



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CAMPO DEL CONOCIMIENTO CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE
TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN
SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y
NO ASMÁTICOS.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

JOSÉ DE JESÚS LEIJA MARTÍNEZ.

TUTOR

**DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO.
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIYA E INMUNOLOGIA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ."**

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 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.

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS.

REGISTRO: HIM/2008/006

ALUMNO DE MAESTRIA

JOSÉ DE JESÚS LEIJA MARTÍNEZ.

TUTOR

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO.

JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ."

CO-TUTOR

DRA. FENGYANG HUANG

JEFE DE LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DEL MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ."

CO-TUTOR

DRA. NAYELY GARIBAY NIETO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD DE OBESIDAD INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE UNAM

CLÍNICA DE OBESIDAD INFANTIL. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD

DR. ONOFRE MUÑOZ HERNÁNDEZ.

AGRADECIMIENTOS:

Un agradecimiento muy especial para Lupita por su comprensión y apoyo durante todo este tiempo que hemos estado juntos.

A mi mamá †, Gracias por el apoyo que me has dado sobre todo en los momentos mas difíciles durante estos dos años de estudio.

A mi papá por darme animos de estudiar nuevamente despues de 6 años de haber dejado la Universidad.

Un agradecimiento muy especial para la Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro por darme su ayuda y su confianza de regresar al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” despues de 6 años de ausencia.

A mi hermana Maru por su cariño y apoyo para cumplir mi sueño de regresar al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

A la Dra. Maria del Carmen Martínez por la forma tan excelente de apoyarme a mi y mis compañeros para ingresar y graduarnos de la Maestría en Ciencias Médicas.

Al Dr. Juan Garduño Espinosa y al Dr. Miguel Angel Villasis Keber por sus excelentes clases, enseñanzas metodologicas y comentarios. Excelentes maestros.

A todos mis compañeros de la Maestría en Ciencias Medicas un agradecimiento y abrazo por haber trabajado en equipo.

INDICE

PORTADA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVO.....	25
HIPOTESIS.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
CONSIDERACIONES ETICAS.....	38
BIOSEGURIDAD.....	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	58
PERSPECTIVAS.....	58
REFERENCAS.....	59
ANEXOS.....	64

RESUMEN

Antecedentes: Los adolescentes con obesidad y asma presentan mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia comparado con los adolescentes sanos. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y actualmente no hay opciones de tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia en niños y adolescentes.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de los ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas sobre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF1) en un grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma que reciben orientación alimentaria y actividad física.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la suplementación de 3 g de ácidos grasos omega-3 sobre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el VEF₁ comparado con 3 g diarios de grenetina?

Hipótesis: Los ácidos grasos omega-3 disminuirán $\geq 35\%$ las concentraciones plasmáticas de triglicéridos versus grenetina. Los ácidos grasos omega-3 aumentara el valor predicho del VEF1 $\geq 19\%$ versus grenetina.

Material y métodos: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, estratificado, ciego simple, paralelo, longitudinal, comparativo. Se estratifica en 2 grupos: 1) Con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma que reciben omega-3 (n=30) y grenetina (n=28), 2) Con obesidad hipertrigliceridemia con asma que reciben omega-3 (n=17) y grenetina (n=16).

Resultados: En el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma con omega-3 el descenso de triglicéridos fue -30.9% vs grenetina -27.0% ($p=0.6$), la modificación del VEF1 respecto al basal con omega reporto -3.72% vs grenetina -1.16% ($p=0.3$). El grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma con omega-3 el descenso de triglicéridos fue -31.6% vs grenetina -39.6% ($p=0.7$), la modificación del VEF1 respecto al basal con omega fué 5.5% vs grenetina 4.4% ($p=0.8$).

Discusión: La disminución en los niveles de triglicéridos con omega-3 en ambos grupos con y sin asma fue similar a lo reportado en la literatura en adultos $25-35\%$, sin embargo en estos estudios el placebo logra disminuir un $5-15\%$ a diferencia de la grenetina 39.6% . El VEF1 en el transcurso de las 12 semanas con omega-3 no presento incremento.

Conclusiones: No se demostró que en los adolescentes intervenidos con omega-3 la disminución de las concentraciones plasmáticas triglicéridos fuera superior a la grenetina. Los ácidos omega-3 no son eficaces para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en este grupo etario. El omega-3 no incremento los valores del VEF1 respecto a su valor basal. El omega-3 no es eficaz para incrementar la función pulmonar en los adolescentes con obesidad y asma.

ANTECEDENTES:

La obesidad es definida como el cúmulo excesivo de grasa corporal que afecta la salud y es actualmente un problema de salud pública en nuestro país y en el resto del mundo.¹

Una medida clínica y epidemiológica adecuada para medir 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 diagnóstico de obesidad en adultos se determina cuando el IMC es igual o superior del 30 y en niños y adolescentes cuando el IMC está por encima percentil 95% de los valores de referencia para edad y género de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC).¹

Datos epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud indican que en el 2014 más de 1900 millones de adultos de 18 o más años presentan sobrepeso, de los cuales más de 600 millones son obesos.¹ A nivel mundial el 39% de las personas adultas de 18 o más años presentan sobrepeso y el 13% obesidad. En el 2013 más de 42 millones de niños menores de cinco años presentan sobrepeso.¹

En nuestro país de acuerdo a la actual encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT1 2012) el 21.6% de los adolescentes en México padecen sobrepeso y el 13.4% obesidad.² En el ámbito nacional esto representa alrededor de **6 325 131** individuos entre **12 y 19 años** de edad están presentando sobrepeso y obesidad.²

El incremento del IMC tiene una alta correlación con la morbilidad y mortalidad propia de la obesidad tanto en niños como en adultos, se observa una asociación del IMC con alteraciones en la mecánica respiratoria, trastornos metabólicos, aumento en el riesgo cardiovascular y muerte.³⁻⁴

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 disnea. Afecta a millones de individuos a nivel mundial y en la población pediátrica es la enfermedad crónica más frecuente.⁵ La prevalencia de asma a nivel mundial en adolescentes de 13 a 14 años es del 9 al 12% de acuerdo a los informes del Estudio Internacional de Asma y Alergia en niños Fase III ISAAC (por sus siglas en inglés International Study of Allergy and Asthma in Childhood).⁶ La prevalencia de asma en adolescentes de 13 a 14 años en el norte del Distrito Federal es del 8.2% (IC 95% 7-9.4) en hombres y 11.7% en mujeres (IC 95%10.3-13.2).⁷

Asociación de Asma y Obesidad.

En los últimos años varios estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, indican que la obesidad antecede al asma y que el incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta el riesgo relativo (**RR**) de padecer asma durante el transcurso de la vida.⁸⁻¹⁰

Uno de los primeros estudios longitudinales realizado en adultos por Camargo y colaboradores en 1999 estudio una cohorte en Estados Unidos de Norteamérica (Nurses' Health Study II US) de 85,911 enfermeras de 26-46 años, con un seguimiento por 4 años, demostró la asociación de la obesidad aumenta el riesgo de padecer asma durante el transcurso de la vida. **OR 2.7 (IC95: 2.3-3.1, p<0.001)**.¹¹ Posteriormente más estudios de cohortes fueron hechos incluyendo tanto a mujeres como a hombres. Nystad y colaboradores en Noruega estudiaron una cohorte (Norwegian Health Surveys) de 135,405 sujetos de ambos sexos (mujeres; n=68,682, hombres; n=66,723), con un seguimiento en promedio de 21 años, con resultados en hombres **OR 1.8 (IC95:1.4–2.3)** y en mujeres **OR 2.0 (IC95:1.7–2.4)**, los riesgos de padecer asma asociado a la obesidad son similares tanto para mujeres como a hombres.¹²

Beuther y colaboradores publican un meta-análisis de 7 cohortes (Tabla 1) con un total de **n= 333,102 sujetos** adultos, cuando se compara el riesgo de desarrollar asma en sujetos con obesidad (IMC≥30) versus sujetos de IMC normal, se estimó un **OR 1.92 (IC95% 1.43–2.59; p=0.0001)**.⁸

Tabla 1 Meta-análisis de Beuther y colaboradores.

Tabla 1.					
Estudio.	Cohorte	n	Años Seguimiento	OR (IC95%). p≤0.05	Referencias
Camargo y Cols.	Nurses' Health II, US	85,911	4	2.7 (2.3-3.1)	11
Chen y Col.	Canadian National Population Health Survey (NPHS)	9,141	2	1.9 (1.9-3.4)	13
Ford y Col.	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), US	9,456	10	1.87 (1.12-3.13)	14
Gunnbjörnsdóttir y Col.	European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)	16,191	7.9 *	1.96 (1.46-2.56)	15
Huovinen y Col.	Finnish Twin Cohort	9,671	9	3.0 (1.64-5.5)	16
Nystad y Col.	Norwegian Health Surveys	135,405	21 *	H: 1.8 (1.4-2.3) M: 2.0 (1.7-2.4)	12
Romieu y Col.	French E3N Cohort	67,229	3	2.2(1.4-3.2)	17

* Promedio de años de seguimiento. **H:** hombres; **M:** mujeres.

En la **Tabla 1** se describen el nombre de cada cohorte, número de muestra, años de seguimiento y las medidas de asociación incluidos en el meta-análisis realizado por Beuther y cols.⁸

Castro-Rodríguez y colaboradores publicaron en el 2001 el primer estudio longitudinal en población pediátrica en una cohorte en Arizona de 1,246 niños (Tucson Children's Respiratory Study) con un seguimiento de 7 años, demostraron que las niñas, pero no los niños que se hicieron obesas y con sobrepeso entre los 6 a los 13 años de edad tenían **6.8** veces más riesgo de desarrollar asma a los **13 años** comparadas con las que se mantuvieron en el peso normal **OR 6.8 (IC 95% 2.4-19.4, p<0.01)**.¹⁸

Posteriormente Chinn y Rona en 2001, estudiaron una cohorte en el Reino Unido (National Study of Health and Growth, UK) de 6744 niños de 5-6 años de edad, (niñas; n=3329, niños; n= 3415), durante 12 años de seguimiento. Se demostró que el riesgo de padecer asma asociado a obesidad es similar tanto en niños como en niñas. Los resultados en niños **OR 4.74 (IC95:2.2-10.0, p<0.01)** y en niñas **OR 4.0 (IC95:1.4-11.9, p=0.03)**.¹⁹

Finalmente la asociación de asma y obesidad en población pediátrica se ha confirmado en dos meta-análisis, el primero publicado por Chen y colaboradores en 2013 estudiaron 3 cohortes con una muestra de **14,083** niños entre 5-18 años de edad. Se estimó un RR para niños y niñas de **RR 2.02 (IC95%1.16-3.50, p=0.01)**, en un modelo de regresión logístico se ajustó el RR solo para niños del **RR 2.47 (1.57-3.87, p<0.001)** y a niñas del **RR 1.25 (0.51-3.03, p=0.63)**.⁹ Chen y cols demostraron que la asociación de obesidad como factor de riesgo para padecer asma solo era estadísticamente significativo en niños.⁹

El segundo meta-análisis publicado por Egan y colaboradores en 2013 estudian a 2 cohortes con una muestra de **15,688** niños entre 8-18 años, se estimó un RR para niños y niñas **RR 1.50 (IC95%1.22-1.83)**, cuando se ajustó el RR solo para niños **RR 1.40 (IC95%1.01-1.93)** y únicamente para niñas **RR 1.53 (IC95%1.09-2.14)**. En este segundo meta-análisis se demostró que el riesgo de padecer asma asociado a obesidad es similar tanto en niños como en niñas.¹⁰

Tabla 2 meta-análisis de Chen y meta-análisis de Egan.

Tabla 2.					
Estudio.	Cohorte / Edad	n	Años Seguimiento	OR/RR (IC95%). p≤0.05	Referencias
Gilliland y Col.	The Children's Health Study / 7-18 años	3,792	4	RR H: 2.29 (1.35- 3.88) M: 1.10 (0.60- 2.05) *	20
Ho y Col.	Taiwanese adolescents Cohort. / 13-15 años.	4052	1	OR H: 1.04 (0.69- 1.56)* M: 1.75 (1.18- 2.61)	21
Chin y Rona.	National Study of Health and Growth, UK / 5-6 años.	6744 H:3415 M:3329	12	OR H: 4.74 (2.23- 10.09) M: 4.09 (1.40- 11.93)	19
Lee y Col.	Taiwan/TCHS Study / 12-14 años.	3,547 H: 1,715 M:1,832	2	RR H: 1.91 (1.45–2.52) M: 0.62 (0.40–0.94)*	22

H: hombres; **M:** mujeres.

*: No significativo.

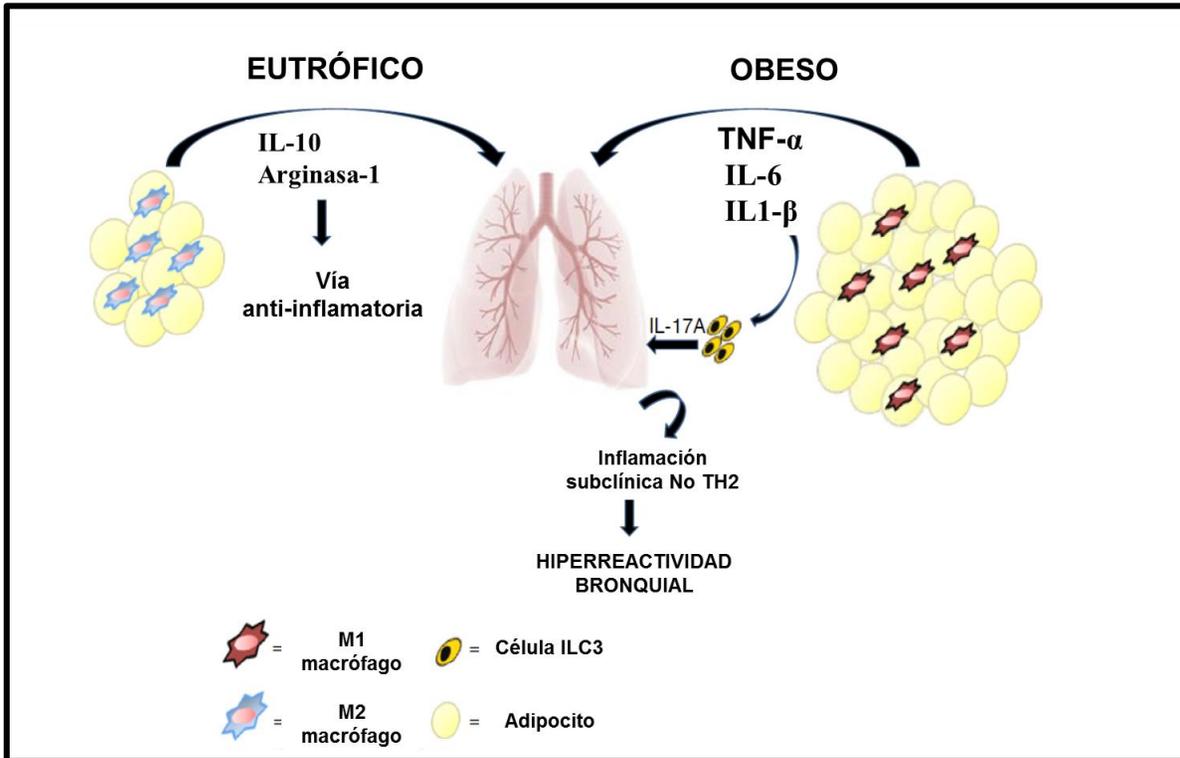
En la **Tabla 2** se describen el nombre de cada cohorte, número de muestra, años de seguimiento y las medidas de asociación incluidos en el meta-análisis realizado por Chen y el meta-análisis realizado por Egan.

Para explicar mejor la asociación de asma y obesidad se han postulado factores **inmunológicos, hormonales, mecánicos y genéticos.**

Factores Inmunológicos:

El tejido adiposo en los sujetos con peso normal está caracterizado por macrófagos tipo 2 (**M2**), este tipo de macrófagos liberan citocinas **anti-inflamatorias (IL-10, Arginasa 1)** manteniendo una función pulmonar normal. En el tejido adiposo de los sujetos obesos los macrófagos tipo 1 (**M1**) liberan citocinas pro-inflamatorias como **TNF- α , IL1- β , IL-6 y péptido quimiotáctico de monocitos tipo-1** induciendo una inflamación sistémica de bajo grado con repercusión a nivel pulmonar causando una hiperreactividad bronquial.²³ La **IL1- β** estimula a las células linfoides innatas tipo 3 (**ILCs-3**) induciendo la liberación de **IL-17** este tipo de interleucina causa hiperreactividad bronquial y perpetua la inflamación sistémica de bajo grado en el epitelio bronquial.²⁴ Figura 1.

Figura 1. Mecanismos inmunológicos de la inflamación sistémica de bajo grado.



Como se aprecia en la figura 1 el tejido adiposo en los sujetos con peso normal está caracterizado por macrófagos tipo 2 (**M2**), liberan citocinas **anti-inflamatorias (IL-10, Arginasa 1)**. En el tejido adiposo de los sujetos obesos los macrófagos tipo 1 (**M1**) liberan citocinas pro-inflamatorias como **TNF- α , IL1- β , IL-6** y **péptido quimiotáctico de monocitos tipo-1** induciendo una inflamación sistémica de bajo grado con repercusión a nivel pulmonar causando una hiperreactividad bronquial.²⁶

Las alteraciones hormonales, niveles altos de leptina, bajos niveles de adiponectina, múltiples citocinas como TNF- α , IL-1, 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 alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia y la inflamación crónica en la vía aérea.^{25,26} El estado de **inflamación sistémica de bajo grado** que presentan los pacientes con obesidad se manifiesta clínicamente en problemas de salud con relevancia epidemiológica tales como alteraciones metabólicas y respiratorias.²⁶

Entre los que destacan de nuestro interés en el presente proyecto la las alteraciones metabólicas como la hipertrigliceridemia y las alteraciones respiratorias como el asma.

