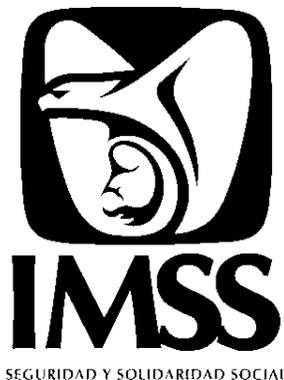


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ENDOCRINÓLOGO PEDIATRA**

**“CORRELACIÓN DE MICROALBUMINURIA CON NIVELES SÉRICOS DE TNF- $\alpha$   
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD”**

Tesista: Manuel Alejandro Solano Morales

Directora de tesis:

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano

Asesor clínico:

Dra. Ana Laura López Beltrán

Guadalajara, Jalisco; Febrero de 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:**

### **TESISTA**

#### **Dr. Manuel Alejandro Solano Morales**

Médico residente de segundo grado de la subespecialidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México.

Teléfono: 3312928182. Correo electrónico: [solano85@gmail.com](mailto:solano85@gmail.com)

### **DIRECTORA DE TESIS:**

#### **Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano**

Médico Endocrinólogo Pediatra adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México.  
Teléfono: 36170060

Correo electrónico: [adelgadilloruano@yahoo.com](mailto:adelgadilloruano@yahoo.com)

### **ASESOR CLÍNICO**

#### **Dra. Ana Laura López Beltrán**

Médico Endocrinólogo Pediatra adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México.  
Teléfono: 36170060, correo electrónico: [analau78@hotmail.com](mailto:analau78@hotmail.com)

### **ASESOR METODOLÓGICO**

#### **Dra. Rosa Ortega Cortés**

Médico Pediatra adscrita al servicio de Quemados del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social

Maestría en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas.

Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México.  
Teléfono: 3333991658.

Correo electrónico: [drarosyortegac@hotmail.com](mailto:drarosyortegac@hotmail.com)

## ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	10
Marco teórico.....	11
Antecedentes.....	30
Justificación.....	31
Planteamiento del problema.....	32
Objetivos.....	34
Material y métodos.....	34
Operacionalización de variables.....	37
Programa de trabajo.....	40
Consideraciones éticas .....	43
Resultados .....	44
Discusión.....	53
Conclusiones .....	55
Referencias bibliográficas.....	56
Anexos .....	58

## ABREVIATURAS

Ensanut= Encuesta Nacional de salud

OMS= Organización mundial de la salud

CDC= Centro de control de Enfermedades

IMC= índice de masa corporal

IL 6= Interleucina 6

TNF- $\alpha$  = Factor de necrosis tumoral alfa

VLDL= Lipoproteína de muy baja densidad

LDL= Lipoproteína de baja densidad

C-HDL= Lipoproteína de alta densidad

HIV=Virus de inmunodeficiencia humana

UMAE= Unidad médica de alta especialidad

CMNO= Centro Médico Nacional de Occidente

HOMA= Homeostasis model assessment

DM= Diabetes Mellitus

DMG= Diabetes Mellitus gestacional

HA= Hipertensión arterial

Akt: proteincinasa B

eNOS: óxido nítrico sintasa

ERK: cinasa receptora extracelular;

IRS-1: receptor de sustrato de insulina 1;

JNK: cinasa terminal c-Jun

MEK: proteincinasa activada por mitógenos

PI3: fosfatidilinositol

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Título:** Correlación de microalbuminuria con niveles séricos de TNF- $\alpha$  en pacientes pediátricos con obesidad.

**Antecedentes:** El equipo de Deshmukh-Taskar en 2006 publica el estudio Bogalusa sobre obesidad en niños y su trascendencia al convertirse en adultos jóvenes. Encontrando que se incrementa del 24.7% al 57.7% el número de pacientes con sobrepeso; el 35.2% de los niños con peso normal cambió a sobrepeso en la edad adulta; y el 61.9% de los niños con mayor obesidad permaneció así en la edad adulta. Desde 1974 se han realizado reportes entre la incidencia de proteinuria en rangos nefróticos y obesidad. Siendo en 1975 reportados por Cohen y colaboradores cambios significativos en biopsias renales de pacientes obesos, con hiper celularidad, proliferación mesangial y elongación de capilares glomerulares; aunque mantenían función renal normal, observándose estos cambios ya en niños a partir de los 3 años de edad.

En 2011, dada la alta prevalencia de obesidad en niños; el equipo de Sanad realiza un estudio para evaluar la asociación entre la presencia de albuminuria y obesidad, considerándose a esta como un marcador de enfermedad renal temprana. Se estudiaron en esa ocasión 150 niños obesos entre 7( $\pm$  2.4) años, solicitándose perfil metabólico completo y microalbuminuria. Se encontró que el 93.3% presentaba obesidad abdominal, 16% hipertensión arterial, 14.7% microalbuminuria, 30% hipertrigliceridemia, 24.7% LDL altos, 20.7% HDL bajo, 20% alteración en la glucosa en ayuno, 32% resistencia a la insulina, 15.3% síndrome metabólico. Encontrándose una asociación significativa con la circunferencia de cintura, la presencia de hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, hipertensión y alteración de los carbohidratos ( $p = < 0.01$ ).

Teniendo en cuenta la implicación de citocinas proinflamatorias en el síndrome metabólico se ha intentado encontrar un punto de corte de las mismas, siendo el estudio más reciente en población mexicana el realizado por Gurrola y cols en 2009. El objetivo de tal estudio se basaba en la detección temprana de complicaciones de la obesidad y el síndrome metabólico. Se incluyeron 80 voluntarios adultos mexicanos residentes de Guadalajara; México. 39 de ellos con criterios para síndrome metabólico y 41 como grupo control. Se encontró por curva

de ROC con una sensibilidad: 61.5%, especificidad 78.1% el punto de corte para TNF-a en 1.36 ng/ml, encontrando niveles superiores con mayor frecuencia de resistencia a la insulina.

**Justificación:** Nuestro país es el primer lugar en obesidad y sobrepeso infantil en el mundo, llegando hasta un 34.4% de la población pediátrica. La prevalencia de enfermedad renal crónica a nivel mundial es del 16% de la población. Se ha encontrado en serie de casos que la obesidad ha estado involucrada hasta en el 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica. No existe un estudio en el cual se haya relacionado los niveles de TNF-a y la presencia de daño renal temprano en pacientes pediátricos con obesidad en nuestra población.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la correlación que existe entre microalbuminuria y TNF-a en pacientes pediátricos que acuden a la clínica de obesidad de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

**Objetivo general:** Determinar la correlación de microalbuminuria con niveles séricos de TNF-a en pacientes pediátricos con obesidad.

**Objetivos específicos:**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes de la Clínica de obesidad.
- Determinar los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes de la Clínica de obesidad.
- Analizar los niveles de TNF-a y microalbuminuria.
- Realizar correlación entre ambos parámetros.

**Hipótesis:** Existe correlación positiva entre la microalbuminuria y los niveles séricos de TNF alfa en pacientes pediátricos obesos.

**Material y métodos:**

**Tipo de estudio:** Transversal correlacional.

**Universo de estudio:** Todos los pacientes que acudieron a la Consulta externa de endocrinología del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico de Occidente en el período de abril-Julio de 2016.

**Unidad de observación:** Pacientes de 6 a 15 años 11 meses de edad que acudan a la Clínica de obesidad de endocrinología.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos

**Criterios de inclusión:** Pacientes derechohabientes IMSS en el rango de edad de 6 – 15 años 11 meses de edad, que acuden a la consulta externa de la clínica de obesidad (IMC/E: >95%) del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

**Criterios de exclusión:** Paciente con diagnóstico de otras comorbilidades al momento de la entrevista: neoplasia, enfermedad tiroidea, hepatopatía crónica, enfermedad neuromuscular, insuficiencia renal crónica, o patologías ortopédicas y reumatológicas que incapaciten para la deambulaci3n. Pacientes en tratamiento con esteroides o inmunomoduladores. Cuadro infeccioso activo al momento de la entrevista; a nivel de vías urinarias, gastrointestinal, vías respiratorias, piel o tejidos blandos.

**Criterios de eliminaci3n:** Pacientes con expediente clínic3 incompleto.

**Cálculo de tamaño de muestra:**

F3rmula para correlaci3n en un grupo, donde se plantea encontrar correlaci3n alrededor del 0.4, con nivel de significaci3n de 0.05 y poder del 80%.

$$n = 3 + \frac{K}{C^2}$$

Donde  $K = (Z\alpha + Z\beta)^2$

$$C = \frac{0.5 \ln(1+r)}{(1-r)}$$

$$N = 3 + \frac{6.2}{0.424^2} = 3 + \frac{6.2}{0.179} = 3 + 34.5 = 37.5$$

$$0.424^2 = 0.179$$

N= 38 pacientes.

**Variables:**

- **Dependientes:** Microalbuminuria por relaci3n albumina-creatinina
- **Independientes:** TNF alfa s3rica

- **Intervinientes:** Edad, sexo, peso, talla, IMC, IMC/E, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, circunferencia de abdomen, ICC, ICE, presencia de acantosis nigricans y grado, presión arterial sistólica y diastólica; niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, ASL, AST, GGT, PCR, creatinina sérica, índice de Schwartz modificado.

**Análisis estadístico:** Los datos de la hoja de recolección se vaciaron en el programa de SPSS 21 para realizar una base y se analizará con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a la distribución de los datos.

**Consideraciones éticas:** El protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizó. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo. No requiere carta de consentimiento informado ya que será una revisión de expedientes electrónicos y en físico de los pacientes. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

**Recursos e infraestructura:**

**Recursos humanos:** Se cuenta con el servicio de endocrinología pediátrica, integrado por un grupo de endocrinólogos pediatras expertos en obesidad, además de los recursos mismos del tesista y del grupo de investigadores.

**Recursos materiales:** Análisis clínicos UMAE HP CMNO. Aparato Luminex® de quimioluminiscencia del Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente y reactivo para TNF- $\alpha$ . Paquete de 500 hojas y material de oficina: clips, engrapadora, grapas, folders, lápiz, plumas. Computadora personal. Hoja de recolección de datos. Software para procesamiento de los datos (Hoja de cálculo Microsoft Excel versión 2016, y paquete estadístico SPSS v.22).

**Recursos financieros:** Sub-proyecto que parte de la beca R-2015-1302-1 FIS (Fondo de investigación en salud) de la asesora metodológica.

**Desarrollo del estudio:** El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología pediátrica en la Clínica de obesidad de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. Se recolectaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de obesidad en un formato diseñado (Anexo) en la cual se recabaran los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, edad, sexo, peso, IMC, IMC/E, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, circunferencia de abdomen, ICC, ICE, presencia de acantosis nigricans y grado, presión arterial sistólica y diastólica; niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, ASL, AST, GGT, PCR, creatinina sérica, índice de Schwartz modificado, niveles de TNF- $\alpha$ , índice de Schwartz modificado, microalbuminuria – creatinina; en el periodo de abril a julio de 2016 con base al censo de pacientes que se realiza en el servicio y se vaciarán en la hoja especial, verificando que cuenten con los exámenes de laboratorio completos y con los datos que se requieren.

**Experiencia del grupo:** La unidad de Endocrinología lleva más de 10 años tratando este tipo de patología y sus complicaciones. La directora de tesis que es endocrinóloga adscrita al servicio de endocrinología pediátrica; de la revisora, endocrinóloga pediatra médico adscrito al servicio y de la asesora metodológica, pediatra y Maestra en Ciencias Médicas y actualmente doctorante en Ciencias Médicas; mismas que han sido revisoras y asesoras de tesis de postgrado de especialidad y subespecialidad.

## INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica son problemas de salud pública importantes en países desarrollados como en vías de desarrollo. Su presencia en edades tempranas es factor de riesgo para obesidad y enfermedad coronaria en la edad adulta, de ahí la importancia de su prevención, detección y tratamiento oportunos (1)

En México, la tasa de prevalencia de sobrepeso y obesidad reportada en estudios como el ENSANUT 2012 es del 34.4%, siendo nuestro país el primer lugar en obesidad infantil en el mundo (2).

El tejido adiposo es reconocido como el mayor de los órganos endocrinos, produciendo una gran cantidad de sustancias llamadas "adipocinas", entre las que se incluyen la leptina, adiponectina, adipolina, visfatina, omentina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), resistina, entre otras. (3).

En niños con obesidad y resistencia a la insulina se han asociado estos biomarcadores con niveles depletados de adiponectina, así como el efecto del nivel de actividad física en su crecimiento y desarrollo. En otros estudios se ha encontrado que los cambios de estilo de vida pueden reducir la obesidad y los niveles sanguíneos de estos biomarcadores en estos pacientes. (6)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria y el mayor mediador de la respuesta inmune innata. En presencia de obesidad los niveles plasmáticos y en tejido adiposo de esta citocina se elevan, siendo implicados en la sintomatología del síndrome metabólico. (8)

La expresión de TNF- $\alpha$  en los adipocitos se correlaciona positivamente con la obesidad y la resistencia a la insulina. Posee múltiples efectos sobre el metabolismo, ejerciendo un efecto parácrino sobre adipocitos y en el metabolismo hepático (9).

La enfermedad renal crónica afecta a más del 16% de la población. Las personas con más alto riesgo de desarrollarla son las que han presentado disminución en su tasa de filtración glomerular con o sin presencia de albuminuria/proteinuria significativa. Dentro de los factores de riesgo se encuentra la predisposición

genética, en el caso de polimorfismos con múltiples genes involucrados en el eje sistema, renina, angiotensina aldosterona, la óxido sintetasa y el TNF- $\alpha$ . (12).

Por lo anterior decidimos plantearnos investigar sobre la presencia de microalbuminuria y los niveles séricos de TNF alfa en los pacientes pediátricos que acuden a la clínica de obesidad

## **MARCO TEÓRICO**

### *SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES*

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad como la condición en la cual el exceso de tejido adiposo afecta de manera adversa la salud y el bienestar del paciente. (1)

El sobrepeso y la obesidad en la edad pediátrica son problemas de salud pública importantes tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Su presencia en edades tempranas es factor de riesgo para obesidad y de enfermedad coronaria en la edad adulta, de ahí radica la importancia de su prevención, detección y tratamiento oportunos. (1)

En los últimos 30 años nos hemos encontrado con un incremento tanto de sobrepeso y obesidad en proporciones epidémicas. (1)

Es necesario el uso de indicadores antropométricos que se asocien directamente con la adiposidad para su correcta medición. El índice de masas corporal (IMC) ha resultado útil en la evaluación en el adulto, y en tiempos recientes se ha recomendado para la evaluación de niños y adolescentes. Diferentes grupos de expertos a nivel mundial, entre ellos el Centro de Control de Enfermedades (CDC de Estados Unidos de Norteamérica y el Grupo de Trabajo sobre Obesidad (IOTF) de la Organización Mundial de la Salud. (1)

En la encuesta nacional de salud y nutrición 2012 se realizó la evaluación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de acuerdo a IMC y puntuación Z de peso para la edad y sexo siguiendo los patrones de referencia de la

Organización Mundial de la Salud. Clasificándose como sobrepeso u obesidad a los preescolares con puntuación Z arriba de +2 desviaciones estándar, y a los escolares y adolescentes con puntuación Z por arriba de +1 y hasta +2 para sobrepeso y por arriba de +2 desviaciones estándar para obesidad; en cuanto al IMC se comparó con tablas de referencia por edad estandarizadas por la OMS (2)

La encuesta nacional de salud y nutrición de 2012 muestra la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años con un ligero ascenso a lo largo del tiempo y en comparación con las encuestas de 1988 hasta 2 puntos porcentuales, llegando hasta el 12% en estados del norte del país. En lo referente a población en edad escolar la prevalencia combinada con sobrepeso y obesidad fue de hasta el 34.4%, con una distribución por sexos de un 32% en niñas y un 36.9% en niños, representando alrededor de 5´664,870 escolares. (2)

La literatura nos habla de una amplia evidencia las consecuencias de la obesidad en la infancia, asociándola con diferentes enfermedades. Un niño con sobrepeso u obesidad sin tratamiento será un adulto obeso con propensión a enfermedades crónicas relacionadas como hipertensión arterial, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2 y afectación cardiovascular. (1)

Se pueden clasificar las complicaciones en inmediatas, intermedias y tardías.

Entre las inmediatas encontramos las alteraciones ortopédicas como el pie plano, la resistencia a la insulina, el incremento de andrógenos, de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, así como alteraciones pulmonares, menstruales, psicológicas, diabetes mellitus tipo 2, todas ellas manifestándose desde que se comienza con sobrepeso.

Las complicaciones mediatas o intermedias se manifiestan en un lapso de dos a cuatro años posteriores al inicio de la obesidad, entre ellas está la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, incremento de más de 3 veces las lipoproteínas de baja densidad, y hasta ocho veces más bajas las lipoproteínas de alta densidad.

Las complicaciones tardías se presentan en la edad adulta al persistir la obesidad, presentando básicamente como un agravamiento de las complicaciones mediatas, además de incremento de enfermedades coronarias, hipertensión vascular, enfermedad renal vascular, aterosclerosis, artritis y ciertas neoplasias. (1)

Además, en la edad pediátrica existen comorbilidades graves directamente relacionadas con la obesidad, como la apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis no alcohólica, colelitiasis, pseudotumor cerebri, reflujo gastrointestinal y síndrome de ovario poliquístico. (1)

La evaluación antropométrica es una de las herramientas principales para la detección oportuna. Consiste en la medición de las dimensiones físicas del cuerpo humano en diferentes edades y la comparación con estándares de referencia. El repetir estas mediciones en un niño a través del tiempo proporciona datos objetivos sobre su estado de nutrición, crecimiento y salud. Para ello es necesaria la toma correcta de estatura o longitud, peso, edad exacta y sexo del paciente. (1) El diagnóstico de sobrepeso y obesidad en pediatría debe de ser integral, complementando los indicadores antropométricos con indicadores clínicos y bioquímicos para establecer causas endógenas o exógenas, así como complicaciones. (1)

El índice de masa corporal o índice de Quetelet, es el cociente que resulta de dividir el peso corporal en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros cuadrados. Es usado comúnmente y en gran escala para estimar la gravedad de la obesidad en adultos. (1) Actualmente varios comités a nivel mundial, incluyendo en México han recomendado el uso del índice de masa corporal en niños mayores de 2 años de edad y adolescentes como medio de comparación con estándares antropométricos; su validez radica en que presenta una correlación positiva con la adiposidad en estas edades. Otra ventaja que posee es que es independiente de la estatura, permitiendo comparación de pesos corporales en individuos de diferente talla. Se correlaciona directamente con el IMC de la edad adulta y puede predecir morbilidad y mortalidad futuras. (1)

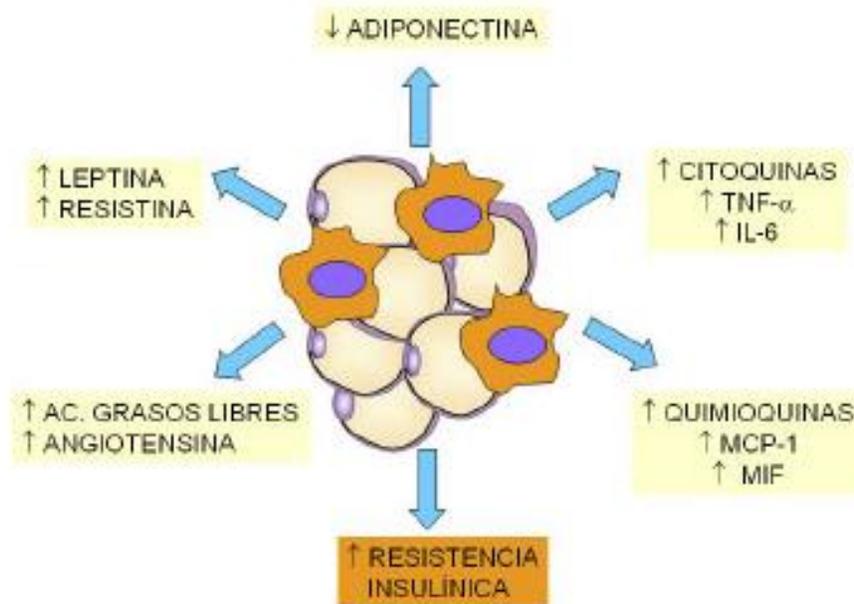
Se ha demostrado que de igual forma se puede relacionar in índice de masa corporal alto con hiperlipidemia, hiperinsulinemia, presión arterial elevada, riesgo cardiovascular y otras enfermedades crónicas. Siendo los detectados en la edad pediátrica los que mayor impacto desarrollan en la edad adulta sin un tratamiento adecuado, pues el IMC en la pubertad se correlaciona directamente con las concentraciones de lípidos y la tensión arterial elevada en la adultez temprana. (1). Aun así, cuenta como desventaja que, de acuerdo al tipo de población, las variaciones en el contenido de agua corporal, en la masa ósea y en tejido muscular pueden causar clasificación errónea del contenido total del tejido adiposo en niños con mayor desarrollo muscular, por ejemplo. Sin embargo, debido a su practicidad y bajo costo es el método de elección para estudios poblacionales en niños y adultos. (1)

Existen varias formas de expresar los índices antropométricos incluyendo al índice de masas corporal. Los percentiles son las formas más comunes utilizadas en la literatura internacional. El percentil es la posición de un individuo respecto al dado por la población de referencia, expresada en términos de qué porcentaje del grupo de individuos es igual o diferente. Pueden utilizarse para monitorear el crecimiento o evolución del indicador en el tiempo, usándose como “carriles de crecimiento”. Se considera por la Organización Mundial de la Salud en la edad pediátrica el sobrepeso al encontrarse igual al percentil 85 pero menor al 95m y obesidad igual o mayor al percentil 95 de IMC para la edad. (1)

### EL TEJIDO ADIPOSO COMO ORGANO ENDOCRINO

El tejido adiposo es reconocido como el mayor de los órganos endocrinos, produciendo una gran cantidad de sustancias llamadas "adipocinas", entre las que se incluyen la leptina, adiponectina, adipolina, visfatina, omentina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), resistina, entre otras. (3).

Estas adipocinas poseen actividad en la regulación de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la homeostasis de la energía, el comportamiento alimentario, la inflamación, inmunidad, adipogénesis, la función vascular y la coagulación. (4)

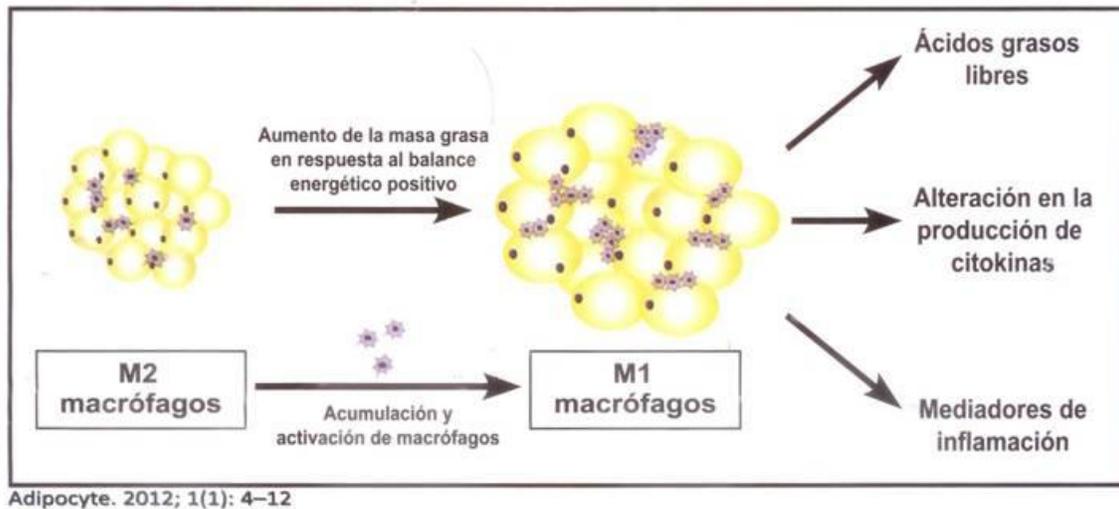


El tejido adiposo está compuesto no solo de adipocitos maduros y sus precursores (preadipocitos 3R3-L1); sino de células endoteliales, células nerviosas e inmunitarias; destacando la presencia de monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos. Un desbalance en estas poblaciones, como al incrementarse el número y tamaño de adipocitos, así como la población de linfocitos y macrófagos se han relacionado estrechamente con la obesidad y otras enfermedades metabólicas. (3)

De tal modo, el tejido adiposo produce una variedad de hormonas tanto inflamatorias como antiinflamatorias. En el caso de las primeras, podemos encontrar principalmente las que se relacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y enfermedad cardiovascular, como la interleucina-6 y el TNF- $\alpha$ . (3)

Los principales productores de citocinas son los macrófagos activados, de los cuales se diferencian entre los activados por vía clásica (M1) o alterna (M2). Los de tipo M1 se caracterizan por la producción de TNF- $\alpha$  e interleucina-6,

promoviendo la resistencia a la insulina en un estado de inflamación leve con hipertrofia de adipocitos en pacientes obesos. Los macrófagos M2 producen citocinas antiinflamatorias, del orden de la interleucina-10, promoviendo adipocitos pequeños y sensibles a la insulina. (3)

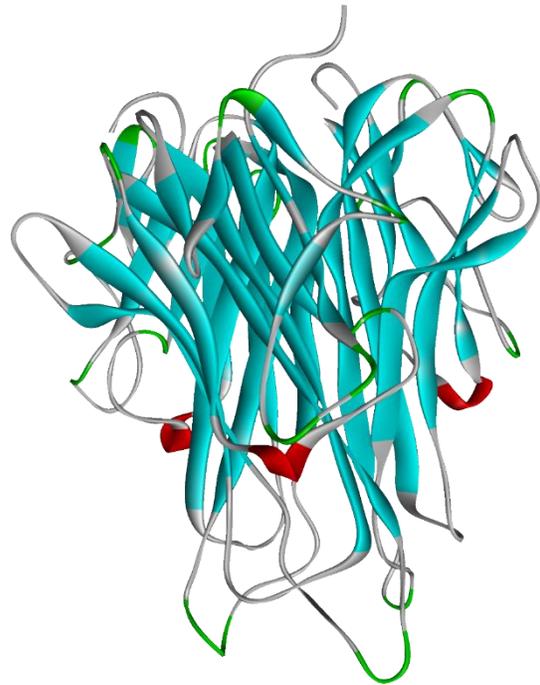


Se diferencian dos tipos principales de tejido adiposo, el visceral y el subcutáneo, cada uno expresando su propia variedad de citocinas. El tejido adiposo visceral expresa más citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6, factor activador del plasminógeno (PAI-1) y angiotensinógeno. Por su parte, el tejido adiposo subcutáneo secreta grandes cantidades de citocinas antiinflamatorias y sensibilizadores de insulina, como IL-10 y adiponectina. De tal modo que el tejido visceral cuenta con una gran cantidad de adipocitos resistentes a la insulina, así como una vasculatura mejor desarrollada proporcionando un rico suministro de sangre, está muy inervada y es más sensible a lipólisis, además de que se encuentra infiltrada con mayor cantidad de macrófagos, todo esto en relación con el tejido adiposo subcutáneo. De modo que en presencia de gran cantidad de tejido adiposo son liberadas mayores cantidades de citocinas proinflamatorias directo a la circulación sistémica, iniciando por la vena porta, impactando directamente el metabolismo hepático. (3)

La disminución del tejido adiposo visceral y el incremento del tejido subcutáneo se han asociado a reducción de riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes obesos, mejorando de esta forma la resistencia a la insulina con la disminución de citocinas proinflamatorias. (3)

### OBESIDAD Y NIVELES DE TNF- $\alpha$

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), es sintetizado como una proteína transmembranal de 26 kDa que tras ser escindida por una metaloproteinasa es liberada a la circulación como una proteína de 17 kDa. Se ha encontrado que es producida por adipocitos en ratones obesos y es el primer factor que se ha relacionado con la obesidad, inflamación y diabetes; de modo que se ha correlacionado positivamente con el grado de obesidad, los niveles de insulina y la resistencia a esta. Sin embargo, los mayores productores de TNF- $\alpha$  son los macrófagos activados tipo M1 provenientes de la fracción vascular estromal (SFV) del tejido adiposo, región rica en preadipocitos, células mesenquimales y precursores endoteliales e inflamatorios. (3)



El mecanismo de acción del TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo es vía autocrina mediando la cascada de señalización de la insulina; induciendo fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS-1), impidiendo la unión insulina-receptor. Además, el TNF- $\alpha$  incrementa la actividad de la hormona lipasa sensitiva (HSL) lo que lleva a la liberación de ácidos grasos libres a la circulación, conduciendo a resistencia a la insulina en hígado y músculo esquelético. En ensayos clínicos se ha encontrado como hallazgo que tras la administración de TNF- $\alpha$  exógena se suprime el efecto

insulino sensibilizador de la adiponectina y se incrementando a la vez los receptores de leptina; viceversa, tras administración de adiponectina se atenúa la resistencia a la insulina inducida por el TNF- $\alpha$ . La inhibición o neutralización del TNF- $\alpha$  con anticuerpos específicos contra esta citocina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no ha mostrado mejoría en la sensibilización a la insulina, al compararse con la respuesta demostrada en otros padecimientos como la artritis reumatoide. Su relación con el riesgo cardiovascular recae en su rol principal en el desarrollo de aterosclerosis mediante la inducción de la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión de células vasculares tipo 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la E-Selectina; todas ellas provenientes del endotelio y células vasculares del músculo liso, resultando en apoptosis de estos grupos celulares. (3)

Chang y colaboradores entre 2010 y 2011 realizaron un estudio en 45 niños varones de 6 a 18 años de edad en Taipéi, Taiwán, no se incluyen pacientes femeninos debido al efecto de los estrógenos en el tejido adiposo para promover el depósito de grasa. Se realizaron mediciones de niveles séricos de citocinas inflamatorias, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 (proteína quimio atrayente de monocitos 1) y proteína C reactiva, además de compararlos con el índice HOMA IR como medida de sensibilidad a la insulina. De los 45 niños, 10 tenían sobrepeso, 19 obesidad y 19 delgados. Encontrando diferencias significativas entre los niveles de TNF- $\alpha$  que en el grupo control. (7)

A la par, Chang y cols, compararon biomarcadores, encontrando una correlación positiva entre el índice HOMA IR y los niveles séricos de proteína C reactiva, MCP-1, TNF- $\alpha$ , PAI-I (factor activador del plasminógeno) y leptina, y una correlación negativa con los niveles de adiponectina. Los niveles de insulina en ayuno se correlacionaron positivamente con la percentila de IMC para la edad y los niveles de LDL y triglicéridos, así como de leptina y PAI-1., pero negativamente con la relación HDL/triglicéridos. Los niveles de triglicéridos y LDL se correlacionaron positivamente con los niveles de IL-6 y proteína C reactiva

respectivamente, y negativamente los niveles de HDL con IL-6. Los niveles de leptina y correlacionaron positivamente con el HOMA IR y con marcadores inflamatorios (PCR; MCP-1, TNF- $\alpha$  y PAI-1); y negativamente con los niveles de adiponectina. (7)

La medición de citocinas proinflamatorias y del estrés oxidativo en niños obesos ha revelado marcadores que podrían contribuir al desarrollo de disfunción endotelial, como los niveles elevados de leptina, resistina e IL-6, así como niveles bajos de adiponectina. Para ello nos valemos de herramientas, como niveles séricos de proteína C reactiva, insulina en ayuno, TNF- $\alpha$ , leptina y adiponectina. Cohen y cols en 2013 han propuesto además que la inflamación que se presenta en adolescentes con obesidad y sobrepeso no se asocia inicialmente a resistencia a la insulina. (7)

Por lo tanto, se infiere que la obesidad está acompañada de inflamación de bajo grado, lo que sugiere un vínculo importante entre metabolismo y el sistema inmunológico. (8)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria y el mayor mediador de la respuesta inmune innata. En presencia de obesidad los niveles plasmáticos y en tejido adiposo de esta citocina se elevan, siendo implicados en la sintomatología del síndrome metabólico. (8)

El TNF- $\alpha$  reduce la sensibilidad a la insulina afectando la señalización de esta con su receptor y sustrato; por otro lado, es un mediador de caquexia en presencia de cáncer e infecciones severas, actuando incluso a nivel hipotalámico contribuyendo un estado catabólico. (18)

Se ha correlacionado los niveles de TNF- $\alpha$  con el grado de adiposidad. En conjunto con la insulina actúa a nivel de sistema nervioso central en la vía anorexigénica hipotalámica. En estudios recientes, Woods y cols administraron TNF- $\alpha$  sola en modelos murinos obesos, pudiendo constatar que no presentaron efecto ni en la ingesta de alimentos o en la pérdida de peso en comparación con los que fueron medicados con una combinación con insulina. (8)

En niños con obesidad y resistencia a la insulina se han asociado estos biomarcadores con niveles depletados de adiponectina, así como el efecto del nivel de actividad física en su crecimiento y desarrollo. En otros estudios se ha encontrado que los cambios de estilo de vida pueden reducir la obesidad y los niveles sanguíneos de estos biomarcadores en estos pacientes. (6)

La patogénesis de la arterosclerosis relacionada con obesidad está marcada por la hipoadiponectinemia y niveles elevados de TNF- $\alpha$  como iniciadores de la reacción inflamatoria. (6)

### TNF- A Y SUS EFECTOS BIOLÓGICOS

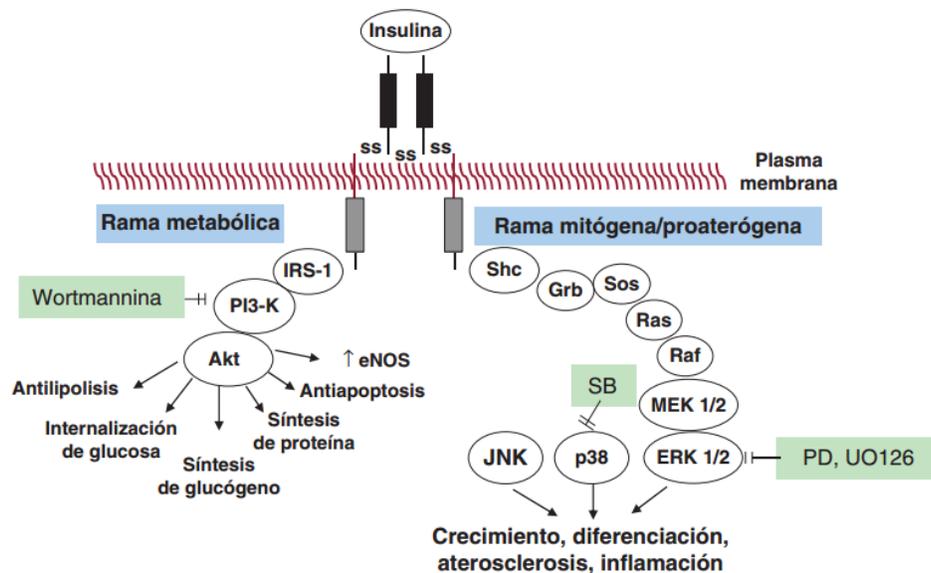
Entre sus efectos biológicos encontramos la apoptosis, citotoxicidad de células tumorales, la activación y diferenciación de monocitos, inducción de la diferenciación de precursores inmaduros a monocitos, aumento de la actividad parasitocida y bactericida de los macrófagos induciendo las vías del superóxido y del óxido nítrico, inducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, aumento del receptor de interleucina 2 en linfocitos T; aumento de la respuesta en linfocitos B estimulados. (9)

El primer estudio que relacionó la obesidad con el TNF- $\alpha$  fue publicado por Hotamisligil y cols en 1995, estableciendo el inicio de investigaciones entre obesidad /inflamación y su relación con la resistencia a la insulina. (9)

### TNF- A Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

Fisiológicamente tras la unión a su receptor de tirosincinasa, la insulina induce la dimerización del receptor y la activación de una cascada de fenómenos de fosforilación que produce dos clases de efectos: *a)* efectos «metabólicos», que fomentan el transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y proteínas, la inhibición de la lipólisis, la protección contra la apoptosis y la liberación de óxido nítrico (que se describen de manera amplia como efectos «antiinflamatorios»), y *b)* efectos de fomento del crecimiento y la diferenciación que conducen a fomento de

la inflamación y la aterogénesis (es decir, la señalización de la insulina proinflamatoria y mitógena). (5)

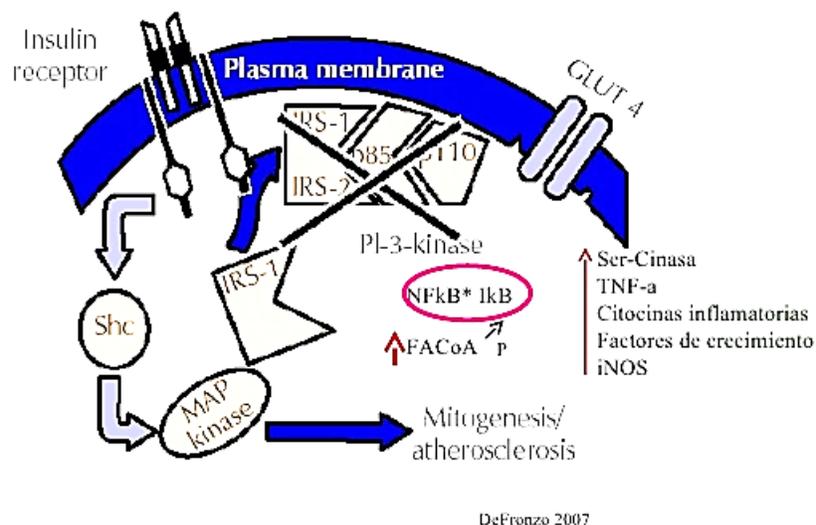


Hay que destacar el rol de la inflamación en la obesidad. El tejido adiposo secreta factores hormonales y marcadores inflamatorios, tales como la proteína C reactiva (PCR), TNF- $\alpha$ , IL-6 y MCP-1. Así, niveles elevados de estos biomarcadores están relacionados con la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. (5, 9)

La insulina, tras ser liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre ejerce efectos no solo en el control de las funciones energéticas, interviene en el metabolismo de los glúcidos, de las proteínas y de los lípidos, a la par que promueve el metabolismo celular. Promueve el anabolismo, regula la lipoproteína lipasa (LPL) y estimula la expresión intracelular de enzimas lipogénicas como Acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa; inhibe la lipasa sensible a hormonas (LSH) inhibiendo la lipólisis. (9)

Estas acciones son mediadas por una cascada de señalización intracelular, la cual inicia tras la fosforilación del receptor en residuos de tirosina, presentándose una cascada de eventos de fosforilación/desfosforilación de cinasas de tirosina, serina y treonina. (9)

La expresión de TNF- $\alpha$  en los adipocitos se correlaciona positivamente con la obesidad y la resistencia a la insulina. Posee múltiples efectos sobre el metabolismo, ejerciendo un efecto parácrino sobre adipocitos y en el metabolismo hepático. Disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina en adipocitos, en células HepG2, y en células del músculo esquelético humano, a través de la inhibición de IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1), convirtiendo esta molécula en un pobre sustrato para la fosforilación de residuos de tirosina mediada por el receptor de la insulina, con lo que se disminuye la amplificación intracelular de la señal del receptor insulínico, generando un estado de resistencia a la insulina con consecuencias en el metabolismo celular. (9). Tal y como lo expone DeFronzo en 2007.



El transporte de glucosa a través de sus moléculas transportadoras (GLUT) también se ve afectado en presencia de TNF- $\alpha$ . El GLUT4 se encuentra almacenado en vesículas en el citosol de las células de tejido muscular estriado, muscular cardíaco y de los adipocitos, siendo movilizadas hacia la membrana celular por acción de la insulina, favoreciendo el movimiento de glucosa hacia el interior de la célula. En presencia de TNF- $\alpha$  se disminuye la expresión de mRNA de GLUT4. La sortilina es otra proteína implicada en el transporte intracelular de GLUT4 hasta la

membrana celular; esta misma también se ve disminuida en presencia de TNF- $\alpha$ . (9)

### TNF- $\alpha$ Y DISLIPIDEMIA

En pacientes con hipercolesterolemia se han reportado niveles elevados de TNF- $\alpha$  acompañados de incremento en niveles de triglicéridos, LDL y VLDL y disminución de colesterol de alta densidad HDL-C. (9)

La inactivación del TNF- $\alpha$  puede afectar el metabolismo lipídico, esto mediante el uso de anticuerpos monoclonales o receptores solubles en tratamientos utilizados en la artritis reumatoide. Se ha encontrado en estos estudios que tras la administración de Infliximab, pacientes con artritis reumatoide presentan incremento del HDL-C con disminución de su índice aterogénico, sin embargo, sólo se mantiene el efecto a corto plazo, produciendo un efecto paradójico tras 6 meses con incrementos tanto del colesterol total como del LDL-C. (9)

La administración de estatinas en pacientes adultos con hipercolesterolemia disminuye los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , jugando un rol importante en la disminución del riesgo cardiovascular. Estos fármacos son inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metaglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), que bloquea la síntesis endógena de colesterol, disminuyendo los niveles séricos del mismo. (9)

El TNF- $\alpha$  inhibe la actividad de la LPL (lipoproteinlipsasa), la cual es clave en la hidrólisis de los triglicéridos, quilomicrones y VLDL, descomponiéndolos en ácidos grasos libres y glicerol, liberándolos en músculo y tejido adiposo. (9)

El TNF- $\alpha$  inhibe la expresión de APO AI y APO E en los hepatocitos, interfiriendo en la síntesis de HDL. La APO AI participa activamente en el transporte reverso del colesterol y activa a la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT), que cataliza la hidrólisis de un ácido graso de la fosfatidilcolina (lecitina) en partículas de HDL. De igual forma, el TNF- $\alpha$  actúa directamente en la síntesis de HDL en células intestinales humanas. (9)

Otra de las moléculas directamente implicadas en el transporte reverso de colesterol es al ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1). Es el transportador que media el paso limitante en la formación de HDL, promoviendo el flujo de colesterol y los fosfolípidos hacia APO A1 en las HDL. El TNF- $\alpha$  disminuye la expresión de ABCA1 en cultivos celulares, lo que puede disminuir los niveles de HDL. (9)

Se ha estudiado también el efecto del TNF- $\alpha$  en el metabolismo y excreción del colesterol al inhibir en hepatocitos la expresión y actividad de la enzima colesterol-7 $\alpha$  hidroxilasa y esterol-27 hidroxilasa, mismas que son clave en la síntesis de sales biliares. Por lo que favorecerá el acúmulo de colesterol al inhibir su excreción en forma de sales biliares en las heces. (9)

Además, otros estudios indican que el TNF- $\alpha$  aumenta la expresión del receptor de LDL (LDL-r) en hepatocitos humanos, favoreciendo el acúmulo de colesterol en hepatocitos, promoviendo el desarrollo de hígado graso no alcohólico. (9)

## RESISTENCIA A LA INSULINA Y CUADRO CLÍNICO

### METABOLISMO DE LA GLUCOSA

- Glucosa alterada en ayuno
- Intolerancia a los carbohidratos
- Diabetes mellitus 2

### DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

- Hipertrigliceridemia
- HDL baja
- LDL pequeñas y densas

### DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

- Elevada adhesión de células mononucleares y de las moléculas de adhesión celular
- Disminución de la vasodilatación endotelial

### AUMENTO DE PROCOAGULANTES

- Aumento del PAI-1
- Hiperfibrinogenemia

### AUMENTO DE MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

- Incremento de PCR, IL6, TNF- $\alpha$

### INCREMENTO DE AZOADOS

- Disminución del aclaramiento renal de urea y ácido úrico

Se ha estudiado el papel de la actividad física en el control de peso y en la regulación de mediadores proinflamatorios e incremento de citocinas antiinflamatorias. (6)

Schmidt y cols en 2015 asociaron el nivel de actividad física con niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en pacientes obesos. En 177 adultos obesos y 83 no obesos utilizaron un método de actigrafía para la medición de la actividad física, creando un índice de actividad física- gasto de energía (MET). Tomando niveles séricos previos de interleucinas, entre ellas IL-6 y TNF- $\alpha$ ; logrando correlacionar positivamente la actividad física con la reducción de los niveles de citosinas proinflamatorias e incremento de antiinflamatorias. (6)

## OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La inflamación crónica en pacientes obesos origina una activación de la respuesta inmune en el tejido adiposo visceral; con liberación de mediadores inflamatorios y citocinas. (6)

La enfermedad renal crónica afecta a más del 16% de la población. Las personas con más alto riesgo de desarrollarla son las que han presentado disminución en su tasa de filtración glomerular con o sin presencia de albuminuria/proteinuria significativa.

Stringer y colaboradores en 2013 estudiaron pacientes con proteinuria y la progresión de ellos hacia enfermedad renal crónica, analizando factores de riesgo asociados. (10)

En poblaciones del oeste de Estados Unidos se ha encontrado que hasta el 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica tienen como factor precipitante la obesidad, tanto para el inicio de la misma como para su progresión. (10)

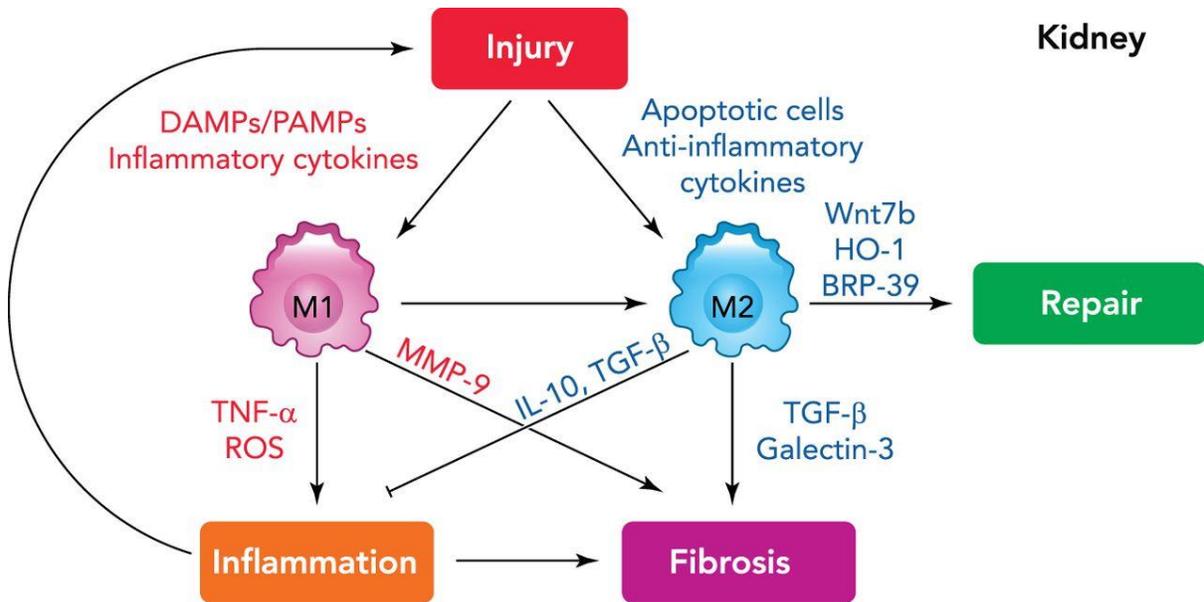
La obesidad y su mecanismo de daño renal aún no está bien limitado, sin embargo, se considera que puede promover daño renal directamente mediante efectos hemodinámicos y hormonales, e indirectamente favoreciendo el desarrollo de diabetes e hipertensión arterial. (11)

La ERC es una alteración funcional o estructural del riñón que se desarrolla de manera silenciosa, progresiva e irreversible. Puede presentarse con disminución del filtrado glomerular, con elevación de la creatinina, hipertensión arterial microalbuminuria o proteinuria significativa. (11)

Dentro de los factores de riesgo se encuentra la predisposición genética, en el caso de polimorfismos con múltiples genes involucrados en el eje sistema, renina, angiotensina aldosterona, la óxido sintetasa y el TNF- $\alpha$ . (12)

Factores raciales como la susceptibilidad a ERC por la alta prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en población afroamericana y afrocaribeños. Factores de deprivación social y estado socioeconómico bajo.

Factores materno fetales como desnutrición en el embarazo, exceso de calorías en el recién nacido; bajo peso al nacer (hipertensión arterial inducida por oligonefronia). (11)



La obesidad por sí misma es un factor de progresión y desarrollo de ERC. Se ha visto que la población obesa presenta mayor prevalencia de proteinuria, con el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria como hallazgo en la histología renal de estos pacientes. Su fisiopatología no está clara, pero se han propuesto teorías sobre cambios hemodinámicos, incremento de sustancias vasoactivas fibrogénicas, como angiotensina II, insulina, leptina y TNF-β. (11)

Uno de los cambios reportados se ve como fenómeno de hiperfiltración glomerular, así como reabsorción de sodio tubular mayor que la población promedio en general. La hiperlipidemia es un trastorno frecuente en pacientes obesos, como la hipertrigliceridemia. En modelos animales se ha encontrado acumulación de vesículas de triglicéridos y colesterol a nivel de la médula renal. Así como otras sustancias como el activador del plasminógeno 1, factor de crecimiento vascular derivado del endotelio, colágeno tipo IV y fibronectina. (11)

La activación del SRAA (Sistema Renina Angiotensina Aldosterona) favorece la elevación de niveles de renina y angiotensina II, favoreciendo la resorción de sodio a nivel de la nefrona distal. La hiperinsulinemia favorece la presencia de factores de crecimiento dependientes de insulina que llevan a la formación de glomeruloesclerosis. (11)

La leptina y adiponectina han demostrado correlación con eventos cardiovasculares. Niveles elevados de leptina se correlacionan con proteinuria y glomeruloesclerosis en pacientes obesos. Los niveles de adiponectina se encuentran relativamente bajos en estos pacientes. (11)

Se ha reportado un incremento significativo en la prevalencia de enfermedad renal crónica terminal en las últimas 3 décadas, siendo paralelas al incremento de la prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina tanto en población adulta como pediátrica. Estimándose que para el 2020 la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantiles llegue a más del 35% en Europa y más de 45% en América, manteniéndose en promedio del 20% en Asia. (16)

En población inglesa, se ha reportado disminución del filtrado glomerular en, menor a  $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , hasta en el 4.9% de niños obesos en comparación con 2.8 a 3.2% en grupos de niños con peso normal (17)

El sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico coexisten y contribuyen sustancialmente tanto a enfermedades cardiovasculares como al desarrollo de enfermedad renal crónica. Siendo las principales complicaciones la diabetes e hipertensión arterial las que condicional el desarrollo de enfermedad renal crónica. La mayoría de los estudios publicados se han desarrollado en adultos. A la par, como menciona en revisiones Cochrane, la pérdida de peso se ha asociado a una reducción del daño renal manifestándose con menor proteinuria. (17,18).

La enfermedad renal relacionada con obesidad o “glomerulopatía por obesidad” se caracteriza por mantener niveles séricos altos de albumina, una baja incidencia de proteinuria leve a moderada, colesterol sérico bajo y mínimo edema, esto en sus etapas iniciales, presentándose con o sin glomeruloesclerosis focal. (16).

Se postula que la obesidad se ve relacionada con hiperperfusión e hiperfiltración por una mal adaptación que resulta en vasodilatación de las arteriolas aferentes, pudiendo estar implicada la insulina a nivel glomerular como vasodilatador. De tal modo que la hiperinsulinemia se ha relacionado directa y selectivamente con el incremento en la excreción de albúmina en pacientes con DM2. La microalbuminuria y grados variables de proteinuria se han visto correlacionados positivamente con el grado de severidad de la obesidad. (16)

La obesidad en etapas tempranas incrementa el riesgo de mortalidad causada por enfermedad renal terminal. Reportándose además incrementos en IMC/E en pacientes pediátricos con enfermedad renal y su alta incidencia de complicaciones tanto en estadios pretrasplante como post trasplante. (16)

La microalbuminuria es bastante común en niños y adolescentes obesos, presentándose hasta en un 10% de obesos; y cuenta una fuerte asociación positiva con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y la pérdida de la sensibilidad a la insulina. Csernus y cols encontraron un incremento de niveles de microalbuminuria en niños obesos en comparación con niños con peso normal, indicativos de daño renal temprano y disfunción tubular. La ratio de microalbuminuria/creatinina (>30 mg/gr) fue relacionado con la presencia de otros factores dentro del síndrome metabólico, en especial la intolerancia a los carbohidratos. Se estima que la prevalencia de microalbuminuria en niños y adolescentes obesos va en el orden del 8.9% (16)

## ANTECEDENTES

El equipo de Deshmukh-Taskar en 2006 publica el estudio Bogalusa sobre obesidad en niños y su trascendencia al convertirse en adultos jóvenes. Se realiza seguimiento un grupo de 841 niños de entre 9 a 11 años de edad hasta la edad de 19 a 35 años, realizándose antropometría y tomando como parámetro el IMC para determinar peso normal, sobrepeso, obesidad, y su posterior caracterización en grupos de acuerdo al incremento, baja o estabilidad de peso e IMC a través de los años. Encontrando que se incrementa del 24.7% al 57.7% el número de pacientes con sobrepeso; el 35.2% de los niños con peso normal cambió a sobrepeso en la edad adulta; y el 61.9% de los niños con mayor obesidad permaneció así en la edad adulta. (15)

Desde 1974 se han realizado reportes entre la incidencia de proteinuria en rangos nefróticos y obesidad. Siendo en 1975 reportados por Cohen y colaboradores cambios significativos en biopsias renales de pacientes obesos, con hiper celularidad, proliferación mesangial y elongación de capilares glomerulares; aunque mantenían función renal normal, observándose estos cambios ya en niños a partir de los 3 años de edad. (16)

En 2011, dada la alta prevalencia de obesidad en niños; el equipo de Sanad realiza un estudio para evaluar la asociación entre la presencia de albuminuria y obesidad, considerándose a esta como un marcador de enfermedad renal temprana. Se estudiaron en esa ocasión 150 niños obesos entre 7( $\pm$  2.4) años, solicitándose perfil metabólico completo y microalbuminuria. Se encontró que el 93.3% presentaba obesidad abdominal, 16% hipertensión arterial, 14.7% microalbuminuria, 30% hipertrigliceridemia, 24.7% LDL altos, 20.7% HDL bajo, 20% alteración en la glucosa en ayuno, 32% resistencia a la insulina, 15.3% síndrome metabólico. Encontrándose una asociación significativa con la circunferencia de cintura, la presencia de hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, hipertensión y alteración de los carbohidratos ( $p = < 0.01$ ). (13)

Teniendo en cuenta la implicación de citocinas proinflamatorias en el síndrome metabólico se ha intentado encontrar un punto de corte de las mismas, siendo el estudio más reciente en población mexicana el realizado por Gurrola y cols en 2009. El objetivo de tal estudio se basaba en la detección temprana de complicaciones de la obesidad y el síndrome metabólico. Se incluyeron 80 voluntarios adultos mexicanos residentes de Guadalajara; México. 39 de ellos con criterios para síndrome metabólico y 41 como grupo control. Se encontró por curva de ROC con una sensibilidad: 61.5%, especificidad 78.1% el punto de corte para TNF-a en 1.36 ng/ml, encontrando niveles superiores asociados con mayor frecuencia a datos de resistencia a la insulina. (14)

## **JUSTIFICACIÓN**

Nuestro país es el primer lugar en obesidad y sobrepeso infantil en el mundo, llegando hasta un 34.4% de la población pediátrica (2).

La prevalencia de enfermedad renal crónica a nivel mundial es del 16% de la población. (16)

Se ha encontrado en serie de casos que la obesidad ha estado involucrada hasta en el 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica (19).

No existe un estudio en el cual se haya relacionado los niveles de TNF-a y la presencia de daño renal temprano en pacientes pediátricos con obesidad en nuestra población

Por lo cual decidimos realizar la siguiente:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la correlación que existe entre microalbuminuria y TNF-a en pacientes pediátricos que acuden a la clínica de obesidad de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud pública en nuestro país y en el mundo, siendo México el país con mayor obesidad infantil a nivel global.

De entre las complicaciones asociadas a la obesidad, la enfermedad renal crónica es una de las que se presentan de manera silenciosa y progresiva. Manifestándose en etapas iniciales con cambios en el filtrado glomerular y microalbuminuria.

El tejido adiposo visceral expresa citocinas proinflamatorias que se han visto relacionadas con resistencia a la insulina y que pueden involucrarse con afectación a otros órganos y tejidos, entre ellos el renal.

El factor de necrosis tumoral alfa se considera como una citocina proinflamatoria potente, siendo importante mediador de daño a tejidos.

### **Magnitud**

En un trabajo realizado en esta unidad en 2013, se encontraron 180 pacientes con obesidad, de los cuales el 40% presentaron síndrome metabólico y resistencia a la insulina el 80% (21).

En el caso de la enfermedad renal crónica, existe una prevalencia de entre 11 y 33% dependiendo del país. En nuestro país no contamos con un registro único de pacientes con ERC. Se estima que va del 20-25% de la población pediátrica (19).

La identificación temprana en presencia de factores de riesgo puede mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

### **Factibilidad**

Nuestro hospital es un centro de concentración, contando con la cantidad suficiente de pacientes. En promedio 20 pacientes de primera vez por mes.

Contamos con recursos diagnósticos y materiales para determinar perfiles metabólicos de los pacientes, así como con reactivos para determinar niveles séricos de TNF- $\alpha$ .

### **Trascendencia**

La presencia de microalbuminuria en pacientes con sobrepeso y obesidad es un biomarcador de daño renal temprano que al identificarse de manera oportuna permite el posterior estudio completo de la función renal, la instauración de un tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones relacionadas.

### **Vulnerabilidad**

Las debilidades de mi estudio es que se trata de un modelo descriptivo, no establezco causalidad, el tamaño de la muestra está ajustado para un tiempo corto del estudio, no se cuenta con grupo comparativo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la correlación de microalbuminuria con niveles séricos de TNF-a en pacientes pediátricos con obesidad.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes de la Clínica de obesidad
- Determinar los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes de la Clínica de obesidad
- Analizar los niveles de TNF-a y microalbuminuria.
- Realizar correlación entre ambos parámetros.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### *1.-Tipo de estudio:*

- Transversal
- Correlacional

### *2.-Universo de estudio*

- Todos los pacientes que acudan a la Consulta externa de endocrinología del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico de Occidente en el período de abril-Julio de 2016.
- Grupo de observación: Pacientes de 6 a 15 años 11 meses de edad que acudan a la Clínica de obesidad de endocrinología.

### 3.-Tamaño de la muestra:

Fórmula para correlación en un grupo, donde se plantea encontrar correlación alrededor del 0.4, con nivel de significación de 0.05 y poder del 80%.

$$n= 3+ \frac{K}{C^2}$$

$$\text{Donde } K= (Z\alpha+ Z\beta)^2$$

$$C= \frac{0.5 \ln(1+r)}{(1-r)}$$

$$N= 3 + \frac{6.2}{0.424^2} = 3 + \frac{6.2}{0.179} = 3+ 34.5= 37.5$$

$$0.424^2 \quad 0.179$$

N= 38 pacientes.

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos

### 4.-Criterios de inclusión:

Pacientes derechohabientes IMSS en el rango de edad de 6 – 15 años 11 meses de edad, que acuden a la consulta externa de la clínica de obesidad (IMC/E: >95%) del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

### 5.-Criterios de exclusión:

Paciente con diagnóstico de otras comorbilidades al momento de la entrevista: neoplasia, enfermedad tiroidea, hepatopatía crónica, enfermedad neuromuscular, insuficiencia renal crónica, o patologías ortopédicas y reumatológicas que incapaciten para la deambulaci3n.

Pacientes en tratamiento con esteroides o inmunomoduladores.

Cuadro infeccioso activo al momento de la entrevista; a nivel de vías urinarias, gastrointestinal, vías respiratorias, piel o tejidos blandos.

### 6.-Hipótesis:

Existe correlación positiva entre la microalbuminuria y los niveles séricos de TNF  $\alpha$  en pacientes pediátricos obesos.

### VARIABLES

- **Dependiente:**

- Microalbuminuria por relación albumina-creatinina

- **Independiente:**

TNF- $\alpha$  sérica

- **Intervinientes:**

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- IMC
- IMC/E.
- Circunferencia de cintura
- Circunferencia de cadera
- Circunferencia de abdomen
- ICC
- ICE
- Presencia de Acantosis nigricans y grado.
- Presión arterial sistólica y diastólica.

- Niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, ASL, AST, GGT, PCR, creatinina sérica, índice de Schwartz modificado.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.
Talla	Cuantitativa	Continua	Metros	Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades.
IMC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m <sup>2</sup>	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.
Circunferencia de cintura	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Índice que mide la concentración de adiposidad en la zona abdominal.
Nivel sérico de Colesterol total	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol total por laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de C-HDL	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de alta densidad reportado por el laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de colesterol LDL	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de baja densidad por laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de colesterol VLDL	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de muy baja densidad por laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de TGL	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Nivel reportado de triglicéridos séricos por el laboratorio de la

				unidad
Nivel sérico de ALT	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de enzima alanina aminotransferasa por el laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de AST	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de enzima aspartato aminotransferasa por el laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de GGT	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de enzima gamma glutamil transpeptidasa por el laboratorio de la unidad.
Nivel sérico de glucosa	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Nivel reportado de glucosa sérica por el laboratorio de la unidad
Nivel sérico de ácido úrico	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	Nivel reportado de ácido úrico sérico por el laboratorio de la unidad.
HOMA	Cuantitativa	Continua	Mg/dL/ $\mu$ U/ml	Modelo matemático denominado score o índice HOMA (Homeostasis Model Assistent) cuya fórmula es $HOMA = \frac{\text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia en ayunas en mg/dl}}{405}$ . Indica resistencia insulínica si es mayor a 3.
Insulina sérica	Cuantitativa	Continua	$\mu$ U/ml	Es la hormona "anabólica" por excelencia; permite disponer a las células del aporte necesario de <u>glucosa</u> para <u>procesos</u> de <u>síntesis</u> con gasto de energía.
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa	Discreta	mmHg	Efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre los vasos.

PCR	Cuantitativa	Continua	mg/L	Nivel reportado de proteína C reactiva por el laboratorio de la unidad Considerado biomarcador de riesgo cardiovascular.
Nivel sérico de TNF- $\alpha$	Cuantitativa	Continua	pg/ml	Niveles séricos de Factor de Necrosis tumoral alfa por quimioluminiscencia. Normal hasta 1.3 pg/ml
Creatinina sérica	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Niveles séricos de creatinina reportados por laboratorio de la unidad.
Microalbuminuria/ Creatinina	Cuantitativa	Continua	mg/gr	Relación entre microalbuminuria y niveles de creatinina urinaria, niveles normales menores a 30 mg por gramo de creatinina.
Índice de Schwartz	Cuantitativa	Continua	ml/min/m <sup>2</sup>	Índice de Filtrado Glomerular pediátrico. Normal: 90-140 ml/min/m <sup>2</sup> .
Tensión arterial diastólica	Cuantitativa	Discreta	mmHg	Efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso.

## **PROGRAMA DE TRABAJO**

Se recolectaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de obesidad pertenecientes a la clínica de obesidad del servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO, recabándose en un formato diseñado (Anexo) en la cual se vaciaron los siguientes: nombre, número de seguridad social, edad, sexo, así como datos somatométricos como peso, IMC, IMC/E, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, circunferencia de abdomen; calculándose a la par su índice de cintura cadera (ICC) e índice de cintura estatura (ICE), corroborándose obesidad central; se investigará presencia de datos de resistencia a la insulina y otras comorbilidades como acantosis nigricans y grado, presión arterial sistólica y diastólica; así como su escrutinio metabólico registrando sus niveles séricos de glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, AST, ALT, GGT, PCR, creatinina sérica, índice de Schwartz modificado, niveles de TNF- $\alpha$  (por quimioluminiscencia), índice de Schwartz modificado, microalbuminuria – creatinina (por turbidimetría). Esto en el periodo de abril a julio de 2016 con base al censo de pacientes que se realiza en el servicio, verificando que cuenten con los exámenes de laboratorio completos y con los datos que se requieren.

## **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

### ***Recursos humanos:***

Se cuenta con los recursos humanos del tesista, de la directora de tesis que es endocrinóloga adscrita al servicio de endocrinología pediátrica; de la revisora, endocrinóloga pediatra médico adscrito al servicio y de la asesora metodológica, pediatra y Maestra en Ciencias Médicas y actualmente doctorante en Ciencias Médicas; mismas que han sido revisoras y asesoras de tesis de postgrado de especialidad y subespecialidad.

***Recursos materiales:***

Análisis clínicos UMAE HP CMNO,

Aparato Luminex® de quimioluminiscencia del Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente y reactivo para TNF- $\alpha$ .

Paquete de 500 hojas y material de oficina: clips, engrapadora, grapas, folders, lápiz, plumas. Computadora personal. Hoja de recolección de datos.

Software para procesamiento de los datos (Hoja de cálculo Microsoft Excel versión 2016, y paquete estadístico SPSS v.22).

***Recursos financieros:***

Sub-proyecto que parte de la beca R-2015-1302-1 FIS (Fondo de investigación en salud) de la asesora metodológica.

## ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos de la hoja de recolección se vaciaron en el programa de SPSS 21 para realizar una base y se analizaron con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a la distribución de los datos.

**Variables Cuantitativas:** Normal: Medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). No simétrica: medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (mínimo, máximo, rango).

**Variables Cuantitativas:** Frecuencias y porcentajes.

Estadística inferencial con correlación de Pearson para las variables cuantitativas.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizó, número de autorización R-2017-1302-96.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo. No requiere carta de consentimiento informado ya que será una revisión de expedientes electrónicos y en físico de los pacientes. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

## RESULTADOS

### Datos clínicos y antropométricos

Se incluyeron 79 pacientes de 6 a 15 años de edad de la Clínica de Obesidad de consulta externa de Endocrinología del Hospital de Pediatría del IMSS del Centro Médico de Occidente en Guadalajara, Jalisco en el período de abril a julio de 2016.

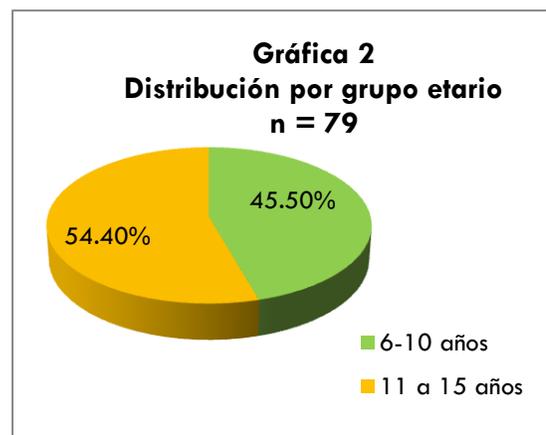
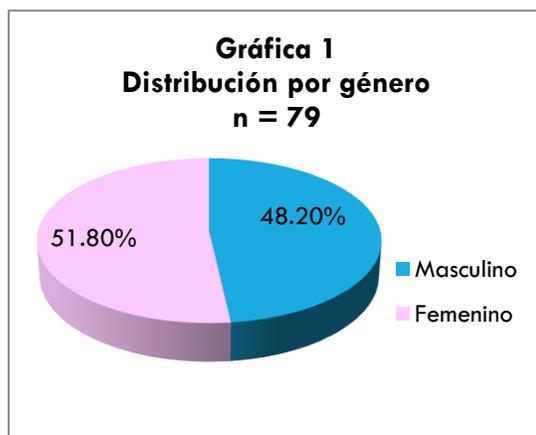
Del total de la muestra estudiada, el 51.8% (n=41) fueron de género femenino, el 48.2% (n=38), de sexo masculino. En la distribución etaria se dividen en grupos a partir de los 6 a los 10 años (45.5% n=36) y de 11 a 15 años (54.4% n=43), con una media de edad en años de 11.3 (2.5 DE).

Todos los pacientes de la muestra como criterio de inclusión se encontraban con sobrepeso u obesidad; encontrando la media de peso en 65.4 (21.5 DE), talla en 1.48 m (0.14 DE), IMC de 28.8 Kg/m<sup>2</sup> (5.31 DE), la puntuación Z para IMC/edad y género en 2.86 (0.76 DE), circunferencia de cintura (CC) en 96.3 cm (15.2 DE), índice de cintura cadera (ICC) en 0.92 cm (0.07 DE), índice de cintura estatura en 0.6 cm (0.06). Se cuantificó presión arterial sistólica, con una media en 102.4 mmHg (11.9 DE), y presión arterial diastólica en 62.1mmHg (10.2 DE).

Tabla 1.- Datos clínicos y antropométricos de pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad

<b>Total</b>	
<b>N= 79</b>	
<b>Edad (años) Media/DE</b>	11.3 (2.5)
<b>Género (n y %)</b>	
Femenino	41 (51.8)
Masculino	38 (48.2)
<b>Grupo etario (n %)</b>	
6-10 años	36 (45.5)
11-15 año	43(54.4)
	<b>Media /DE</b>
<b>Peso (Kg)</b>	65.4(21.5)
<b>Talla (m)</b>	1.48 (0.14)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.8 (5.31)
<b>IMC/ E PZ</b>	2.86 (0.76)
<b>CC (cm)</b>	96.3 (15.2)
<b>ICE( cm)</b>	0.60 (0.06)
<b>ICC (cm)</b>	0.92(0.07)
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	102.4(11.9)
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	62.1(10.2)

IMC: Índice de masa corporal, IMC/E: Índice de masa corporal para la edad, CC: circunferencia de cintura, ICC: índice cintura cadera, ICE: índice cintura estatura.





## Datos bioquímicos

Se analizó el perfil metabólico de los 79 pacientes incluidos, encontrando las siguientes medias y desviaciones estándar: triglicéridos 142.8 mg/dl (79.2), colesterol total 146.2 mg/dl (33.6), HDL 39.2 mg/dl (11.0), LDL 80.9 mg/dl (25.2), glucosa sérica en ayunas 86.8 mg/dl (9.02), ácido úrico sérico 5.32 mg/dl (1.50), insulina sérica en ayunas 43.8  $\mu$ U/mL (28.8), índice de HOMA 8.09  $\mu$ U/mL/mg/dL (6.90), urea sérica 23.3 mg/dl (12.1), creatinina sérica 0.51 mg/dl (0.09), TGO 33.2 UI/L (14), TGP 43.8 UI/L (26.4), PCR 3.21 mg/dL (1.20), índice de Schwartz 121.8 ml/min\* 1.73 m<sup>2</sup> (92-158), índice albúmina-creatinina urinaria 12.2 mg/g (2.2- 89.4), IL-6 sérica 0.59 pg/dl (0- 8.07), TNF- $\alpha$  sérica 49.7 pg/ml (24.4), MCP-1 sérica 82.8 pg/dl (10.3-9134).

**Tabla 2.- Datos bioquímicos de pacientes pediátricos de la Clínica de obesidad**

	<b>Total N= 79 Media/ DE</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	142.8 (79.2)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	146.2 (33.6)
<b>HDL (mg/dL)</b>	39.2 (11.0)
<b>LDL (mg/dL)</b>	80.9(25.2)
<b>Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)</b>	86.8 (9.02)
<b>Ácido úrico sérico(mg/dL)</b>	5.32 (1.50)
<b>Insulina sérica en ayunas(<math>\mu</math>U/mL)</b>	43.8 (28.8)
<b>Índice de HOMA (<math>\mu</math>U/mL/mg/dL)</b>	8.09 (6.90)
<b>Urea sérica (mg/dl)</b>	23.3 (12.1)
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	0.51 (0.09)
<b>TGO (UI/L)</b>	33.2 (14)
<b>TGP (UI/L)</b>	43.8 (26.4)
<b>PCR (mg/dL)</b>	3.21(1.20)
<b>Índice de Schwartz (ml/min* 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	121.8 ( 92-158)*
<b>Índice albúmina-creatinina urinaria mg/g)</b>	12.2 (2.2- 89.4)*
<b>IL-6 sérica</b>	0.59 (0- 8.07)*
<b>TNF-<math>\alpha</math> sérica</b>	49.7(24.4)
<b>MCP-1 sérica</b>	82.8 (10.3-9134)*

**HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, HOMA: Homeostasis model**

assessment, TGO (AST): Aspartato aminotransferasa, TGP (ALT): alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, IL-6: Interleucina 6. TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa, MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1.

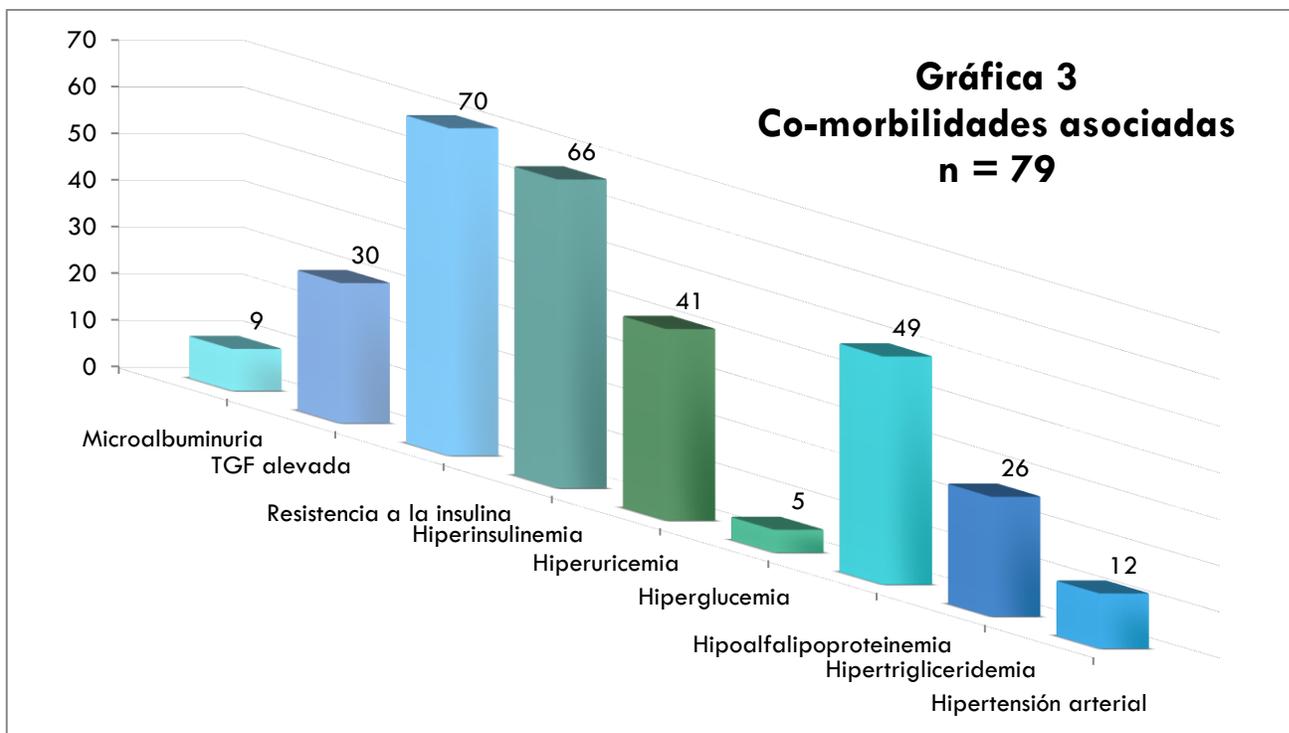
### Co morbilidades asociadas

Se estudiaron las comorbilidades más comunes en pacientes con obesidad, encentrando la presencia de hipertensión arterial en el 15.1% de los pacientes (n=12), hipertrigliceridemia en el 32.9% (n=26), hipoalfalipoproteinemia en 62% (n=49), hiperglucemia en 6.32% (n=5), hiperuricemia 51.8% (n=41); hiperinsulinemia en el 83.5% (n=66), resistencia a la insulina con HOMA IR elevado en el 88.6% (n=70); y en lo referente a función renal, resalta la presencia de tasa de filtrado glomerular alta (hiperfiltración) en el 37.9% (n=30) y microalbuminuria en 11.3% (n=9).

**Tabla 3.- Co-morbilidades asociadas en pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad**

	Total de pacientes n= 79
<b>Hipertensión, n y %</b>	12 (15.1)
<b>Hipertrigliceridemia, n y %</b>	26 (32.9)
<b>Hipoalfalipoproteinemia, n y %</b>	49 (62)
<b>Hiperglucemia, n y %</b>	5 (6.32)
<b>Hiperuricemia, n y %</b>	41(51.8)
<b>Hiperinsulinemia, n y %</b>	66 (83.5)
<b>Resistencia a insulina (HOMA), n y %</b>	70 (88.6)
<b>TGF elevada, n y %</b>	30 ( <b>37.9</b> )
<b>Microalbuminuria, n y %</b>	9 ( <b>11.3</b> )

HOMA: Homeostasis model assessment,  
TGF: Tasa de filtración glomerular.



### Correlaciones significativas

Se calcularon coeficientes de correlación por r de Pearson entre los niveles de TNF- $\alpha$  y distintas variables, encontrándose significancia estadística ( $p < 0.05$ ) con niveles de presión arterial diastólica elevada ( $r = 0.23$ ), niveles de interleucina-6 elevados ( $r = 0.543$ ) y niveles de tiroxina libre bajos ( $r = 0.286$ ).

**Tabla 4.- Correlaciones significativas de TNF- $\alpha$  con parámetros clínico-bioquímicos de pacientes pediátricos de la Clínica de obesidad**

	Parámetros bioquímicos	r (Pearson)	P
TNF- $\alpha$	PAD	0.233	0.039
TNF- $\alpha$	IL-6	0.543	<0.0001
TNF- $\alpha$	T4 L	0.286	0.015

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa, PAD: Presión arterial diastólica elevada, IL-6: Interleucina 6 elevada, T4L: Tiroxina sérica libre baja.

## **Frecuencia de morbilidades asociadas con alteraciones en pruebas de función renal**

Se analizó la frecuencia de morbilidades en pacientes con pruebas de función renal alteradas, tomando en cuenta los pacientes en hiperfiltración renal (TFG alta) n=30 y los pacientes con microalbuminuria n=9.

Encontrando una prevalencia mayor de hiperfiltración en el género femenino con 53.3% (n=16), y en el caso de la microalbuminuria una prevalencia mayor en el género masculino con 77.7% (n=7).

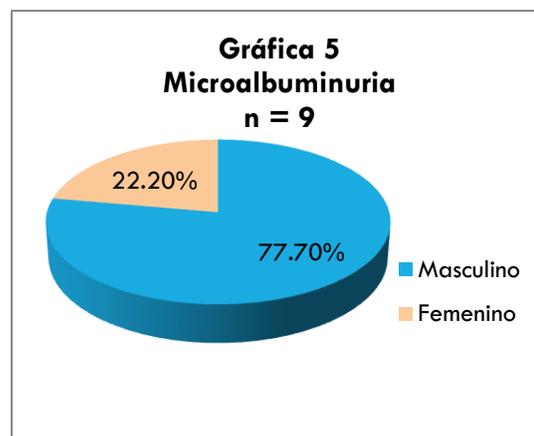
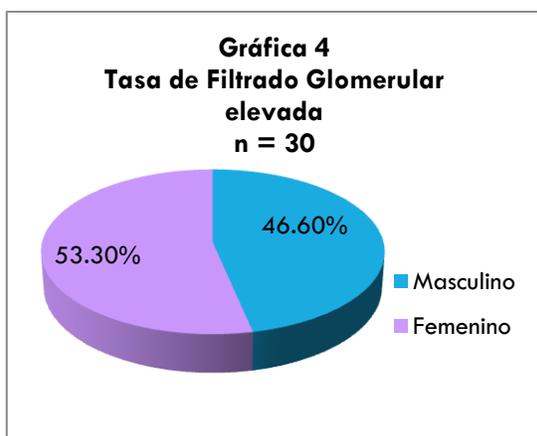
Al realizar la distribución por morbilidades, los pacientes con tasa de filtrado glomerular alta presentaron resistencia a la insulina en el 93.3% (n=28), hipoalfalipoproteinemia en 76.6% (n=23), PCR elevada 66.6% (n=20), hipertrigliceridemia 30% (n=9), hiperlipoproteinemia (LDL elevado) en 26.6% (n=8), hipertensión arterial sistólica en el 13.3% (n=4), hiperuricemia 10% (n=3), hiperglucemia 6.6% (n=2), microalbuminuria 10% (n=3).

En cuanto a los pacientes con microalbuminuria presentaron resistencia a la insulina en el 88.8% (n=8), hipoalfalipoproteinemia en 55.5% (n=5), PCR elevada 44.4% (n=4), hipertrigliceridemia 33.3% (n=3), hiperlipoproteinemia (LDL elevado) en ninguno, hipertensión arterial sistólica en el 11% (n=1), hiperuricemia, ningún paciente con hiperglucemia 6.6% (n=2), tasa de filtrado glomerular elevada 66.6% (n=6).

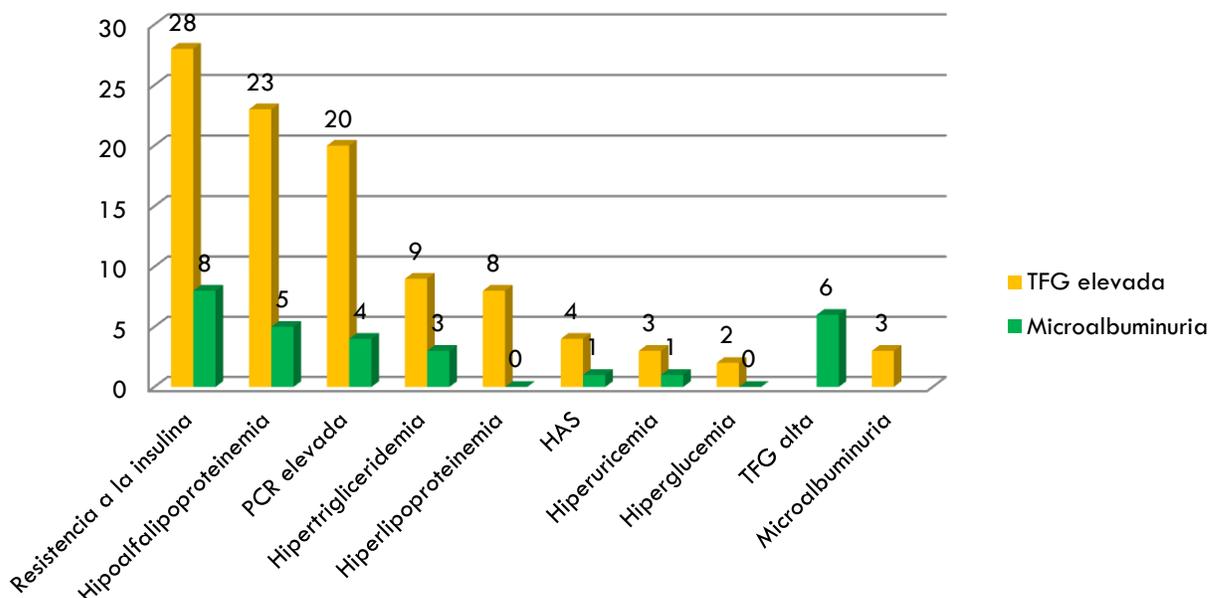
**Tabla 5.- Frecuencia de morbilidades asociadas en pacientes pediátricos con alteraciones en pruebas de función renal de la Clínica de obesidad**

Morbilidades asociadas	TFG alta N= 30	Micro- albuminuria N= 9
<b>Género, n (%)</b>		
Mujeres	16 (53.3)	2 (22.2)
Hombres	14 (46.6)	7 (77.7)
<b>Resistencia a insulina, n (%)</b>	28 (93.3)	8 (88.8)
<b>Hipoalfalipoproteinemia, n (%) (HDL-bajo)</b>	23 (76.6)	5 (55.5)
<b>PCR elevada, n (%)</b>	20(66.6)	4(44.4)
<b>Hipertrigliceridemia, n (%)</b>	9(30)	3(33.3)
<b>Hiperlipoproteinemia, n (%) ( LDL elevado)</b>	8 (26.6)	0
<b>HAS, n (%)</b>	4 (13.3)	1(11.1)
<b>Hiperuricemia, n (%)</b>	3 (10)	1(11.1)
<b>Hiperglucemia, n (%)</b>	2 (6.6)	0
<b>TFG alta, n(%)</b>	N/A	<b>6 (66.6)</b>
<b>Microalbuminuria, n (%)</b>	<b>3 (10)</b>	N/A

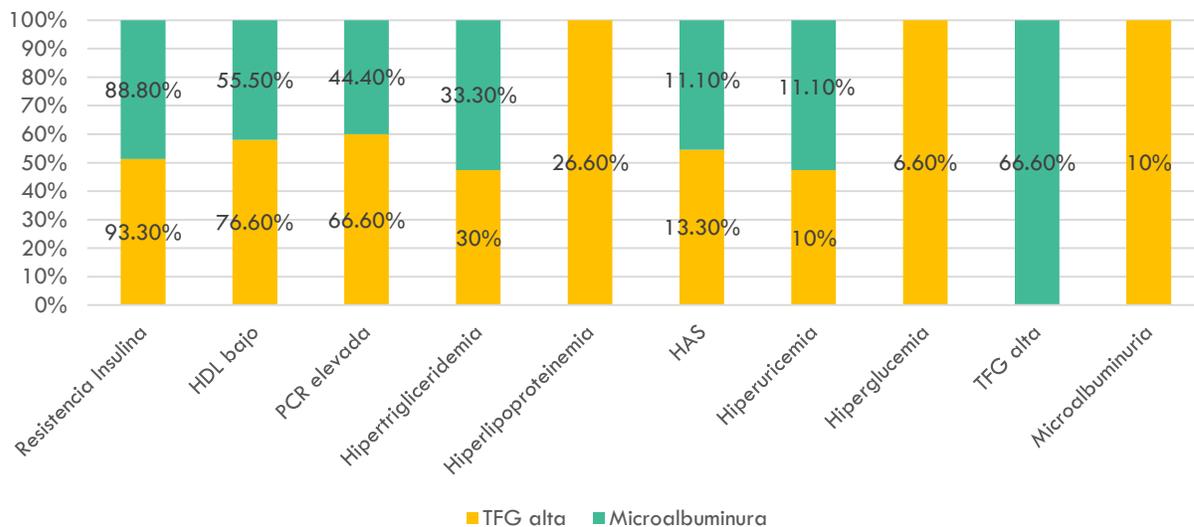
TGF: Tasa de filtración glomerular. HDL: Lipoproteína de alta densidad, PCR: Proteína C reactiva. LDL: Lipoproteína de baja densidad, TGF: Tasa de filtrado glomerular.



### Gráfica 6 Frecuencia de Morbilidades y Función renal



### Gráfica 7 Porcentaje de Morbilidades y Función Renal



## DISCUSIÓN

La obesidad en México y en el mundo ha alcanzado niveles alarmantes, llegando a convertirse en una verdadera pandemia, con sus consecuentes comorbilidades. La encuesta nacional de salud y nutrición reporta una tasa del 34.4% de niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad en nuestro país (2).

Recordando que el tejido adiposo es un órgano endocrino productor de adipocinas, citocinas y hormonas, las cuales desempeñan un papel importante en la presencia de resistencia a la insulina y disfunción endotelial, entre ellas está el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como proteína proinflamatoria por excelencia (3), mismo que encontramos elevado en todos los pacientes de la muestra, con niveles muy por arriba de la media esperada según estudios previos como el realizado en población mexicana sana por Gurrola y colaboradores en 2009, con punto de corte en 1.36 pg/ml (14); encontrando nosotros una media de 49.7 pg/ml, con una desviación estándar de 24.4 p/ml.

Cohen y colaboradores en 1974 reportan ya la presencia de alteraciones en la función renal e histológicas en pacientes con obesidad desde los 3 años de edad (16). Sanad y colaboradores en 2011, evalúa la microalbuminuria en pacientes obesos como marcador de alteración renal temprana y otras comorbilidades. Al comparar nuestro estudio con el de Sanad encontramos una prevalencia similar de hipertensión arterial del 16% vs 15.1% en nuestra población; microalbuminuria 14.7% vs 11.3% de nuestra muestra, hipertrigliceridemia 30% vs 32.9%, sin embargo, la presencia de hipoalfalipoproteinemia es significativamente mayor en nuestra población con un 62% vs 20.7% de Sanad, así como la presencia de resistencia a la insulina con HOMA elevado en el 88.6% de nuestros pacientes vs el 32% del estudio previo. Además, nosotros encontramos que hasta un 37.9% de los pacientes se encontraban ya en hiperfiltración, considerándose también como un marcador de daño renal temprano.

La distribución por género de obesidad fue estadísticamente similar, con una prevalencia mayor en población femenina de 51.8%. En lo referente a los grupos etarios, se entró mayor prevalencia de obesidad en adolescentes de hasta el 54.4% en comparación con población escolar del 45.5%.

No se encontró una correlación significativa al parrear niveles de TNF- $\alpha$  con microalbuminuria o hiperfiltración glomerular. Al aplicar la r de Pearson cabe resaltar la correlación con hipertensión arterial diastólica alta ( $r=0.33$ ) con  $p=0.039$ , con niveles bajos de tiroxina libre ( $r=0.286$ )  $p=0.015$ ; y con niveles de interleucina 6 ( $r= 0.543$ )  $p=<0.0001$ . Esto pudiéndose explicar dada la marcada relación de ambas citocinas proinflamatorias, y sus acciones directas sobre el endotelio vascular; la correlación con niveles de tiroxina libre bajos se consideró un hallazgo que requeriría estudio en investigaciones posteriores.

No encontramos al momento del estudio que ningún paciente presentara disminución de la tasa de filtrado glomerular, sin embargo como se mencionó, hasta el 37.9% se encontraba en rangos de hiperfiltración y un 11.3% con microalbuminuria. Encontramos mayor prevalencia de hiperfiltración en género femenino de 53.3%. En el caso de microalbuminuria, el 77.7% fueron del género masculino. Reportamos además una frecuencia mayor de resistencia a la insulina, hipoalfalipoproteinemia, PCR elevada, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipertensión arterial e hiperglucemia en pacientes con hiperfiltración glomerular. Cabe resaltar que el 66% de los pacientes con microalbuminuria presentan al momento del escrutinio hiperfiltración glomerular, y que sólo el 10% de los pacientes con hiperfiltración glomerular presentan microalbuminuria, lo que nos sugiere que a la hiperfiltración como otro marcador temprano de daño renal en pacientes con obesidad, esto con o sin elevación de TNF- $\alpha$ .

## CONCLUSIONES

1. No se encontró una correlación significativa entre los niveles séricos de TNF- $\alpha$  y microalbuminuria en la muestra estudiada.
2. Todos los pacientes de la muestra presentaron niveles séricos de TNF- $\alpha$  superiores al punto de corte.
3. Las comorbilidades más frecuentes en la población estudiada fueron resistencia a la insulina 88.6%, hiperinsulinemia 83.5%, hiperuricemia 51.8%, hipertrigliceridemia 32.9% e hipertensión arterial sistémica 15.1%
4. Hasta el 37.9% de los pacientes presentaron hiperfiltración glomerular y microalbuminuria en el 11.3%.
5. De los pacientes con microalbuminuria, el 66.6% presentaban además hiperfiltración glomerular, que fue junto con la resistencia a la insulina (88%) las comorbilidades más frecuentes en este grupo.
6. Nuestro estudio se equipara con otros estudios internacionales, sin embargo resaltamos que en nuestra población mexicana encontramos mayor tasa de resistencia a la insulina (88.6%) y de hipoalfalipoproteinemia (62%).
7. Así también encontramos algún grado de afectación renal hasta en el 49% de los pacientes estudiados, encontrándonos por arriba de la media (25%) en la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kaufer HM, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hops Infant Mex* 2008; 68: 502-518.
- 2.- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- 3.- Smitka K, Maresova D. Adipose tissue as an endocrine organ: An Update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Medical Report*. 2015; 116 (2): 87–111.
- 4.- Valenzuela A. Obesidad e inflamación. En: *Obesidad y sus comorbilidades*. Maval Impresores, Santiago, Chile, 2008.
- 5.- Madonna R, De Caterina R. Aterogenesis y diabetes, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 309-13.
- 6.- Schmidt F. et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLOS ONE*. 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0121971
- 7.- Chang C-J, et al. Evidence in obese children: contribution of hyperlipidemia, obesity-inflammation, and insulin sensitivity. *PLOS ONE*. 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0125935
- 8.- De Kloet A, et al. The effect of TNF $\alpha$  on food intake and central insulin sensivity in rats. *Physiology & Behavior*. 2011; 103: 17–20.
- 9.- Ramírez Alvarado M y Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp*. 2012; 27:1751-1757.
- 10.- Stringer S. et al. The natural history of, and risk for, progressive Chronica Kidney Disease (CKD): the Renal Impariment in Secundaru care (RIISC) study; rationale an protocol. *BMC Nephrology*. 2013; 14: 95.

- 11.- DAchiardi R. y cols. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Rev fac med. 2011; 19(2): 226-231.
- 12.- Qi Cao, David C. H. Harris, Y. Wang . Macrophages in Kidney Injury, Inflammation, and Fibrosis, Physiology. 2015: 30: 183-194.
- 13.- Sanad, M. Gharib, A. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. Pediatr Nephrol 2011; 26: 2193-2199.
- 14.- Gurrola C. cols. Establishment of a cut-point value of serum TNF- $\alpha$  levels in the metabolic syndrome. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2009; 23: 51-56.
- 15.- Deshmukh-Taskar P, Et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Eur J Clin Nutr. 2006; 60 (1): 48-57.
- 16.- Savino A. Obesity-Related Renal Injury in Childhood. Horm Res Paediatr 2010; 73: 303–311.
- 17.- Tillus, K. Is there an obesity-related epidemic of CKD starting already in childhood? Nephrol Dial Transplant. 2013; 28 (4): iv114–iv116.
- 18.- Agarwal N, Et al. Correlation of tumor necrosis factor- $\alpha$  an interleukin-6 with anthropometric indices of obesity and parameters of insulin resistance in healthy north Indian population. JIACM 2011; 12(3): 196-204.
- 19.- Medeiros M, Muñoz-Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Bol Med Hosp Infant Mex 2011;68(4):259-261
- 20.- Ortega-Cortes, et al. Models Predictive of Metabolic Syndrome Components in Obese Pediatric Patients. Archives of Medical Research, 47(1). 2015: 40– 48.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

No. Registro: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

#### 1.- Ficha de identificación del paciente

Nombre:	Edad: años meses
NSS:	Sexo: (M) (F) F. Nac / /
Procedencia:	Teléfono: () --

#### 2.- Antecedentes heredofamiliares:

MADRE:	Edad: años	Esc /Emp	(OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC) Tabaquismo ( ) Alcoholismo ( )
PADRE:	Edad: años	Esc /Emp	(OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC) Tabaquismo ( ) Alcoholismo ( )
HERMANOS:	Edades:		(OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC)
ABUELOS:	MAT: (OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC)		PAT: (OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC)
OTROS:	(OB) (DM) (HAS) (DLP) (ECV) (SICA) (IRC)		

#### 3.- Antecedentes personales no patológicos:

EMBARAZO:	DMG ( )	HAS ( )	
Peso al nacer:	gr	Edad gestacional:	SDG
Seno materno:	meses	Ablactación:	meses AF:

#### 3.-Antecedentes personales patológicos:

Tiempo de evolución obesidad:	años
-------------------------------	------

Plan de alimentación: Si ( ) No ( )	Kcal	Metformina: si ( ) No ( )	Tiempo de uso:
Tabaquismo ( Si ) ( No )	Diabetes mellitus: ( Si ) ( No )	Hipertensión arterial: ( Si ) ( No )	
Comorbilidades:			
Otros medicamentos:			

#### 4.- Antropometría y exploración física:

Peso: kg	Talla: mts	IMC: kg/m <sup>2</sup>	IMC/E: %	Porcentila:	Puntaje Z:
Cintura: cm	Cadera: cm	Abdomen: cm	ICC:	ICE:	
Acantosis nigricans No )	( Si ) ( No )	Grado:	(I) (IV)	(II)	(III)
PAS: mmHg	PAD: mmHg				

#### 5.-Exámenes de laboratorio y gabinete:

FOLIOS:

Glucosa: mg/dl	Insulina:	HOMA IR:
Colesterol total: mg/dl	HDL:	LDL:
Triglicéridos: mg/dl	Ácido úrico:	VLDL:
TGO	TGP	GGT
PCR:	TNF-α:	
CREATININA: mg/dl	Schwartz: ml/min	MAB/CR: