de serina y treonina, cinasas, lo que conlleva a una reducción en la fosforilación de tirosina de insulina (IRS 1/2). Se ha demostrado que el aumento de ácidos grasos libres produce un defecto en el transporte de glucosa causando alteraciones en la señalización de la insulina a nivel celular, en donde las células generan energía en forma de ATP o reesterificado y posteriormente llevar al almacenamiento en forma de triglicéridos (TG). Son varios metabolitos que participan en la formación de FFA reesterificación incluyendo la cadena larga acil-CoA y diacilglicerol (DAG).

Una vez que se activa, una o varias de estas quinasas de serina / treonina puede interrumpir la señalización de insulina por la disminución de la fosforilación de tirosina del sustrato receptor de insulina 1 o 2 (IRS 1/2). Esta inhibirá la actividad del receptor IRS / PI3 quinasa, que controla la mayor parte de las acciones metabólicas de la insulina de incluyendo la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno, la glucogenólisis y la lipólisis.

Las alteraciones hormonales en la obesidad, niveles altos de leptina, bajos niveles de adiponectina, múltiples citosinas como **TNF- α** , **IL-1 β** , **IL-6**, los reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva), todos estos factores participan en el estado de la **inflamación sistémica de bajo grado** que promueven las alteraciones metabólicas como **la resistencia a la insulina**.

El estado de **inflamación sistémica de bajo grado** que presentan los pacientes con obesidad se manifiesta clínicamente en problemas de salud con relevancia en salud pública y epidemiológica tales como alteraciones metabólicas y respiratorias.

Los ácidos Omega-3, disminuyen la síntesis de las citosinas de inflamación sistémica de bajo grado como **TNF- α** , **IL-1 β** , **IL-6** por esta vía inmunológica, se puede obtener un beneficio al administrar 3 gr de ácidos omega-3 y obtener mejoría en la reducción en la resistencia a la insulina (Índice de HOMA).

Dosis y seguridad de omega-3 en los niños

Actualmente las recomendaciones de los requerimientos de omega-3 en niños y niñas de 8 a 18 años es de 5 a 16 g/día correspondiendo al 1 a 2 % de las calorías totales de la dieta y de LNA 0.6 a 1.2 g/día y 0.4% de las calorías totales de la dieta.^{45, 46} La proporción ideal que en el consumo de omega-6/omega-3 es de 4:1. Con respecto a la ingesta de los metabolitos del LNA esto es ácido eicosapentaenoico (EPA) más ácido docosahexaenoico (DHA) es de 0.8g/día con una relación DHA y EPA de 2:1 a 4:1. Desafortunadamente esto no se cumple ya que la dieta occidental tiene una relación de ingesta de omega 6/omega 3 que va de 10:1 hasta 15:1.

Con respecto a la seguridad de la suplementación de los omega-3, en esta revisión seis de ocho ensayos clínicos de adultos y dos de los pediátricos reportaron seguridad. La reacción más seria notada fue un número indefinido de episodios de náusea y vómito después de la ingesta del aceite, lo que llevó al abandono del estudio en dos pacientes.

Respecto a la seguridad y efectos colaterales a largo plazo de los ácidos Omega-3 se han realizado estudios 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 dos a cinco gramos por día, no existe evidencia clínica de aumento en el sangrado o bien de modificaciones de las variables homeostáticas. En otros estudios con dosis de $\geq 7-10$ g/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.⁴⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el asma son entidades inflamatorias crónicas, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para diabetes y alteraciones cardiovasculares; de hecho actualmente la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que se ha sobrepuesto a otras patologías como en el caso del asma. Ya que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para la diabetes tipo II y las alteraciones cardiovasculares, el manejo de esta entidad en niños obesos forma parte integral del tratamiento para reducir de peso. Las medidas no farmacológicas, las estrategias para bajar de peso y reducir triglicéridos que combinan una dieta adecuada y el aumento en la actividad física tienen eficacia limitada, ya que no se observan efectos duraderos, y la falta de apego y el abandono a ellas, las hace poco prácticas. En niños las medidas farmacológicas hipolipemiantes (fibratos y estatinas) para manejar dislipidemias solo están indicadas en las formas familiares de la enfermedad y aún son necesarios más estudios de seguridad y eficacia al respecto para usarlas en este grupo etéreo.⁴⁸ Una alternativa para el manejo no farmacológico de la hipertrigliceridemia es el suplemento de ácidos grasos omega-3; que no ha sido aún probado en población pediátrica para disminuir triglicéridos y sus efectos en el asma pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL

¿Cuál es el efecto de la suplementación de tres gramos diarios de ácidos Omega-3 comparado con placebo durante tres meses sobre el nivel séricos de triglicéridos en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia?

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN SECUNDARIA

¿Cuál es el efecto de la suplementación de tres gramos diarios de ácidos Omega-3 comparado con placebo durante tres meses sobre el perfil metabólico (colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa basal, insulina) en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia?

¿Cuál es el efecto de la suplementación de tres gramos diarios de ácidos Omega-3 comparado con placebo durante tres meses sobre la resistencia a la insulina (HOMA) en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia?

JUSTIFICACIÓN

Desafortunadamente el manejo de la obesidad no es sencillo y a pesar de que las recomendaciones alimentarias y de actividad física son mejores juntas que cada una por separado, no tienen a largo plazo la eficacia en el descenso de peso y sobretodo en la normalización del perfil de lípidos, además de que la tasa tan alta de abandono con este manejo es una limitante para descender los TG y otros lípidos. Esto resulta frustrante y preocupante por el efecto dañino a nivel cardiovascular que tienen las alteraciones metabólicas. Además de tener en cuenta las complicaciones cardiovasculares es necesario hacer énfasis que la obesidad incrementa la intensidad del asma y origina mayor uso de medicamentos. Una alternativa terapéutica para disminuir los niveles de TG es la suplementación de EPA y DHA que ha demostrado su eficacia en el perfil de lípidos en adultos.³³ Hay resultados contradictorios en asma y aún no contamos con experiencia del efecto de la administración de EPA y DHA en adolescentes que tengan obesidad y asma al mismo tiempo.

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

De acuerdo a los estudios que muestran la eficacia sobre los niveles de triglicéridos (TG) en obesos y a las controversias vertidas de su efecto en asma, consideramos necesario seguir investigando el efecto que tendría la terapia de suplementación. Así se evaluará el efecto que tiene la suplementación de ácidos grasos omega-3 en este grupo con una patología inflamatoria local a nivel pulmonar como el asma y sistémica de bajo grado como la obesidad. El promover que el adolescente obeso con hipertrigliceridemia disminuya clínica y significativamente los niveles de TG por medio de la suplementación con omega-3, en especial EPA y DHA, dará al paciente una herramienta más en su tratamiento con la cual tendrá un mejor control de su enfermedad.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de la suplementación de omega 3 durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos, insulina, HDL, ácido úrico, glucosa y resistencia a la Insulina (HOMA) en adolescentes asmáticos y no asmáticos con obesidad e hipertrigliceridemia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el efecto de la suplementación de ácidos omega 3 durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos comparado con placebo en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.
- Determinar el efecto de la suplementación de ácidos omega 3 durante 3 meses sobre el perfil metabólico (colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa basal, insulina) comparado con placebo en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.
- Determinar el efecto de la suplementación de ácidos omega 3 durante 3 meses sobre la resistencia a la insulina (HOMA) comparado con placebo en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

HIPOTESIS PRINCIPAL

Los adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia suplementados diariamente con ácidos grasos omega 3 durante tres meses, presentarán una disminución del **35%** de los niveles séricos de triglicéridos respecto a su basal.

HIPOTESIS SECUNDARIA:

Los adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia suplementados diariamente con ácidos grasos omega 3 durante tres meses, presentarán una disminución del **10%** de los niveles séricos de Colesterol Total respecto a su basal.

Los adolescentes obesos con y sin asma con hipertrigliceridemia suplementados diariamente con ácidos grasos omega 3 durante tres meses, presentarán aumento del **15%** de los niveles séricos de HDL respecto a su basal.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Diseño: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, longitudinal, comparativo, ciego simple.

SUPLEMENTOS

EPA y DHA (Omega-3)

Para el suplemento de EPA y DHA, se tomarán como base los últimos trabajos que se han realizado en adultos con hipertrigliceridemia en donde las concentraciones de EPA y DHA están entre tres y cuatro gramos por día; con una relación de EPA y DHA de 2:1.

Cada cápsula contendrá:

400 mg de EPA y 200 mg de DHA

En cinco cápsulas por día se aportarán:

2000 mg de EPA y 1000 mg de DHA por día (3000mg = tres gramos por día Omega-3).

Los productos Omega Rx son de los laboratorios Zone y contienen menos de una décima parte de las concentraciones de mercurio y otros contaminantes permitidos por los parámetros de medicina Noruega y de la Farmacopea Europea. Tales mediciones se realizan en cada lote por un laboratorio de calidad independiente o International Fish Oil Standard (IFOS, por sus siglas en inglés) y se representan por un puntaje IFOS de 5 estrellas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 10 a 16 años.
- Sexo femenino o masculino.
- Con hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl punto de corte tomado de acuerdo a las recomendaciones de la Federación Internacional de Diabetes
- Con Obesidad de origen exógeno de acuerdo a las tablas de los CDC IMC ≥ 95 percentil.
- Sin asma (para un grupo).
- Otro grupo: con diagnóstico de asma de acuerdo a (GINA 2014) (NAEPP 2007).
- Con una evolución del asma \geq de 6 meses.
- Con una intensidad del asma de leve intermitente y persistente sin uso de esteroides inhalados.
- Con reversibilidad con beta dos $\geq 12\%$ o 200 ml en el VEF1 obtenido con el broncodilatador inhalado respecto a su basal.
- Procedentes del área conurbada.
- Consentimiento y asentimiento informado firmado por el paciente y padres o tutores.
- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del SNC (epilepsia).
- Pacientes con otras enfermedades pulmonares (fibrosis quística, displasia bronco- pulmonar, tuberculosis pulmonar.).
- Pacientes con cardiopatías.
- Pacientes con reflujo gastroesofágico.
- Pacientes con endocrinopatías (hipotalámica, tiroidea, Diabetes mellitus Tipo 1 o 2).
- Hipertrigliceridemia familiar (TG mayor de 300 mg/dl e historia familiar de esta).
- Hipercolesterolemia familiar.

- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Barder-Biedl).
- Tratamiento con esteroide sistémico ciclo corto o continuo tres meses antes.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses antes.
- Uso de anticonceptivos.
- Uso de vitaminas.
- Asma no controlada clasificada de acuerdo a GINA 2014.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes.
- Con hipersensibilidad al aceite pescado.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Inasistencia a una cita.
- Ingesta menor del 95% del número de cápsulas con el suplemento.
- Retiro del consentimiento informado.
- Uso de esteroide sistémico e inhalado durante el estudio.
- Embarazo.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tipo de suplemento de omega-3

- Definición operativa: Tres gramos diarios de aceite de salmón que tendrá 2000 mg de EPA y 1000 mg de DHA.
- Categoría: cualitativa (si/no)
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: si/no

Placebo

- Definición operativa: Cinco cápsulas de gel.
- Categoría: cualitativa nominal
- Escala de medición: nominal dicotómica

- Unidad de medición: si/no

Variables dependientes:

Niveles séricos de Triglicéridos:

- Definición operativa: concentración de triglicéridos en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: mg/dl
- Para hipertrigliceridemia el valor de corte es de 150 mg/dl (de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de diabetes)

Niveles séricos de Colesterol Total:

- Definición operativa: concentración de colesterol total en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: mg/dl
- Para hipercolesterolemia el valor de corte en adolescentes es de >200 mg/dl (de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de diabetes).

Niveles séricos de HDL:

- Definición operativa: concentración de HDL en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: mg/dl
- El valor de corte en adolescentes es de 35 mg/dl (de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de diabetes)

Niveles séricos de Ácido Úrico:

- Definición operativa: concentración de ácido úrico en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: mg/dl
- El valor de corte en adolescentes es de 3-7.7 mg/dl (de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de diabetes)

Glucosa en ayuno:

- Definición operativa: concentración de glucosa en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: mg/dl.

Niveles séricos de Insulina:

- Definición operativa: concentración de insulina en suero
- Categoría: cuantitativa continua
- Unidad de medición: UI (unidades)
- El valor de corte es 5 UI (de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de diabetes)

Resistencia a la insulina (Índice de HOMA)

Definición conceptual: Disminución de la eficacia de la insulina para bajar los niveles de glucosa en la sangre.

Definición operacional: Índice de resistencia a la insulina (medido por quimioluminiscencia con equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120), mediante el modelo matemático HOMA

$$\frac{\text{insulina} \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}} \right) \times \text{glucosa} \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right)}{22.5}$$

Y se considera resistencia cuando el resultado del **índice de HOMA** es mayor de 3.4

Categoría: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Unidades

Variable de confusión:

Orientación alimentaria

- Definición conceptual: conjunto de acciones que proporcionan información básica, científicamente validada y sistematizada, tendiente a desarrollar habilidades, actitudes y prácticas relacionadas con los alimentos y la alimentación para favorecer la adopción de una dieta correcta a nivel individual, familiar o colectivo, tomando en cuenta las condiciones económicas, geográficas, culturales.
- Operativa: De acuerdo a la talla y edad, se calculan las calorías totales a las cuales se les restará un 15 a 20%. La proporción de carbohidratos será de 60% y de lípidos de 20 a 25% con menos del 7% de grasas saturadas.

Actividad física

- Definición conceptual: Es el esfuerzo realizado por el ser humano para efectuar diferentes actividades. Comprende cualquier movimiento corporal realizado por los músculos esqueléticos que provoca gasto de energía. La actividad física está presente en todo lo que una persona hace a lo largo de las 24 horas del día, salvo dormir o reposar.
- Operativa: Caminata de 30 minutos al días por siete días de la semana, registrada en el diario de actividad física semanal.

TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a la diferencia referida en estudios clínicos realizados anteriormente, se estimó el tamaño de muestra necesario por grupo al usar la prueba de la **t** para comparar medias de variables continuas. En base a la siguiente formula. $N = 2s^2(Z\beta + Z\alpha)^2/d^2$ Se calculó en base a las diferencias en las concentraciones de triglicéridos, basados en el meta análisis del tamaño del efecto del omega tres se observó una reducción en los niveles de triglicéridos de -

27mg/dl, con una desviación estándar de 33mg/dl, con un $\alpha=0.05$ (bilateral), $\beta=0.20$, poder estadístico del 80%.⁴⁹ El tamaño de la muestra será de 23 por grupo, tomando en cuenta una pérdida mayor del 20 %, el tamaño de la muestra se incrementará a 30 sujetos por grupo.

Los grupos serán de 30 adolescentes obesos con asma y 30 adolescentes obesos sin asma que recibirán 3000 mg de ácidos omega 3 y 30 adolescentes obesos con asma y 30 adolescentes obesos sin asma que recibirá 3000mg de grenetina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se hará estadística descriptiva para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas (media, desviación estándar, intervalo de confianza 95%).
- Se comparará y se evaluará el efecto de omega-3 por medio de análisis de t student para muestras relacionadas, t student para muestras independientes, Análisis de Varianza (ANOVA)

CONSIDERACIONES ÉTICAS (RIESGOS Y BENEFICIOS)

En vista de las características de que este estudio es experimental, se considera que es de riesgo mayor al mínimo.

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo por la suplementación con cuatro gramos de EPA y DHA en individuos adultos con enfermedad coronaria y no se ha encontrado alteraciones. En períodos de suplementación moderada de dos a cinco gramos por día, no existe evidencia clínica de aumento en el sangrado o bien de modificaciones de las variables homeostáticas. En otros estudios con dosis de $\geq 7-10$ g/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 semanas⁵⁰.

En el estudio realizado por Toussaint G⁵¹ 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 realizará en este estudio es de tres gramos por día por tres meses se considera seguro en las dosis indicadas. Si es el caso en un paciente, se registrarán éstas alteraciones y se le explicará que no tienen ningún riesgo mayor, pero de todas formas se seguirá cuidando la evolución y para tal efecto tendrá un reporte estricto que se monitorizara estrictamente y se registrará en un diario de eventos adversos. Dado que dentro de la población por estudiar hay mujeres en edad fértil, si fuera el caso de un embarazo se eliminará del estudio al individuo, dado que no 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 tomará la cantidad necesaria para la determinación de perfil de triglicéridos. Los datos ayudarán a tener más información y por lo tanto una mejor atención al paciente pediátrico con sobrepeso u obesidad y con hipertrigliceridemia.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

La toma de muestra de sangre se llevará a cabo de acuerdo a los lineamientos propuestos por la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-SSA3-2011 y el material será estéril y de uso único.

CRONOGRAMA

Nuestra meta en el transcurso de estos 4 semestres será reclutar a 30 adolescentes obesos con asma y 30 adolescentes obesos sin asma que recibirán 3000 mg de ácidos omega 3 y reclutar 30 adolescentes obesos con asma y 30 adolescentes obesos sin asma que recibirá 3000mg de grenetina.

Se llevaran a cabo cuatro visitas en todos los pacientes, correspondientes a una basal y tres de seguimiento, con un intervalo de un mes cada una respectivamente.

1ª Visita

- El paciente es captado por consulta externa de Alergia o de la Clínica de Obesidad. Una vez que se corroboren criterios de inclusión o exclusión se comentará sobre el estudio, los objetivos y los beneficios posibles.
- Firma de consentimiento informado por parte del paciente y sus padres.
- Se realizará una Historia Clínica completa por un médico especialista, toma de signos vitales (FC, FR, T/A, y medición de peso, talla e índice de masa corporal, antropometría).
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para triglicéridos, colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa e insulina.
- Se administrara desde la primera visita para un grupo 3000 mg de ácidos omega 3 y al grupo testigo placebo.

2da Visita (+7 días)

- Toma de signos vitales (FC, FR, T/A, y medición de peso, talla e índice de masa corporal, antropometría).
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para triglicéridos, colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa e insulina.
- Se administrara para un grupo 3000 mg de ácidos omega 3 y al grupo testigo placebo.

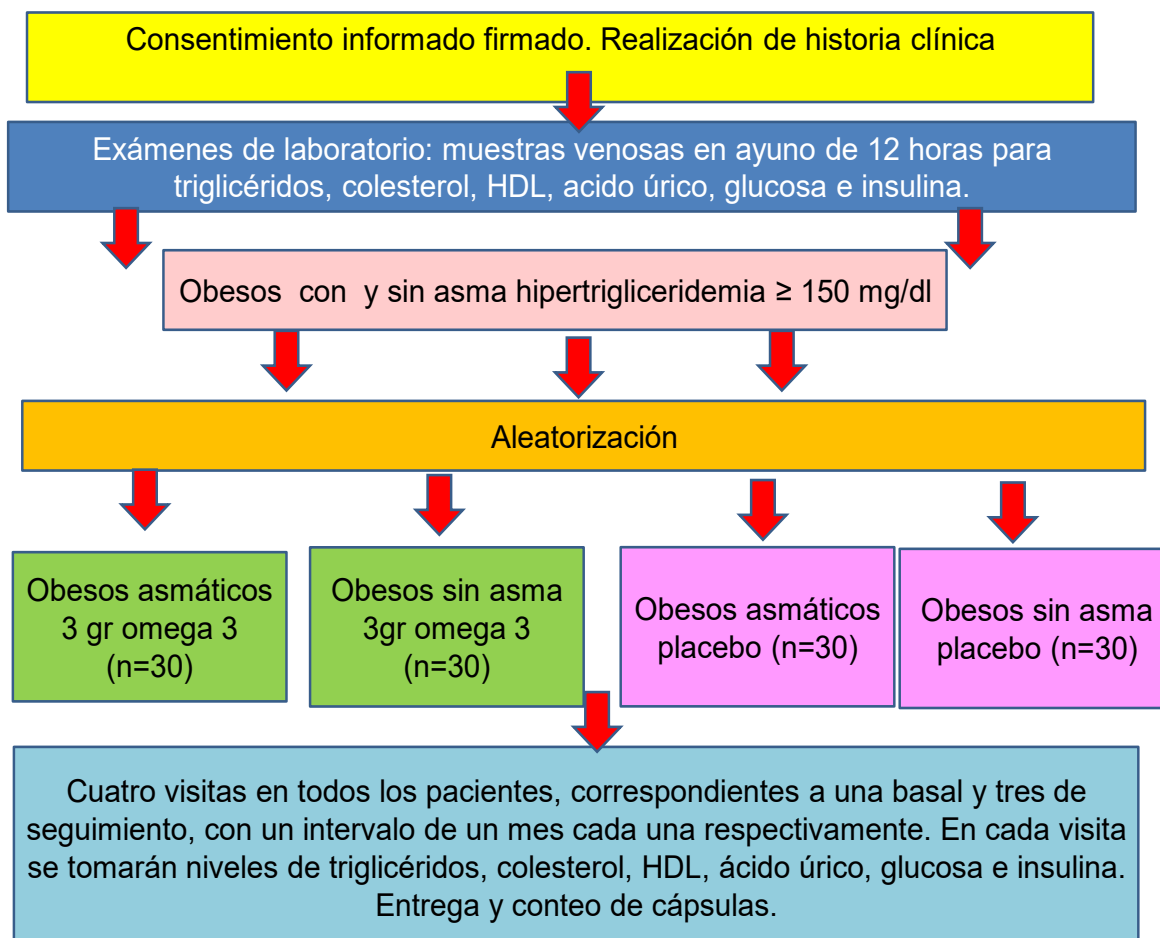
3da Visita (+7 días)

- Toma de signos vitales (FC, FR, T/A, y medición de peso, talla e índice de masa corporal, antropometría).
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para triglicéridos, colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa e insulina.
- Se administrará para un grupo 3000 mg de ácidos omega 3 y al grupo testigo placebo.

4da Visita (± 7 días)

- Toma de signos vitales (FC, FR, T/A, y medición de peso, talla e índice de masa corporal, antropometría).
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para triglicéridos, colesterol total, HDL, ácido úrico, glucosa e insulina.
- Se administrará para un grupo 3000 mg de ácidos omega 3 y al grupo testigo placebo.

FLUJOGRAMA



LIMITACIONES DEL ESTUDIO

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

No se podrán generalizar los resultados, ya que este estudio se realizará en una **población específica**, con características muy precisas imposibilitando la descripción de manera general de todos los niños que tienen obesidad asma e hipertrigliceridemia. Sin embargo, de resultar un efecto positivo sobre la hiperlipidemia, será obligado el realizar más estudios en poblaciones más grandes y más heterogéneas.

De ser posible sería ideal contar en este estudio con la cuantificación de omega 3 y omega 6 en las membranas celulares de eritrocitos o plaquetas, para determinar

cuantitativamente estos ácidos grasos. Ya que como en cualquier estudio de suplementación se corre el riesgo de sobre ó sub registro de la ingestión del suplemento.

RESULTADOS:

Se estudiaron y compararon cuatro grupos:

- 1) Asmáticos obesos con omega-3 (n=30)
- 2) Asmáticos obesos con placebo (n=31)
- 3) Obesos no asmáticos con omega-3 (n=48)
- 4) Obesos no asmáticos con placebo (n=32)

Tabla 1. Características basales y demográficas del grupo de Asmáticos Obesos, de acuerdo a la intervención (omega-3, placebo).

ASMÁTICOS OBESOS			
Intervención	Omega-3 (n=30)	Placebo (n=31)	Valor de p
Edad (años, media, DE)	11.93 (±1.21)	12.26 (±1.52)	0.43
Sexo			
Masculino (n, %)	16 (53.3%)	20 (64.5%)	0.37 *
Femenino (n, %)	14 (46.7%)	11 (35.5%)	
Peso (kg, media, DE)	70.53 (± 16.67)	65.930 (±14.55)	0.25
Talla (cm, media, DE)	155.11 (±10.57)	153.65 (±11.36)	0.60
IMC (kg/m ² , media, DE)	28.97 (±4.16)	27.53 (±3.13)	0.13
C. Abdominal (cm, media, DE)	93.99 (±10.35)	90.87 (±7.55)	0.18
TA sistólica (mmHg, media, DE)	104.33 (± 7.98)	111.90 (±8.00)	0.00
TA diastólica (mmHg, media, DE)	66.73 (±8.93)	71.37 (±6.17)	0.02
Frecuencia Cardiaca (latidos, media, DE)	78.37 (±6.97)	75.06 (±6.82)	0.06
Triglicéridos (mg/dl, media, DE)	218.57 (±56.98)	220.58 (±62.21)	0.89
Colesterol (mg/dl, media, DE)	165.10 (±31.41)	156.69 (±34.19)	0.32
HDL (mg/dl, media, DE)	35.66 (±8.98)	31.93 (±)	0.07
Ácido Úrico (mg/dl, media, DE)	5.73 (±1.43)	5.74 (±1.16)	0.98
Glucosa (mg/dl, media, DE)	85.73 (±8.18)	84.24 (±10.10)	0.52
Insulina (unidades, media, DE)	13.62 (±6.87)	20.09 (±16.62)	0.06
HOMA (unidades, media, DE)	2.73 (±1.31)	4.26 (±4.15)	0.06

* Prueba de Chi cuadrada de Pearson.
DE: Desviación estándar.

Tabla 2. Características basales y demográficas del grupo de Obesos no asmáticos, de acuerdo a la intervención (omega-3, placebo)

OBESOS NO ASMÁTICOS			
Intervención	Omega-3 (n=48)	Placebo (n=32)	Valor de p
Edad (años, media, DE)	12.04 (±1.91)	12.84 (±)	0.06
Sexo			
Masculino (n, %)	28 (58.3%)	22 (68.8%)	0.34*
Femenino (n, %)	20 (41.7%)	20 (41.7%)	
Peso (kg, media, DE)	68.17 (±15.88)	70.90 (±14.14)	0.43
Talla (cm, media, DE)	153.49 (±10.87)	155.54 (±10.58)	0.40
IMC (kg/m², media, DE)	28.58 (±3.61)	29.00 (±3.02)	0.58
C. Abdominal (cm, media, DE)	95.29 (±10.42)	96.15 (±8.73)	0.69
TA sistólica (mmHg, media, DE)	103.50 (±7.94)	113.50 (±7.77)	0.00
TA diastólica (mmHg, media, DE)	67.44 (±7.39)	70.00 (±4.91)	0.06
Frecuencia Cardíaca (latidos, media, DE)	76.92 (±9.22)	76.16 (±5.50)	0.67
Triglicéridos (mg/dl, media, DE)	205 (±65.73)	226.25 (±90.08)	0.23
Colesterol (mg/dl, media, DE)	165.73 (±27.72)	158.92 (±43.53)	0.43
HDL (mg/dl, media, DE)	34.64 (±10.06)	33.33 (±6.60)	0.51
Ácido Úrico (mg/dl, media, DE)	6.06 (±1.22)	6.04 (±1.01)	0.88
Glucosa (mg/dl, media, DE)	87.46 (±9.66)	82.88 (±10.91)	0.05
Insulina (unidades, media, DE)	12.32 (±6.57)	20.89 (±23.49)	0.06
HOMA (unidades, media, DE)	2.66 (±1.68)	4.42 (±6.27)	0.06

* Prueba de Chi cuadrada de Pearson.
DE: Desviación estándar.

Tabla 3. Efecto de la suplementación de omega-3 durante la visita 1 a visita 4 en el grupo de asmáticos obesos (n=30). Prueba de t student para muestras relacionadas. Comparación intragrupo.

ASMÁTICOS OBESOS OMEGA 3. (n=30)				
	Visita 1	Visita 4	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de p
Triglicéridos	218.57	124.43	-94.13 (70.06 -118.20)	0.00
Colesterol	165.10	156.27	-8.83 (-3.94-21.60)	0.16
HDL	35.66	35.73	0.06 (-3.05-2.91)	0.96
Ácido Úrico	5.73	5.43	-0.30 (-.21-0.81)	0.24
Glucosa basal	85.73	85.39	-0.34 (-2.93-3.63)	0.83
Insulina	13.62	10.09	-3.52 (1.62-5.42)	0.00
HOMA	2.73	2.04	-0.68 (0.35-1.02)	0.00

Tabla 4. Efecto de la suplementación de placebo durante la visita 1 a visita 4 en el grupo de asmáticos obesos (n=30). Prueba de t student para muestras relacionadas. Comparación intragrupo.

ASMÁTICOS OBESOS PLACEBO (n=31)				
	Visita 1	Visita 4	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de p
Triglicéridos	220.58	184.65	-35.93 (12.61-59.26)	0.00
Colesterol	156.69	162.50	5.81 (-14.49-2.87)	0.18
HDL	31.93	36.73	4.80 (-7.48- -2.1)	0.00
Ácido Úrico	5.74	4.82	-0.91 (0.50-1.33)	0.00
Glucosa basal	84.24	82.09	2.14 (-2.36-6.65)	0.33
Insulina	20.09	17.23	2.86 (-0.83-6.55)	0.12
HOMA	4.26	3.52	0.74 (-31-1.79)	0.16

Tabla 5. Efecto de la suplementación de omega-3 durante la visita 1 a visita 4 en el grupo de obesos no asmáticos (n=48). Prueba de t student para muestras relacionadas. Comparación intragrupo.

OBESOS NO ASMATICOS OMEGA 3 (n=48)				
	Visita 1	Visita 4	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de p
Triglicéridos	205.10	127.88	-77.22 (53.83-100.62)	0.00
Colesterol	165.73	157.75	-7.98 (-1.77-17.73)	0.10
HDL	34.64	35.00	0.35 (-3.25-2.54)	0.80
Ácido Úrico	6.08	5.81	-0.27 (-.20-0.74)	0.25
Glucosa basal	87.46	86.22	-1.24 (-1.86-4.34)	0.42
Insulina	12.32	9.62	-2.69 (0.62-4.77)	0.01
HOMA	2.66	2.01	-0.64 (0.11-1.17)	0.01

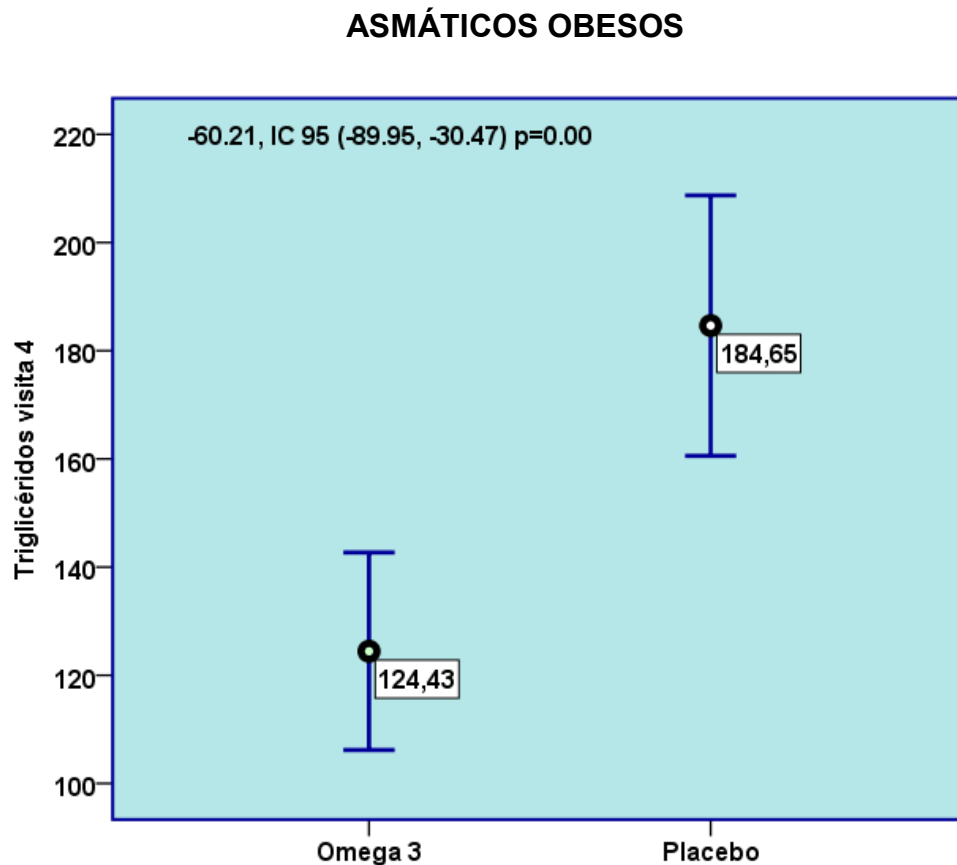
Tabla 6. Efecto de la suplementación de placebo durante la visita 1 a visita 4 en el grupo de obesos no asmáticos (n=48). Prueba de t student para muestras relacionadas. Comparación intragrupo.

OBESOS NO ASMATICOS PLACEBO (n=32)				
	Visita 1	Visita 4	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de p
Triglicéridos	226.25	190.59	-35.65 (15.66-54.65)	0.00
Colesterol	158.92	162.31	3.39 (-14.37-7.58)	0.53
HDL	33.33	36.70	3.37(-5.62- -1.12)	0.00
Ácido Úrico	6.04	4.92	-1.12 (0.74-1.50)	0.00
Glucosa basal	82.88	78.65	-4.23 (0.88-7.58)	0.01
Insulina	20.89	17.68	-3.2 (-5.04-11.47)	0.43
HOMA	4.42	3.45	0.97 (-1.22-3.17)	0.37

Tabla 7. Efecto de omega-3 comparado con placebo, en el grupo de asmáticos obesos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

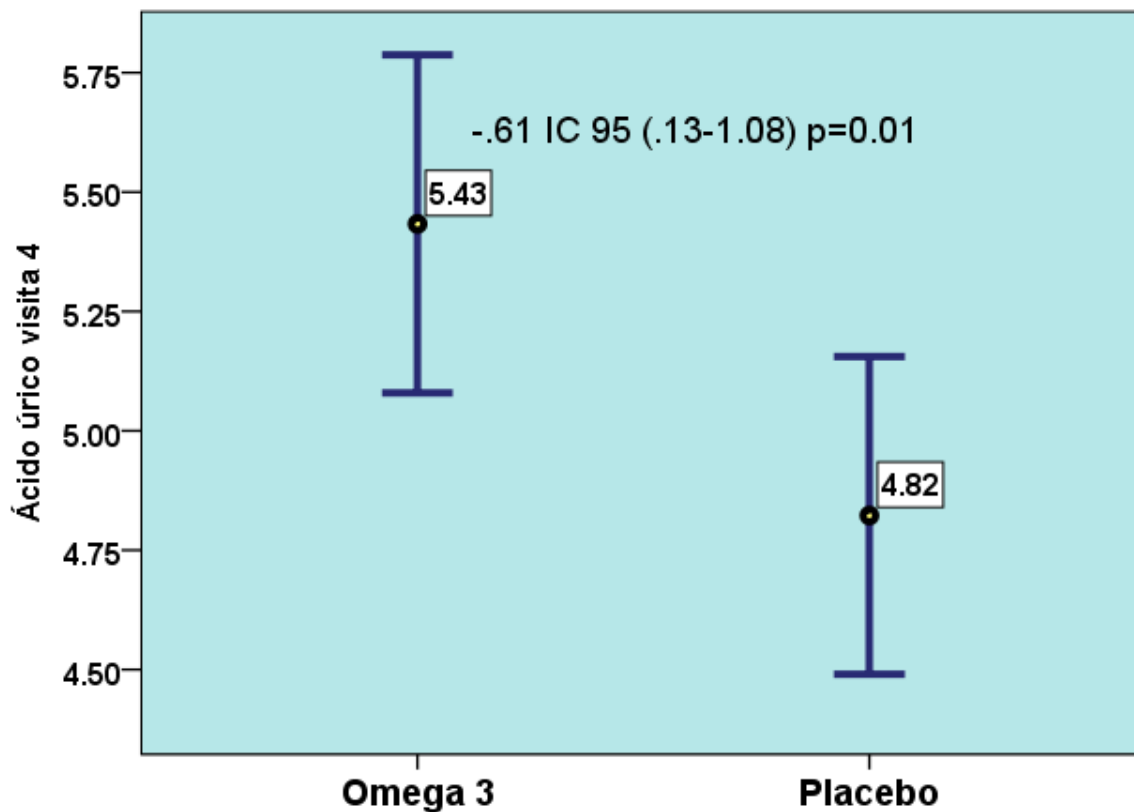
ASMATICOS OBESOS				
	Omega 3 Visita 4 (n=30)	Placebo Visita 4 (n=31)	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de P
Triglicéridos	124.43	184.65	-60.21 (-89.95 - -30.47)	0.00
Colesterol	156.27	162.50	6.23 (-22.45-9.97)	0.44
HDL	35.73	36.73	1.00(-4.19-2.18)	0.53
Ácido Úrico	5.43	4.82	-.61(.13-1.08)	0.01
Glucosa basal	85.39	82.09	-3.29(-1.01-7.60)	0.13
Insulina	10.09	17.23	7.13(-12.72 - -1.56)	0.01
HOMA	2.04	3.52	1.48(-2.78- -.18)	0.02

Grafica 1. Efecto de omega-3 sobre triglicéridos comparado con placebo en el grupo de asmáticos obesos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

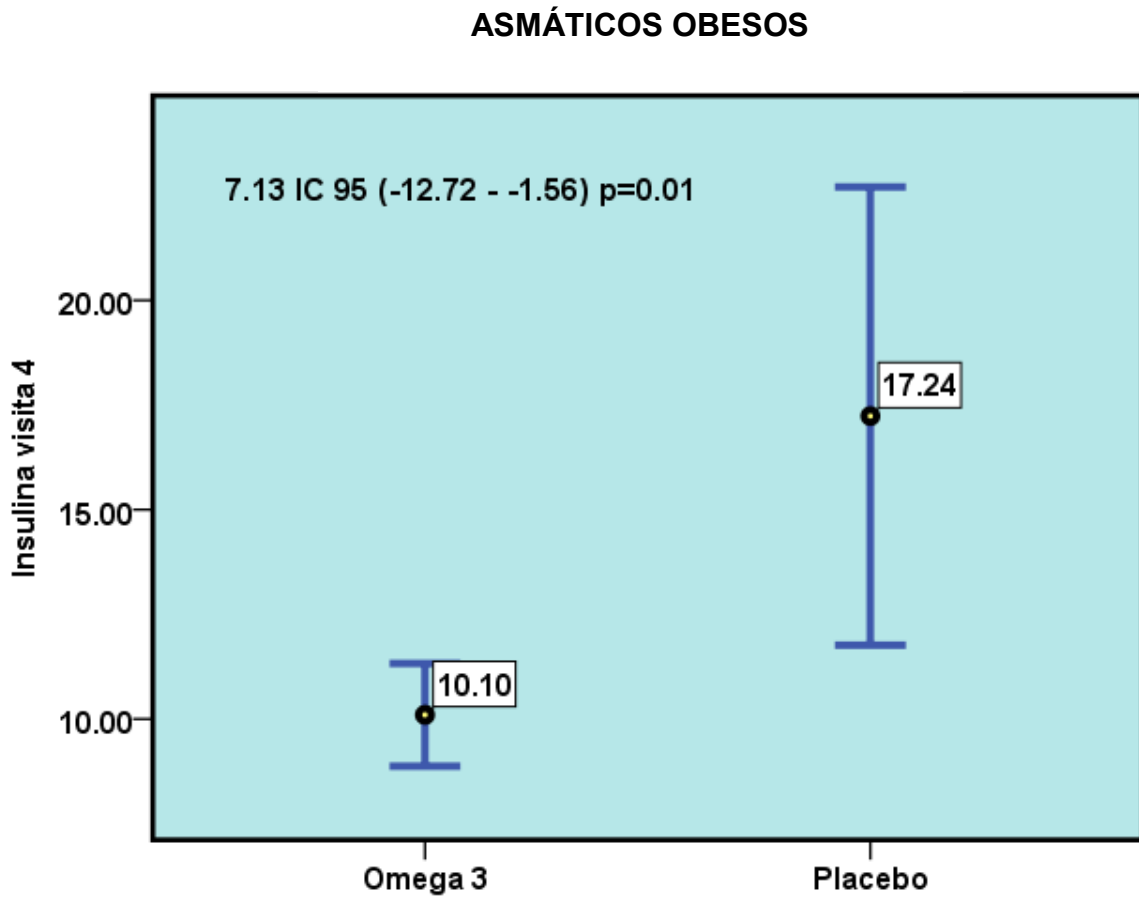


Grafica 2. Efecto de omega-3 sobre ácido úrico comparado con placebo en el grupo de asmáticos obesos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

ASMÁTICOS OBESOS



Grafica 3. Efecto de omega-3 sobre insulina comparado con placebo en el grupo de asmáticos obesos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.



Grafica 4. Efecto de omega-3 sobre HOMA comparado con placebo en el grupo de asmáticos obesos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

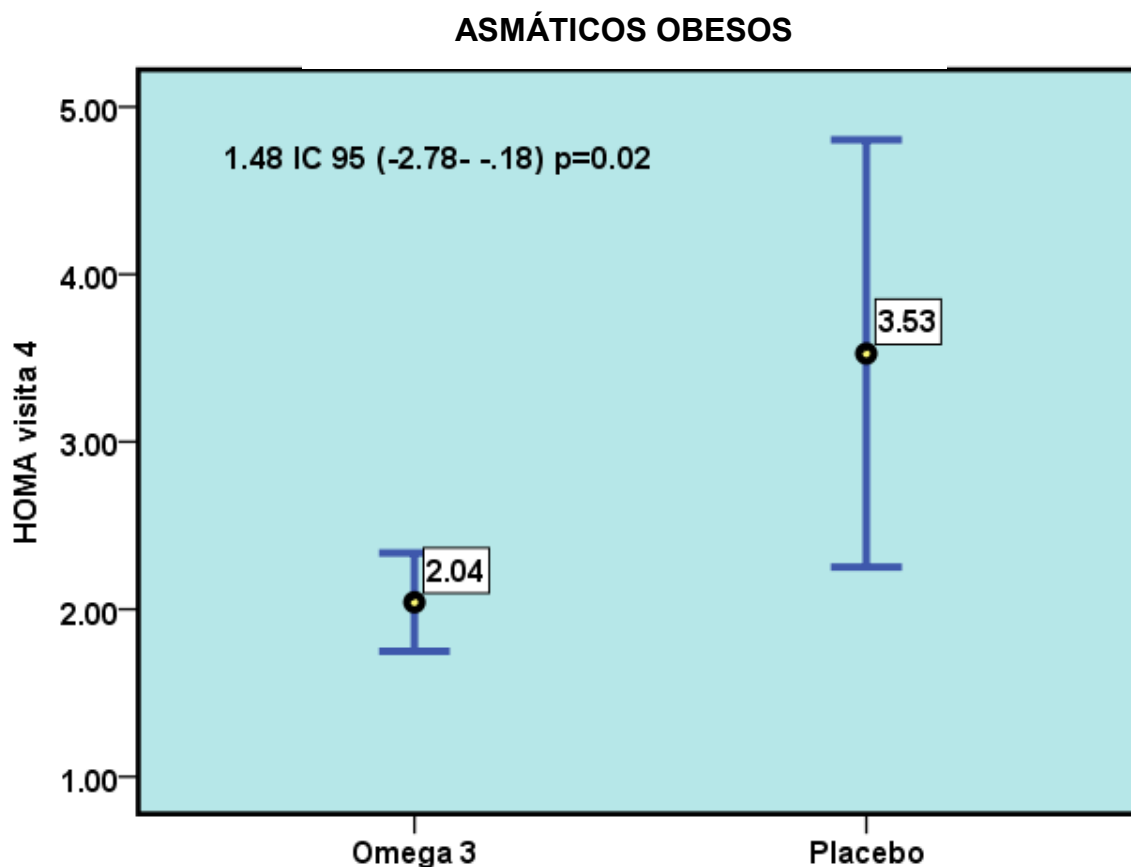
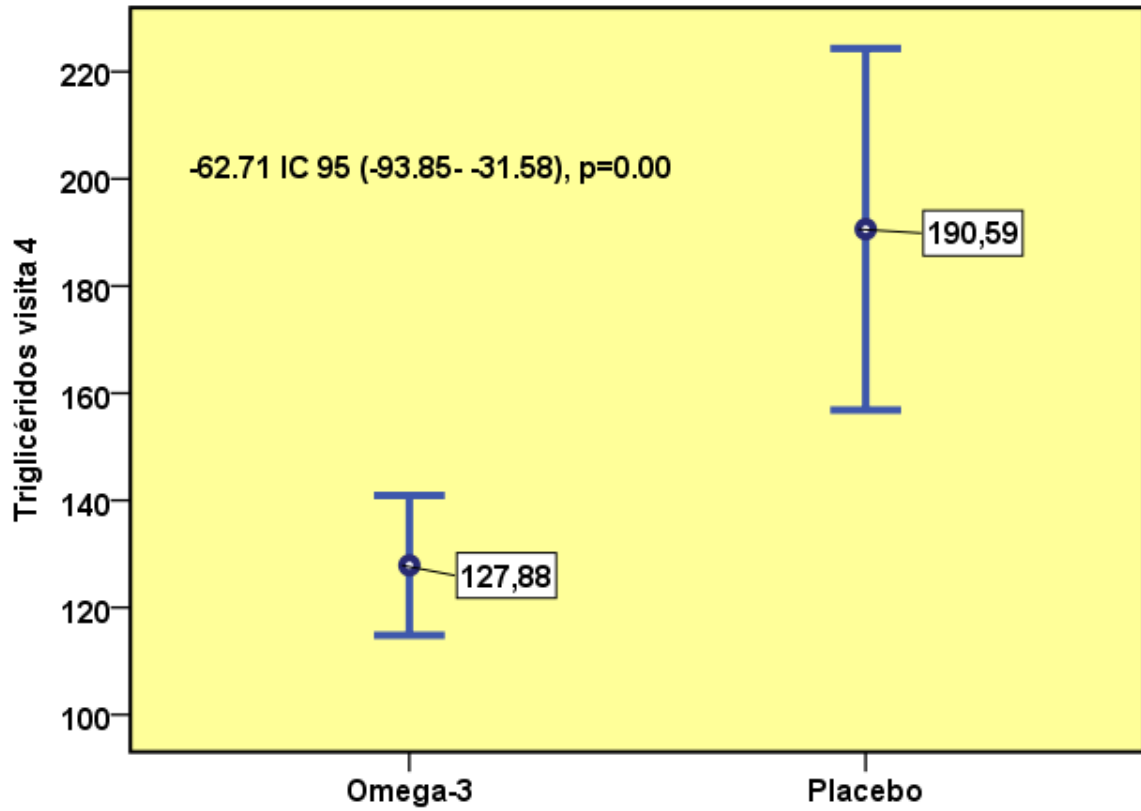


Tabla 8. Efecto de Omega-3 comparado con placebo, en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

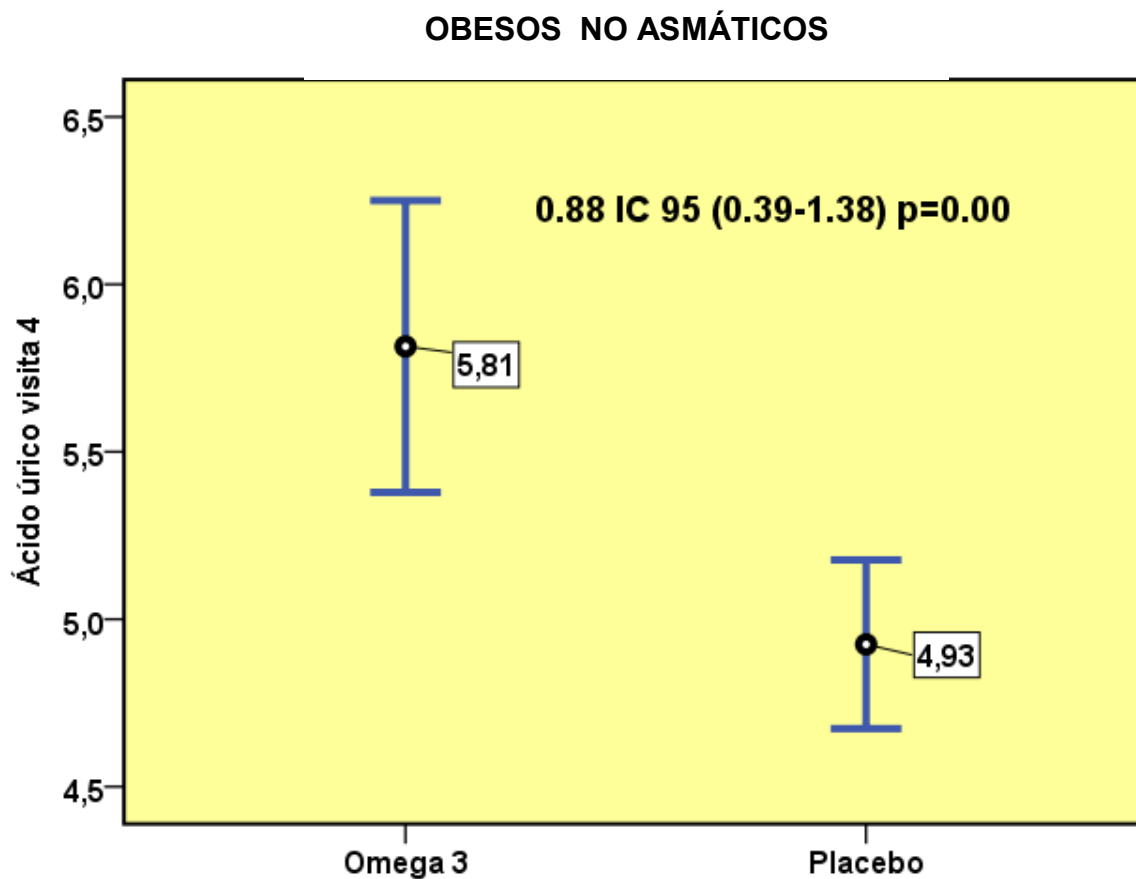
OBESOS NO ASMÁTICOS				
	Omega 3 Visita 4 (n=48)	Placebo Visita 4 (n=32)	Diferencia Medias, IC 95%	Valor de P
Triglicéridos	127.88	190.59	-62.71(-93.85- -31.58)	0.00
Colesterol	157.75	162.31	-4.56 (-18.32-9.2)	0.51
HDL	35.00	36.70	-1.70 (-4.01-0.60)	0.14
Ácido Úrico	5.81	4.92	0.88 (0.39-1.38)	0.00
Glucosa basal	86.22	78.65	7.57 (3.67-11.46)	0.00
Insulina	9.62	17.68	-8.05 (-12.09- -4.02)	0.00
HOMA	2.01	3.45	-1.43 (-2.3- -0.55)	0.00

Gráficos 5. Efecto de Omega-3 sobre triglicéridos comparado con placebo, en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

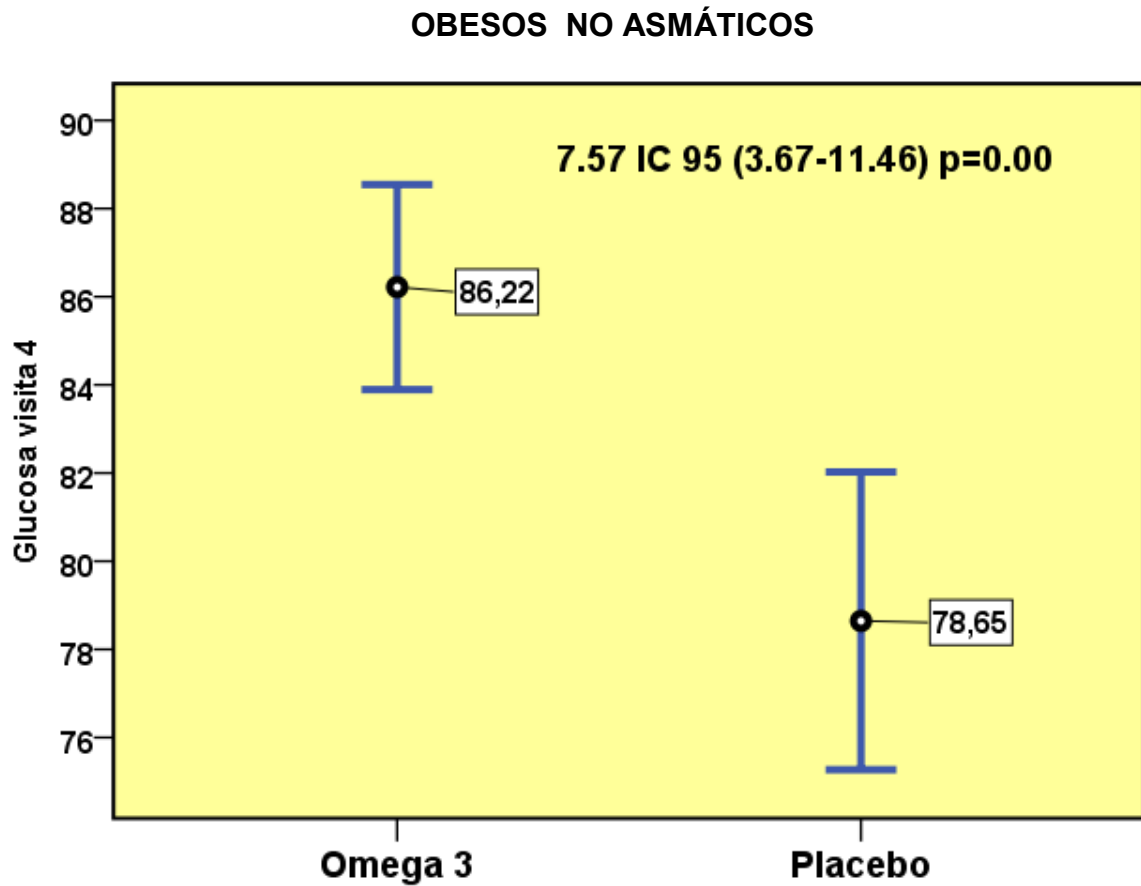
OBESOS NO ASMÁTICOS



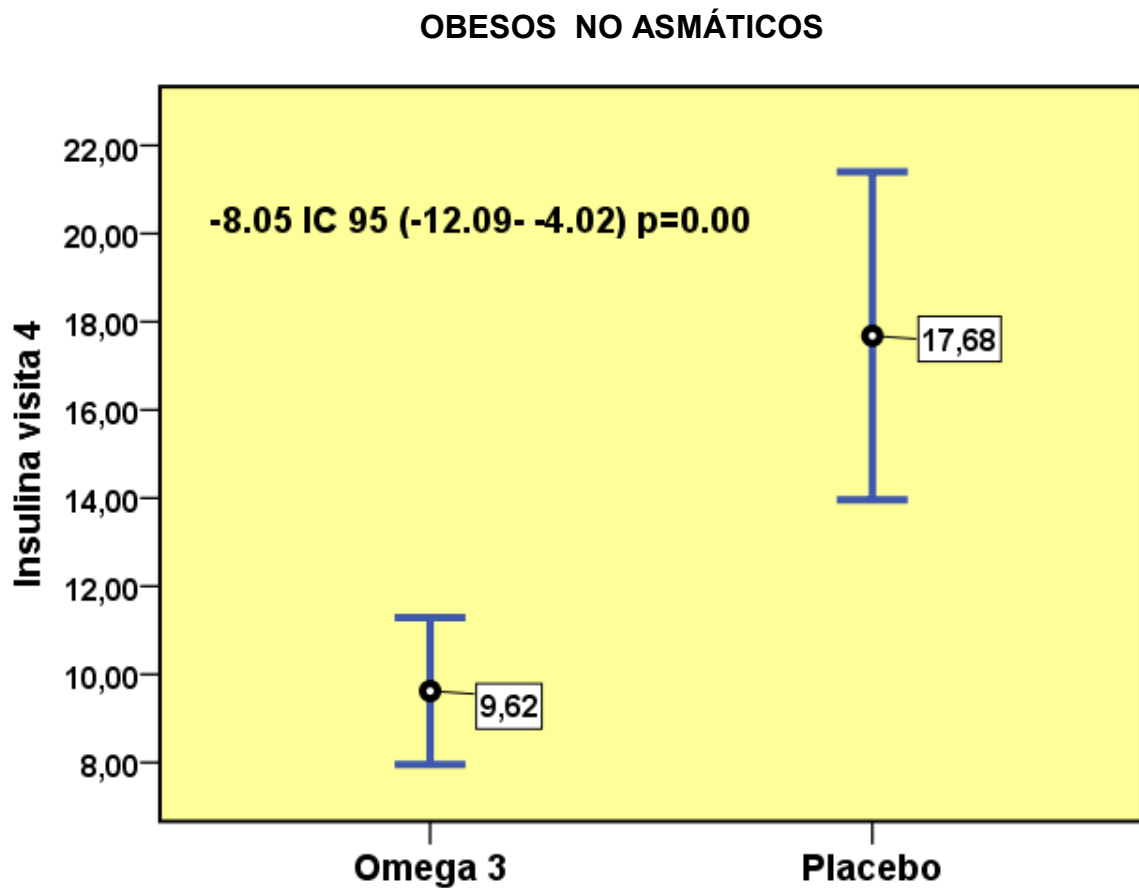
Gráficos 6. Efecto de Omega-3 sobre ácido úrico comparado con placebo, en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.



Gráficos 7. Efecto de Omega-3 sobre glucosa comparado con placebo, en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.



Gráficos 8. Efecto de Omega-3 sobre insulina comparado con placebo, en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.



Gráficos 9. Efecto de Omega-3 sobre HOMA comparado con placebo en el grupo de obesos no asmáticos. Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

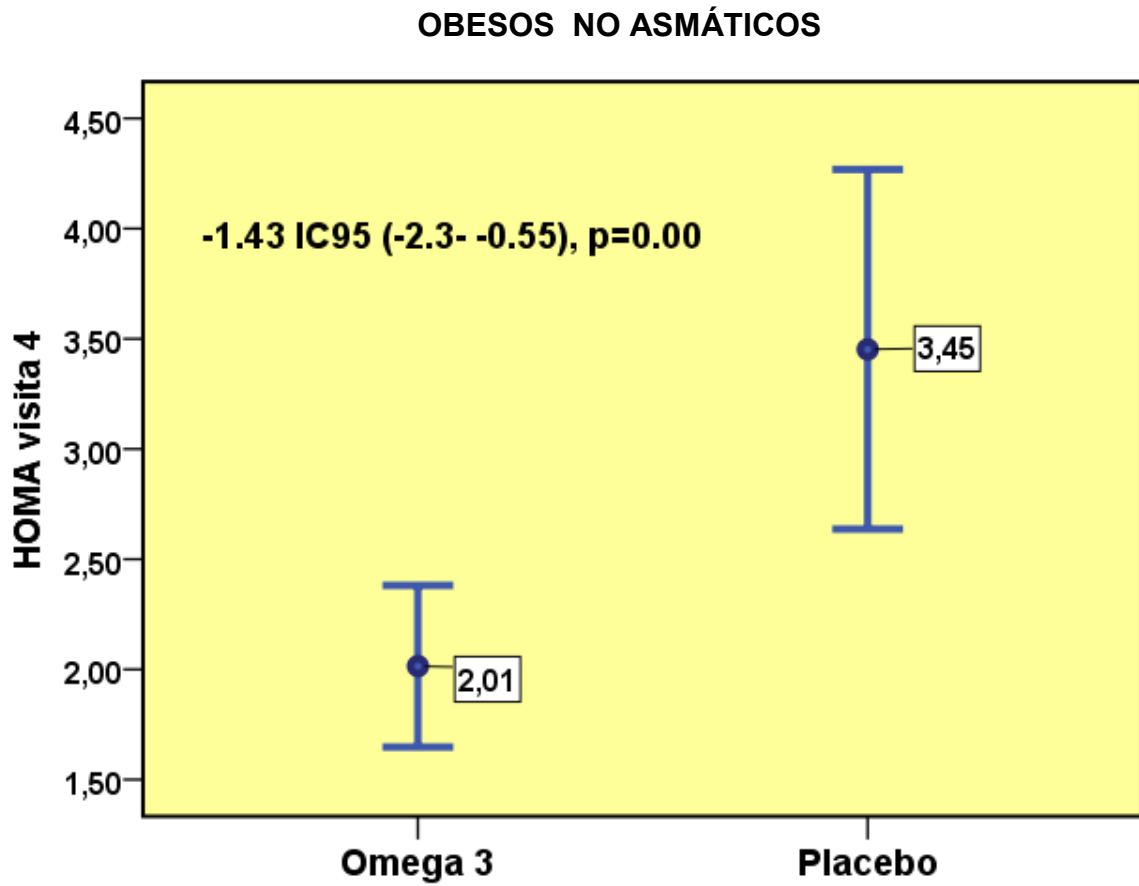
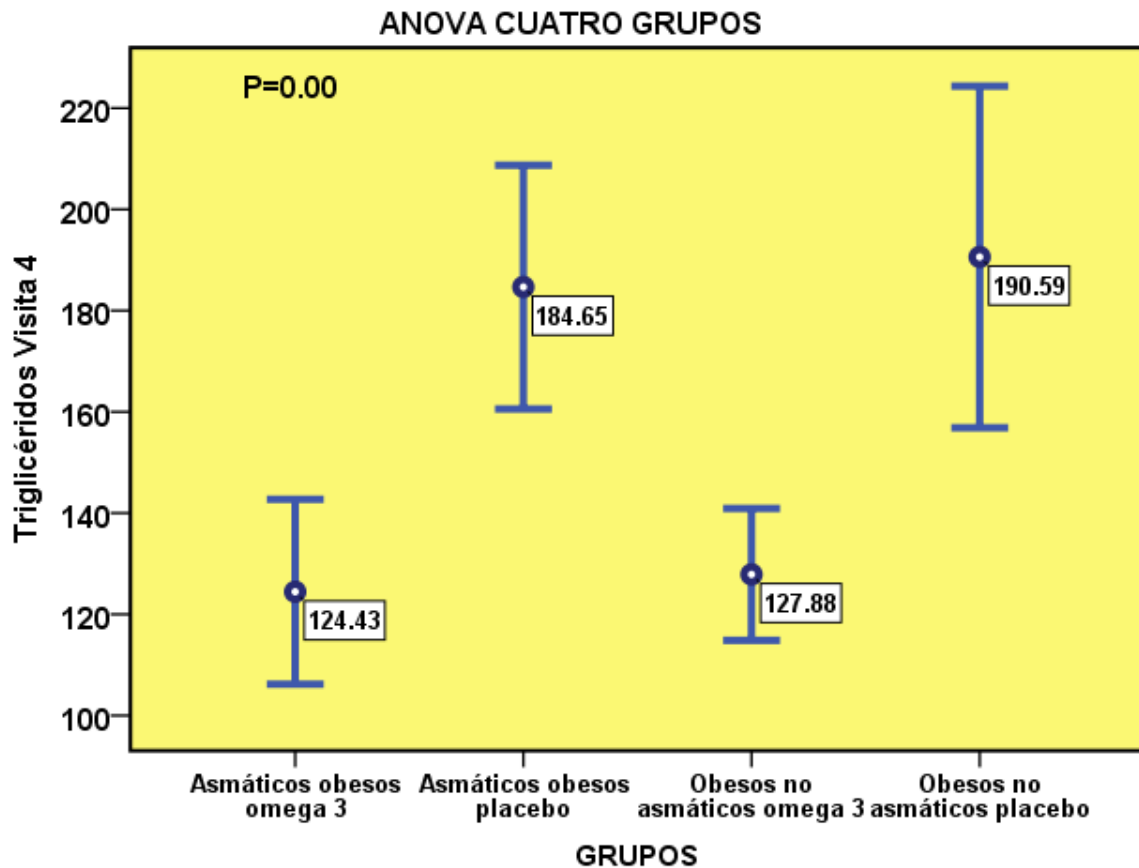


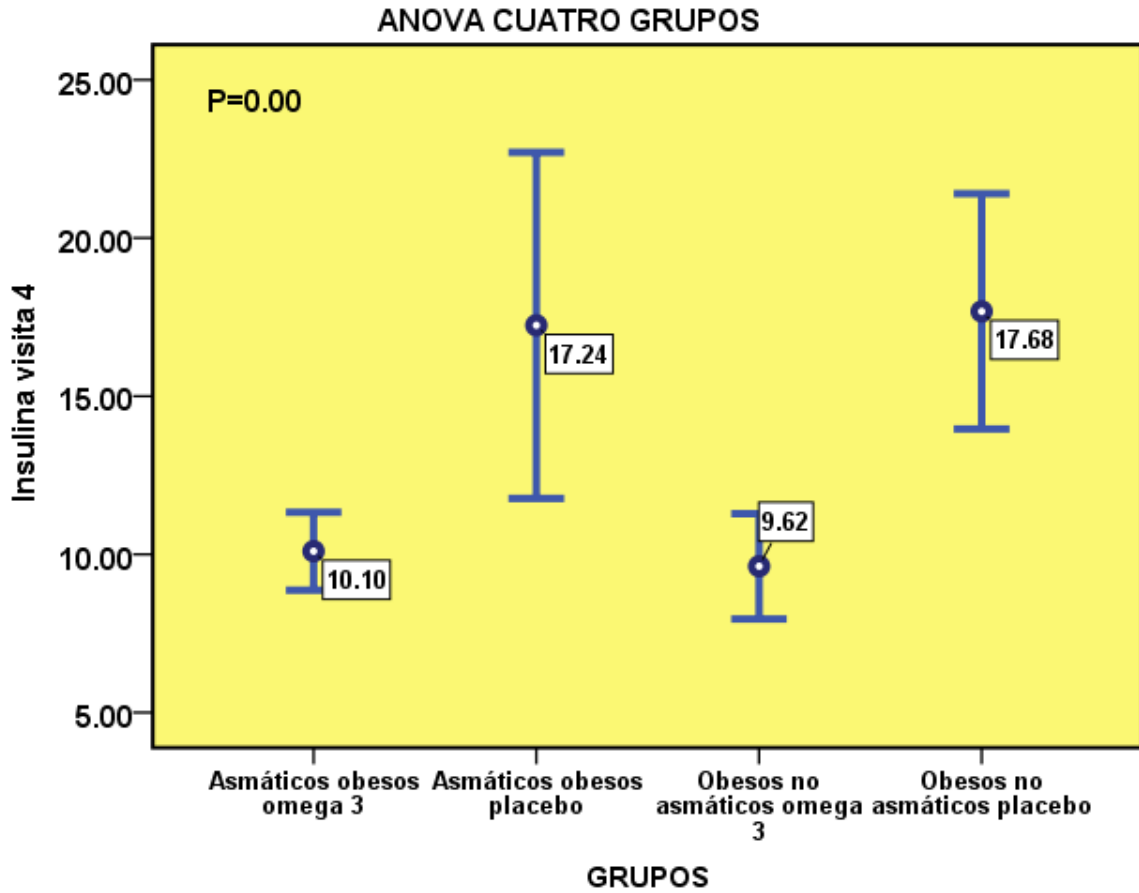
Tabla 9. Efecto de Omega-3 comparado con placebo, comparando los cuatro grupos (Asmáticos Obesos con Omega (n=30), Asmáticos Obesos con Placebo (n=31), Obesos No Asmáticos con Omega (n=48), Obesos No Asmáticos con Placebo (n=32). Prueba de ANOVA.

ANOVA	F	Valor de P
Triglicéridos Visita 4	10.58	0.00
Insulina Visita 4	7.90	0.00

Graficas 10. Efecto de Omega-3 sobre triglicéridos comparando los cuatro grupos (asmáticos obesos con Omega (n=30), asmáticos obesos con placebo (n=31), obesos no asmáticos con omega-3 (n=48), obesos no asmáticos con placebo (n=32). Prueba de ANOVA.



Graficas 11. Efecto de Omega-3 sobre insulina comparando los cuatro grupos (asmáticos obesos con Omega (n=30), asmáticos obesos con placebo (n=31), obesos no asmáticos con omega-3 (n=48), obesos no asmáticos con placebo (n=32). Prueba de ANOVA.



DISCUSIÓN:

Grupo de asmáticos obesos:

Al momento de realizar el análisis estadístico intragrupo (antes vs después de 3 meses de Omega 3) demostramos que los niveles de triglicéridos disminuyeron 94.13 mg/dl con significancia estadística ($p < 0.01$, IC95%: 70.06-118.20), esto corresponde que disminuyeron **43.07%** respecto a sus niveles basales. Pero lo más importante fue que el promedio de triglicéridos se normalizó después de la intervención de omega 3 de **218.57 mg/dl a 124.43 mg/dl**.

Estos hallazgos son similares a lo demostrado por Harris en un ensayo clínico doble ciego placebo-controlado en población adulta de 42 sujetos, con intervención de 4 gr de ácidos Omega 3 vs placebo durante 4 meses, se demostró una disminución de los niveles de triglicéridos del **45%** respecto a sus niveles basales. ($p < 0.00001$)⁵²

Al realizar el análisis estadístico intergrupo (omega 3 vs placebo). Observamos que los niveles de triglicéridos disminuyeron 60.21 mg/dl estadísticamente significativo ($p < 0.01$, IC95%: 89.95-30.47) posterior a los 3 meses de la intervención con Omega 3 comparado con Placebo. Los presentes hallazgos corresponden que el grupo que recibe la intervención con Omega 3 disminuye 32.61% los niveles de triglicéridos comparado con placebo.

Nuestros resultados en la población pediátrica demuestran que los niveles de triglicéridos disminuyen de manera similar a la población adulta al compararlos con placebo. Un meta-análisis realizado por Harris donde estudio 72 ensayos clínicos controlados con placebo, demostró que en los sujetos adultos con hipertrigliceridemia ≥ 2.0 mmol/l (≥ 177 mg/dl) que recibieron omega 3 los niveles de triglicéridos disminuyen **25%** al compararlo con placebo y en el presente estudio en población pediátrica disminuye los niveles triglicéridos **32.61%** al compararlo con placebo.⁴²

Los niveles de colesterol total, HDL, glucosa basal no presentaron ningún beneficio estadísticamente significativo con la intervención de Omega-3 comparado con placebo.

A diferencia de los resultados obtenidos por Harris en población adulta, donde demostró una disminución del **15%** ($p < 0.001$) en los niveles de colesterol total respecto a sus niveles basales. Y un aumento del **13%** ($p = 0.0014$) en los niveles de **HDL** respecto a sus niveles basales posterior a los 4 meses de la intervención con 4 gr de ácidos omega 3.⁵²

Sin embargo tenemos datos interesantes en donde pudimos demostrar que los ácidos omega 3 comparado con placebo, son eficaces y seguros para disminuir los niveles de insulina ($p = 0.01$, IC95%:12.72-1.56), en el presente proyecto la diferencia de medias de los niveles de insulina fue de **7.13 unidades**.

También otro dato interesante y favorable para nuestros pacientes que además de disminuir los niveles de insulina también disminuyó la resistencia a la insulina comparado con placebo demostrado con disminución de índice de HOMA con significancia estadística ($p=0.02$, IC95%: 2.78-0.18), la diferencia de media de HOMA fue de **1.48 unidades**.

Respecto al ácido úrico, los pacientes que recibieron placebo, dieta y ejercicio presentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de ácido úrico ($p=0.01$, IC95%:0.13-1.08) comparado con los que recibieron la intervención con omega-3, la diferencia de medias fue de **0.61 mg/dl**.

Una explicación probable de que la intervención con omega3 no favorezca la disminución en los niveles de ácido úrico es el contenido de proteínas de pescado (salmón) que pudieran tener los suplementos de omega 3. Hay que aclarar que los ácidos omega 3 no elevan los niveles de ácido úrico, simplemente no disminuyeron con la intervención de omega 3 al compararlos con el grupo placebo donde este grupo si se demostró favorecer en disminuir los niveles de ácido úrico ($p=0.01$, IC95%:0.13-1.08).

Para constatar lo dicho en el análisis intragrupo (antes vs después de 3 meses de omega-3), los niveles basales de ácido úrico del grupo de asmáticos obesos que recibieron omega 3 fue de 5.73 mg/dl posteriormente al terminar los 3 meses de intervención con omega 3 los niveles fueron de 5.43 mg/dl, donde demostramos que no hubo ningún aumento ó disminución estadísticamente significativa ($p=0.24$, IC95% -0.21 - 0.81). Los niveles fueron los mismos antes y después de omega 3, no aumentaron, simplemente no disminuyeron con la intervención de omega 3.

Grupo de obesos no asmáticos:

Al momento de realizar el análisis estadístico intragrupo (antes vs después de 3 meses de omega 3) demostramos que los niveles de triglicéridos disminuyeron 77.22 mg/dl con significancia estadística ($p<0.01$, IC95%: 53.83-100.62), esto corresponde que disminuyeron **37.64%** respecto a sus niveles basales. Pero lo más importante fue que el promedio de triglicéridos se normalizó después de la intervención de omega 3 de **205.10 mg/dl a 127.88 mg/dl**.

Estos hallazgos son similares a lo demostrado por Harris en un ensayo clínico doble ciego placebo-controlado en población adulta de 42 sujetos, con intervención de 4 gr de ácidos omega 3 vs placebo durante 4 meses, se demostró una disminución de los niveles de triglicéridos del **45%** respecto a sus niveles basales. (**$P<0.00001$**)⁵²

Al realizar el análisis estadístico intergrupo (omega 3 vs placebo). Observamos que los niveles de triglicéridos disminuyeron 62.71 mg/dl estadísticamente significativo ($p<0.01$, IC95%: 93.85-31.58) posterior a los 3 meses de la intervención con Omega 3 comparado con Placebo. Los presentes hallazgos

corresponden que el grupo que recibe la intervención con Omega 3 disminuye 32.90% los niveles de triglicéridos comparado con placebo.⁴²

Nuestros resultados en la población pediátrica demuestran que los niveles de triglicéridos disminuyen de manera similar a la población adulta al compararlos con placebo. Un meta-análisis realizado por Harris donde estudio 72 ensayos clínicos controlados con placebo, demostró que en los sujetos adultos con hipertrigliceridemia ≥ 2.0 mmol/l (≥ 177 mg/dl) que recibieron omega 3 los niveles de triglicéridos disminuyen **25%** al compararlo con placebo y en el presente estudio en población pediátrica disminuye los niveles triglicéridos **32.61%** al compararlo con placebo.⁴²

Los niveles de colesterol total y HDL no presentaron ningún beneficio estadísticamente significativo con la intervención de Omega-3 comparado con placebo.

A diferencia de los resultados obtenidos por Harris en población adulta, donde demostró una disminución del **15% (p < 0.001)** en los niveles de colesterol total respecto a sus niveles basales. Y un aumento del **13% (p=0.0014)** en los niveles de **HDL** respecto a sus niveles basales posterior a los 4 meses de la intervención con 4 gr de ácidos omega 3.⁵²

Los niveles de glucosa son menores estadísticamente significativos en los pacientes que recibieron placebo comparado con los que recibieron Omega 3 (p<0.01, IC95%: 3.67-11.46), con una diferencia de medias de 7.57 mg/dl.

Desde las características basales del grupo de los obesos no asmáticos como se puede observar en la Tabla 2, los pacientes que reciben placebo presentan niveles de glucosa menores estadísticamente significativo (**p=0.05**) desde antes de iniciar la aleatorización. Probablemente esto pueda explicar porque los pacientes tratados con placebo tengan niveles de glucosa sérica menores comparados con el grupo que recibió la intervención con omega 3.

Sin embargo tenemos datos interesantes en donde pudimos demostrar que los ácidos Omega 3 comparado con placebo, son eficaces y seguros para disminuir los niveles de insulina (p<0.01, IC95%:12.09-4.02), en el presente proyecto la diferencia de medias de los niveles de insulina fue de **8.05 unidades**.

También otro dato interesante y favorable para nuestros pacientes que además de disminuir los niveles de insulina también disminuyo la resistencia a la insulina comparado con placebo demostrado con disminución de índice de HOMA con significancia estadística (p<0.01, IC95%: 2.3-0.55), la diferencia de media de HOMA fue de **1.43 unidades**.

Respecto al ácido úrico, los pacientes que recibieron placebo, dieta y ejercicio presentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de ácido

úrico ($p < 0.01$, IC95%:0.39-1.38) comparado con los que recibieron la intervención con omega-3, la diferencia de medias fue de **0.88 mg/dl**.

Una explicación probable de que la intervención con omega 3 no favorezca la disminución en los niveles de ácido úrico es el contenido de proteínas de pescado (salmón) que pudieran tener los suplementos de omega 3. Hay que aclarar que el ácido omega 3 no elevan los niveles de ácido úrico, simplemente no disminuyeron con la intervención de omega 3 al compararlos con el grupo placebo donde este grupo si se demostró favorecer en disminuir los niveles de ácido úrico ($p = 0.01$, IC95%:0.13-1.08).

Para constatar lo dicho en el análisis intragrupo (antes vs después de 3 meses de omega-3), los niveles basales de ácido úrico del grupo de asmáticos obesos que recibieron omega 3 fue de 6.08 mg/dl posteriormente al terminar los 3 meses de intervención con omega 3 los niveles fueron de 5.81 mg/dl, donde demostramos que no hubo ningún aumento ó disminución estadísticamente significativa ($p = 0.25$, IC95% -0.20 - 0.74). Los niveles fueron los mismos antes y después de Omega 3, no aumentaron, simplemente no disminuyeron con la intervención de Omega 3.

CONCLUSIONES:

Los ácidos omega 3 son eficaces y seguros en disminuir los niveles séricos de triglicéridos en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

El asma no fue una causa de que los pacientes adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia no tuvieran una respuesta favorable en disminuir los niveles de triglicéridos comparados con los adolescentes que solo padecen obesidad e hipertrigliceridemia. Ambos grupos asmáticos obesos y obesos no asmáticos respondieron de manera similar a la intervención con Omega 3.

Los ácidos omega 3 son eficaces y seguros en disminuir los niveles séricos de insulina y la resistencia a la insulina (HOMA) en adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

El asma no fue una causa de que los pacientes adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia no tuvieran una respuesta favorable en disminuir los niveles séricos de insulina y la resistencia a la insulina (HOMA) comparados con los adolescentes que solo padecen obesidad e hipertrigliceridemia. Ambos grupos asmáticos obesos y obesos no asmáticos respondieron de manera similar a la intervención con omega 3.

REFERENCIAS.

- ¹ Story R. E. Asthma and obesity in children *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19:680–684
- ² Calzada PJ, The Obesity Epidemic: Are Minority Individuals equally affected? *Prim Care Clin Office Pract* 36 (2009) 307–317.
- ³ Ford.ES, et al. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
- ⁴ Brisbon N, Pluma J, Brawer R and Paxman D, The asthma and obesity epidemics: The role placed by the built environment- a public health perspectiva. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1014-1028.
- ⁵ National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 3. Section 2:11-34 2007 <http://www.aarc.org/headlines>.
- ⁶ Del Río-BE, Velásquez-O, Sánchez-C, Lara-A, Berber-A, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes res* 2004; 12:215-33
- ⁷ Olaiz-Fernandez G, Rivera DommarcoJ. Shamah Levy T Rojas, Villalpando Hernandez S, Hernandez Avila, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca . México : Instituto Nacional de Salud Pública , 2012.
- ⁸ Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008; 299:2401-5.
- ⁹ Zhu H, Yan W, Ge D, et al. Relationships of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk of overweight, and overweight in US youths. *Pediatrics* 2008; 121:115
- ¹⁰ CDC/NCHS(2000). CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>.
- ¹¹ August G. P, Caprio S, Fennoy LL, Freemark F, Kaufman F. R, Lustig R.H, Silverstein J.H, Speiser P.W, Styne D, and Montori V. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. December 2008; 93(12):4576–4599

-
- ¹² Peter O. Kwiterovich, Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93(11):4200-4209.
- ¹³ Freedman 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.
- ¹⁴ Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Clustering of long-term trends in metabolic syndrome variables from childhood to adulthood in blacks and whites: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 527-33.
- ¹⁵ Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-Up Study. *Pediatrics* 2007; 120(2):340–5.
- ¹⁶ Spiotta R, Luma G, Evaluating Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *American Family Physician.* 2008;78(9):1052-1058.
- ¹⁷ Kirk S, Scott BJ, Pediatric Obesity Epidemic: Treatment Options *J Am Diet Assoc.* 2005;105:S44-S51
- ¹⁸ Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116;205-209.
- ¹⁹ Lau D, Douketis JD, Morrison KM, Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007;176(8 suppl):S1-13
- ²⁰ Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:81-90.
- ²¹ Garcia Morales L, Berber A, Macias Lara C, Lucio Ortiz C, Del Rio Navarro BE, Dorantes Alvarez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group trial *Clinical Therapeutics* 2006;28(5):770-82.

-
- ²² Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7):532–46.
- ²³ Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12):1437–46.
- ²⁴ Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(23):2873–83.
- ²⁵ Frances R, Zappalla, DO, Samuel S. Gidding Lipid Management in Children *Endocrinol Metab Clin N Am* 38 (2009) 171–183.
- ²⁶ Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics* 2001 Feb;107(2):256-64)
- ²⁷ Botham KM, Mayes PA. Biosíntesis de ácidos grasos y eicisanoides en Murray RK, Grannerr D, Rodwell VW. *Harper Bioquímica ilustrada. Manual Moderno. 17 edición. Mexico DF, traducida del la 27 edición 2007:207-219*
- ²⁸ Benatti P, Peluso G, Nicolai R, and Calvani N. polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am.Coll Nutr* 2004; 23: 281 – 302.
- ²⁹ Vessby B, Gustafsson I, Tengblad S, Boberg M and Andersson A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Annals of the New York academy of sciences* 2002; 967:183-195
- ³⁰ Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lau J. *Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 94 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0022). AHRQ Publication No. 04-E009-2. Rockville, MD: Agency forHealthcare Research and Quality. March 2004.*

-
- ³¹ Oh R. The Fish in Secondary Prevention of Heart Disease (FISH) Survey— Primary Care Physicians and omega-3 Fatty Acid Prescribing Behaviors. *J Am Board Fam Med* 2006; 19:459–67.
- ³² Garcia-rios A. Omega-3 y enfermedad cardiovascular: más allá de los factores de riesgo. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 2009; 29(1):4-16
- ³³ John J. P. Kastelein, MD, PhD, FESC, Kevin C. Maki, PhD, Andrey Susekov, MD, Marat Ezhov, MD, PhD, Borge G. Nordestgaard, MD, DMSc, Ben N. Machielse, MSc, Douglas Kling, BS, MBA, Michael H. Davidson, MD, FACC Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: The EpanoVa fOr Lowering Very hightriglyceridEs (EVOLVE) trial. *Journal of Clinical Lipidology* (2014) 8, 94–106
- ³⁴ Ethan M. Balk, Alice H. Lichtenstein b, Mei Chunga, Bruce Kupelnick a, Priscilla Chewa, Joseph Laua Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review *Atherosclerosis* 189 (2006) 19–30
- ³⁵ Dariush Mozaffarian, MD, DRPH, Jason H. Y. Wu, PHD Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events *JACC Vol. 58, No. 20, 2011. November 8, 2011:2047–67*
- ³⁶ Hoffmann M, Wagner M, Abbadi A, Fulda M, Ivo F, Metabolic Engineering of ω -3-Very Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Production by an Exclusively Acyl-CoA-dependent Pathway. *The journal of Biological chemistry* 2008; 283:22352–22362
- ³⁷ Fiolet W. T., Ingeborg A. Brouwer and Coronel Baartscheer R, Cees A. Schumacher, Charly N.W. Belterman, Nicolaas de Jonge, Jan Hester M. Den Ruijter, Géza Berecki, Arie O. Verkerk, Diane Bakker, Antonius. Acute Administration of Fish Oil Inhibits Triggered Activity in Isolated Myocytes From Rabbits and Patients With Heart Failure. *Circulation* 2008; 117:536-544.
- ³⁸ Gani A.O., Are fish oil omega-3 long-chain fatty acids and their derivatives peroxisome proliferator-activated receptor agonist? *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:1-6

-
- ³⁹ Mishra A., Chaudhary A., Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF- κ B activation via a PPAR α -dependent pathway *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-1627.
- ⁴⁰ Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):27i-33i.
- ⁴¹ Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30
- ⁴² Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1645S-54S.
- ⁴³ American Heart Association. AHA Scientific Statement: Fish consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, 71-0241. *Circulation* 2002; 106:2747-57
- ⁴⁴ N Chahal, C Manlhiot, H Wong, B McCrindle Effectiveness of Omega-3 Polysaturated Fatty Acids (Fish Oil) Supplementation for Treating Hypertriglyceridemia in Children and Adolescents *CLIN PEDIATR* June 2014 53: 645-651, first published on March 18, 2014
- ⁴⁵ Harris WS International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8 (suppl 1):S50-S52.
- ⁴⁶ Practice Paper of the American Dietetic Association: Nutrient Density: Meeting Nutrient Goals within. Calorie Needs. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007; 107: 5
- ⁴⁷ Bays H, Clinical Overview of Omacor: A Concentrated Formulation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:71i-76i)
- ⁴⁸ Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007; 120:e215-e219.
- ⁴⁹ Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30

⁵⁰ Bays H. Clinical overview of Omacor: A concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006;98[suppl]:71i-76i

⁵¹ Toussaint G, Sutton A, Coyote N, et al. La suplementacion con ácidos grasos omega-3 normaliza el perfil de lípidos en niños con idabetes melliuts tipo I. IX Enceuntro Nacional de Investiagadores. Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud Secretaria de Salud México, Octubre 2004.

⁵²Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy ofOmacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:385–92.