Factores mecánicos:

El tejido adiposo alrededor de la caja torácica y del abdomen (grasa visceral) causan una presión sobre la pared torácica y reducen la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen de reserva espiratoria (VRE). Esta reducción es detectable incluso con un aumento modesto de peso.²⁷

Además, la adiposidad central incrementa la presión intraabdominal, que desplaza al diafragma. Esto origina un síndrome compartimental abdominal crónico que da lugar a una disminución en los volúmenes y en las dinámicas pulmonares.²⁷

La distendibilidad pulmonar está disminuida y parece ser exponencial con relación al IMC, la consecuencia de esta disminución es el endurecimiento de las vías aéreas debido a la combinación de los efectos sobre los pulmones y el trabajo de la pared torácica para respirar.²⁷

El principal efecto de la obesidad sobre la capacidad pulmonar es el proceso **restrictivo**, causando leve reducción en la capacidad pulmonar total (CPT) y una reducción importante en la CRF.²⁸

Los volúmenes pulmonares son inversamente proporcionales al grado de adiposidad, además en estudios clínicos se ha demostrado que la disminución de peso en sujetos obesos incrementa significativamente la CPT, la CRF y el VRE.²⁹

La obesidad no causa una obstrucción al flujo de aire, las medidas de obstrucción de la vía aérea como el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) y la relación VEF1/CVF son normales e incluso incrementadas.³⁰

Las consecuencias de una restricción pulmonar es que el sujeto obeso inhala y exhala volúmenes pequeños, con expansión pulmonar disminuida, esto a su vez lleva alteraciones moleculares a nivel del músculo liso, los ciclos rápidos de entrecruzamiento de actina y miosina se hacen más lentos, resultando disminución en el calibre de la vía aérea periférica esta situación trae como resultado mayor hiperreactividad bronquial.²⁷

Concluyendo la obesidad no causa obstrucción del flujo de aire, pero el efecto restrictivo en el pulmón trae como consecuencia una mayor hiperreactividad bronquial.²⁷

Obesidad, hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular un problema de salud pública.

Además de las alteraciones en la función pulmonar de la obesidad, se presentan las complicaciones inherentes a la obesidad, como es el caso de alteraciones metabólicas en la glicemia, lípidos, resistencia a la insulina e hipertensión arterial causada por la inflamación sistémica sostenida de bajo grado característica de la obesidad.⁴

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).⁴

En el estudio de corazón de Bogalusa (The Bogalusa Heart Study, 1973-1994), realizó un estudio transversal comparativo de 9167 niños de 5-17 años de edad en donde se comparó los factores de riesgo cardio-metabólicos de niños con IMC \geq 95th versus IMC \leq 85th. Se determinó que los niños con obesidad tienen 7 veces mayor probabilidad de presentar niveles altos de triglicéridos \geq 130 mg/dl comparado con los niños de peso normal. **OR 7.1 (IC95%5.8-8.6).**⁴

En la Tabla 3 Factores cardio-metabólicos descritos en el estudio de corazón de Bogalusa.⁴

Factores cardio-metabólicos niños IMC \geq 95 pth vs niños IMC \leq 85 pth	OR (IC95%)
Colesterol >200 mg/dl	2.4 (2.0–3.0)
PAD > 95th.	2.4 (1.8–3.0)
LDL >130 mg/dl	3.0 (2.4–3.6)
HDL <35 mg/dl	3.4 (2.8–4.2)
PAS > 95th.	4.5 (3.6–5.8)
Triglicéridos >130 mg/dl	7.1 (5.8–8.6)
Hiperinsulinemia.	12.6 (10–16)

PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

En la tabla 3 se puede apreciar que los niños con obesidad tienen 7 veces mayor probabilidad de presentar niveles altos de triglicéridos \geq 130 mg/dl comparado con los niños de peso normal. **OR 7.1 (IC95%5.8-8.6).**⁴

Hopkins y cols. en un estudio observacional de casos (n=653) y controles (n=1029), en adultos de edad promedio de 50 años demostró que la **hipertrigliceridemia** es un **factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria prematura**.³¹

Tabla 4 Estudio de Hopkins de casos y controles, estudio a la hipertriglicéridemia como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular.

Triglicéridos	OR (IC 95%)	Valor de p
<100 mg/dl	Referencia	
100-149 mg/dl	1.2 (0.81-1.8)	0.34
150-199 mg/dl	1.1 (0.70-1.8)	0.72
200-299 mg/dl.	1.7 (1.1-2.6)	0.012
300-499 mg/dl.	2.8 (1.6-4.9)	0.0003
500-799 mg/dl.	11.4 (3.4-38.0)	<0.0001

En la tabla 4 se describe el estudio de Hopkins en un modelo regresión logística se estimaron los **OR** para niveles de triglicéridos y se ajustaron por edad, genero, tabaquismo, hipertensión, diabetes, alcohol, LDL, albumina, bilirrubina, creatinina y HDL. Hopkins demostró que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular independiente para todas las variables mencionadas.³¹

Los pacientes con concentraciones plasmáticas de triglicéridos entre 300-499 mg/dl tienen **3 veces más riesgo** de presentar una enfermedad cardiovascular, se puede apreciar en la tabla 4 que cuando las concentraciones plasmáticas de triglicéridos son aún mayores entre 500-799 mg/dl el **OR** se incrementa hasta **11 veces más** riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular comparada con los pacientes adultos que tienen concentraciones plasmáticas de triglicéridos <100 mg/dl.

Más evidencia al respecto de los niveles altos de triglicéridos como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular es apoyado por un estudio de cohorte por Assmann y colaboradores en Münster Alemania (Prospective Cardiovascular Münster ,PROCAM study.) por sus siglas en inglés, se estudiaron 17,437 hombres con promedio de edad 40.4 años y 8065 mujeres con un promedio de edad de 35.7 años. Los participantes se les realizo un perfil de lípidos y se midieron los eventos cardiovasculares como infarto al miocardio fatal y no fatal y muerte súbita cardiaca.^{32,33}

En un modelo de regresión logística multivariable se ajustó el **OR** para niveles de colesterol total, HDL, LDL, fibrinógeno, edad, presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes mellitus e historia familiar de cardiopatía isquémica. Se demostró que los sujetos con niveles de

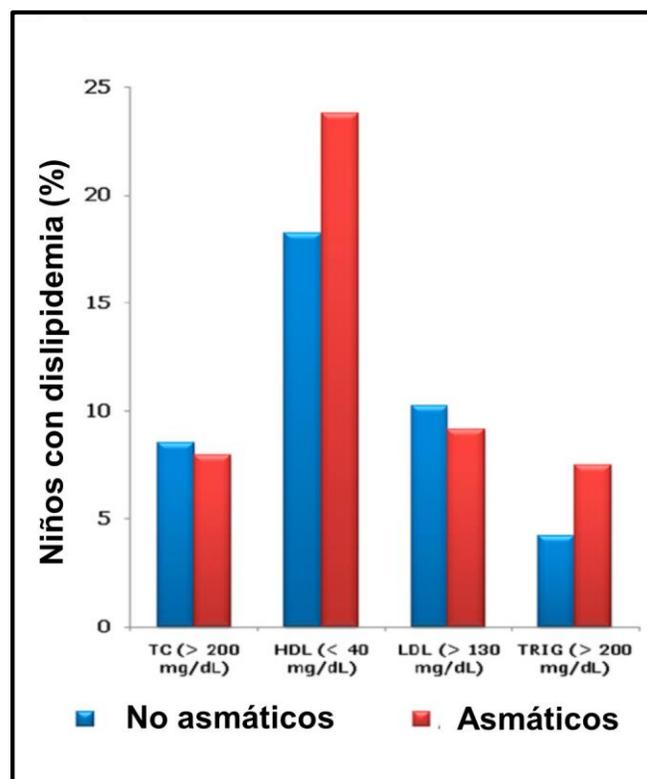
triglicéridos ≥ 160 mg/dl tienen 2.6 veces más probabilidades de presentar un evento cardiovascular comparado con los sujetos con niveles de triglicéridos <105 mg/dl. **OR 2.6, $p < 0.01$.** ^{32,33}

El interés de estudiar a pacientes adolescentes con obesidad y asma, es la asociación del diagnóstico de asma con niveles altos de triglicéridos. Se ha demostrado en estudios observacionales que los niveles de triglicéridos altos son más frecuentes y elevados en niños que padecen obesidad y asma comparado con los que solo padecen obesidad. ³⁴

Cottrell y colaboradores estudian la relación de la obesidad, asma y niveles altos de triglicéridos en un estudio transversal comparativo de una muestra de **17,994** niños de **4 a 12 años** procedente de escuelas públicas en zonas rurales del Oeste de Virginia. West Virginia Rural Health Educational Partnerships (WVRHEP).³⁴

Como se aprecia en la figura 2 la proporción niños con asma que presentaron niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dl fue mayor comparado con los que no son asmáticos, la diferencia de proporciones fue estadísticamente significativa **$p = 0.016$** .³⁴

Figura 2. Estudio transversal comparativo de Cottrell y colaboradores. ³⁴



Después de esta tendencia previa, exploraron en un modelo de regresión lineal múltiple, la relación individual entre el diagnóstico de asma y niveles séricos de triglicéridos. ³⁴

El diagnóstico de asma se asocia significativamente con los niveles altos de triglicéridos ($R^2=0.067$, $p=0.006$) después de ajustar el modelo por sexo, exposición al humo del tabaco e IMC. ³⁴

Variable Dependiente	Variable Independiente	β	Valor de p	R^2 Ajustada	$\Delta r^2 P$
Triglicéridos Séricos	Género	0.10	0.0001	0.066	
	Tabaquismo	0.06	0.0001		
	IMC	0.23	0.0001		
	Asma	0.04	0.006	0.067	0.006

Demostraron una asociación estadísticamente significativa entre asma e hipertrigliceridemia, independientemente del género, exposición al tabaco e IMC. ³⁴

En población mexicana Del Rio Navarro y colaboradores en un estudio transversal comparativo realizado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” estudiaron a adolescentes en promedio de 12 años de edad, 111 con obesidad y asma y 198 únicamente con obesidad. ³⁵

Demostraron que la prevalencia de síndrome metabólico (≥ 3 anormalidades metabólicas por criterios de Ferranti) en los adolescentes con obesidad y asma fue significativamente mayor comparada con el grupo de los adolescentes que solo padecían obesidad. **(44.2% versus 36.4%, $p < .05$)** ³⁵

Por lo tanto es importante establecer medidas no farmacológicas, como cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio para disminuir los niveles de triglicéridos y disminuir el riesgo de una enfermedad cardiovascular en este grupo de adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

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. ^{36,37}

Las medidas farmacológicas como hipolipemiantes (fibratos, niacinas y estatinas) para el tratamiento de la hipertrigliceridemia solo están indicadas en adultos y en niños exclusivamente en las formas familiares de hipertrigliceridemia (hipertrigliceridemia primaria) y no para las formas secundarias de hipertrigliceridemia. ³⁸

Aún son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados controlados doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de los fibratos, niacinas y estatinas en niños y adolescentes. ³⁸

Una alternativa para el tratamiento no farmacológico de la hipertrigliceridemia es el suplemento de ácidos grasos omega-3 que no ha sido aún probado en población pediátrica con dosis adecuadas (2-4 gr) y tiempo adecuado (12 semanas) para disminuir triglicéridos.

Hipertrigliceridemia y ácidos omega-3

Como se observa en la figura 3 los ácidos omega-3 disminuyen los niveles de triglicéridos séricos mediante 3 mecanismos:

1) Inhibición enzimática:

Los ácidos grasos omega-3 inhiben directamente la **acetiltransferasa de diacilglicerol (DGAT)** y **fosfohidrolasa ácido fosfatídica (PAP)** enzimas clave para la síntesis triglicéridos (TG), resultando una disminución en la síntesis de TG y VLDL. Figura 3. ³⁹

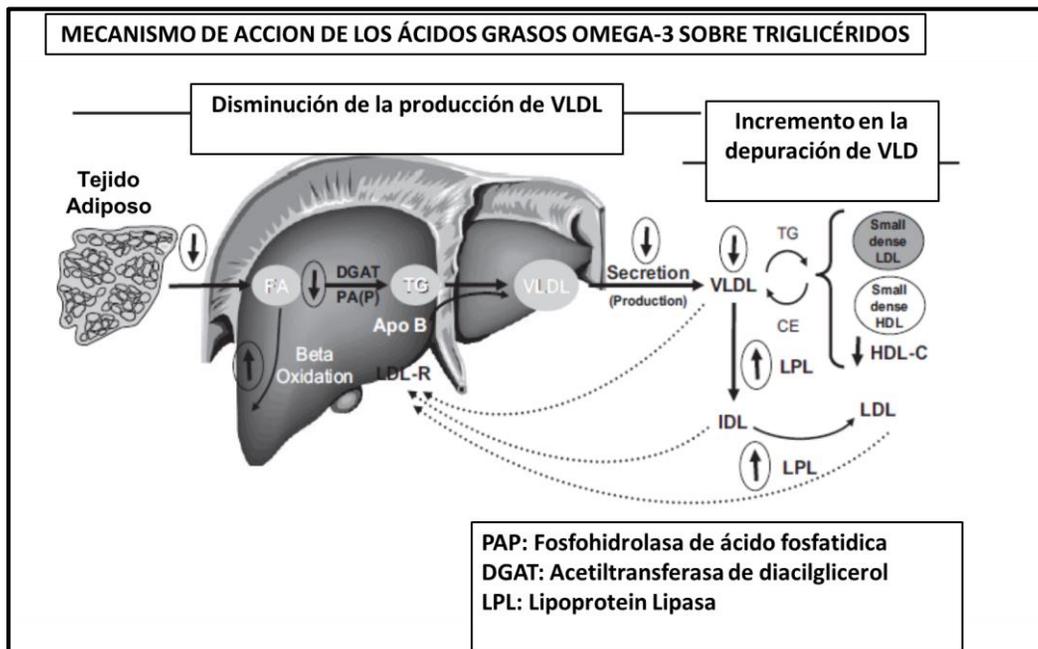
2) Incremento de la β oxidación de ácidos grasos:

Activa los factores de transcripción PPAR α estimulando las mitocondrias y los peroxisomas hepáticos incrementando la β -oxidación peroxisomal en el hígado, disminuyendo la disponibilidad de ácidos grasos para la síntesis de TG, resultando una disminución de TG séricos. Figura 3. ³⁹

3) Depuración de triglicéridos mediante la acción enzimática de lipoproteína lipasa (LP):

Incremento en plasma de la actividad lipolítica de la lipoproteína lipasa con aumento en la depuración de TG. Las partículas VLDL que son ricas en n-3 son más susceptibles a la lipasa, mediante la conversión de VLDL a LDL. Figura 3. ³⁹

Figura 3. Mecanismos de acción propuestos de los ácidos grasos omega-3 sobre la concentración plasmática de triglicéridos.



En la figura 3 se muestra los 3 mecanismos de acción propuestos de los ácidos grasos omega-3 sobre la concentración plasmática de triglicéridos. **1) Inhibición enzimática, 2) Incremento de la β oxidación de ácidos grasos, 3) Depuración de triglicéridos mediante la acción enzimática de lipoproteína lipasa (LP).**^{39, 40}

Uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados doble ciego placebo controlado paralelo fue realizado por Harris y colaboradores en 1997, en sujetos adultos con un promedio de edad de 46 ± 11 años con hipertrigliceridemia grave (500-2000 mg/dl) 20 sujetos recibieron placebo y 22 sujetos 4 gr de omega-3. La media del cambio en porcentaje (basal al final) en el grupo de omega-3 fue de $-45 \pm 23\%$ y en el grupo de placebo del $-16 \pm 35\%$ ($p < 0.0001$).⁴⁰

Más ensayos clínicos se han realizado hasta la fecha actual con resultados similares, el ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado paralelo más reciente (2016) fue realizado por Ta-Chen Su y colaboradores en Taiwán en adultos con hipertrigliceridemia de (200-1000 mg/dl). Se estudiaron 3 grupos, el primer grupo recibe 4 gr de omega-3 (n=84), el segundo grupo 2 gr de omega-3 (n=82) y el tercer grupo placebo (n=87). La media del cambio en porcentaje (basal al final) en el grupo de 4gr de omega-3 fue de -32.1% , en el grupo de 2 gr de omega-3 de -29.7% y en el grupo placebo de -5.4% ($p < 0.0001$).⁴¹

Tabla 5 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego placebo controlado en adultos del efecto de 4 gr de omega-3 sobre triglicéridos.

Estudio	Pacientes (n)	Duración semanas	TG basal (mg/dl)	Cambio basal (%)	Referencia
Harris et al.	42	16	926	-45%	40
Kastelein et al.	198	12	655	-30.9%	42
Ta Chen Su et al.	133	8	351	-32.1%	41

Una evidencia científica más fuerte a favor de la suplementación de ácidos omega-3 sobre TG se determinó en dos meta-análisis, el primero publicado por Harris y colaboradores en 1997, incluyó 72 ensayos clínicos placebo controlado, se determinó la reducción del **-35%** de los niveles de TG con dosis de 3-4 gr de omega-3 comparado con placebo en sujetos con niveles de TG ≥ 500 mg/dl.⁴³ El segundo meta-análisis más reciente por Balk y colaboradores incluyó a 17 ensayos clínicos (7803 pacientes) con diferentes dosis de omega-3 (0.8-5.4 g). La reducción neta en los niveles de TG fue de -27 mg/dl (IC95% 22-30), $p < 0.0001$.⁴⁴

La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos de Norteamérica (Food Drug Administration, FDA) por sus siglas en inglés en el 2004 basados en el primer meta-análisis de Harris y colaboradores autorizó la administración de 2 a 4 gr de ácidos omega-3 al día, para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dl) en pacientes adultos.⁴⁵

La Asociación Americana de Corazón de Estados Unidos de Norteamérica (American Heart Association, AHA) por sus siglas en inglés con base en el meta-análisis de Harris y colaboradores recomienda la administración de 2 a 4 gr de ácidos omega-3 al día para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dl) en pacientes adultos.⁴⁵

La evidencia actual es contundente del efecto de los ácidos omega-3 en disminuir los niveles de TG séricos en población adulta.^{40,43,44,45,}

Existen pocos estudios en población pediátrica con hipertrigliceridemia un estudio observacional de cohorte 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 ≥ 150 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 no se realizó ninguna intervención, no se demostró evidencia estadística de que la suplementación con Omega 3 contenidos en aceite de pescado disminuyera los niveles de triglicéridos $p= 0.18$.⁴⁶

Sin embargo la dosis no es la más adecuada para producir un beneficio biológico y bioquímico. El diseño del estudio no fue de lo mejor para evaluar un tratamiento, los pacientes no fueron aleatorizados ya que no fue un ensayo clínico controlado.

No hay **recomendaciones y dosis** específicas de omega-3 en niños y adolescentes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Se necesita realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego placebo controlado en esta población de niños y adolescentes para evaluar la eficacia y seguridad de los ácidos omega-3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

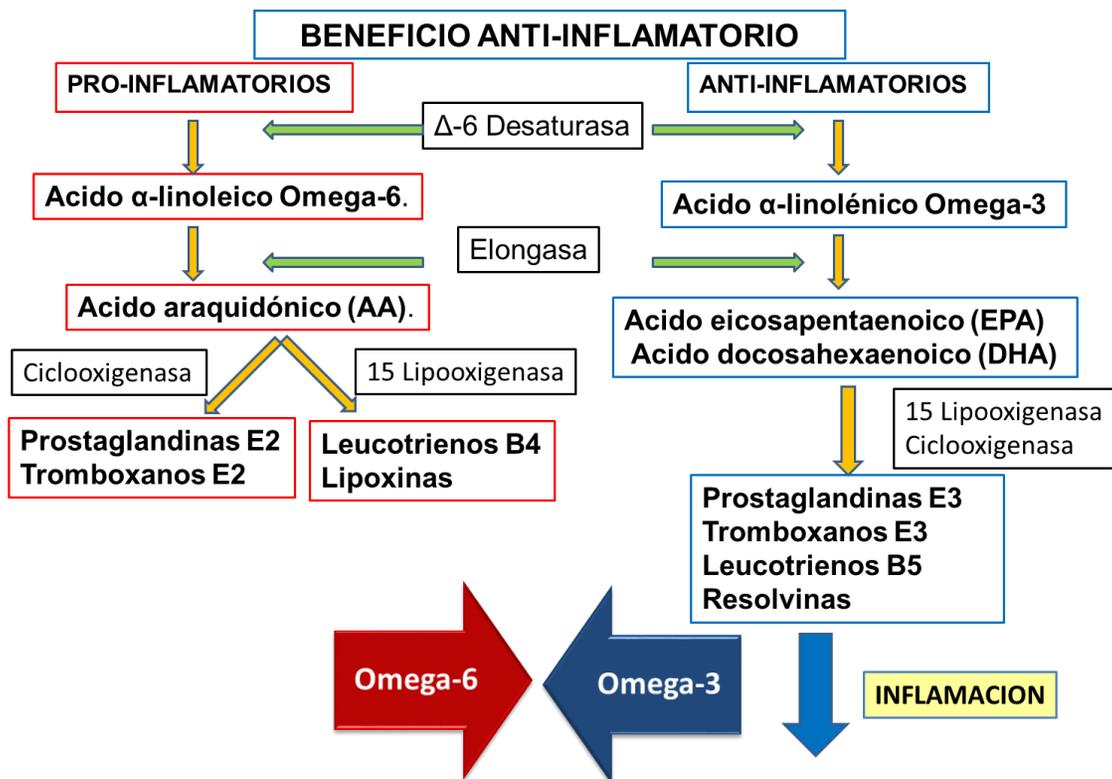
Asma y omega 3

Con respecto a su efecto en asmáticos, considerando a esta entidad como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, donde la respuesta inflamatoria es compleja, la suplementación con ácidos omega 3 podría disminuir el proceso inflamatorio.

Esto debido a que existe la evidencia de que los productos derivados de los ácidos omega-3 como el **ácido eicosapentaenoico (EPA)** y el **ácido docosahexaenoico (DHA)**, inhiben competitivamente la vía metabólica de los Omega-6 del **ácido araquidónico** y de esta manera reducen la generación de las vías **pro-inflamatorias**, no predominando los **leucotrienos de la serie 4 (LTB4)**, **los prostanoides de la serie 2** como prostaglandinas E2 (PGE2), prostaglandinas I2 (PGI2), tromboxanos E2 (TX2) y lipoxinas A4. Figura 4. ⁴⁷

Así los metabolitos derivados de los **EPA** como los **leucotrienos de la serie 5 (LTB5)** y los **prostanoides de la serie 3** como prostaglandinas E3 (PGE3), tromboxanos E3 (TX3) y resolvinas tienen una actividad **anti-inflamatoria** comparados con los análogos del **ácido araquidónico** (PGE2, PGI2, TX2, LTB4 y lipoxina A4), disminuyendo la potencia broncoconstrictiva y quimiotáctica de los LTB4 que es 10 a 100 veces más potente en relación a la actividad de los LTB5. Figura 4. ⁴⁷

Figura 4 Mecanismos anti-inflamatorios de los ácidos omega-3



En la figura 4 se aprecia como los productos derivados de los ácidos omega-3 como el **ácido eicosapentaenoico (EPA)** y el **ácido docosahexaenoico (DHA)**, inhiben competitivamente la vía metabólica de los Omega-6 del **ácido araquidónico** y de esta manera reducen la generación de las vías **pro-inflamatorias**

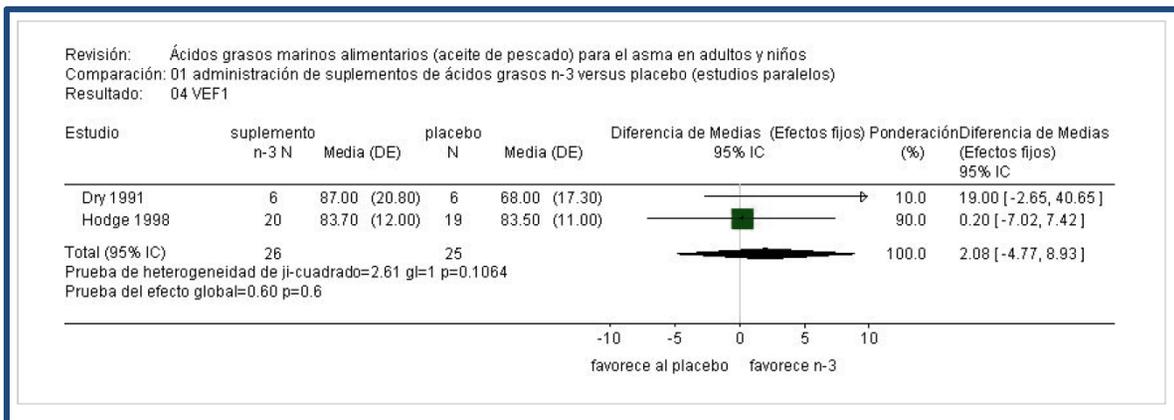
Actualmente son pocos los ensayos clínicos aleatorizados controlados donde se evalúa la eficacia y seguridad de los ácidos omega 3 en asma comparado con placebo con medidas de función pulmonar como el volumen espiratorio forzado en un segundo (**VEF1**). En el meta-análisis de Woods con la colaboración de Cochrane 2002 se estudiaron 9 ensayos clínicos aleatorizados controlados entre 1986 y 2001. Siete de los estudios fueron en adultos y 2 en niños (Hodge 1998; Nagakura 2000). De los 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, 7 fueron de diseño paralelo (Arm 1988; Arm 1989; Dry 1991; Hodge 1998; Kirsch 1988, Nagakura 2000; Thien 1993) mientras que 2 fueron ensayos cruzados (cross-over) (McDonald 1990; Stenius-Aarniala1989).⁴⁸

Tabla 6. Meta-análisis de Woods con la colaboración de Cochrane 2002⁴⁸

Cochrane						
Estudio	Edad (años)	Sujetos (n)	Dosis EPA / DHA g al día.	Control	Duración	Variable de resultado medida.
Arm 1988	15-42	25	3.2 / 2.2	Aceite Oliva	10 semanas	Síntomas asma.
Arm 1989	18-42	17	3.2 / 2.2	Aceite Oliva	10 semanas	FEM & Síntomas asma
Dry 1991	-----	12	1 g de EPA/DHA	Placebo	12 meses	VEF1
Hodge 1998	8-12 *	39	0.72 / 0.48	Aceite cártamo, girasol	6 meses	VEF1
Kirsch 1988	42-73	12	4 g de EPA	0.1 gr de EPA	8 semanas	Síntomas asma.
Nagakura 2000	4-17 *	23	17-26.8 mg/kg EPA & 7.3-11.5 mg/kg DHA	Aceite de Oliva	10 meses	Hiperreactividad bronquial & Síntomas asma
Thien 1993	19-42	25	3.2 / 2.2	Aceite de Oliva	6 meses	FEM & Síntomas asma
McDonald 1990	28-72	15	2.7 / 1.8	15 gr aceite de oliva	10 semanas	FEM & Síntomas asma
Stenius-Aarniala1989	19-61	29	3.6 de EPA	Aceite de oliva	30 semanas	FEM & Síntomas asma

* Estudios pediátricos. **FEM:** Flujo Espiratorio Máximo.

Solo dos estudios evaluaron el efecto de los ácidos Omega 3 sobre **VEF1**.⁴⁸ Las mediciones del **VEF1** fueron realizadas en dos de los estudios paralelos (Dry 1991; Hodge 1998). No hubo efecto significativo de los ácidos Omega 3 sobre el **VEF1**. La diferencia de medias ponderada del VEF1 después de la administración de suplementos de ácidos Omega 3 fue **2,08% del valor predicho (IC95%: -4,77 - 8,93), p=0.6**.⁴⁸



Los estudios con ácidos omega 3 deben ser estrictamente revisados, ya que incluyen un **pequeño número de pacientes** y más aún debe ser evaluada la **metodología** con la que se llevaron a cabo. De los 9 estudios controlados aleatorizados analizados, **solo dos fueron realizados en población pediátrica**. Varios factores de los ácidos omega 3 como los diferentes tipos, dosis, duración del tratamiento, la calidad de la purificación de los ácidos grasos omega-3 y las características de los pacientes son diferentes en todos los estudios y por lo tanto los datos son difíciles de analizar.⁴⁸

Dada la inconsistencia entre los resultados, fue imposible concluir si los omega 3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos.⁴⁸

Nuevos ensayos clínicos se han realizado hasta la fecha actual. Emelyanov y colaboradores en el 2002 en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado en adultos (18-56 años) un grupo recibe 0.2 g de omega-3 (n=23) y otro grupo 150 mg de aceite de oliva (n=23) por 8 semanas, los cambios en el VEF1 fueron similares en ambos grupos **p=0.7**.⁴⁹

La observación que se realiza en el ensayo clínico de Emelyanov y colaboradores es la dosis baja de omega-3 (0.2g), el efecto anti-inflamatorio se espera con dosis de 2-4 gr de omega-3.

El estudio más reciente por Brannan y colaboradores en 2015, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado (crossover), incluyo a 23 sujetos adultos (19-54 años) la intervención fue 6 g de omega-3, la duración fue 3 semanas. No hubo diferencia significativa

entre las intervenciones, el valor predicho del VEF1 con omega-3 se reportó $85\pm 13\%$ y el del grupo placebo $84\pm 11\%$, **p=0.9**⁵⁰

En el estudio de Brannan la dosis de omega-3 fue adecuada (6g), pero el tiempo fue muy corto 3 semanas, idealmente para evaluar un efecto anti-inflamatorio de los ácidos omega-3 son 12 semanas.

De esta manera en el asma aún no tenemos evidencia clínica contundente de su efecto sobre la función pulmonar, específicamente evaluada en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), en la frecuencia de síntomas, uso de β -dos inhalado, cuestionarios del control de asma y cuestionarios de calidad de vida.

Por lo que es muy claro que hay que mejorar los diseños de los estudios, se recomienda actualmente realizar más ensayos clínicos aleatorizados controlados con un gran número de pacientes para obtener más información de eficacia y seguridad, si los ácidos omega3 son realmente eficaces en mejorar la función pulmonar y síntomas clínicos en pacientes asmáticos adultos como en niños.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas los casos de asma y obesidad han aumentado notablemente en diversos países. Esta situación representa un problema de salud pública por la probabilidad de una muerte temprana en un gran número de individuos.^{5,3}

Los niños que padecen obesidad tienen 7 veces más probabilidad de tener niveles altos de triglicéridos comparado con los niños de peso normal. **(OR 7.1; IC95%5.8-8.6).**⁴

Los niveles de triglicéridos altos son más frecuentes y elevados en niños que padecen obesidad y asma comparado con los que solo padecen obesidad.³⁴

La hipertriglicéridemia es un factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio y muerte súbita cardíaca **(OR 2.6, P<0.01).**^{32,33}

Es importante establecer medidas no farmacológicas, como cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio para disminuir los niveles de triglicéridos y disminuir el riesgo de una enfermedad cardiovascular en este grupo de adolescentes con obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

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 tratamiento a largo plazo.^{36,37}

Las medidas farmacológicas como hipolipemiantes (fibratos, niacinas y estatinas) para el tratamiento de la hipertrigliceridemia solo están indicadas en adultos y, en niños, exclusivamente en las formas familiares de hipertrigliceridemia.³⁸

La evidencia actual es contundente del efecto de los ácidos omega-3 en disminuir los niveles de triglicéridos séricos en población adulta.⁴³⁻⁴⁵

Una alternativa para el tratamiento no farmacológico de la hipertrigliceridemia es el suplemento de ácidos grasos omega-3 que no ha sido aún probado en población pediátrica con dosis adecuadas (2-4 g) y tiempo adecuado (12 semanas).

No hay recomendaciones específicas de omega-3 en niños y adolescentes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Se necesita realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego placebo controlado en esta población de niños y adolescentes para evaluar la eficacia y seguridad de los ácidos omega-3 para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Con respecto en el asma, considerando a esta entidad como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, donde la respuesta inflamatoria es compleja, la suplementación con ácidos omega 3 podría disminuir el proceso inflamatorio.

Actualmente son pocos los ensayos clínicos aleatorizados controlados donde se evalúa la eficacia y seguridad de los ácidos omega 3 en asma comparado con placebo con medidas objetivas de función pulmonar como el volumen espiratorio forzado en un segundo (**VEF1**).

Es imposible concluir si los omega 3 fueron efectivos como adyuvantes o monoterapia en mejorar los resultados respiratorios (tanto clínicos como en la función pulmonar) en niños o adultos asmáticos debido lo heterogéneo de los estudios como en la calidad de omega-3, dosis, duración del tratamiento y las características diferentes de los pacientes.⁴⁸

No tenemos evidencia clínica contundente de la eficacia y seguridad de los ácidos omega-3 sobre la función pulmonar, específicamente evaluada en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), en la frecuencia de síntomas, uso de β -dos inhalado, cuestionarios del control de asma y cuestionarios de calidad de vida.

Con sustento en los antecedentes y en el planteamiento del problema hemos formulado la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la suplementación de 3 gr diarios de omega-3 durante 12 semanas sobre los niveles séricos de triglicéridos y el VEF₁ comparado con 3 gr diarios de grenetina en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma?

JUSTIFICACIÓN

Una alternativa terapéutica para disminuir los niveles de TG es la suplementación de ácidos omega-3 que ha demostrado su eficacia y seguridad en adultos, tenemos poca información de la eficacia y seguridad para disminuir los niveles de TG en niños, podrá ser una buena opción para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en adolescentes con obesidad y asma.

Hay resultados contradictorios en asma y aún no contamos con evidencia del efecto de la administración de omega-3 en la función pulmonar (VEF1) en adolescentes con asma. Consideramos necesario seguir investigando la eficacia y seguridad que tendría la terapia de suplementación de omega-3 para mejorar la función pulmonar (VEF1) en adolescentes con obesidad y asma. El beneficio en la función pulmonar (VEF1) podrá ser una buena opción en el tratamiento para la mejoría de la función pulmonar (VEF1) en adolescentes con obesidad y asma.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la suplementación de omega 3 durante 3 meses sobre la concentración plasmática de triglicéridos séricos y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma comparado con un grupo control que recibirá suplementación con grenetina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Evaluar el efecto de la suplementación de omega 3 durante 3 meses sobre el nivel plasmático de triglicéridos y comparar los resultados con un grupo control que recibe una suplementación con grenetina en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma
- Evaluar el efecto de la suplementación con omega 3 durante 3 meses sobre el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) y comparar los resultados con un grupo control que recibe una suplementación con grenetina en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma

HIPÓTESIS

Los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma suplementados diariamente con ácidos omega 3 durante tres meses, presentarán una disminución $\geq 35\%$ del basal de triglicéridos versus los que recibieron suplementación con grenetina.

Los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma suplementados diariamente con ácidos omega 3 durante tres meses, presentarán un aumento del $\geq 18\%$ del basal del predicho del VEF versus los que recibieron suplementación con grenetina.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, estratificado, ciego simple, paralelo, longitudinal, comparativo.
- Después de firmar el consentimiento informado y cumplir los criterios de selección los pacientes serán aleatorizados para formar dos grupos.
- Aleatorización estratificada por bloques. (6 sujetos por bloque).
- Se estratifico en 2 grupos: **1) obesidad e hipertrigliceridemia sin asma, 2) obesidad, hipertrigliceridemia con asma.**
- Se utilizó el programa en línea <http://www.randomization.com/>
- A los pacientes se les asignará un número consecutivo progresivo, estos números tendrán un sobre que corresponda a ese número y dentro del sobre estará el tipo de tratamiento al que será asignado. De tal manera, que todos los pacientes estén cegados a la maniobra y la evaluación de los resultados.
- Así se formaran dos grupos, cada grupo tendrá al mismo tiempo un tratamiento con omega-3 y otro con grenetina durante 3 meses.
- Los pacientes serán seguidos mensualmente por 3 meses en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y en la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
 - Todos los sujetos serán intervenidos con recomendación alimentaria por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de acuerdo al peso, talla, género y edad, se calcularán las calorías totales consumidas y se restringirá como máximo un 20%. Se supervisara el diario de recomendación alimentaria a los padres y al paciente en cada visita del protocolo. (Anexo 5)
 - Todos los sujetos serán intervenidos con actividad física con caminata de 30 minutos al día por 5 días a la semana, que será registrada por el paciente en el diario de actividad física semanal. Se supervisara el diario de actividad física semanal a los padres y al paciente en cada visita del protocolo. (Anexo 6)

Visita 1 (Enrolamiento)

- El paciente es captado por la consulta externa del departamento de alergia o de la clínica de obesidad. Una vez que se corroboren los criterios de inclusión o exclusión se comentará sobre el estudio, los objetivos y los beneficios posibles.
- Firma de consentimiento y asentimiento informado por parte de los padres y el paciente. (Anexo 1, Anexo 2).
- Se realizará una historia clínica completa, examen físico (EF) y antropometría por un médico especialista, toma de signos vitales (FC, FR, T/A, y medición de peso, talla e índice de masa corporal, perímetro abdominal, perímetro de cintura y de cadera).
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para la medición de triglicéridos.
- Se realiza una espirómetría para medir el VEF1.
- Se indica recomendación alimentaria por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica.
- Se indica actividad física con caminata de 30 minutos al día por siete días a la semana por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica.

Visita 2 (Aleatorización, semana 0 de tratamiento)

- Se revisan los niveles de triglicéridos, en caso de reportarse ≥ 150 mg/dl, los pacientes serán aleatorizados.
- Se administrara a un grupo 3 gr de ácidos omega-3 y al grupo control 3 gr de grenetina.

Visita 3 (Semana 4 de tratamiento)

- Examen físico y antropometría.
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para la medición de los triglicéridos.
- Se realiza una espirómetría para la medición del VEF1.
- Se administrará a un grupo 3 gr de ácidos omega-3 y al grupo control 3 gr de grenetina.
- Registro de efectos adversos. (Anexo 4)
- Conteo de cápsulas. (Anexo 3)
- Supervisión del diario de cumplimiento de las capsulas de omega-3 o grenetina. (Anexo3)
- Se supervisa el diario de recomendación alimentaria por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 5).
- Se supervisa el diario de actividad física por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 6).

Visita 4 (Semana 8 de tratamiento)

- Examen físico y antropometría.
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para la medición de los triglicéridos.
- Se realiza una espirómetría para la medición del VEF1.
- Se administrará a un grupo 3 gr de ácidos omega-3 y al grupo control 3 gr de grenetina.
- Registro de efectos adversos. (Anexo 4)
- Conteo de cápsulas. (Anexo 3)
- Supervisión del diario de cumplimiento de omega-3 o grenetina. (Anexo 3)
- Se supervisa el diario de recomendación alimentaria por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 5).
- Se supervisa el diario de actividad física por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 6).

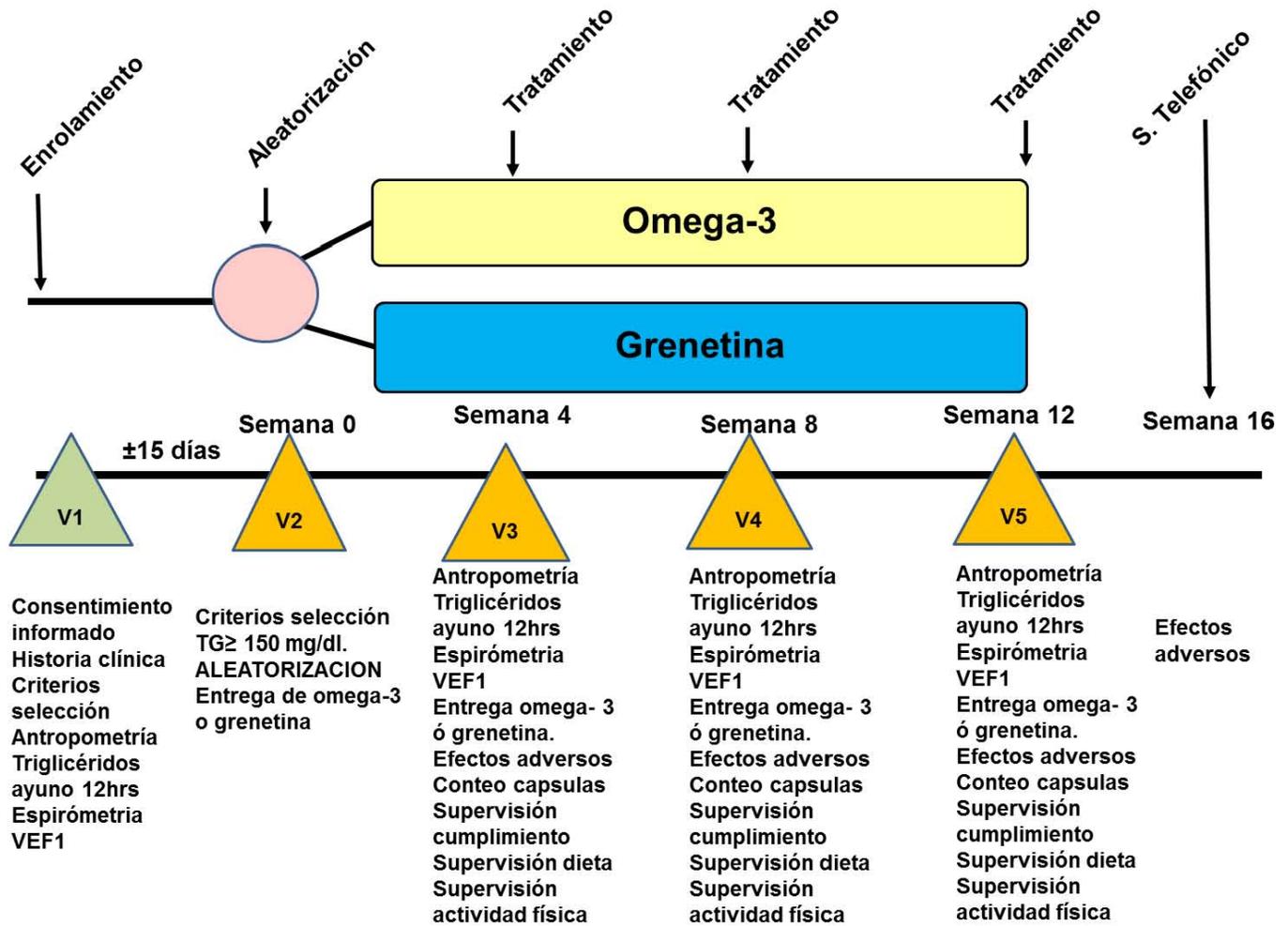
Visita 5 (Semana 12 de tratamiento)

- Examen físico y antropometría.
- Se obtendrán muestras sanguíneas venosas en ayuno de 12 horas para la medición de los triglicéridos.
- Se realiza una espirómetría para la medición del VEF1.
- Se administrará a un grupo 3 gr de ácidos omega-3 y al grupo control 3 gr de grenetina.
- Registro de efectos adversos. (Anexo 4)
- Conteo de cápsulas. (Anexo 3)
- Supervisión del diario de cumplimiento de omega-3 o grenetina. (Anexo 3)
- Se supervisa el diario de recomendación alimentaria por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 5).
- Se supervisa el diario de actividad física por parte del servicio de Nutrición Clínica Pediátrica. (Anexo 6).

Seguimiento telefónico semana 16 (Seguridad).

- Se realiza el seguimiento telefónico 4 semanas posterior a la visita 5, evaluando la seguridad de los sujetos, se preguntará a los padres y al paciente si se ha presentado alguna reacción adversa respecto al uso de omega-3 o grenetina. (Anexo 4).

Figura 5. Flujograma del estudio.



Cronograma del estudio

	Enrolamiento	Aleatorización	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento	S. Telefónico
Visita	1	2	3	4	5	
Semana		0	4	8	12	16
Margen entre visitas	1-15 días antes de la visita 2.	30 días antes de visita 3.	±5 días.	±5 días.	±5 días.	±5 días.
Consentimiento informado	X					
Historia clínica	X					
Criterios de selección.	X	X				
Antropometría y EF.	X	X	X	X	X	
Triglicéridos ayuno 12 horas.	X		X	X	X	
Espirometría, VEF1	X		X	X	X	
Aleatorización		X				
Entrega de suplementos. (omega-3, grenetina).		X	X	X	X	
Efectos adversos.			X	X	X	X
Conteo de capsulas.			X	X	X	
Supervisión del diario de cumplimiento			X	X	X	
Supervisión del diario de orientación alimentaria.			X	X	X	
Supervisión del diario semanal de actividad física.			X	X	X	

Determinación de las variables:

Triglicéridos:

Los concentración de triglicéridos séricos fueron determinados por fotolorimetría con el equipo Dimension-RXL, Dade Behring, Germany ®.

Para la determinación se designó a un licenciado en química segado a la maniobra y responsable de la calibración del equipo. Todas las determinaciones de triglicéridos séricos fueron realizadas por la misma persona designada.

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1):

El VEF1 fue determinado por medio de un espirómetro marca medigraphics® modelo Ultima. Para la determinación del VEF1 se designó un técnico en función pulmonar segado a la maniobra y responsable de la calibración del equipo. Todas las determinaciones del VEF1 fueron realizadas por la misma persona designada.

Suplementos

Ácido omega-3 (EPA y DHA)

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:

2 gr de EPA y 1 gr de DHA por día (3 gr por día).

Los productos Omega Rx® son de los laboratorios Zone® (Dr.Sears) marca registradas de Barry Sears, hechos en Estados Unidos de Norteamérica 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.

Grenetina:

La grenetina (gelatina) pura, es el producto que se obtiene por hidrólisis ácida o alcalina del material colágeno de cerdo, res y huesos. El **84-90%** proteína proveniente del **colágeno**, 1-2% sales minerales, el porcentaje restante es agua. Es una proteína compleja, es decir, un polímero compuesto por aminoácidos.

La composición de aminoácidos aproximada es: Glicina 25.5 %, Alanina 8.7 %, Valina 2.5 %, Leucina 3.2 %, Isoleucina 1.4 %, Cistina y Cisteína 0.1 %, Metionina 1.0 %, Fenilalanina 2.2%, Prolina 18.0 %, Hidroxiprolina 14.1%, Serina 0.4 %, Treonina 0.9 %, Tirosina 0.5 %, Acido Aspártico 6.6 %, Acido Glutámico 11.4 %, Arginina 8.1 %, Lisina 4.1 %, Histidina 0.8%.

Criterios de inclusión para el grupo de obesidad sin asma:

- 10 a 16 años.
- 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 th percentil.**
- Procedentes del área conurbada.
- Consentimiento y asentimiento informado firmado por los padres o tutores y el paciente
- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

Criterios de inclusión para el grupo de obesidad con asma:

- 10 a 16 años.
- 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 th percentil.**
 - Con diagnóstico de asma de acuerdo a Global Initiative For Asthma (GINA 2014) por sus siglas en Inglés.
- Asma con una evolución de \geq de 6 meses.
- Con gravedad del asma de leve intermitente y persistente.
- 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 los padres o tutores y el paciente.
- Cooperación para la toma de exámenes de laboratorio y función pulmonar.

Criterios de exclusión para el grupo de obesidad sin asma.

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del sistema nervioso central (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).
- Uso de anticonceptivos.
- Uso de vitaminas.
- Infecciones respiratorias cuatro semanas antes del inicio del estudio.
- Con hipersensibilidad al aceite pescado.
- Tabaquismo activo y/o pasivo.

Criterios de exclusión para el grupo de obesidad con asma.

- Retardo mental, retraso en el desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del sistema nervioso central (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 en ciclo cortó o continuo tres meses previos.
- Tratamiento con esteroide inhalado tres meses previos.
- 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 para ambos grupos (obesidad con asma y sin asma)

- Inasistencia a una cita.
- Ingesta menor del 80% del número de capsulas 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 omega-3 compuesto de 2 gr de EPA y 1 gr de DHA.
- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: si/no

Tipo de suplemento de grenetina

- Definición operativa: Cinco cápsulas de gel que contendrán grenetina durante tres meses.
- 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
- Escala de medición: 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)

Cambio en porcentaje de triglicéridos respecto a su valor basal:

- Definición operativa: Cambio en porcentaje en los niveles de triglicéridos séricos respecto a su valor basal (semana 0)
- Categoría: cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: **Porcentaje (%)**

Predicho del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1)

- Definición operativa: Es el predicho de acuerdo a la edad, género, grupo étnico, peso y talla del volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una maniobra espiratoria forzada de acuerdo a los criterios de NHANES III.
- Categoría: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua.
- Unidad de medición: **Porcentaje (%)**.

Cambio en porcentaje del predicho del Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF1) respecto a su valor basal.

- Definición operativa: Cambio en porcentaje en los niveles del valor predicho del VEF1 respecto a su valor basal (semana 0)
- Categoría: cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: **Porcentaje (%)**

Variables de confusión:

Genero:

- Definición operacional: características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.
- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino/femenino.

Edad:

- Definición operacional: Edad al momento del inicio del estudio en años cumplidos.
- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: años.

Asma:

- Definición operacional: Pacientes con presencia de síntomas respiratorias tales como tos, sibilancias, opresión torácica y dificultad respiratoria, que varían en intensidad a lo largo del tiempo con limitación del flujo de aire, demostrado con una reversibilidad del VEF1 $\geq 12\%$ en una prueba de función pulmonar. (espirometria postbroncodilatador)
- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Con asma/sin asma.

TAMAÑO DE MUESTRA EN BASE A TRIGLICÉRIDOS

- Se estimó el tamaño de muestra necesario por grupo al usar la prueba de la t para comparar medias de variables cuantitativas. En base a la siguiente formula. $N = 2s^2(Z\beta + Z\alpha)^2/d^2$
- 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%.
- El tamaño de la muestra será de **23** por grupo, tomando en cuenta una perdida mayor del **20 %**, el tamaño de la muestra se incrementará a **30 sujetos por cada grupo**.

TAMAÑO DE MUESTRA EN BASE A VEF1

- Se estimó el tamaño de muestra necesario por grupo al usar la prueba de la t para comparar medias de variables cuantitativas. En base a la siguiente formula. $N = 2s^2(Z\beta + Z\alpha)^2/d^2$
- Basados en el meta análisis del tamaño del efecto del omega tres sobre VEF1 se observó una mejoría del **19%**, con una desviación estándar de **20%**, con un $\alpha=0.05$ (bilateral), $\beta=0.20$, poder estadístico del 80%.
- El tamaño de la muestra será de **17 sujetos** por grupo, tomando en cuenta una perdida mayor del **20 %**, el tamaño de la muestra se incrementará a **20 sujetos por cada grupo**.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO:

El proyecto fue sometido y aprobado por el comité de investigación y de ética del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el siguiente registro de aprobación **HIM/2008/006 Ssa. 792**, la fuente de financiamiento proviene de fondos federales de la secretaria de salud.

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%).

Determinar las diferencias de medias si la distribución es normal prueba **t student** para muestras independientes.

Si la distribución no es normal la prueba **U de Mann-Whitney** para muestras independientes.

Con el objetivo de controlar la variable de confusión del asma se realizara el análisis estadístico **estratificado en 2 grupos:**

1) Obesidad, hipertrigliceridemia sin asma

2) Obesidad, hipertrigliceridemia con asma.

Se determina una diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p \leq 0.05$.

El análisis estadístico se realizara por protocolo.
Se utilizara el software estadístico SPSS versión 22.

CONSIDERACIONES ÉTICAS (RIESGOS Y BENEFICIOS)

El proyecto se apegó a las recomendaciones internacionales para investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki 2013 y el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Se tomaran 5ml de sangre para realizar la determinación de triglicéridos séricos.

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

A todos los padres o tutores de los participantes del estudio se les otorgó el consentimiento informado. (Anexo 1)

A todos los participantes mayores de 8 años se les otorgó el asentimiento informado. (Anexo 2.)

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones metabólicas a largo plazo por la suplementación con 4 gr de omega-3 en individuos adultos con enfermedad coronaria y no se ha encontrado alteraciones. En períodos de suplementación moderada de 2 a 5 gr al 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 omega-3 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 gr por día por más de 8 semanas ⁵¹.

En el estudio realizado en niños por Toussaint G ⁵² 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 que se realizará en este estudio es de 3 g por día por tres meses por lo tanto 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 (5ml) 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 obesidad, asma e hipertrigliceridemia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se puede cuantificar de manera exacta la cantidad de ácidos grasos omega-3 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 hipertrigliceridemia, 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.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

La toma de muestra de sangre se llevó 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.

La manipulación tanto del material biológico como de los reactivos que se emplearán durante el desarrollo del proyecto será necesario utilizar de manera permanente elementos de protección personal: bata, guantes y en algunos casos protectores como cubre bocas o lentes, mantenidos en buenas condiciones de higiene. Los desechos generados a partir de las muestras biológicas serán contenidos dentro de un recipiente rojo, específicamente para fluidos biológicos.

Las puntas para micro-pipetas, tubos, gasas, algodón entre otros instrumentos que estarán en contacto con el material biológico se depositarán en un contenedor para desechos sólidos. En el caso de los desechos punzocortantes se colocarán en un solo recipiente rojo destinado para ese fin. Cada contenedor se encontrara debidamente etiquetado. En cuanto a otro tipo de desechos no biológicos empleados para el trabajo de laboratorio se depositaran en un recipiente destinado a este tipo de productos.

RESULTADOS:

Como se aprecia en la figura 6 se evaluaron para selección a 128 adolescentes procedentes de la consulta externa de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y de la Clínica de Obesidad, de los cuales 28 no cumplieron con los criterios de selección debido no obtuvieron los niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dl , por lo tanto se aleatorizaron a 100 adolescentes.

Se asignó la intervención de **omega-3** a 50 adolescentes, durante el seguimiento se perdieron 3 adolescentes por inasistencia a cualquier visita, se analizaron por protocolo a **47** adolescentes.

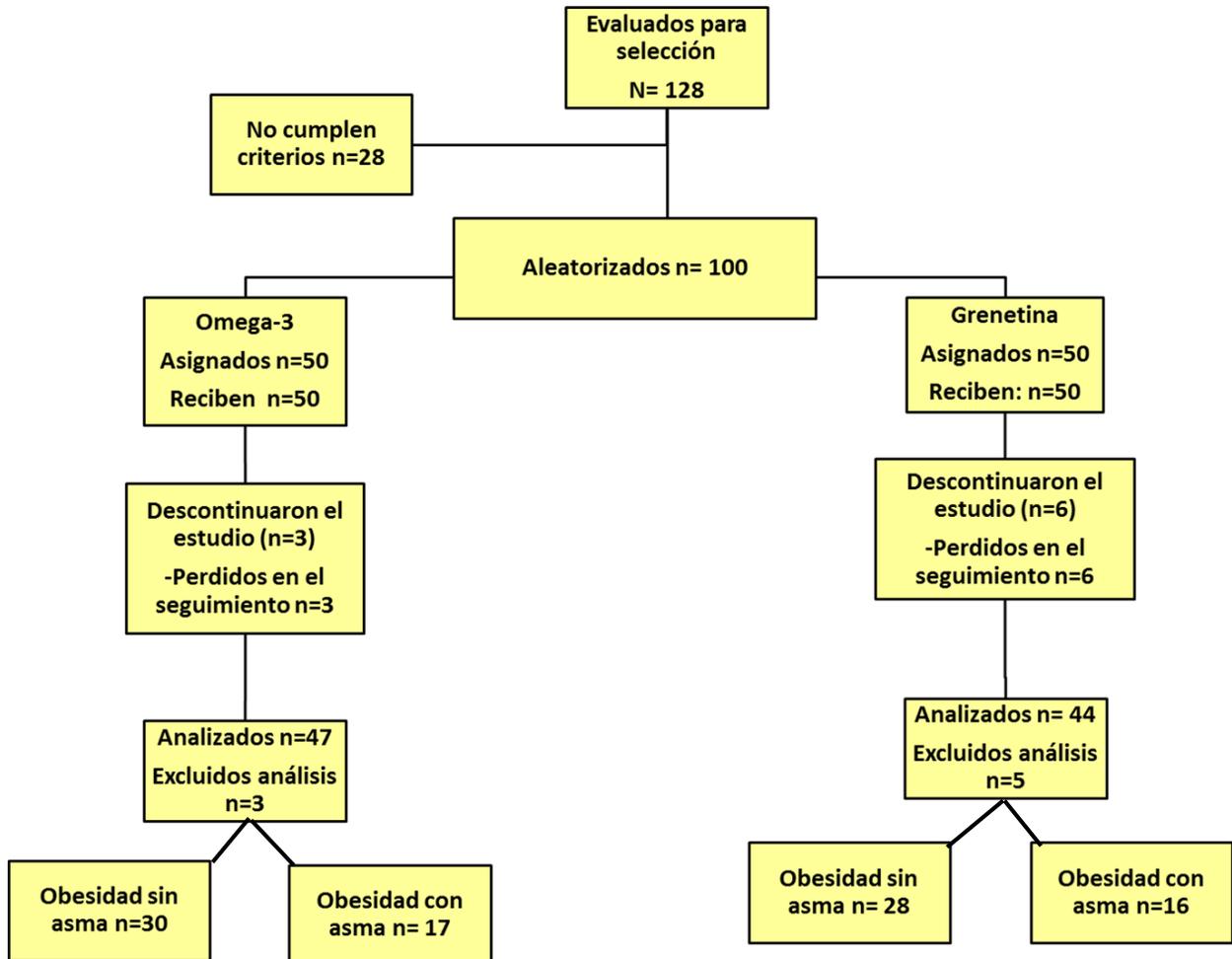
Se asignó la intervención de **gretina** a 50 adolescentes, durante el seguimiento se perdieron 6 adolescentes por inasistencia a cualquier visita, se analizan por protocolo a **44** adolescentes.

Posteriormente se hace el análisis estadístico estratificado en 2 grupos.

Se estratifico en 2 grupos: **1) Obesidad e hipertrigliceridemia sin asma. (n=58)**
2) Obesidad e hipertrigliceridemia con asma. (n=33)

- 1) Obesidad, hipertrigliceridemia **sin asma con omega-3 (n=30)** versus obesidad, hipertrigliceridemia **sin asma con gretina (n=28)**
- 2) Obesidad, hipertrigliceridemia **con asma con omega-3 (n=17)** versus obesidad, hipertrigliceridemia **con asma con gretina (n=16)**.

Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de selección.



**ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN EL GRUPO DE ADOLESCENTES CON OBESIDAD,
HIPERTRIGLICERIDEMIA SIN ASMA.**

Tabla 6. Características basales y demográficas del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma de acuerdo a la intervención omega-3 y grenetina.

Intervención	Omega-3 (n=30)	Grenetina (n=28)	Valor de p
Edad (años, mediana, Q1-Q3)	12 (10-14)	12 (11-13)	0.53 ¶
Masculino (n,%)	16 (53.3%)	16 (57.1%)	0.7*
Femenino (n,%)	14 (46.7%)	12 (42.9%)	
Peso (kg, media, DE)	67.74 (±16.77)	68.38 (±13.23)	0.9
Talla (cm, media, DE)	153.49 (±10.57)	152.31 (±8.87)	0.6
IMC (kg/m ² , media, DE)	28.37 (±3.92)	29.19 (±3.22)	0.4
C. Abdominal (cm, media, DE)	95.99 (±11.36)	97.18 (±11.29)	0.7
C. Cadera (cm, media, DE)	89.09 (± 9.53)	91.20 (±9.41)	0.4
C. Cintura (cm, media, DE)	98.18 (± 10.11)	99.49 (±10.99)	0.63
TA sistólica (mmHg, mediana, Q1-Q3)	100 (100-100))	100 (100-110)	0.4 ¶
TA diastólica (mmHg, mediana, Q1-Q3)	70 (60-70)	70 (60-70)	0.6 ¶
F. Cardíaca (pulso, mediana, Q1-Q3)	74 (70-78)	73 (70-70)	0.6 ¶
Triglicéridos (mg/dl, mediana, Q1-Q3)	185 (170.75-218.25)	163 (155.5-210.25)	0.06 ¶
Predicho VEF1 % (% , mediana, Q1-Q3)	101.5 (93.25-108.5)	99.5 (90.25-110)	0.7 ¶

* Chi-Cuadrado de Pearson, DE: Desviación Estandar. ¶ U de Mann-Whitney

Como se aprecia en la **Tabla 6** el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma no hay diferencias estadísticamente significativa en ninguna de las variables demográficas, se observa que los niveles basales de triglicéridos y el predicho del VEF1% no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7. Antropometría del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma antes y después de las 12 semanas de la intervención con ácidos grasos omega-3. (Prueba de t student para muestras relacionadas)

Intervención Omega-3 (n=30)	Semana 0	Semana 12	Valor de p
Peso (kg, media, DE)	67.74 (±16.77)	65.28 (±15.28)	0.01
Talla (cm, media, DE)	153.49 (±10.57)	155.06 (±10.71)	<0.01
IMC (kg/m ² , media, DE)	28.37 (±3.92)	26.8 (±3.39)	<0.01
C. Abdominal (cm, media, DE)	95.99 (±11.36)	93.40 (±11.95)	<0.01
C. Cadera (cm, media, DE)	89.09 (± 9.53)	87.28 (±8.09)	<0.01
C. Cintura (cm, media, DE)	98.18 (± 10.11)	95.96 (±9.5)	0.04

Como se aprecia en la **Tabla 7** los adolescentes intervenidos con 3 g de ácidos grasos omega-3, ejercicio y dieta durante 12 semanas disminuyeron estadísticamente significativo todas sus variables antropométricas peso, IMC, circunferencia abdominal, circunferencia de cadera y cintura.

Tabla 8. Antropometría del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma antes y después de las 12 semanas de la intervención con grenetina. (Prueba de t student para muestras relacionadas)

Intervención Grenetina (n=28)	Semana 0	Semana 12	Valor de p
Peso (kg, media, DE)	68.38 (±13.23)	65.86 (±11.52)	<0.01
Talla (cm, media, DE)	152.31 (±8.87)	152.61 (±9.40)	0.7
IMC (kg/m ² , media, DE)	29.19 (±3.22)	28.11 (±2.98)	0.01
C. Abdominal (cm, media, DE)	97.18 (±11.29)	94.37 (±10.05)	0.05
C. Cadera (cm, media, DE)	91.20 (±9.41)	89.19 (±8.34)	0.02
C. Cintura (cm, media, DE)	99.49 (±10.99)	97.53 (±9.77)	0.06

Como se aprecia en la **Tabla 8** los adolescentes intervenidos con 3 g de grenetina, ejercicio y dieta durante 12 semanas disminuyeron estadísticamente significativo el peso, IMC, circunferencia abdominal y circunferencia de cadera.

Tabla 9. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre triglicéridos y VEF1, en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma.

Prueba de t student para muestras independientes. Comparación intergrupo.

OBESIDAD SIN ASMA	Omega-3 (n=30)	Grenetina (n=28)	Diferencia medias IC95%	p
Triglicéridos				
Semana 0, mg/dl	185 (170.7–218.2)	163 (155.5-210.2)		0.06*
Semana 4, mg/dl	130.98 ± 55.8	149.57 ± 74.1	-18.6 (-52.9- 15.8)	0.3
Cambio respecto al basal %	-36.42 ± 23.0	-20.90 ± 35.0	-15.5 (-31.0 - -0.03)	0.05
Semana 8, mg/dl	110.03± 49.6	139.89 ± 53.1	-29.9 (-56.9 - -2.9)	0.03
Cambio respecto al basal %	-45.56 ± 21.2	-24.30 ± 30.1	-21.3 (-34.9- -7.6)	<0.01
Semana 12, mg/dl	132.97 ± 51.4	132.29 ± 36.2	6.75 ± (-13.5- 26.9)	0.5
Cambio respecto al basal %	-30.90 ± 32.5	-27.02 ± 23.8	-3.9 (-18.8 – 11.0)	0.6
OBESIDAD SIN ASMA	Omega-3 (n=30)	Grenetina (n=28)	Diferencia medias IC95%	p
VEF1				
Semana 0 (Predicho VEF1)	101.5 (93.2 – 108.5)	99.5 (90.2 – 110)		0.7*
Semana 4 (Predicho VEF1)	97.87 ± 10.4	98.50 ± 12.32	-1.05 (-6.6 - 4.5)	0.7
Cambio respecto al basal %	-3.14 ± 9.5	-1.66 ± 8.6	-1.47 (-6.2 - 3.3)	0.5
Semana 8 (Predicho VEF1)	97.30 ± 11.0	98.50 ± 12.3	-1.19 (-7.3 - 4.5)	0.7
Cambio respecto al basal %	-3.76 ± 9.6	-2.15 ± 10.2	-1.61 (-6.8 - 3.5)	0.5
Semana 12 (Predicho VEF1)	97.36 ± 11.0	99.57 ± 12.0	-2.2 ± (-8.3- 3.9)	0.5
Cambio respecto al basal %	-3.72 ± 9.2	-1.16 ± 8.7	-2.55 (-7.3 – 2.2)	0.3

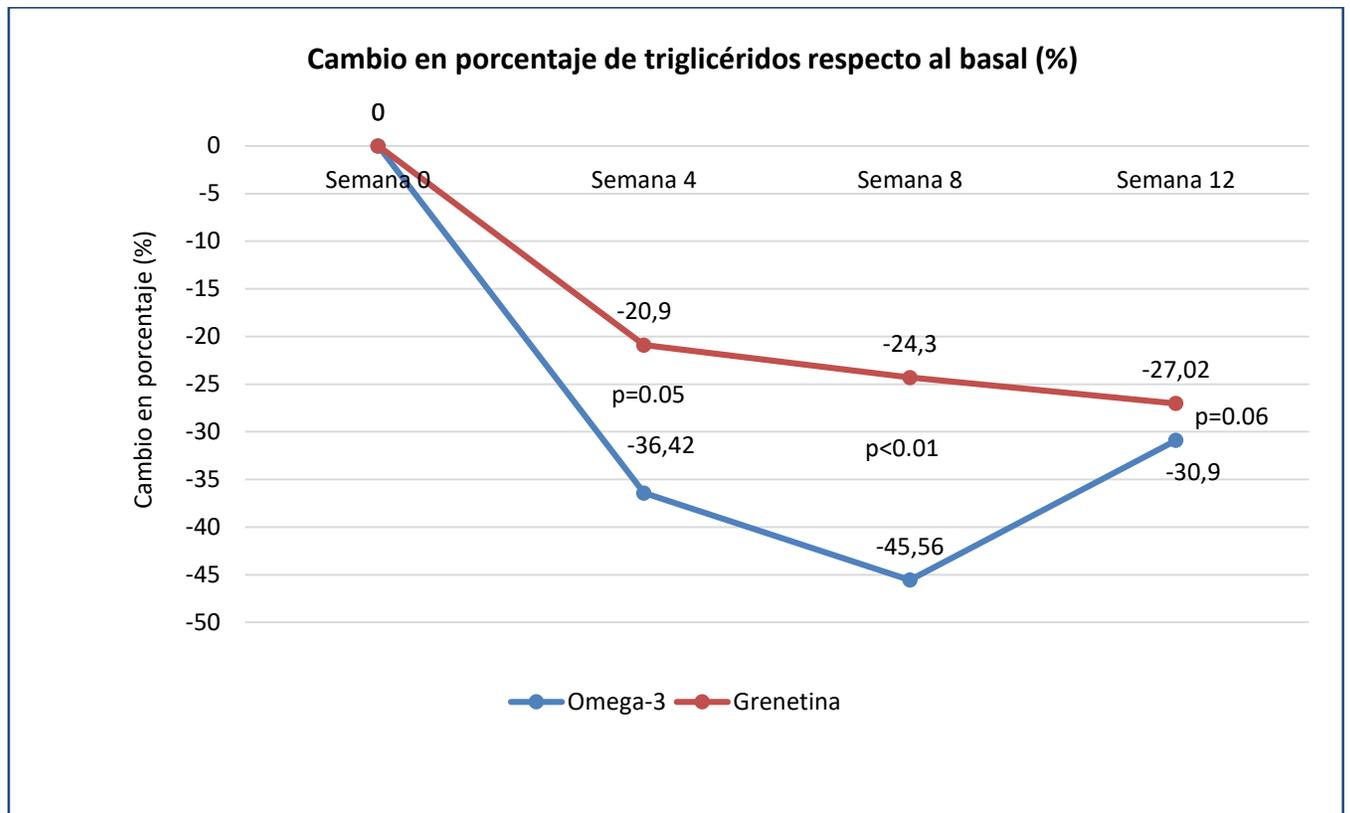
* U de Mann-Whitney

En la tabla 9 se observa que el descenso del porcentaje de triglicéridos respecto al basal es mayor en el grupo de omega-3 en la semana 4 (p=0.05) y en la semana 8 (p<0.01), sin embargo al finalizar el estudio en la semana 12 el descenso del porcentaje de triglicéridos respecto al basal es igual en el grupo de omega-3 versus grenetina (p=0.6). La media de triglicéridos séricos en mg/dl en cada visita de seguimiento se observa que es menor en el grupo de omega-3 en la semana 8 (p=0.03), sin embargo al finalizar el estudio en la semana 12 es igual en el grupo de omega-3 y grenetina. (p=0.5).

En las pruebas de función pulmonar el cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) y el cambio del predicho del VEF1 (%) no presentan en las 3 visitas de seguimiento ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 1. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma.

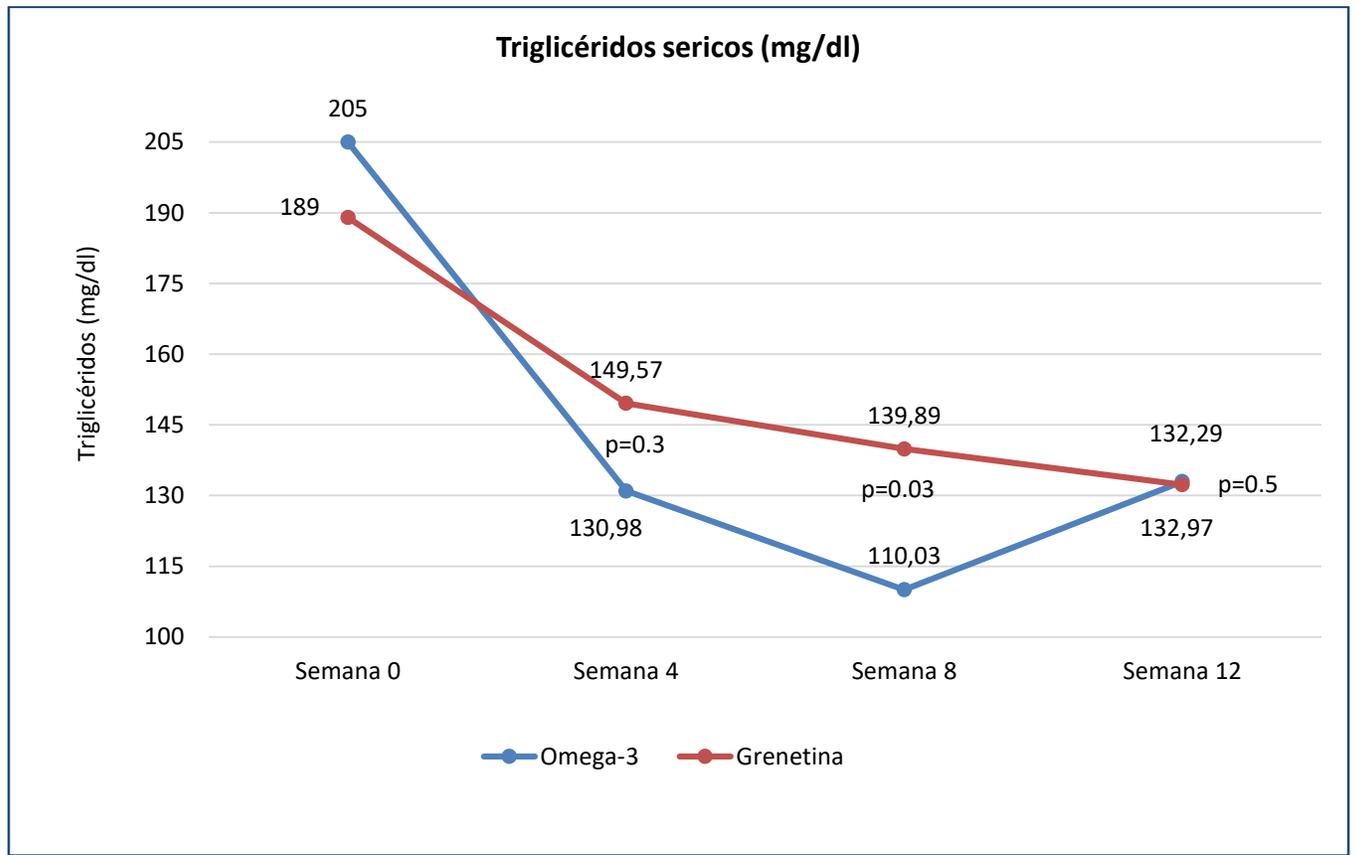
En la gráfica 1 se representa la media del cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%) en cada visita de seguimiento.



En la gráfica 1 se aprecia que el cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%) es mayor en el grupo de omega-3 representados en línea azul versus grenetina representados en la línea roja en la semana 4 ($p=0.05$) y en la semana 8 ($p<0.01$), sin embargo al finalizar el estudio en la semana 12 el descenso del porcentaje de triglicéridos respecto al basal es igual en el grupo de omega-3 y grenetina ($p=0.6$).

Gráfica 2. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre triglicéridos séricos (mg/dl), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma.

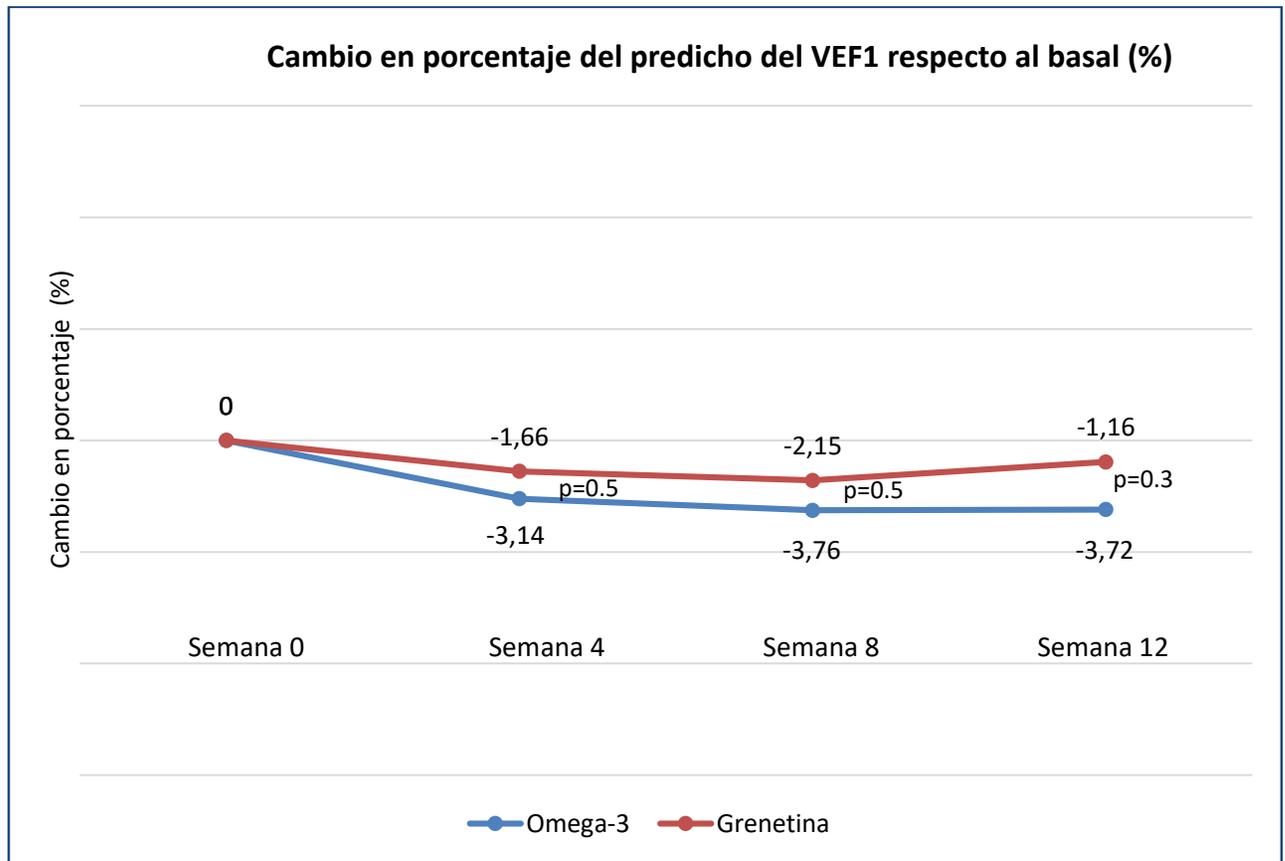
En la gráfica 2 se representa la media de triglicéridos séricos en mg/dl en cada visita de seguimiento.



En la gráfica 2 se aprecia la media de triglicéridos séricos en mg/dl en cada visita de seguimiento, se observa que es menor en el grupo de omega-3 representados en línea azul comparado con grenetina representados en la línea roja en la semana 8 ($p=0.03$), al finalizar el estudio en la semana 12 la media de triglicéridos es igual en el grupo de omega-3 y grenetina ($p=0.5$).

Gráfica 3. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma.

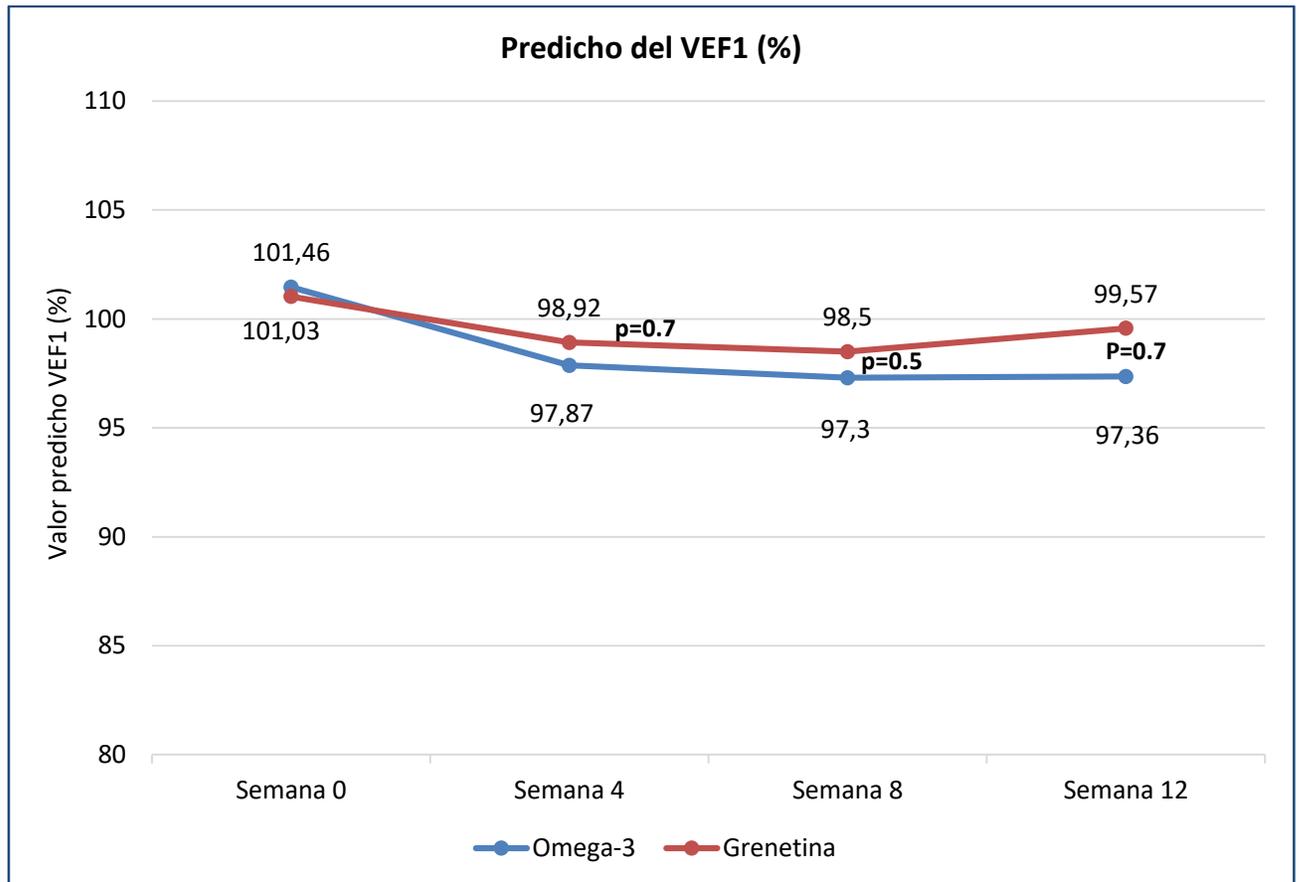
En la gráfica 3 se representa la media del cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) en cada visita de seguimiento.



En la gráfica 3 se aprecia la media del cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) en cada visita de seguimiento, podemos apreciar que en ninguna de las 3 visitas de seguimiento hay una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió omega-3 representados por la línea azul comparado con el grupo que recibió grenetina representados por la línea roja.

Gráfica 4. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el predicho del VEF1 (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma.

En la gráfica 4 se representa la media predicho del VEF1 (%) en cada visita de seguimiento.



En la gráfica 4 se muestra la media predicho del VEF1 (%) en cada visita de seguimiento, podemos apreciar que en ninguna de las 3 visitas de seguimiento hay una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió omega-3 representados por la línea azul comparado con el grupo que recibió grenetina representados por la línea roja.

**ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN EL GRUPO DE ADOLESCENTES CON OBESIDAD,
HIPERTRIGLICERIDEMIA CON ASMA.**

Tabla 10. Características basales y demográficas del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma de acuerdo a la intervención omega-3 y grenetina.

Intervención	Omega-3 (n=17)	Grenetina (n=16)	Valor de p
Edad (años, mediana, Q1-Q3)	12.41 (10-14)	12 (10-13)	0.5 ¶
Masculino (n,%)	9 (52.9%)	5 (31.3%)	0.2 *
Femenino (n,%)	8 (47.1%)	11 (68.8%)	
Peso (kg, media, DE)	74.15 (±13.45)	65.85 (±10.60)	0.06
Talla (cm, media, DE)	157.21 (±10.57)	151.03 (±9.94)	0.08
IMC (kg/m ² , media, DE)	29.83 (±3.69)	28.69 (±2.33)	0.3
C. Abdominal (cm, media, DE)	97.04 (±8.47)	90.81 (±9.40)	0.06
C. Cadera (cm, media, DE)	94.15 (± 8.39)	86.57 (±5.84)	<0.01
C. Cintura (cm, media, DE)	103.11 (± 9.60)	98.31 (±10.40)	0.17
TA sistólica (mmHg, mediana, Q1-Q3)	100 (100-105)	100 (100-110)	0.4 ¶
TA diastólica (mmHg, mediana, Q1-Q3)	60 (60-70)	70 (62-70)	0.6 ¶
F. Cardíaca (pulso, media, DE)	78.18 (±6.93)	73.88 (±3.87)	0.04
Triglicéridos V2 (mg/dl, media, DE)	230 (181.5-279)	169.5 (163.75-217.75)	0.05 ¶
Predicho VEF1 % (% , mediana, Q1-Q3)	96 (85-105)	98 (94.25-101)	0.6 ¶

* Chi-Cuadrado de Pearson, DE: Desviación Estandar. ¶ U de Mann-Whitney

Como se aprecia en la **Tabla 10** el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma existen diferencias estadísticamente significativa en la circunferencia de cadera con mayor longitud en el grupo de omega-3, los niveles basales de triglicéridos son mayores en el grupo que recibió omega-3 comparado con el grupo recibió de grenetina.

Tabla 11. Antropometría del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma antes y después de las 12 semanas de la intervención con ácidos grasos omega-3, dieta y ejercicio (Prueba de t student para muestras relacionadas).

Intervención Omega-3 (n=17)	Semana 0	Semana 12	Valor de p
Peso (kg, media, DE)	74.15 (±13.45)	73.34 (±11.99)	0.7
Talla (cm, media, DE)	157.21 (±10.57)	159.72 (±8.16)	0.03
IMC (kg/m², media, DE)	29.83 (±3.69)	28.80 (±3.95)	0.06
C. Abdominal (cm, media, DE)	97.04 (±8.47)	96.87 (±10.15)	0.9
C. Cadera (cm, media, DE)	94.15 (± 8.39)	91.67 (±9.53)	0.09
C. Cintura (cm, media, DE)	103.11 (± 9.60)	98.17 (±11.50)	0.05

Como podemos apreciar en la tabla 11 en el grupo de adolescentes con asma intervenidos durante 12 semanas con ácidos grasos omega-3, ejercicio y dieta, disminuyeron estadísticamente significativo únicamente la circunferencia de cintura.

Tabla 12. Antropometría del grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma antes y después de las 12 semanas de la intervención con grenetina, dieta y ejercicio. (Prueba de t student para muestras relacionadas).

Intervención Grenetina (n=16)	Semana 0	Semana 12	Valor de p
Peso (kg, media, DE)	65.85 (±10.60)	63.41 (±13.01)	0.02
Talla (cm, media, DE)	151.03 (±9.94)	152.10 (±9.30)	0.02
IMC (kg/m², media, DE)	28.69 (±2.33)	27.09 (±3.01)	<0.01
C. Abdominal (cm, media, DE)	90.81 (±9.40)	89.45 (±9.90)	0.3
C. Cadera (cm, media, DE)	86.57 (±5.84)	86.02 (±9.01)	0.8
C. Cintura (cm, media, DE)	98.31 (±10.40)	96.36 (±11.90)	0.3

Como se observa en la tabla 12 en el grupo de adolescentes con asma intervenidos durante 12 semanas con grenetina, ejercicio y dieta, disminuyeron estadísticamente significativo sus variables antropométricas de peso e IMC.

Tabla 13. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre triglicéridos y VEF1, en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma.

Prueba U de Mann-Whitney Comparación intergrupo.

OBESIDAD CON ASMA	Omega-3 (n=17)	Grenetina (n=16)	Diferencia medias IC95%	p
Triglicéridos				
Semana 0, mg/dl	230 (181.5 - 279)	169 (163.75 - 217.7)		0.05
Semana 4, mg/dl	162 (78.5 - 247)	105 (89.2-140.5)		0.4
Cambio respecto al basal %	-31.45 ± 30.4	-36.73 ± 18.9	5.3 (-12.8 – 23.4)	0.6*
Semana 8, mg/dl	105 (78.50 – 176.5)	94 (68.2 – 151.5)		0.4
Cambio respecto al basal %	-49.72 (-60.6 - -24.1)	-46.74 (-62.84 - -9.6)		0.9
Semana 12, mg/dl	112 (84.5-184.5)	109 (81.7-154.2)		0.5
Cambio respecto al basal %	-31.61 (-64.8 - -18.0)	-39.66 (-61.9 – 18.4)		0.7
OBESIDAD CON ASMA	Omega-3 (n=17)	Grenetina (n=16)	Diferencia medias IC95%	p
VEF1				
Semana 0 (Predicho VEF1)	96 (85 – 105)	98 (94.25 – 101)		0.6
Semana 4 (Predicho VEF1)	97.68 ± 10.3	97.70 ± 10.6	-0.02 (-7.4 - 7.4)	0.9*
Cambio respecto al basal %	0 (-3.3 – 7.3)	0 (-4.8 – 8.1)		0.7
Semana 8 (Predicho VEF1)	98.13 (92.5 – 102)	99.06 (91.2 – 106.2)		0.8
Cambio respecto al basal %	4.69 ± 13.1	1.26 ± 9.0	3.4 (-4.6 – 11.5)	0.4*
Semana 12 (Predicho VEF1)	99.88 ± 12.2	100.97 ± 12.7	-1.0 ± (-9.9 - 7.8)	0.8*
Cambio respecto al basal %	5.53 ± 14.2	4.46 ± 13.7	1.0 (-8.9 – 11.0)	0.8*

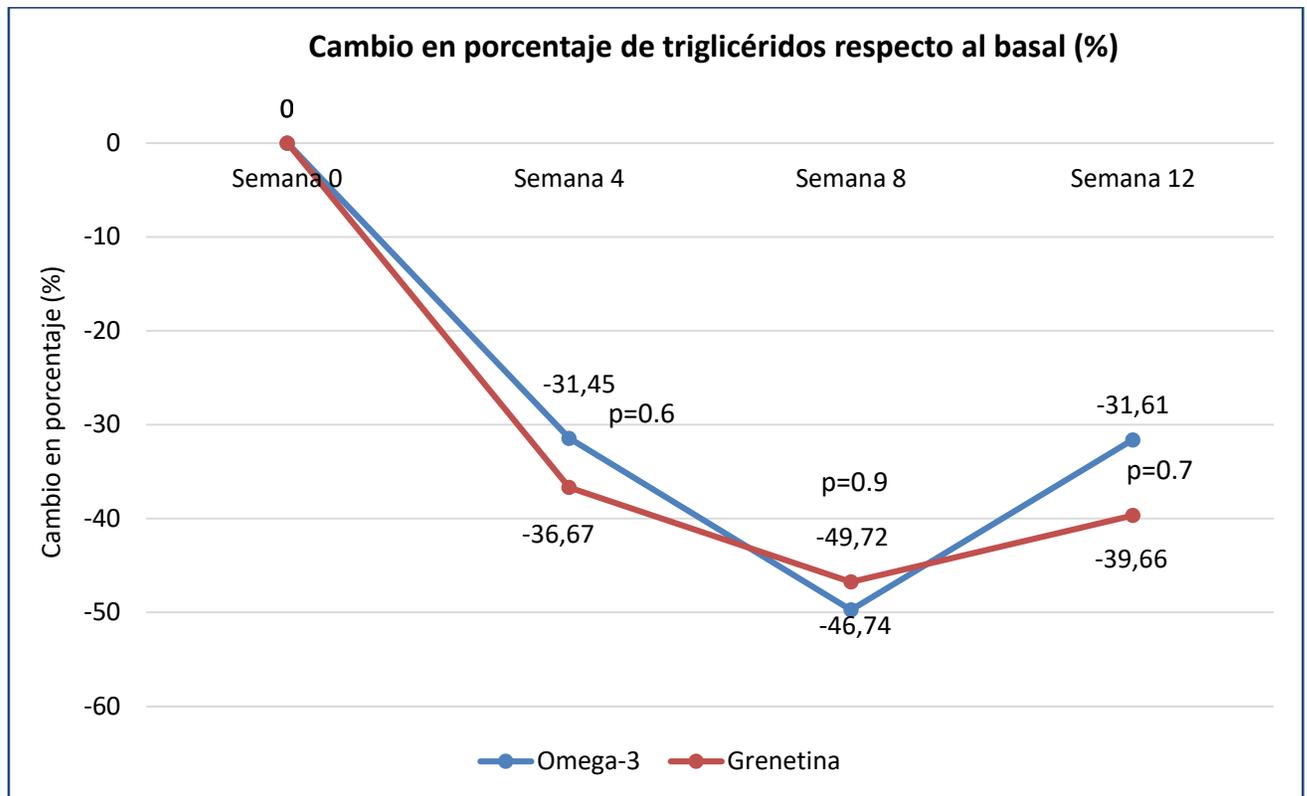
* t student para muestras independientes

En la tabla 13 se aprecian las concentraciones plasmáticas de triglicéridos al inicio del estudio es mayor en el grupo que recibió omega-3 comparado con grenetina (p=0.05). El cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%) y la mediana de triglicéridos (mg/dl) no presentan en las 3 visitas de seguimiento ninguna diferencia estadísticamente significativa.

En las pruebas de función pulmonar el cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) y el cambio del predicho del VEF1 (%) no presentan en las 3 visitas de seguimiento ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 5. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertriglicéridemia con asma.

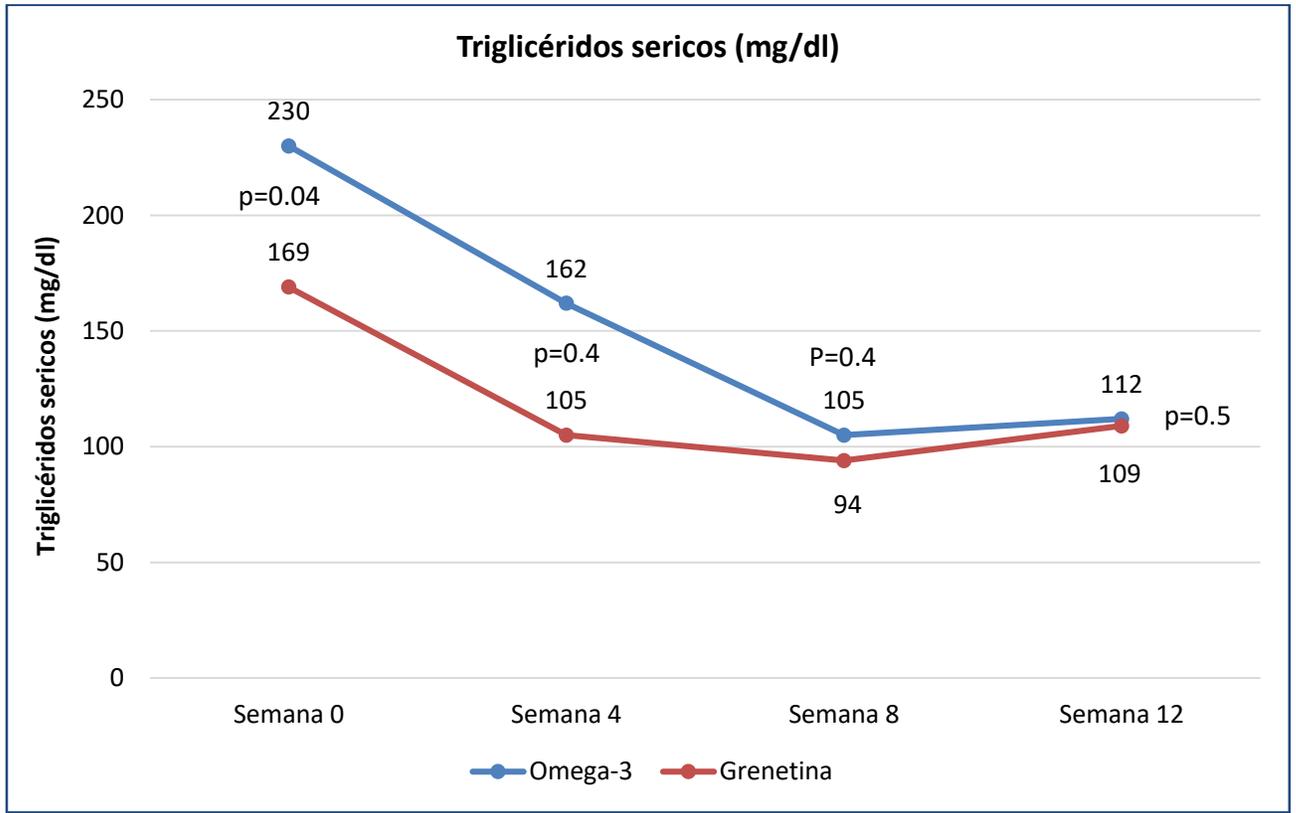
En la gráfica 5 se representa la mediana del cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%) en cada visita de seguimiento.



Como se puede apreciar en la **gráfica 5** el cambio en porcentaje de triglicéridos respecto al basal (%) en el grupo de omega-3 representado por la línea azul y el de grenetina representados por la línea roja no presentan en las 3 visitas de seguimiento ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 6. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre triglicéridos séricos (mg/dl), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma.

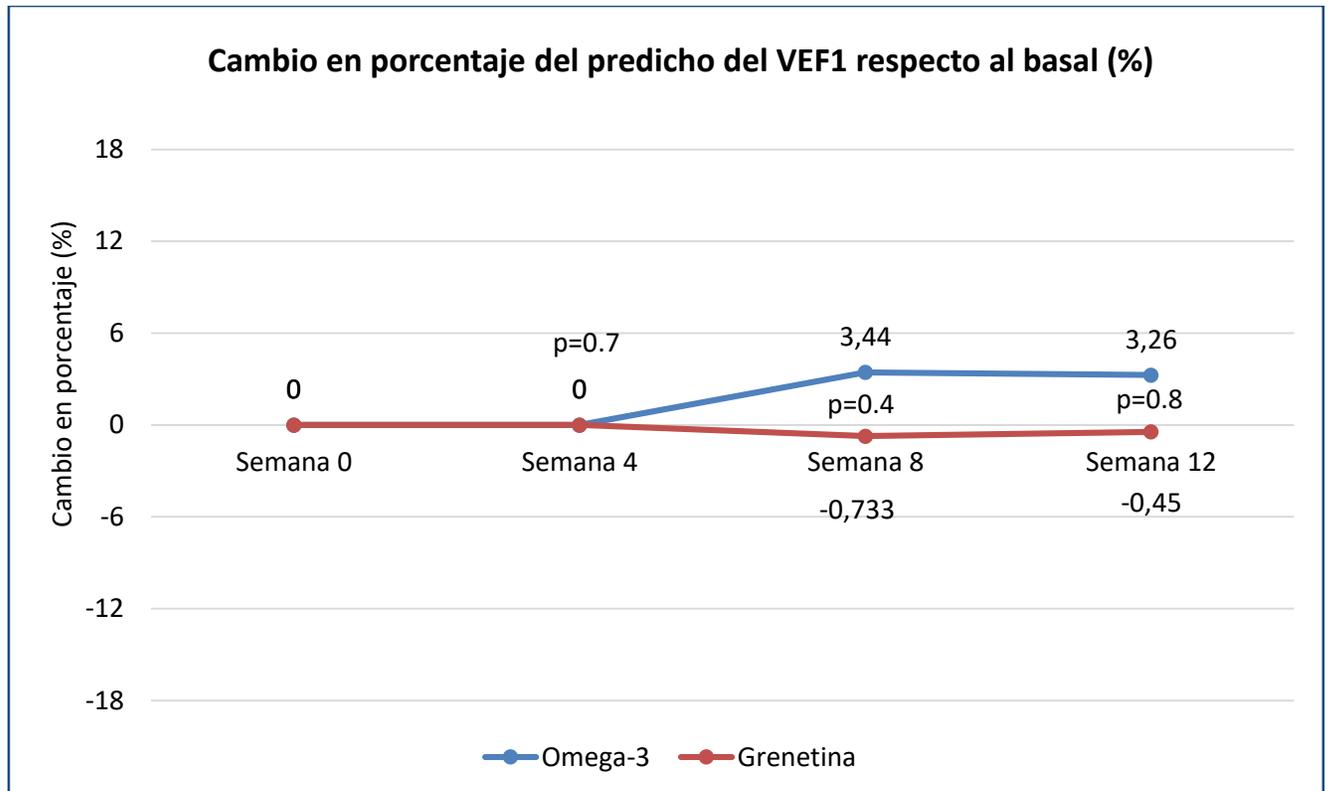
En la gráfica 6 se representa la mediana de triglicéridos séricos en mg/dl en cada visita de seguimiento.



Como se puede apreciar en la **gráfica 6** la mediana de triglicéridos séricos en mg/dl en cada visita de seguimiento en el grupo de omega-3 representado por la línea azul y el de grenetina representados por la línea roja no presentan en las 3 visitas de seguimiento ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 7 Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma.

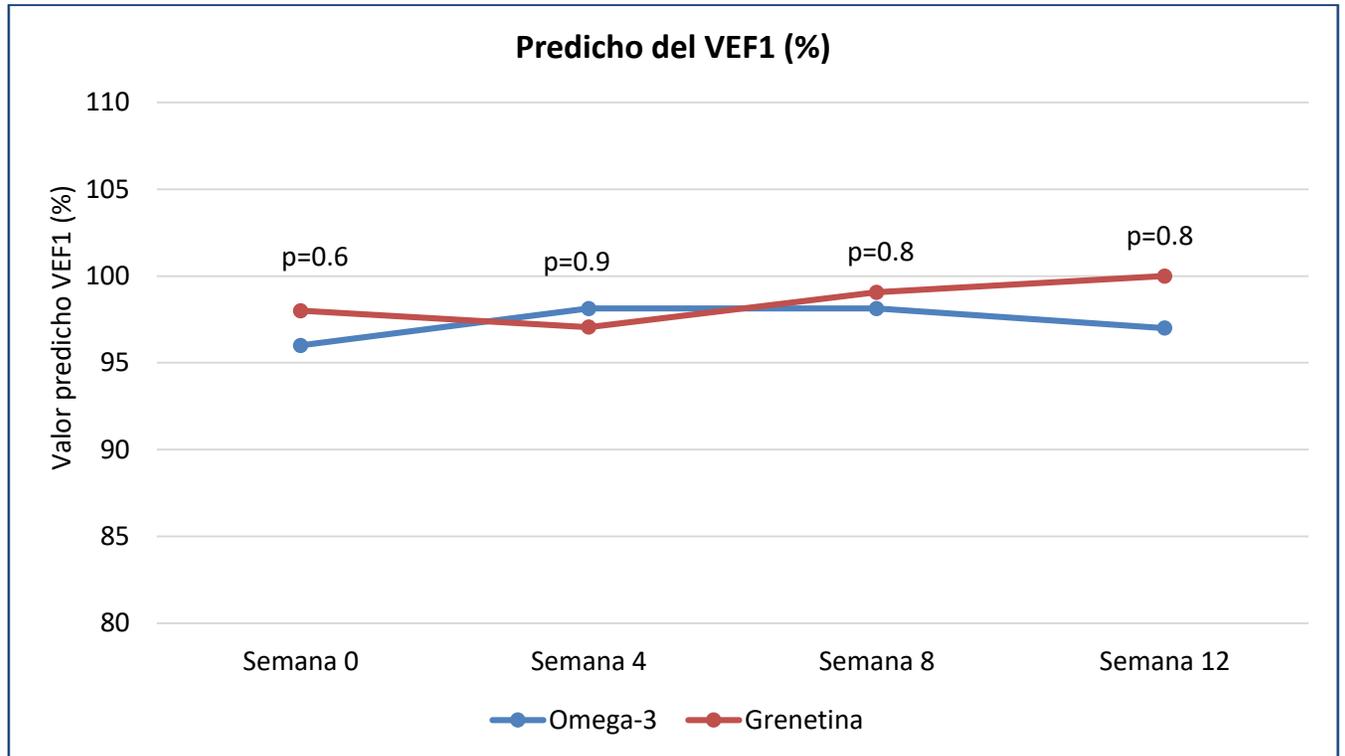
En la gráfica 7 se representa la mediana del cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) en cada visita de seguimiento.



En la **gráfica 7** se muestra el cambio en el porcentaje del predicho del VEF1 respecto al basal (%) se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa en el grupo de omega-3 representado por la línea azul comparado con el de grenetina representado por la línea roja durante las 3 visitas de seguimiento.

Gráfica 8. Efecto de omega-3 comparado con grenetina sobre el predicho del VEF1 (%), en el grupo de adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma.

En la gráfica 8 se representa la mediana predicho del VEF1 (%) en cada visita de seguimiento.



En la gráfica 8 se muestra la mediana predicho del VEF1 (%) en cada visita de seguimiento, podemos apreciar que en ninguna de las 3 visitas de seguimiento hay una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió omega-3 representados por la línea azul comparado con el grupo que recibió grenetina representados por la línea roja.

Tabla 14 Eventos adversos

	Omega-3 (n=47)	Grenetina (n=44)
Dolor abdominal.	3 (6.4%)	1 (2.3%)
Nauseas	2 (4.3%)	1 (2.3%)
Eructos	10 (21.3%)	2 (4.5%)
Diarrea	0 (0%)	0 (0%)
Otros (olor a pescado)	4 (8.5%)	0 (0%)
Ninguno	28 (59.6%)	40 (90.9%)

No se reportaron reacciones adversas graves, ni tampoco hemorragia y coagulopatía secundaria a la suplementación de omega-3.

Como se aprecia en la tabla 14 los eventos adversos de omega-3 fueron principalmente de origen gastrointestinal el más común fueron los eructos 10 (21.3%), seguido por olor a pescado 4 (8.5%), dolor abdominal 3 (6.4%) y nauseas 2 (4.3%).

Con mayor proporción de eventos adversos en el grupo de omega-3 comparado con el grupo de grenetina con significancia estadística (Chi-cuadrada de Pearson) de **p=0.01**.

DISCUSIÓN

El descenso de los niveles de triglicéridos en el grupo de **los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma** que recibieron omega-3 en el presente estudio es del **30.9% ±32.5**.

El descenso de los niveles de triglicéridos en el grupo de los **adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma** que recibieron omega-3 en el presente estudio es del **31.61% (-64.8, -18.0)**.

En ambos grupos de adolescentes con hipertrigliceridemia con y sin asma el descenso de los niveles de triglicéridos fue similar a lo reportado en la literatura por Harris en los ensayos clínicos y meta-análisis en adultos con un descenso del **25-35%**.^{40,41,42,43}

Ambas intervenciones el omega-3 y la grenetina disminuyeron la media de los niveles séricos de triglicéridos en los grupos con y sin asma a valores normales (**<150 mg/dl**).

El descenso de los niveles de triglicéridos con placebo en los ensayos clínicos en adultos se reportan del **5-15%**, en nuestro ensayo clínico el placebo fue la grenetina los triglicéridos descendieron en el grupo sin asma un **27.02%±23.8** y en el grupo con asma un **39.66% (-61.9, -18.4)**.⁴⁰⁻⁴³

En el grupo de **los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma** que recibieron omega-3 el descenso porcentual de los niveles séricos de triglicéridos fue mayor comparado con el grupo que recibió grenetina durante la semana 4 (**p=0.05**) y la semana 8

($p < 0.01$). Sin embargo al llegar a la semana 12, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa a favor de los ácidos omega-3. **($p = 0.6$)**

El descenso porcentual de los niveles de triglicéridos en el grupo de omega-3 y grenetina, probablemente es explicada por el cambio en el estilo de vida con el programa de **orientación alimentaria y ejercicio** en el periodo de las 12 semanas.

Como se puede apreciar en las tablas 7 y 8 en los adolescentes con obesidad sin asma con ambas intervenciones con ácidos grasos omega-3 y grenetina el IMC disminuyó estadísticamente significativo posterior a las 12 semanas, debido probablemente al cambio en el estilo de vida y el ejercicio con un impacto favorable no solo en la concentración plasmática de triglicéridos sino también en el IMC.

A diferencia del grupo de los adolescentes con obesidad sin asma, los adolescentes con obesidad con asma intervenidos con ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas (Tabla 11) no presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el IMC, quizá el número de muestra es menor ($n = 16$), probablemente si el número de muestra fuera mayor podríamos haber observado una diferencia estadísticamente significativa. El grupo de adolescentes con obesidad sin asma intervenidos con grenetina (Tabla 12) el IMC disminuyó estadísticamente significativo posterior a las 12 semanas.

El valor predicho del VEF1 no presenta ninguna modificación con el omega-3 durante las 12 semanas tanto en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma.

El cambio porcentual del predicho del VEF1 con omega-3 en el grupo de los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma fue muy bajo e incluso negativo $-3.7\% \pm 9.2$

El cambio porcentual del predicho del VEF1 con omega-3 en el grupo de los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma fue muy bajo $5.53\% \pm 14.2$

Cuando esperaríamos un incremento $\geq 19\%$ respecto al valor basal del VEF1 como lo reportado en la literatura en adultos por Dry.⁴⁸

Al final de las 12 semanas el cambio porcentual respecto al basal del predicho del VEF1 en el grupo de los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia sin asma fue similar tanto para los que recibieron el omega-3 y la grenetina ($p = 0.6$).

Al final de las 12 semanas el cambio porcentual respecto al basal del predicho del VEF1 en el grupo de los adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con asma fue similar tanto para los que recibieron el omega-3 y la grenetina ($p = 0.8$).

CONCLUSIONES

Tres gramos de omega-3 **no fue superior** a 3 gr de grenetina para descender los niveles de triglicéridos en ninguno de los dos grupos tanto en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma.

Por lo tanto **no es una opción útil para el tratamiento de la hipertrigliceridemia** en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma.

Debemos investigar nuevas estrategias para que el grupo de pacientes con obesidad e hipertrigliceridemia **no abandonen** el cambio en el estilo de vida, como una **dieta adecuada y ejercicio físico regular**.

Tres gramos de omega-3 **no fue superior** a 3 gr de grenetina para incrementar los valores del predicho del VEF1 en ninguno de los dos grupos tanto en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma.

Por lo tanto **no es una opción útil para mejorar la función pulmonar** en adolescentes con obesidad, hipertrigliceridemia con y sin asma.

PERSPECTIVAS

Los ensayos clínicos hechos en adultos con resultados a favor de los ácidos omega-3 utilizaron como placebo a otro tipo de ácidos grasos, como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de girasol. La marca de ácido graso omega-3 que se utilizó en el ensayo clínico de Harris fue Omacor® de laboratorios **Reliant Pharmaceuticals®** en el 2007 la compañía fue comprada por los laboratorios franceses GlaxoSmithKline®. Actualmente en México los laboratorios Abbott® son los que comercializan Omacor®

Omacor® fue la marca de omega-3 que en el 2004 fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos de Norteamérica (Food Drug Administration, FDA) por sus siglas en Inglés para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave.

Una perspectiva a futura es la realización de un nuevo ensayo clínico aleatorizado controlado utilizando un mejor placebo que la grenetina como otro tipo de ácido graso como el aceite de oliva o aceite de maíz y como ácido graso omega-3 la marca aprobada por FDA en este caso Omacor®, con mejor metodología un doble ciego y un mejor control de la variable de ejercicio tratando de monitorear la frecuencia cardiaca de los sujetos y el cumplimiento para tener la certeza de que el ejercicio que se vaya a realizar sea aeróbico.

Controlando mejor las variables mencionadas tendremos la probabilidad de tener resultados diferentes al presente estudio.

REFERENCIAS.

¹ WHO. Obesity and overweight. [cited 2014]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>.

² Olaiz-Fernandez G, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Rojas, Villalpando Hernandez S, Hernandez Avila, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.

³ Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.

⁴ Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999 Jun; 103(6 Pt 1):1175-82.

⁵ 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.

⁶ Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep;62(9):758-66

⁷ Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M, Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27:334-40.

⁸ Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661–6.

⁹ Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev* 2013; 14:222–31.

¹⁰ Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013; 13:121.

¹¹ Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2582–8.

-
- ¹² Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160(10):969–76.
- ¹³ Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002;155(3):191–7.
- ¹⁴ Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA.. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004;24(5):740–4.
- ¹⁵ Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24(1):116–21.
- ¹⁶ Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999;115:928–36.
- ¹⁷ Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:165–74.
- ¹⁸ Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1344-49.
- ¹⁹ Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax.* 2001 Nov;56(11):845-50.
- ²⁰ Gilliland FD, Berhane K, Islam T *et al.* Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406–15.
- ²¹ Ho WC, Lin YS, Caffrey JL, Lin MH, Hsu HT, Myers L, et al: Higher body mass index may induce asthma among adolescents with pre-asthmatic symptoms: a prospective cohort study. *BMC Publ Health* 2011, 11:542.
- ²² Lee YL, Chen YC, Chen YA. Obesity and the occurrence of bronchitis in adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2012; doi:10.1038/oby.2012.178.
- ²³ Clària J, González-Pérez A, López-Vicario C, Rius B, Titos E. New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 Fatty Acid-derived lipid mediators. *Front Immunol* 2011; 2:49.

-
- ²⁴ KimHY, LeeHJ, Chang YJ, PichavantM, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20:54–61.
- ²⁵ Hotamisligil, G. S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M. F., and Spiegelman, B. M. (1996). IRS- 1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271, 665–8.
- ²⁶ Leiria LO, Martins MA, Saad MJ. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metabolism*. 2015 Feb;64(2):172-81.
- ²⁷ Salome CM, King GG, Berend Norbert. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.
- ²⁸ Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130(3):827–33.
- ²⁹ Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320(7238):827–32.
- ³⁰ Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162(13):1477–81.
- ³¹ Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1003-12.
- ³² Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179 –84.
- ³³ Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM) results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19:A2–A11.
- ³⁴ Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):441-8.
- ³⁵ Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Berber A, Toussaint G, Sienna-Monge JJ, Romieu I. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J Asthma*. 2010 Jun;47(5):501-6.

-
- ³⁶ Screening and Interventions for Overweight in Children and Adolescents: Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116;205-9.
- ³⁷ 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
- ³⁸ Screening for Lipid Disorders in Children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007; 120;e215-e219.
- ³⁹ Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun;87(6):1981S-90S.
- ⁴⁰ Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, Berglund L, Osmundsen K. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997 Oct-Dec;4(5-6):385-91.
- ⁴¹ Su TC, Hwang JJ, Huang KC, Chiang FT, Chien KL, Wang KY, Charng MJ, Tsai WC, Lin LY, Vige R, Olivar JE, Tseng CD. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Ethyl-Ester Omega-3 Fatty Acid in Taiwanese Hypertriglyceridemic Patients. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Sep 6. [Epub ahead of print]
- ⁴² Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb;8(1):94-106. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.003. Epub 2013 Oct 14.
- ⁴³ Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *AmJ Clin Nutr* 1997;65(suppl):1645S-54S.
- ⁴⁴ Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of ω -3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
- ⁴⁵ Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2292-333.

⁴⁶ Chahal N, Manhiot C, Wong H, McCrindle BW. Effectiveness of omega-3 polysaturated fatty acids (fish oil) supplementation for treating hypertriglyceridemia in children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Jun;53(7):645-51.

⁴⁷ Blanca Estela Del Río Navarro, MD, Dino Roberto Pietropaolo Cienfuegos, MD, and Marco Antonio Góngora Meléndez, MD Clinical Evidence of Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids in Allergy and Asthma *Latest Findings of Omega-3 Long Chain-Polyunsaturated Fatty Acids*, 2011, 66-77 Chapter 7.

⁴⁸ Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001283.

⁴⁹ Emelyanov A, Fedoseev G, Krasnoschekova O, Abulimity A, Trendeleva T, Barnes PJ. Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):596-600.

⁵⁰ Brannan JD, Bood J, Alkhabaz A, Balgoma D, Otis J, Delin I, Dahlén B, Wheelock CE, Nair P, Dahlén SE, O'Byrne PM. The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. *Chest*. 2015 Feb;147(2):397-405.

⁵¹ Bays H. Clinical overview of Omacor: A concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98[suppl]:71i-76i

⁵² Toussaint G, Sutton A, Dorantes L, Coyote N, Ruiz E, Garcia Aranda JA. Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre el perfil de lípidos en niños con diabetes mellitus tipo 1. Libro de Memorias XIII Congreso Latinoamericano de Nutrición. Pagina 11.

ANEXOS:

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño Fecha

Nº Registro Hospital

Nº paciente del estudio

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es evaluar en adolescentes con obesidad y asma el efecto de la suplementación por 3 meses consecutivos de manera diaria con cápsulas de gel que contiene omega-3 (ácidos grasos) y grenetina (placebo) sobre los niveles de triglicéridos y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

El omega-3 tiene como efecto el prevenir o retardar las enfermedades crónicas degenerativas, específicamente enfermedades cardiovasculares. En adultos con este problema se ha visto que la suplementación ayuda a disminuir los niveles de triglicéridos. Respecto al beneficio en el Volumen Espiratorio Forzado aún no se sabe con certeza el beneficio, de esta manera será importante explorar el efecto benéfico en la función pulmonar.

Su hijo (a) ha sido invitado a participar en este estudio clínico junto con otros niños, el número total de niños será de 120. Si Usted y su niño (a) desean participar, su hijo o hija recibirá al azar uno de dos tratamientos: a) tratamiento nutricional y omega 3 en cápsulas o b) tratamiento nutricional y grenetina también en cápsulas.

Usted no sabrá que producto recibe el niño (a), hasta que termine el estudio.

¿Qué procedimientos se le realizarán a mi hijo(a)?

Se le pedirá a Usted y a su hijo (a) en esta ocasión y mensualmente, hasta llegar a los 3 meses (5 visitas en total) que visite al médico y al nutriólogo en la Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Durante cada visita se le entregarán si es el caso capsulas de omega-3 o grenetina para un mes y se le informará sobre la necesidad de ingestión de 5 cápsulas por día.

En la visita actual y cada mes por tres ocasiones más, a su niño (a) se le tomará una muestra de sangre (3.5 mililitros) para poder medir los niveles de triglicéridos en su sangre.

Durante las visitas, se tomarán datos generales del paciente, antecedentes, peso, talla y pliegues cutáneos, presión arterial, frecuencia cardíaca, además se preguntará sobre el tipo de dieta, síntomas gastrointestinales, ingestión del suplemento y actividad física.

También se le pedirá a su hijo que respire a través de un tubo conectado a un aparato llamado espirómetro para medir el flujo de aire que entra y sale por sus bronquios

Durante el estudio se dará tratamiento nutricional en forma de orientación alimentaria y dieta individualizada por parte de una nutrióloga, de acuerdo a su edad y estado de nutrición de cada paciente.

También se dará una orientación para efectuar de manera constante actividad física (caminata de 30 minutos) por 5 días a la semana por parte del servicio de nutrición clínica pediátrica.

Para el resultado de este estudio es esencial que el niño (a) cumpla con ingerir las cápsulas diariamente, asista a las visitas y le sean tomadas las muestras de sangre.

¿Qué daños o riesgos tiene mi hijo por tomar estos suplementos?

Se han realizado estudios para determinar las posibles alteraciones a largo plazo por la suplementación con omega-3 ó grenetina a estas dosis y no se ha encontrado ningún daño. Las reacciones adversas más frecuentes son gastro-intestinales como náusea y vómito después de la ingesta del omega-3.

¿Qué beneficios obtengo por participar en este estudio?

Si Usted decide, junto con el niño (a) participar en el estudio, la consulta por las cinco visitas y los exámenes de laboratorio como niveles de colesterol, triglicéridos, y los marcadores inflamatorios, estarán exentos de pago. Así mismo los registros de participación en este estudio serán mantenidos en una forma confidencial y de seguridad.

Se les informará al final del estudio qué suplementos tomaron y los resultados sobre los niveles de triglicéridos y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1). En el caso de haber tenido con los omega-3 un impacto positivo con los pacientes en el estudio, se le dará la opción de recomendarle la ingestión de omega-3 y se le dará seguimiento en la clínica de obesidad.

Usted no está bajo ninguna obligación para participar en el estudio. Si Usted y el niño (a) no desean participar, simplemente indíquelo al médico o nutriólogo y la atención que se brinda en la clínica de Obesidad del hospital, no cambiará en lo absoluto.

Su hijo(a) se podrá retirar del estudio por alguna reacción persistente o grave también en cuanto ustedes así lo decidan y la atención que se brinda en la clínica de Obesidad del hospital, no cambiará en lo absoluto.

Entiendo que yo _____ estoy permitiendo que mi niño (a) participe voluntariamente en el estudio. Yo puedo retirarlo (a) en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio, que por otro lado, el niño (a) y yo tenemos derecho.

Cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra Blanca del Rio como médico y especialista en la materia al **52289917 ext. 4405/3308**

_____ - - / - - / - - - -

Nombre y firma del paciente fecha: dd/mm/aaaa

_____ - - / - - / - - - -

Nombre y firma del padre o tutor fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma de la madre o tutora dd/mm/aaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del Investigador fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

ANEXO 2.

ASENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del Investigador: Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro.

Nombre del Centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez 162. Colonia Doctores. CP 06720. México DF.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito en las páginas anteriores que mis padres, tutores o representantes legales han firmado.

La decisión de participar la he tomado por mi mismo(a) y tengo derecho a decidir no seguir participando en cualquier momento del estudio.

Me han explicado en qué consiste, he realizado las preguntas que he querido y me las han respondido.

No tengo la obligación de participar en este estudio si no lo deseo.

Si deseo interrumpir cualquier prueba en cualquier momento, se lo comunicare al médico investigador para que las suspenda de inmediato.

Puedo decidir no seguir participando en el estudio por cualquier razón y nadie se enojará conmigo por negarme a participar y seguiré recibiendo atención médica en este Hospital.

Nombre y apellido del paciente _____

Edad _____

Firma _____

Fecha _____

_____ - / - / - - - -

Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

_____ - / - / - - - -

Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

ANEXO 3.

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO

TRATAMIENTO DE OMEGA-3 O GRENETINA

EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

N° Registro del Hospital: _____ N° Paciente de estudio: _____

Semana de tratamiento: _____ Fecha: _____

NUMERO DE SEMANA	MAÑANA				DESAYUNO		NOCHE				CENA		TOTAL DE CAPSULAS TOMADAS (5 DIARIAS)	REACCION ADVERSA (**)	
	HORA	NUM. CAPSULAS (3 CAPS)	TOMO SUPLEMTO				HORA	NUM. CAPSULAS (2 CAPS)	TOMO SUPLEMTO					SI	NO
			SI	NO	SI	NO									
LUNES															
MARTES															
MIERCOLES															
JUEVES															
VIERNES															
SABADO															
DOMINGO															

** EN CASO DE PRESENTAR ALGUNA REACCION SOBRE LA ADMINISTRACION EN EL TRATAMIENTO, FAVOR DE LLENAR EL FORMATO ANEXO A SU CARTA DE CONSENTIMIENTO (CUESTIONARIO DE REACCIONES ADVERSAS)

ANEXO 4.

CUESTIONARIOS DE REACCIONES ADVERSAS

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

Nº Registro del Hospital: _____ Nº Paciente de estudio: _____

Semana de tratamiento: _____ Fecha: _____

1º MES DE TRATAMIENTO (Semana 4)

FECHA: _____

	No	Si	Severidad de la reacción		
			Leve	Moderada	Grave
Dolor estomacal					
Nausea					
Eructaba					
Diarrea					
Otros					

2º MES DE TRATAMIENTO (Semana 8)

FECHA: _____

	No	Si	Severidad de la reacción		
			Leve	Moderada	Grave
Dolor estomacal					
Nausea					
Eructaba					
Diarrea					
Otros					

ANEXO 4.

CUESTIONARIOS DE REACCIONES ADVERSAS

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

Nº Registro del Hospital: _____ Nº Paciente de estudio: _____

Semana de tratamiento: _____ Fecha: _____

3º MES DE TRATAMIENTO (Semana 12)

FECHA: _____

	No	Si	Severidad de la reacción		
			Leve	Moderada	Grave
Dolor estomacal					
Nausea					
Eructaba					
Diarrea					
Otros					

**** Severidad de la reacción adversa al tratamiento

De 1 a 3 veces por semana --- Leve

De 4 a 6 veces por semana --- Moderada

Más de 7 veces por semana --- Grave

ANEXO 5

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO DE LA ORIENTACION ALIMENTARIA

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

N° Registro del Hospital: _____ N° Paciente de estudio: _____

Semana de tratamiento : _____ **Fecha:** _____

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Desayuno							
Refrigerio							
Comida							
Refrigerio							
Cena							
Otro							

ANEXO 6

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

N° Registro del Hospital: _____ N° Paciente de estudio: _____

Fecha: _____.

Encierre en un círculo la opción correcta

	Lunes Caminata 30 min	Martes Caminata 30 min	Miércoles Caminata 30 min	Jueves Caminata 30 min	Viernes Caminata 30 min	Sábado Caminata 30 min	Domingo Caminata 30 min
Semana 1	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 2	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 3	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 4	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:

ANEXO 6

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

N° Registro del Hospital: _____ N° Paciente de estudio: _____

Fecha: _____

Encierre en un círculo la opción correcta

	Lunes Caminata 30 min	Martes Caminata 30 min	Miércoles Caminata 30 min	Jueves Caminata 30 min	Viernes Caminata 30 min	Sábado Caminata 30 min	Domingo Caminata 30 min
Semana 5	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 6	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 7	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 8	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:

ANEXO 6

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA TRES SOBRE TRIGLICERIDOS Y VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN UN SEGUNDO (VEF₁) EN ADOLESCENTES OBESOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS

Nombre del niño: _____

N° Registro del Hospital: _____ N° Paciente de estudio: _____

Fecha: _____

Encierre en un círculo la opción correcta

	Lunes Caminata 30 min	Martes Caminata 30 min	Miércoles Caminata 30 min	Jueves Caminata 30 min	Viernes Caminata 30 min	Sábado Caminata 30 min	Domingo Caminata 30 min
Semana 9	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 10	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 11	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:
Semana 12	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora:	SI NO Fecha: Hora: